



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

2020
Cilt/Volume 58
Sayı/Issue 1
Ocak/January

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 Açkcalın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: magiacakalin@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

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

Serhat Karadağ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: serhatkaradag@gmail.com
ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9535-5063

Birgül Baştan Tüzün

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: birgulbastan@gmail.com
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8285-4901

Süleyman Ahabab

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: drsahbab@gmail.com
ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9239-9132

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 ön 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

Duygu Yıldırım
Gamze Aksoy
Hatice Sever
Melike Eren
Saliha Tuğçe Evin

Proje Asistanı/Project Assistant
Pınar Akpınar

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: Üniform 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: Şubat 2020/February 2020

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

Istanbul 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

Mehmet Fatih Akbulut

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji 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

Adem Altunkol

Adana Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, Adana, 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

Belgin Petek Balcı

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

Oğuz Baran

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

Saime Gül Barut

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

Murat Binbaş

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 Cımsıt

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

Adrian Covic

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

Evrım Çakır

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

Selahattin Çalışkan

Silivri Medical Park Hastanesi, Üroloji 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

Sefer Günaydin

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

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board



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

Rümeysa Kazancıoğlu

Bezmi Alem 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

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. Sadi 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

Özcan Nazlıcan

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

Nahide Onsun

Bezmi Alem 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

Feysa Önder

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

Selçuk Özdoğan

T.C. Sağlık Bakanlığı, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ejder Özenç

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

Orkunt Özkaplan

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji 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

Bezmi Alem 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 Pehlivanoglu

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 Tanıverdi

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

İrem Tiftikçioğlu

Başkent Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Zafer Türkoğlu

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

Erdem Tüzün

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Araştırma Enstitüsü, Sinir Bilim Anabilim Dalı, 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 Yeniğün

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 başlığına ücretli veya makale işlem ücreti uygulanmamaktadır.

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 maskeleyerek, 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 almalıdır. 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.

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 içerir.

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

3) Metin (Özetin 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 içerir. Çalışmanın sonuçları giriş bölümünde tartışılmamalıdır.

Yöntem bölümü çalışmanın tekrar edilebilmesi için yeterli ayrıntılar içerir. Kullanılan istatistik yöntemler açık olarak belirtilmelidir.
Bulgular bölümü de çalışmanın tekrar edilebilmesine yetecek ayrıntıları içerir.
Tartışma bölümünde, elde edilen bulguların doğru ve ayrıntılı bir yorumu verilmelidir. Bu bölümde kullanılacak literatürün, yazarların bulguları 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: 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: s URL:<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 Adivar 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

- 1 Nephilisin ve Anjiyotensin Blokajı, Dekametazonla İndüklenen Hipertansif Ratların Kardiyovasküler Hedef Dokularındaki Oksidatif Stresi Hafifletmektedir**
Duygun Altıntaş Aykan, Muhammed Seyithanoğlu, Nadire Eser, Burak Tanrıverdi, Yaman Selma; Kahramanmaraş, Türkiye
 - 9 İnme Farkındalığının Sağlık Personelleri ile Hasta Yakınları Arasında Karşılaştırılması**
R. Gökçen Gözübatık Çelik, Ayşe Yılmaz, Funda Küçükali Çarkı, Serap Altın, Eda Çoban, Songül Şenadım, Ayhan Köksal, Dilek Ataklı, Aysun Soysal; İstanbul, Türkiye
 - 15 Beslenme Yolundaki Yabancı Cisimler: Klinik Deneyimimizin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi**
Mustafa Zanyar Akkuzu, Orhan Sezgin, Serkan Yaraş, Osman Özdoğan, Enver Üçbilek, Fehmi Ateş, Engin Altıntaş; Mersin, Türkiye
 - 21 Haseki Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'ndeki Akut Septik Artrit Epidemiyolojisi, Tanı ve Tedavi Yönetimi**
Cem Yıldırım, Duran Can Muslu, Osman Görkem Muratoğlu, Samed Ordu, Özlem Altıntaş Aydın, Erhan Bayram; İstanbul, Düzce, Batman, Türkiye
 - 27 Böbrek Naklinde Sitomegalovirüs Enfeksiyonu için Düşük Doz Valgansiklovir Profilaksisinin Etkinliği**
Ümit Özçelik, Nadir Alpay, Eryiğit Eren, Bora Uslu, Ahmet Cem Yardımcı; İstanbul, Türkiye
 - 33 Altmış Beş Yaş ve Üzeri Kişilerde Kırılgnalık ile İlaç Kullanımı ve Polifarmasi Arasındaki İlişki**
Mehmet Arslan, Elif Keskin Arslan, Esra Meltem Koç, Melih Kaan Sözmén, Yusuf Cem Kaplan; İzmir, Türkiye
 - 42 Prostat Kanseriinde İskemi-modifiye Albümin'in Tanısal Değeri**
Rahmi Aslan, Recep Eryılmaz, Mehmet Sevim, Murat Demir, Kerem Taken; Van, Türkiye
 - 48 Romatoid Artritli Hastalarda Biyolojik Ritmin Biyolojik Ritim Değerlendirme Ölçeği (BRIAN) ile Değerlendirilmesi**
Betül Sargın, Gülcan Güreer; Aydın, Türkiye
 - 52 Kronik Otitis Mediada Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesinde Hematolojik Parametreler Yararlı mıdır?**
Fazilet Altın, Yalçın Alimoğlu; İstanbul, Türkiye
 - 57 15-25 mm Arası Renal Üst ve Orta Kaliks Taşlarının Şok Dalga Litotripsi ile Tedavisinde JJ Stent Tatbikinin Başarı Üzerine Olan Etkisi**
Akif Erbin, Alper Kafkaslı, Özgür Yazıcı, Alkan Çubuk, Sedat Çakmak, Yaşar Pazır, Ömer Sarılar, Mehmet Fatih Akbulut; İstanbul, Türkiye
 - 61 Şüpheli Akut Apendisit Olgularında RIPASA Skortlama Sistemini Kullanabilir miyiz?**
Erkan Somuncu; İstanbul, Türkiye
 - 65 Postmenopozal Kadınlarda Yetersiz Endometrial Biyopsi Sonucu ile İlişkili Faktörler**
Seda Ateş, Ayşe Filiz Gökmen Karasu, Halime Çalı, Zeynep Soyman, Ömer Uysal; İstanbul, Türkiye
 - 72 Enflamatuvar Barsak Hastalıkları olan Hastalarda Kronotip ve Uyku Kalitesi**
Elmas Biberici Keskin, Çiğdem Dilek Şahbaz; İstanbul, Türkiye
 - 78 Fiberoptik Bronkoskopiyle Açılan Perkütan Dilatasyonel Trakeostomi ile Standart Perkütan Dilatasyonel Trakeostominin Karşılaştırılması: Prospektif, Randomize Çalışma**
Şermin Eminoğlu, Şeyda Efsun Özgünay; Bursa, Türkiye
 - 84 Radikal Prostatektomi Sonrası Biyokimyasal Rekürrens Tahmininde De Ritis Oranının Rolü**
Kaan Karamık, Yasin Aktaş, Ali Yıldız, İbrahim Erol, Ekrem İslamoğlu, Mutlu Ateş, Taha Ölçücü, Kayhan Yılmaz, Murat Savaş; Antalya, Muş, Kastamonu, Türkiye
 - 94 Jinekolojik Operasyonlar Sonrası Görülen Ürolojik Komplikasyonlar ve Yönetimi**
Bahar Yüksel, Murat Ekmez, Pınar Yalçın Bahat, Hazal Atay, Cem Dane, Ömer Sarılar, Faruk Özgör; İstanbul, Türkiye
 - 99 Bell's Palsi Gelişimi ve Prognozunda Mikrovasküler Fonksiyonun Rolü Var mıdır?**
Arzu Karaman Koç, Hasan Emre Koçak, Bilgen Çakıl Erdoğan, Hüseyin Avni Ulusoy, Mehmet Yiğitbay, Harun Acıpayam, Kamil Hakan Kaya; İstanbul, Türkiye
 - 105 Alt Konkaya Radyofrekans Uygulamasının Allerjik Rinit Olan ve Olmayan Hastalarda Etkinliğinin Karşılaştırılması**
İmran Aydoğdu, Ali Alper Bayram; İstanbul, Türkiye
 - 110 Erişkin Kadınlarda Tiroit Disfonksiyonu ve Menstrüel Migren Arasındaki İlişkinin İncelenmesi**
Vasfiye Burcu Albay, Mesude Tütüncü; İstanbul, Türkiye
- #### Olgu Sunumu
- 115 Geç Rezorbe Olan Pnömoninin Nadir Bir Nedeni: Lipoid Pnömoni**
Bilge Yılmaz Kara, Songül Özyurt, Yavuz Metin, Dilek Karadoğan, Ünal Şahin; Rize, Türkiye

The Medical Bulletin of Haseki

Haseki Tıp Bülteni



Contents

Original Articles

- 1 Blockade of the Nephilysin and Angiotensin Ameliorates Oxidative Stress in the Cardiovascular Target Tissues of Dexamethasone-induced Hypertensive Rats**
Duygun Altıntaş Aykan, Muhammed Seyithanoğlu, Nadire Eser, Burak Tanrıverdi, Selma Yaman; Kahramanmaraş, Turkey
 - 9 Comparison of Stroke Awareness Between Patient Relatives and Healthcare Professionals**
R. Gökçen Gözübatık Çelik, Ayşe Yılmaz, Funda Küçükali Çarkı, Serap Altın, Eda Çoban, Songül Şenadım, Ayhan Köksal, Dilek Ataklı, Aysun Soysal; İstanbul, Turkey
 - 15 Foreign Bodies on the Path of Nutrition: Retrospective Evaluation of Our Clinical Experience**
Mustafa Zanyar Akkuzu, Orhan Sezgin, Serkan Yaraş, Osman Özdoğan, Enver Üçbilek, Fehmi Ateş, Engin Altıntaş; Mersin, Turkey
 - 21 Epidemiology, Diagnosis and Treatment of Acute Septic Arthritis in Haseki Orthopedics and Traumatology Clinic**
Cem Yıldırım, Duran Can Muslu, Osman Görkem Muratoğlu, Samed Ordu, Özlem Altuntaş Aydın, Erhan Bayram; İstanbul, Düzce, Batman, Turkey
 - 27 Efficacy of Low Dose Valganciclovir Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplantation**
Ümit Özçelik, Nadir Alpay, Eryiğit Eren, Bora Uslu, Ahmet Cem Yardımcı; İstanbul, Turkey
 - 33 Relationship Between Frailty and Medicine Use and Polypharmacy in People Over Sixty-five Years of Age**
Mehmet Arslan, Elif Keskin Arslan, Esra Meltem Koç, Melih Kaan Sözmén, Yusuf Cem Kaplan; İzmir, Turkey
 - 42 The Diagnostic Value of Ischemia-modified Albumin in Prostate Cancer**
Rahmi Aslan, Recep Eryılmaz, Mehmet Sevim, Murat Demir, Kerem Taken; Van, Turkey
 - 48 Evaluation of Biological-rhythm Using the Biological Rhythm Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN) in Rheumatoid Arthritis**
Betül Sargın, Gülcan Güreer; Aydın, Turkey
 - 52 Are Hematological Parameters Useful in Assessing Disease Activity in Chronic Otitis Media?**
Fazilet Altın, Yalçın Alimoğlu; İstanbul, Turkey
 - 57 Effect of Double-J Stent Placement on Shock Wave Lithotripsy Success in the Treatment of 15-25 mm Renal Upper and Middle Calyceal Stones**
Akif Erbin, Alper Kafkaslı, Özgür Yazıcı, Alkan Çubuk, Sedat Çakmak, Yaşar Pazır, Ömer Sarılar, Mehmet Fatih Akbulut; İstanbul, Turkey
 - 61 Can We Use the RIPASA Scoring System in Cases of Suspicious Acute Appendicitis?**
Erkan Somuncu; İstanbul, Turkey
 - 65 Factors Associated with Insufficient Endometrial Sampling in Postmenopausal Women**
Seda Ateş, Ayşe Filiz Gökmen Karasu, Halime Çalı, Zeynep Soyman, Ömer Uysal; İstanbul, Turkey
 - 72 Chronotype and Sleep Quality in Patients with Inflammatory Bowel Disease**
Elmas Biberici Keskin, Çiğdem Dilek Şahbaz; İstanbul, Turkey
 - 78 Comparison of Percutaneous Dilatational Tracheostomy via Fiberoptic Bronchoscopy with Standard Percutaneous Dilatational Tracheostomy: A Prospective Randomized Trial**
Şermin Eminoğlu, Şeyda Efsun Özgünay; Bursa, Turkey
 - 84 Predictive Role of De Ritis Ratio in Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy**
Kaan Karamık, Yasin Aktaş, Ali Yıldız, İbrahim Erol, Ekrem İslamoğlu, Muflu Ateş, Taha Ölçücü, Kayhan Yılmaz, Murat Savaş; Antalya, Muş, Kastamonu, Turkey
 - 94 Urological Complications and Management After Gynecological Operations**
Bahar Yüksel, Murat Ekmez, Pinar Yalçın Bahat, Hazal Atay, Cem Dane, Ömer Sarılar, Faruk Özgör; İstanbul, Turkey
 - 99 Does Microvascular Function Play a Role in the Etiology of Bell's Palsy?**
Arzu Karaman Koç, Hasan Emre Koçak, Bilgen Çakıl Erdoğan, Hüseyin Avni Ulusoy, Mehmet Yiğitbay, Harun Acıpayam, Kamil Hakan Kaya; İstanbul, Turkey
 - 105 Comparison of the Effects of Concha Radiofrequency Ablation Between Patients with and Without Allergic Rhinitis**
İmran Aydoğdu, Ali Alper Bayram; İstanbul, Turkey
 - 110 Evaluation of the Relationship Between Thyroid Dysfunction and Menstrual Migraine in Adult Females**
Vasfiye Burcu Albay, Mesude Tütüncü; İstanbul, Turkey
- ### Case Report
- 115 A Rare Case of Non-resolving Pneumonia: Lipoid Pneumonia Running Head: Lipoid Pneumonia**
Bilge Yılmaz Kara, Songül Özyurt, Yavuz Metin, Dilek Karadoğan, Ünal Şahin; Rize, Turkey



Blockade of the Neprilysin and Angiotensin Ameliorates Oxidative Stress in the Cardiovascular Target Tissues of Dexamethasone-induced Hypertensive Rats

Neprilisin ve Anjiyotensin Blokajı, Deksametazonla İndüklenen Hipertansif Ratların Kardiyovasküler Hedef Dokularındaki Oksidatif Stresi Hafifletmektedir

© Duygun Altıntaş Aykan, © Muhammed Seyithanoğlu*, © Nadire Eser, © Burak Tanrıverdi*, © Selma Yaman**

Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Kahramanmaraş, Turkey

*Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Kahramanmaraş, Turkey

**Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Kahramanmaraş, Turkey

Abstract

Aim: The imbalance between production of reactive oxygen species and antioxidant defense determines the degree of oxidative toxicity and severity of subsequent myocardial damage. We aimed to evaluate the anti-oxidative effects of neprilysin and angiotensin inhibition on cardiovascular target tissues in dexamethasone-induced hypertensive rats.

Methods: Thirty-six Wistar rats were divided into six groups. Three groups received 30 µg/kg/day dexamethasone for 14 days to induce arterial hypertension. Mean arterial blood pressures were verified by carotid artery cannulation. Ramipril (10 mg/kg), and sacubitril/valsartan (80 mg/kg) were administered for 18 days to the hypertensive and normotensive groups. Glutathione peroxidase, superoxide dismutase and malondialdehyde levels were evaluated in cardiovascular target tissues.

Results: Serum and cardiac malondialdehyde levels were lower, while cardiac glutathione peroxidase and superoxide dismutase were higher in treatment groups than in control groups. Aortic malondialdehyde in sacubitril/valsartan group was lower; aortic and renal superoxide dismutase in sacubitril/valsartan and ramipril groups were significantly higher than in control group. Serum glutathione peroxidase was higher in hypertensive sacubitril/valsartan group than in hypertensive control group.

Conclusion: We demonstrated that neprilysin and/or angiotensin inhibition had protective properties against oxidative stress exerted by dexamethasone-induced hypertension in cardiovascular target organs, which may be mediated by reversal of natriuretic peptides degradation.

Keywords: Neprilysin, renin-angiotensin system, hypertension, oxidative stress, dexamethasone, rat

Öz

Amaç: Reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi ile antioksidan savunma arasındaki dengesizlik, oksidatif toksite derecesini ve sonraki dönemde miyokart hasarının ciddiyetini belirler. Biz bu çalışmada deksametazonun indüklediği hipertansif ratlarda, neprilisin ve anjiyotensin inhibisyonunun kardiyovasküler hedef dokulardaki anti-oksidatif etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Otuz altı Wistar rat altı gruba ayrıldı. Arteriyel hipertansiyonu indüklemek için üç gruba 14 gün boyunca 30 µg/kg/gün deksametazon uygulandı. Ortalama arter kan basıncı, karotis arter kanülasyonu ile ölçüldü. Hipertansif ve normotansif gruplara ramipril (10 mg/kg) ve sakubitril/valsartan (80 mg/kg) 18 gün boyunca uygulandı. Kardiyovasküler hedef dokularda glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve malondialdehit düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Tedavi gruplarında kontrol grubuna göre serum ve kardiyak malondialdehit düzeyleri düşüken, kardiyak glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz düzeyleri daha yüksek bulundu. Sacubitril/valsartan grubunda aortik malondialdehit düzeyi düşük; sacubitril/valsartan ve ramipril gruplarında aortik ve renal süperoksit dismutaz kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı. Serum glutatyon peroksidaz düzeyi, hipertansif sakubitril/valsartan grubunda hipertansif kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Sonuç: Neprilisin ve/veya anjiyotensin inhibisyonunun, kardiyovasküler hedef organlarda deksametazonla indüklenen hipertansiyondan kaynaklanan oksidatif strese karşı koruyucu özelliklere sahip olduğunu gösterdik. Bu etkinin, natriüretik peptitlerin degradasyonunun tersine çevrilmesiyle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Neprilisin, renin-anjiyotensin sistemi, hipertansiyon, oksidatif stres, deksametazon, rat

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Duygun Altıntaş Aykan, Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Kahramanmaraş, Turkey
Phone: +90 507 427 66 59 E-mail: altintasduygun_dr@yahoo.com ORCID: orcid.org/0000-0001-8224-4006

Received/Geliş Tarihi: 23 July 2019 **Accepted/Kabul Tarihi:** 21 November 2019

©Copyright 2020 by The Medical Bulletin of Istanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2020 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Introduction

Despite significant advances in medical technology, cardiovascular events still remain one of the major causes of death all over the world (1). Therefore, exposure to cardiovascular toxic substances has important roles in cardiovascular mortality (2,3).

Oxygen is known as one of the most critical elements for life, however, if an electron from molecular oxygen is reduced, superoxide with high-reactive unpaired electron or free radical is formed. Superoxide is involved in cytochrome P450, phagocytosis and detoxifying reactions of prostaglandin biosynthesis. Excessive amounts of superoxide may lead to production of other reactive oxygen species (ROS), which may result in subsequent tissue damage (4).

Neprilysin (NEP) and renin angiotensin aldosterone system (RAAS) blockers are commonly used in the management of cardiovascular disorders. Among them, sacubitril/valsartan, a dual angiotensin II receptor blocker (ARB) and NEP inhibitor, was developed to block the activation of the RAAS and to increase the sensitivity to the natriuretic peptides (5). Favorable effects of NEP inhibition have been attributed to reduced degradation of the natriuretic peptides which cause vasodilation by stimulating particulate guanylate cyclase to produce cGMP (6,7).

Sacubitril/valsartan has demonstrated a greater hypotensive activity than valsartan alone in previous clinical trials (8). Valsartan, a direct angiotensin II receptor antagonist, decreases vasoconstriction and aldosterone production, displaces angiotensin II from the angiotensin II receptor type 1 (AT1 receptor) and reduces blood pressure by antagonizing AT1-induced vasoconstriction, catecholamine release, arginine vasopressin release, water intake, and hypertrophic responses. ARBs also diminish vascular, renal, and cardiac injury by reducing hypertrophy, inflammation, and fibrosis with their inhibitory effect on AT1 receptors (5).

Superoxide anion ($\cdot\text{O}_2^-$), hydrogen peroxide (H_2O_2) and hydroxyl radical ($\cdot\text{OH}$) have been shown to play roles in cardiac diseases (9,10). Imbalance between the production of ROS and the antioxidant defense in the heart determines the intensity of oxidative stress and the grade of consequent myocardial injury. If increased ROS production cannot be controlled by the antioxidant defense, this leads to progression of heart dysfunction and to myocyte hypertrophy, apoptosis and interstitial fibrosis (11).

The first line defense mechanism against ROS-mediated cardiac injury contains several antioxidant enzymes, such as superoxide dismutase (SOD), catalase and glutathione peroxidase (GPx). Among these antioxidants, GPx performs

several vital functions such as removal of H_2O_2 after the SOD-catalyzed dismutation reaction, and detoxification of the lipid hydroperoxides. Several studies have shown that GPx alone provides higher conservation against oxidative damage than SOD and catalase, which may explain the high efficiency of GPx as an antioxidant (10,12).

The aim of this experimental study was to investigate the effects of NEP/angiotensin inhibition on the oxidative markers of cardiovascular target tissues and serum samples in hypertensive rats.

Methods

Wistar albino rats were housed and maintained at 22 °C, 60±5% humidity and a 12:12 h light/dark cycle with free access to food and water. All experiments were performed in strict accordance with the National Institute of Health Guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals. Experimental protocols were approved by the Kahramanmaraş Sütçü İmam University Animal Experimentation Ethics Committee (decision no: 2018/08/01, approval date: 06.06.2018).

Drugs

Dexamethasone was purchased from Deva (Dekort, İstanbul, Turkey), ramipril from Sanofi (Delix, İstanbul, Turkey), and sacubitril/valsartan from Novartis Farma S.p.A (Oneptus, Torre Annunziata, Italy). Ramipril and sacubitril/valsartan were freshly prepared at doses of 10 mg/kg per day and 80 mg/kg per day, respectively, homogeneously dissolved in tap water and administered per oral (p.o) to rats with orogastric lavage in 1 mL volume. Dexamethasone (30 µg/kg per day) and sterile saline (sodium chloride) were administered subcutaneously at a volume of 1 mL/kg.

Study Design

Thirty-six Wistar albino rats were given two weeks to acclimatize to the surroundings prior to the experiments. Hypertension was induced by subcutaneous (s.c) injection of dexamethasone at the same hour of the day as previously reported (13,14). On the 4th day of experiments, the rats received dexamethasone (30 µg/kg per day) subcutaneously for 14 days. Dexamethasone-induced hypertension model in rats is usually attributed to the activation of the steroid-induced mineralocorticoid receptor, but studies have shown that glucocorticoids may also increase the blood pressure independent of this receptor. In addition, one of the underlying mechanisms of steroid-induced hypertension is the increase of endogenous vasoconstrictive agents such as norepinephrine and angiotensin II (15). So, in our protocols, antihypertensive medications (ramipril and sacubitril/valsartan) were given between days 1 and

18 for blocking the receptors that are responsible for dexamethasone-induced hypertension.

Mean arterial blood pressure were verified by carotid artery cannulation. The doses in this study (ramipril 10 mg/kg per day, sacubitril/valsartan 80 mg/kg per day) were calculated on the basis of protocols that have showed significant decrease in arterial blood pressure measured by carotid artery cannulation in the rat hypertension model in our previous study (14), and also based upon the fundamental literature (16). The animal groups were as follows (six rats each):

Group 1 (control): received saline p.o from day 4 to 18.

Group 2 (ramipril): received ramipril p.o (10 mg/kg) from day 1 to 18.

Group 3 (sacubitril/valsartan): received sacubitril/valsartan p.o (80 mg/kg) from day 1 to 18.

Group 4 (hypertensive): received s.c dexamethasone (30 µg/kg) from day 4 to 18 for hypertension induction.

Group 5 (hypertensive-ramipril): received s.c dexamethasone (30 µg/kg) from day 4 to 18, and ramipril p.o (10 mg/kg) from day 1 to 18.

Group 6 (hypertensive-sacubitril/valsartan): received s.c dexamethasone (30 µg/kg) from day 4 to 18, and sacubitril/valsartan p.o (80 mg/kg) from day 1 to 18.

After treatments, the heart, thoracic aorta, kidney and blood samples of the rats were collected for the assessment of GPx, SOD and malondialdehyde (MDA).

Assessment of Arterial Blood Pressure

Arterial blood pressure of the rats was measured as previously described (17). Briefly, the rats were anesthetized using an intraperitoneal injection of ketamin (80 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg). The arterial blood pressure was measured from carotid artery through an arterial cannula connected to a pressure transducer coupled with a hemodynamic recorder (BIOPAC MP35 System Inc., Santa Barbara, CA, USA).

Assessment of GPx, SOD and MDA in Tissues and Serum

At the end of the treatments, heart, thoracic aorta, kidney and blood samples of the rats were taken to detect cardiovascular effects of sacubitril/valsartan and ramipril in hypertensive and normotensive rats. GPx, SOD and MDA levels were investigated in serum and tissue homogenates.

The blood of the rats was taken by cardiac puncture into dry tubes. The serum was obtained by centrifugation at 4000x g for 10 minutes. The heart, thoracic aorta and kidney were rapidly removed and washed in cold saline, and homogenized with cold 0.15 Molar (M) KCl (10%, w/v). Tissue homogenates were centrifuged at 600 x g for 10 minutes at 4 °C to remove crude fractions. Subsequently, the supernatants were subjected to

centrifugation at 10,000 x g for 20 minutes to obtain the post-mitochondrial fraction. SOD and GPx activities were determined in the post-mitochondrial fraction. Serum and tissue MDA levels were assayed using thiobarbituric acid according to the method of Buege and Aust (18).

SOD activity was measured by the method described by Beyer and Fridovich (19). In this method, xanthine and xanthine oxidase were used to form superoxide radicals which react with 2- (4-iodophenyl) -3- (4-nitro phenol-s phenyltetra-zolium chloride) to form red form azonstain. SOD activity was then measured by the inhibition degree of this reaction. The Beutler method was used for GPx activity measurement (20). The role of GPx was to catalyze the oxidation of reduced glutathione (GSH) to oxidative glutathione (GSOG) via H₂O₂. In the presence of H₂O₂ and T-butyl hydroperoxide, GSSG produced by GPx was reduced to GSH with the help of glutathione reductase and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH). GPx activity was determined by the spectrophotometric absorbance difference at 340 nm by oxidation reaction of NADPH. Post-mitochondrial fraction protein determinations were made using bicinonic acid.

Statistical Analysis

The continuous variables were defined as mean ± standard deviation. The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine whether the distribution of samples was homogenous or not. Analysis of variance with post-hoc Tukey's honestly significant test was used for the analysis of homogeneously distributed data of multiple groups. The Kruskal-Wallis test with post hoc Mann-Whitney U test under Bonferroni correction was used for the analysis of none normally distributed data. The data was evaluated at the 95% confidence interval and a p value of <0.05 was considered statistically significant. The SPSS 17.0 program was used for statistical analysis.

Results

Cardiac Tissue Analysis

As shown in Figure 1, the MDA levels in normotensive ramipril (80.23±25.62 nmoL/g, p=0.018), normotensive sacubitril/valsartan (58.29±18.71 nmoL/g, p=0.006), hypertensive ramipril (60.07±14.40 nmoL/g, p=0.001) and hypertensive sacubitril/valsartan groups (60.00±9.08 nmoL/g, p=0.001) were significantly lower than in normotensive control group (121.48±38.02 nmoL/g). The MDA levels in hypertensive ramipril and hypertensive sacubitril/valsartan groups were significantly lower than in hypertensive control group (p=0.003 and p=0.003, respectively).

As shown in Figure 2, the GPx levels in hypertensive ramipril (601.47±89.65 nmoL/g, p<0.001) and

hypertensive sacubitril/valsartan groups (432.85 ± 69.58 nmol/g, $p=0.001$) were significantly higher than in normotensive control group (264.23 ± 102.14 nmol/g). Although the normotensive ramipril and normotensive sacubitril/valsartan groups had higher GPx levels than normotensive control group, the difference was insignificant. Hypertensive ramipril and hypertensive sacubitril/valsartan groups had significantly higher GPx levels than hypertensive control group ($p=0.004$ and $p=0.004$, respectively).

As presented in Figure 3, hypertensive ramipril (44.96 ± 12.69 U/mg, $p=0.014$) and hypertensive sacubitril/valsartan groups (61.83 ± 27.09 U/mg, $p=0.010$) had significantly higher SOD levels than normotensive control group (23.58 ± 12.07 U/mg). SOD levels in normotensive control group was significantly higher than in hypertensive control group ($p<0.001$). Hypertensive ramipril and hypertensive sacubitril/valsartan groups had

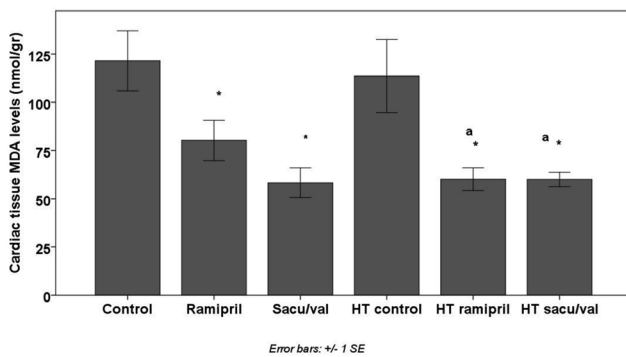


Figure 1. Cardiac tissue MDA levels of the groups.

*MDA levels vs control: ramipril ($p=0.018$), sacu/val ($p=0.006$), HT ramipril ($p=0.001$), HT sacu/val ($p=0.001$); a MDA levels vs HT control: HT ramipril ($p=0.003$), HT sacu/val ($p=0.003$).

MDA: Malondialdehyde, Sacu/val: Sacubitril/valsartan, HT: Hypertensive

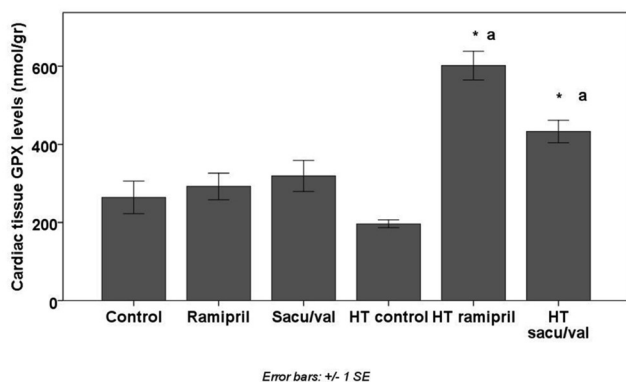


Figure 2. Cardiac tissue GPX levels of the groups.

*GPx levels vs control: HT ramipril ($p<0.001$), HT sacu/val ($p=0.001$); a GPx levels vs HT control: HT ramipril ($p=0.004$), HT sacu/val ($p=0.004$).

GPx: Glutathione peroxidase, Sacu/val: Sacubitril/valsartan, HT: Hypertensive

significantly higher SOD levels than hypertensive control group ($p=0.006$ and $p=0.004$, respectively).

Thoracic Aorta Tissue Analysis

As shown in Table 1, MDA levels in normotensive sacubitril/valsartan group was significantly lower than in normotensive control group (32.59 ± 11.23 nmol/g vs. 63.48 ± 24.36 nmol/g, $p=0.016$). There was no significant difference in GPx levels. SOD levels in normotensive sacubitril/valsartan (32.80 ± 16.83 U/mg, $p=0.010$), hypertensive control (26.09 ± 5.23 U/mg, $p=0.016$), hypertensive ramipril (28.98 ± 9.04 U/mg, $p=0.016$) and hypertensive sacubitril/valsartan groups (31.16 ± 9.77 U/mg, $p=0.016$) were significantly higher than in normotensive control group (17.11 ± 4.95 U/mg).

Renal Tissue Analysis

As shown in Table 2, there was no significant difference in renal MDA and GPx levels between the groups. However, renal SOD levels in hypertensive control group (19.43 ± 6.47 U/mg, $p=0.016$) was significantly lower,

Table 1. Levels of oxidant parameters in thoracic aorta tissue

Variable	MDA, nmol/g	GPX, nmol/g	SOD, U/mg
Control	63.48±24.36	312.89±141.73	17.11±4.95
Ramipril	54.06±22.18	371.43±185.51	20.89±6.11
Sacu/val	32.59±11.23 ^a	317.83±81.71	32.80±16.93 ^a
HT control	61.95±17.37	332.94±92.71	26.09±5.23 ^a
HT ramipril	113.68±60.15	412.31±154.10	28.98±9.04 ^a
HT sacu/val	56.67±18.67	317.19±133.35	31.16±9.77 ^a

MDA: Malondialdehyde, GPX: Glutathione peroxidase, SOD: Superoxide dismutase, Sacu/val: Sacubitril/valsartan, HT: Hypertensive
^aMDA levels vs control: sacu/val ($p=0.016$), SOD levels vs control: sacu/val ($p=0.010$), HT control ($p=0.016$), HT ramipril ($p=0.016$), HT sacu/val group ($p=0.016$)

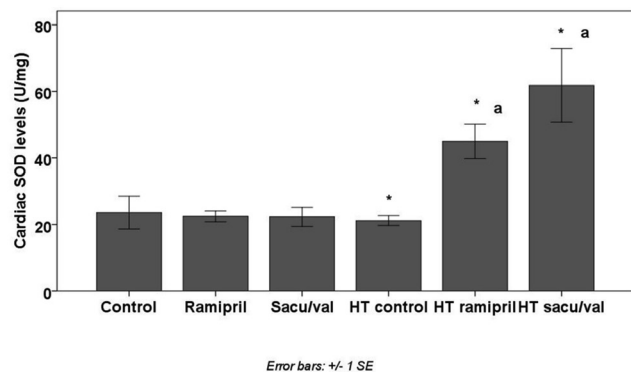


Figure 3. Cardiac tissue SOD levels of the groups.

*SOD levels vs control: HT control ($p<0.001$), HT ramipril ($p=0.014$), HT sacu/val group ($p=0.010$); a SOD levels vs HT control: HT ramipril ($p=0.006$), HT sacu/val ($p=0.004$).

SOD: Superoxide dismutase, Sacu/val: Sacubitril/valsartan, HT: Hypertensive

and SOD levels in hypertensive sacubitril/valsartan group (53.92 ± 20.15 U/mg, $p=0.025$) was significantly higher than in normotensive control group (30.60 ± 5.17). Renal SOD levels in hypertensive ramipril group (29.36 ± 8.17 , $p=0.045$) and hypertensive sacubitril/valsartan group (53.92 ± 20.15 U/mg, $p=0.016$) were significantly higher than in hypertensive control group.

Serum Sample Analysis

As shown in Table 3, serum MDA levels in hypertensive ramipril (10.82 ± 3.37 nmol/mL, $p<0.001$) and hypertensive sacubitril/valsartan group (9.78 ± 4.94 nmol/mL, $p=0.016$) were significantly lower than in normotensive control group (18.24 ± 2.20 nmol/mL). In addition, serum MDA levels in hypertensive ramipril group and hypertensive sacubitril/valsartan group were lower than in hypertensive control group ($p=0.023$ and $p=0.028$, respectively). Serum levels of GPx was significantly higher in hypertensive sacubitril/valsartan group than in hypertensive control group (149.08 ± 31.56 nmol/mL vs 104.52 ± 35.63 nmol/mL, $p=0.045$). Serum SOD levels in hypertensive sacubitril/valsartan group was significantly lower than in normotensive control and hypertensive control groups ($p=0.025$ and $p=0.006$, respectively).

Table 2. Levels of oxidant parameters in renal tissue

Variable	MDA, nmol/g	GPx, nmol/g	SOD, U/mg
Control	125.52±12.05	300.99±100.30	30.60±5.17
Ramipril	132.31±8.70	294.24±110.17	29.12±8.25
Sacu/val	153.90±30.63	287.33±86.46	27.26±6.64
HT control	129.35±22.19	276.71±112.14	19.43±6.47 ^a
HT ramipril	128.99±16.69	262.98±38.16	29.36±8.17 ^b
HT sacu/val	122.46±17.49	182.49±47.90	53.92±20.15 ^{ab}

MDA: Malondialdehyde, GPx: Glutathione peroxidase, SOD: Superoxide dismutase, Sacu/val: sacubitril/valsartan, HT: Hypertensive
^aSOD levels vs control: HT control ($p=0.016$), HT sacu/val ($p=0.025$). ^bSOD levels vs HT control: HT ramipril ($p=0.045$), HT Sacu/val ($p=0.016$)

Table 3. Levels of oxidant parameters in serum sample

Variable	MDA, nmol/mL	GPx, nmol/mL	SOD, U/mL
Control	18.24±2.20	123.45±46.74	2.26±0.61
Ramipril	30.10±12.29	114.97±39.79	1.68±0.27
Sacu/val	22.52±6.63	132.83±10.14	2.02±0.57
HT control	18.58±5.96	104.52±35.63	1.96±0.69
HT ramipril	10.82±3.37 ^{ab}	142.38±50.99	1.81±0.71
HT sacu/val	9.78±4.94 ^{ab}	149.08±31.56 ^b	1.17±0.35 ^{ab}

MDA: Malondialdehyde, GPx: Glutathione peroxidase, SOD: Superoxide dismutase, Sacu/val: Sacubitril/valsartan, HT: Hypertensive
^aMDA levels vs control: HT ramipril ($p<0.001$), HT sacu/val ($p=0.016$); SOD levels vs control: HT sacu/val group ($p=0.025$). ^bMDA levels vs HT control: HT ramipril ($p=0.023$), HT sacu/val ($p=0.028$); GPx levels vs HT control: HT sacu/val ($p=0.045$); SOD levels vs HT control: HT sacu/val ($p=0.006$)

Discussion

In this study, we evaluated the effects of NEP and angiotensin inhibition on oxidative stress in cardiovascular target tissues and its correlation with high blood pressure. We found that oxidative markers were significantly improved after administration of ramipril and sacubitril/valsartan in hypertensive rats.

NEP contributes to the degradation of active natriuretic peptides and other vasoactive compounds. Sacubitril, a NEP inhibitor, prevents neurohormonal activation, vascular tone, cardiac fibrosis and sodium retention (21,22). Combined inhibition of NEP and angiotensin II receptors offers clinical cardio protection in cardiovascular diseases, improves survival, increases functional capacity, and reduces hospitalization in patients with cardiac dysfunction (23).

Previous studies have shown that oxidative stress was involved in the pathogenesis of hypertension. These effects were mediated by inactivation of nitric oxide (NO) by $O_2\cdot$ in the vessels and the renal tissue, and by H_2O_2 -induced vessel remodeling. Antioxidant defenses are sufficient to protect the vasculature, leading ROS to function as signaling molecules. The enzymes that produce ROS and the pathways on their removal are related to the source of vascular diseases arising from oxidative stress (24).

ROS in cardiovascular organs are mostly produced by NADPH oxidase, xanthine oxidase and NO synthases (25). These enzymes are activated in a variety of diseases which are commonly seen in clinics, such as atherosclerosis, hypertension, diabetes, and renal insufficiency. Angiotensin II activates NADPH oxidase by stimulating the AT1 receptor (26). Excessive production of ROS contributes to the development of high blood pressure, whereas clearance of ROS decreases blood pressure (27). In our study, we showed that SOD levels were significantly decreased in cardiac tissue of hypertensive rats compared to normotensive rats. Hypertension is, in addition, related to the increased ROS formation in the brain, kidney and vasculature of systems, all of which may contribute to arterial blood pressure. We found that both ACE inhibition and NEP/angiotensin inhibition revealed amelioration in MDA, GPx and SOD levels in the heart, compared to hypertensive non-treated rats. We also revealed that MDA in the heart was significantly reduced, while GPx and SOD were significantly induced with ramipril and sacubitril/valsartan, compared to that in normotensive non-treated rats.

The oxidative stress induced by hypertension in renal tissues causes vicious cycle of hypertension. Renal vascular and glomerular architecture expresses the components of the NADPH oxidase (28). Afferent arterioles, glomerulus, proximal tubule, and cortical collecting duct are the

targets of oxidative stress. An increase in superoxide levels in the afferent arteriole degrades NO, and thus, enhances afferent arteriolar vasoconstriction and reduces the glomerular filtration rate. High blood pressure increases the expression of the NADPH oxidase subunit p22phox, activates the NADPH oxidase, and causes endothelial dysfunction in afferent arterioles (29). Similarly, we found that hypertension decreased the SOD levels in renal tissue in comparison to the normotensive rats. Superoxide potentiates intracellular calcium in afferent arterioles (30). The decrease in renal vasoconstriction and the ameliorated renal perfusion through superoxide scavenging lead to improved blood pressure response in hypertensive animals (31). After treatment with ramipril and sacubitril/valsartan, we found that RAAS inhibition significantly increased SOD levels in renal tissue. Furthermore, it appears that hypertensive rats respond better to treatment with sacubitril/valsartan by achieving a greater induction in SOD levels than normotensive non-treated rats.

The NADPH oxidase which is stimulated by angiotensin II, is the main source of superoxide in the vessels (32,33). Regardless of the etiology, hypertension increases the vascular production of ROS in the vessels produced from NADPH oxidase and uncoupled NO (34). Increased vascular superoxide production causes reduced endothelium-dependent vasodilatation. Scavenging of superoxide with SOD ameliorates endothelium-dependent vasodilatation in hypertensive vessels, whereas having minimal effects in the intact vessels (35). Additionally, genetic deletions of SOD isoforms reduce endothelium-dependent vasodilatation (36). We found that, in thoracic aorta, sacubitril/valsartan administration to normotensive rats significantly reduced the MDA level compared that in non-treated normotensive rats. We also demonstrated a better response to treatment with RAAS inhibitors in hypertensive rats with a greater induction in SOD levels in their aorta than in normotensive non-treated rats.

Vascular superoxide surge augments the vascular lesion formation, and may be the mechanistic link between atherosclerosis and hypertension. Vascular ROS may cause vascular smooth muscle hypertrophy, and it has been reported that particularly H_2O_2 was involved in the hypertrophic effect of angiotensin II (37). Additionally, vascular smooth muscle hypertrophy has been reported to be increased in mice overexpressing NADPH oxidase in the vascular smooth muscle (38). The hypertrophic response of vascular smooth muscle is a critical component of vascular remodeling in hypertension. Besides, inhibition of the NADPH oxidase was determined to reduce aldosterone-induced vascular collagen deposition in animal studies (39).

In the serum levels of antioxidants, we found that both ACE inhibition and NEP/angiotensin inhibition exerted amelioration in MDA, compared to that in hypertensive non-treated rats and normotensive rats. We also revealed that GPx in serum was significantly induced by sacubitril/valsartan, compared that in hypertensive non-treated rats. The benefit may be in part due to reduced N-terminal pro-brain natriuretic peptide and increased BNP.

Study Limitations

Our study has significant limitations. Our data provided information about the functional mechanisms of antioxidant effects of sacubitril/valsartan and ramipril in rats, and supported NEP and RAAS blockade with more specific therapeutic agents. There are various processes in the formation and gradual progression of hypertension. Our understanding of the molecular mechanisms of hypertension with oxidant parameters in rats has been weakened due to multifactorial etiology and possible comorbidities related to cardiac dysfunction. Although the present results showed a possible pathogenic role of oxidants in the model of hypertension, we could not exclude the contributions of other ROS sources whose roles have been demonstrated in previous experimental studies. It is likely that there may be a possible interaction or mechanistic relationship between different ROS sources.

Conclusion

This study showed that oxidative toxicology is involved in hypertension. Common medications targeting the NEP and RAAS appear to have significant contribution to management of cardiac diseases by cleansing the excessive amount of oxidative stress in cardiovascular target tissues.

Authorship Contributions

Concept: D.A.A. Design: D.A.A. Data Collection or Processing: D.A.A., M.S., N.E., B.T., S.Y. Analysis or Interpretation: D.A.A., M.S., N.E., B.T., S.Y. Literature Search: D.A.A., M.S., N.E., B.T., S.Y. Writing: D.A.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. Sousa-Uva M, Neumann FJ, Ahlsson A, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;55:4-90.
2. Turan T, Menteşe Ü, Ağaç MT, et al. The relation between intensity and complexity of coronary artery lesion and oxidative stress in patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol* 2015;15:795-800.

3. Menteşe U, Turan I, Usta S, et al. Systemic oxidant/antioxidant balance in human abdominal aortic aneurysm. *Perfusion* 2016;31:288-94.
4. Dugas TR. Unraveling mechanisms of toxicant-induced oxidative stress in cardiovascular disease. *Curr Opin Toxicol* 2018;7:1-8.
5. Hubers SA, Brown NJ. Combined Angiotensin Receptor Antagonism and Nephilysin Inhibition. *Circulation* 2016;133:1115-24.
6. Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease. *Int J Cardiol* 2014;176:630-9.
7. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387-95.
8. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, Lacourcière Y, Gong J, Lefkowitz MP. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010;375:1255-66.
9. Manni ME, Rigacci S, Borchi E, et al. Monoamine Oxidase Is Overactivated in Left and Right Ventricles from Ischemic Hearts: An Intriguing Therapeutic Target. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:4375418.
10. Shiomi T, Tsutsui H, Matsusaka H, et al. Overexpression of glutathione peroxidase prevents left ventricular remodeling and failure after myocardial infarction in mice. *Circulation* 2004;109:544-9.
11. Kinugawa S, Tsutsui H, Hayashidani S, et al. Treatment with dimethylthiourea prevents left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction in mice: role of oxidative stress. *Circ Res* 2000;87:392-8.
12. Toussaint O, Houbion A, Remacle J. Relationship between the critical level of oxidative stresses and the glutathione peroxidase activity. *Toxicology* 1993;81:89-101.
13. Dubey H, Singh A, Patole AM, Tenpe CR. Antihypertensive effect of allicin in dexamethasone-induced hypertensive rats. *Integr Med Res* 2017;6:60-5.
14. Aykan DA, Koca TT, Yaman S, Eser N. Angiotensin converting enzyme and neprilysin inhibition alter pain response in dexamethasone-induced hypertensive rats. *Pharmacol Rep* 2019;71:306-10.
15. d'Emmanuele di Villa Bianca R, Mitidieri E, Donnarumma E, et al. Hydrogen sulfide is involved in dexamethasone-induced hypertension in rat. *Nitric Oxide* 2015;46:80-6.
16. Peng X, Su H, Liang D, et al. Ramipril and resveratrol co-treatment attenuates RhoA/ROCK pathway-regulated early-stage diabetic nephropathy-associated glomerulosclerosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Environ Toxicol* 2019;34:861-8.
17. Bilanda DC, Dimo T, Dzeufiet Djomeni PD, et al. Antihypertensive and antioxidant effects of *Allanblackiafloribunda* Oliv. (Clusiaceae) aqueous extract in alcohol- and sucrose-induced hypertensive rats. *J Ethnopharmacol* 2010;128:634-40.
18. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1978;52:302.
19. Beyer WF Jr, Fridovich I. Assaying for superoxide dismutase activity: some large consequences of minor changes in conditions. *Anal Biochem* 1987;161:559-66.
20. Beutler E, Beutler B, Matsumoto J. Glutathione peroxidase activity of inorganic selenium and seleno-DL-cysteine. *Experientia* 1975;31:769-70.
21. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New Engl J Med* 2014;371:993-1004.
22. Maric C, Zheng W, Walther T. Interactions between angiotensin II and atrial natriuretic peptide in renomedullary interstitial cells: the role of neutral endopeptidase. *Nephron Physiol* 2006;103:149-56.
23. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al; Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1387-95.
24. Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. *Hypertension* 2003;42:1075-81.
25. Mueller CF, Laude K, McNally JS, Harrison DG. ATVB in focus: redox mechanisms in blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:274-8.
26. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;292:C82-97.
27. do Vale GT, Leoni D, Sousa AH, et al. Acute restraint stress increases blood pressure and oxidative stress in the cardiorenal system of rats: a role for AT(1) receptors. *Stress* 2019:1-10.
28. Chabrashvili T, Tojo A, Onozato ML, et al. Expression and cellular localization of classic NADPH oxidase subunits in the spontaneously hypertensive rat kidney. *Hypertension* 2002;39:269-74.
29. Wang D, Chen Y, Chabrashvili T, et al. Role of oxidative stress in endothelial dysfunction and enhanced responses to angiotensin II of afferent arterioles from rabbits infused with angiotensin II. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2783-9.
30. Fellner SK, Arendshorst WJ. Angiotensin II, reactive oxygen species, and Ca²⁺ signaling in afferent arterioles. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F1012-9.
31. Kopkan L, Castillo A, Navar LG, Majid DS. Enhanced superoxide generation modulates renal function in ANG II-induced hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F80-6.

32. Pagano PJ, Ito Y, Tornheim K, Gallop PM, Tauber AI, Cohen RA. An NADPH oxidase superoxide-generating system in the rabbit aorta. *Am J Physiol* 1995;268:H2274-80.
33. Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996;97:1916-23.
34. Landmesser U, Dikalov S, Price SR, et al. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J Clin Invest* 2003;111:1201-9.
35. Schnackenberg CG, Wilcox CS. The SOD mimetic tempol restores vasodilation in afferent arterioles of experimental diabetes. *Kidney Int* 2001;59:1859-64.
36. Gongora MC, Qin Z, Laude K, et al. Role of extracellular superoxide dismutase in hypertension. *Hypertension* 2006;48:473-81.
37. Zafari AM, Ushio-Fukai M, Akers M, et al. Role of NADH/NADPH oxidase-derived H₂O₂ in angiotensin II-induced vascular hypertrophy. *Hypertension* 1998;32:488-95.
38. Weber DS, Rocic P, Mellis AM, et al. Angiotensin II-induced hypertrophy is potentiated in mice overexpressing p22phox in vascular smooth muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H37-42.
39. Patel R, Cardneau JD, Colles SM, Graham LM. Synthetic smooth muscle cell phenotype is associated with increased nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity: effect on collagen secretion. *J Vasc Surg* 2006;43:364-71.



İnme Farkındalığının Sağlık Personelleri ile Hasta Yakınları Arasında Karşılaştırılması

Comparison of Stroke Awareness Between Patient Relatives and Healthcare Professionals

® R. Gökçen Gözübatık Çelik, ® Ayşe Yılmaz, ® Funda Küçükali Çarkı, ® Serap Altın, ® Eda Çoban, ® Songül Şenadım, ® Ayhan Köksal, ® Dilek Ataklı, ® Aysun Soysal

Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: İnme yaklaşımında toplumun ve sağlık personellerinin farkındalığı hayati önem taşır. Bu çalışmada inme geçiren hasta yakınlarının ve sağlık personelinin (hekim dışı) bu farkındalıkta olup olmadığını ve akut inme sırasında hastaya doğru davranışı ne kadar gösterebildiğini karşılaştırmalı olarak araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Ağustos 2018-Kasım 2018 tarihleri arasında hastanemizde çalışan sağlık personeli, servislerimizde inme tanısıyla yatan/poliklinik takibi olan hasta yakınları; inme hastasıyla karşılaşmamış toplum kaynaklı kişiler (kontrol grubu) gönüllük esasıyla çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleriyle beraber, araştırmacılarca hazırlanan inme bulguları/ acil yaklaşımları/risk faktörleri sorularının değerlendirildiği anket formu katılımcılara uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 236 sağlık personeli; 268 hasta yakını, 165 kontrol grubu olmak üzere toplam 669 kişi katıldı. Hasta yakınlarının ve kontrol grubunun sağlık çalışanlarına göre anlamlı düzeyde en sık internetten inme ile ilgili bilgiyi aldıkları saptandı ($p=0,001$); beklenenin aksine hasta yakınlarının üçüncü sıklıkta sağlık personelinin inme bilgisine ulaştığı izlendi. İnmenin tedavi edilebilir olduğu bilinci, sağlık personelinde mevcutken ($p\leq 0,005$), hasta yakını grubunun kontrol grubuyla benzer sayıda yeterli bilinçlilikte olmadığı tespit edildi. İnme hastasına ilk yaklaşım olarak sağlık personeli %77, hasta yakını grubu %46 ve kontrol grubu ise %34 oranlarında ACİL-112'yi arama cevabını verdi. Sağlık personelinin %73,7'si, hasta yakınlarının %38'i, kontrol grubunun %24'ü inme hastasına acil yaklaşım süresinin ilk 4,5 saat içinde olduğu doğru cevabını verdi.

Sonuç: İnme farkındalığı açısından üç grupta benzer yüksek bilinçlilikte iken, inmenin tedavi edilebilirliği ile inme hastasına ilk yaklaşımın 112'yi aranması açısından yeterli bilinçlilikte olunmadığı gözlemlendi.

Anahtar Sözcükler: İnme farkındalık, sağlık personeli, hasta yakınları

Abstract

Aim: Awareness of the community and healthcare professionals is crucial in the management of stroke. In this study, we aimed to investigate stroke awareness of patient relatives and healthcare professionals (excluding medical doctors) and how much they can show proper behavior towards patients during acute stroke.

Methods: Healthcare professionals working in our hospital, relatives of patients who were hospitalized or were attending our outpatient clinics for follow-up due to stroke between August 2018 and November 2018 and community-dwelling healthy subjects (control group) who have not met any stroke patients were included in the study. Sociodemographic characteristics of the participants were recorded and a questionnaire investigating stroke findings, emergency approaches and risk factors prepared by the researchers was administered to the participants.

Results: A total of 669 people, 236 healthcare professionals, 268 patient relatives and 165- controls, participated in this study. It was revealed that the patient relatives and the controls obtained information regarding stroke mostly on the internet ($p=0.001$). The relatives of patients received information from healthcare professionals at the third frequency. Healthcare professionals were found to be aware of the fact that stroke was treatable ($p\leq 0.005$) whereas the patient relatives and controls did not have adequate information 77% of the health professionals, 46% of the patient relatives and 34% of the controls stated that calling medical emergency service was the first choice approach. Seventy-three point seven percent of the health professionals, 38% of the relatives and 24% of the controls chose the correct answer which is "stroke patient should be transferred to emergency department within the first 4.5 hours following a stroke attack".

Conclusion: In terms of stroke awareness, three groups had a high level of awareness about stroke. It was observed that the three groups did not have sufficient information of early treatment of stroke.

Keywords: Stroke awareness, health professionals, patient relatives

Giriş

İnme, erişkinlerde kardiyovasküler hastalıklar ve kanserden sonra üçüncü ölüm nedeni olup en fazla sakat bırakan hastalıkların başında gelmektedir (1). Vasküler kökenli olan inme, akut başlayan, 24 saat veya daha uzun süren nörolojik bulgularla seyreden klinik bir tablodur. Tüm inmelerin %80-85'ini iskemik, %15-20'sini ise hemorajik inmeler oluşturmaktadır. Türkiye'de de inme toplam ölümler içinde %15 sıklığı ile iskemik kalp hastalığından sonra ikinci sırada (2,3); sakatlığa neden olan ilk on hastalık içerisinde ise %5,9 ile üçüncü sırada yer almaktadır (4). İnme sonrasında hastaların %50-70'i fonksiyonel olarak bağımsızlık kazanmakta, %15-30'u kalıcı sekel ile yaşamakta, %20'si ise bakıma muhtaç hale gelmektedir (5). İnmenin tekrarlama riski, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığının tekrarlama riskinden daha yüksektir (6).

Ülkemizde sık izlenen ve özürlemlikle sonuçlanabilen bir hastalık olan inmeye yaklaşımda en uygun şekilde ve en kısa zamanda bir sağlık birimine başvuru önem kazanmaktadır. Bu davranıştaki en büyük rol sağlık personelleri ve bilinçli halk kitlesine düşmektedir. İnmenin acil ve tedavi edilebilir bir hastalık olduğunun bilinmesi, inme semptomları ile karşılaşıldığında öncelikli olarak 112 ile iletişime geçilmesinin gerektiği, 112 ekibi tarafından klinik ve nörolojik değerlendirmenin hızla yapılıp en yakın inme ünitesine sevkinin sağlanması istenilen ve beklenen standart yaklaşım olmalıdır. Böylelikle hastaların acil tedavi şansı elinden alınmadığı gibi, kişiye bağımlılık oranının düşürülmesi hedeflenir. Bakım ve rehabilitasyon giderleri azaltılarak ülke ekonomisine katkı sağlanır.

Bu çalışma bağlamında biz, hasta yakınları ve sağlık personellerinin inmeyi akla getirecek belirtiler ve risk faktörleri hakkında ne kadar bilgi sahibi olduklarını; inme geçiren hastayı ne kadar tanıyabildiklerini; tanıdıklarında nasıl davranılması gerektiği konusunda bilgi sahibi olup olmadıklarını araştırıp, bu konularda bilgi eksiklerinin neler olduğunu; bu bilgiler ışığında hasta yakınları ve hekim dışı sağlık personelinin eğitilmesinin gerekliliğini ve önemini vurgulamayı amaçladık.

Yöntemler

Ağustos 2018- Kasım 2018 tarihleri arasında, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde hekimlik dışında görev yapan hemşire, sağlık memuru, yardımcı sağlık personeli olan 236 çalışana (nöroloji, beyin cerrahisi, dahiliye, psikiyatri kliniklerinde çalışan); hastanemiz servislerinde yatan ya da polikliniklerinde inme tanısı ile takip edilen 268 hasta yakınına; ailesinde-yakınlarında inme geçirmeyen 165 kişiye (kontrol grubu) ilgili nöroloji hekimi ve nöroloji hemşiresi tarafından anket uygulandı. Literatürdeki

benzer çalışmalar değerlendirilerek araştırmacılar tarafından hazırlanan bu anketin ilk bölümünde sosyo-demografik bilgiler yer almakla beraber ikinci bölümünde ankete katılanların inme ile ilgili bilgilerini ölçen (inme belirti ve bulgularının neler olduğu, risk faktörleri, inme olgusu ile karşılaştıklarında neler yapılması gerektiği, inme müdahale zamanı hakkında ne kadar bilgiye sahip oldukları konusunda) 10 adet açık uçlu soru yer almaktaydı. Ankete katılanların verdikleri cevaplar doğrultusunda açık uçlu sorular kategorize edilerek cevap yüzdeleri ile sonuçlar değerlendirildi (Şekil 1).

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiği için SPSS-21 sürümü kullanılmıştır. Gruplar (kontrol grubu, sağlık personeli, hasta yakını grubu) arasındaki demografik veriler Pearson'ın ki-kare testi ve Fisher'in testi kullanılarak karşılaştırıldı. İki grup/ve alt gruplar arasındaki ilişkiyi araştırmak için Mann-Whitney U testi yapıldı. Çalışma gönüllülük esasına dayanmakta olup Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 14.08.2018 tarihli onay alınmıştır (karar no: 202).

Bulgular

Çalışmaya 144'ü kadın (%61) 236 sağlık personeli (çalışan); 129'u kadın (%48) 268 hasta yakını ve 86'sı kadın (%56) 165 kontrol grubu olmak üzere toplam 669 kişi dahil edilmiştir. Sağlık personeli grubunun ortalama yaşı $46 \pm 13,25$ [(minimum/maksimum (min/maks): 18 yıl-65 yıl], hasta yakınları grubunun ortalama yaşı $58 \pm 11,09$ (min/maks: 18 yıl-72 yıl), kontrol grubunun ortalama yaşı $49 \pm 10,02$ (min/maks: 18 yıl-69 yıl) olarak hesaplandı. Sağlık personeli ve hasta yakını grupları ile kontrol grubu yaş, cinsiyet açısından benzer özellik göstermekteyken ($p > 0,05$), sağlık personelinin eğitim düzeyi diğer iki gruba göre anlamlı oranda yüksekti ($p \leq 0,05$) (Tablo 1).

Sağlık personeli, hasta yakını grubu, kontrol grubu, "inme nedir? ve inmeden en çok hangi organ etkilenir?" sorularına benzer oranlarda doğru yanıtlar (beyin, beyindeki damar tıkanıklığı) vermişlerdir (sağlık personeli %97, hasta yakını %91, kontrol grubu %68). Sağlık personeli ve hasta yakını grupları ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha fazla doğru yanıt verdikleri tespit edilmiştir ($p \leq 0,05$).

İnme hakkında bilgiye, sağlık personelinin %42'si doktor/hemşireden, %36'sı akraba, eş ve dosttan, %18'i internet ve basından duyduğunu ifade ederken; hasta yakınları grubunda %48'i internet ve basın aracılığı ile %34'ü akraba, eş ve dosttan, %14'ü ise sağlık personellerinden inme hakkında bilgiye ulaştıklarını bildirdi. Kontrol grubunun (inme hastasıyla karşılaşmayan) en sık (%45,4) internet ve basından, ikinci sıklıkta akraba, eş ve dosttan (%31,5) bilgi edindiği gözlemlendi. İki grup

kendi arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sağlık personelinin diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde en sık yine sağlık personelinin bilgi aldığı gözlenmişken, hasta yakınlarının ve kontrol grubunun anlamlı düzeyde en sık internetten bilgi aldığı tespit edildi ($p=0,001$). Hasta yakınlarının ise üçüncü sıklıkta sağlık personelinin inme hakkında bilgi aldığı dikkati çekti (Şekil 2).

İnmenin önlenilebilir bir hastalık olduğu kanısı hem sağlık personeli hem hasta yakınları hem de inme hastasıyla hiç

karşılaşmayan kontrol grubunda %50'den fazla oranda farkındalık göstermekteyken, sağlık personeli grubunda bu bilinçlilik beklenildiği gibi hem kontrol grubuna göre hem de hasta yakınları grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p=0,000$). Ancak, hasta grubu ile kontrol grubunun bu konuda anlamlılık düzeyinde bir farklılık ortaya çıkarmaması dikkat çekiciydi. Ayrıca; az sayıda da olsa inmenin "önlenemez bir hastalık olduğu" düşüncesine sahip sağlık personeli ve hasta yakınlarının mevcut olması

Soru 1. İnme nedir?

- a) Beyindeki damar tıkanıklığı SP: %97 HY: %91 KG: %68
b) Kas hastalığı SP: %3 HY: %7 KG: %25
c) Diğer SP: %0 HY: %2 KG: %7

Soru 2. İnmeden en çok etkilenen organ hangisidir?

- a) Beyin SP: %97 HY: %91 KG: %68
b) Kol ve bacak kasları SP: %3 HY: %7 KG: %25
c) Diğer SP: %0 HY: %2 KG: %7

Soru 3. İnme ile ilgili bilgilerinizi hangi kaynaktan, kimden öğrendiniz?

- a) Doktor/ hemşire: SP: %42 HY: %14 KG: %22,1
b) Akrafa/ eş-dost: SP: %36 HY: %34 KG: %31,5
c) İnternet/ basın: SP: %18 HY: %48 KG: %45,4
d) Diğer SP: %4 HY: %4 KG: %1

Soru 4. İnme önlenilebilir bir hastalık mıdır?

- a) Hayır: SP: %22 HY: %19 KG: %39
b) Evet: SP: %78 HY: %81 KG: %61

Soru 5. İnme tedavi edilebilir bir hastalık mıdır?

- a) Hayır: SP: %46 HY: %69 KG: %75
b) Evet: SP: %54 HY: %31 KG: %25

Soru 6. İnme belirtileri nelerdir? (Bir kişi birden fazla yanıt vermiştir)

- a) bilinç bozukluğu SP: %72 HY: %66 KG: %12
b) kaslarda güçsüzlük uyuşma SP: %98 HY: %69 KG: %58
c) konuşmada peltekleşme bozulma SP: %99 HY: %69 KG: %44
d) dengesizlik SP: %82 HY: %69 KG: %57

Soru 7. İnme vakasıyla karşılaştığınızda İLK ne yaparsınız? (inme belirtilerini hissettiğinizde veya gördüğünüzde neler yaparsınız?) (Bir kişi birden fazla yanıt vermiştir)

- a) 112 acili ararım SP: %77 HY: %46 KG: %34
b) kullandığı ilaçları vermeye çalışırım SP: %0 HY: %18 KG: %47
c) Yardım edecek birini çağırırım SP: %20 HY: %68 KG: %84
d) kendi imkanlarımla en yakın sağlık birimine (sağlık ocağı, hastane) götürürüm SP: %54 HY: %91 KG: %88
e) Diğer (ovuşurma, kolonya dökme vb.) SP: %0 HY: %69 KG: %74

Soru 8. İnme hastasına en erken hangi saatler içinde müdahale edilmelidir?

- a) 0-4,5 saat: SP: %73,7 HY: %38 KG: %24
b) 0-8 saat: SP: %8 HY: %19 KG: %7
c) 8-12 saat: SP: %9,3 HY: %5 KG: %7
d) 24 saat: SP: %9 HY: %38 KG: %62

Soru 9. İnme risk faktörleri nelerdir? (Bir kişi birden fazla yanıt vermiştir)

- a) diyabet SP: %100 HY: %86 KG: %63
b) tansiyon yüksekliği SP: %100 HY: %91 KG: %74
c) kalp hastalığı SP: %100 HY: %49 KG: %23
d) kolesterol yüksekliği SP: %100 HY: %92 KG: %86
e) diğer SP: %0 HY: %86 KG: %35

Soru 10. Herhangi bir yakınınız daha önce bir inme geçirdi mi?

- Hayır: SP: %44 HY: %0 KG: %100
Evet: SP: %56 HY: %100 KG: %0

SP: sağlık personeli; HY: Hasta yakını; KG: Kontrol grubu

Şekil 1. Katılanların inme ile ilgili bilgilerini ölçen anket ve sonuçlar

Tablo 1. Demografik veriler					
		Sağlık personeli (n=236)	Hasta yakını (n=268)	Kontrol grubu (n=165)	p
Cinsiyet (E/K) (n)		92/144	139/129	79/86	0,0237
Ortalama yaş yıl ± SS (minimum-maksimum)		46±13,25 (18 yıl-65 yıl)	58±11,09 (18 yıl-72 yıl)	49±10,02 (18 yıl-69 yıl)	
Eğitim düzeyi	Lise diploması olan (% , n)	172 (%72,8)	95 (%35,4)	63 (%38)	0,001*
	Lise diploması olmayan (% , n)	64 (%27,1)	173 (%64,5)	102 (%62)	

E: Erkek, K: Kadın, SS: Standart sapma, n: Sayı

diğer düşünülmesi gereken sonuçlarımızdandı [sağlık personelinin %22'si (n=51), hasta yakınlarının %19'u (n=51) ve kontrol grubunun %39'u (n=64)].

İnmenin tedavi edilebilir bir hastalık olup olmadığı sorusuna sağlık personeli hem kontrol grubu hem de hasta yakınları grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek oranda doğru yanıt vermekle beraber ($p=0,001$; $p\leq 0,005$); 108 kişinin bu farkındalıkta olmadığı (%46) tespit edildi. Hasta yakınları grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında benzer oranlarda inmenin tedavi edilemez olduğu düşüncesinin varlığı gözlemlendi ($p\geq 0,005$) [hasta grubunun %69'u (n=185); kontrol grubunun %75'i (n=124)]. Sonuçta, az sayıda da olsa sağlık personelinin inmenin tedavi edilemez hastalık olduğu düşüncesini taşıması ve hasta yakını grubunun kontrol grubu ile benzer oranda bu yanlış bilgiye sahip olması dikkati çekti.

İnme belirtilerinin en az birini bilmek konusunda sağlık personeli grubu ve hasta yakını grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlılık düzeyinde daha fazla doğru inme bulgusu bilgisine sahipti ($p\leq 0,05$). Ayrıca, hasta yakınları grubunun kontrol grubuna göre daha fazla belirti sayabildiği gözlemlendi (iki ve daha fazla inme belirti bilme yüzdesi sırasıyla %41 ile %36) ($p\geq 0,005$).

İnme hastasına ilk yaklaşım ACİL-112'yi arayarak en yakın sağlık merkezine hızlıca ulaştırmak olmalıdır. Bu bilgi sağlık personeli grubunda %77 oranında, hasta yakını grubunda %46 ve kontrol grubu ise %34 oranlarında mevcuttu. Beklenildiği üzere sağlık personeli hem kontrol hem de hasta yakını grubuna göre anlamlılık düzeyinde istenilen yanıtı vermekteyken, hasta yakını grubunun kontrol grubuyla benzerlik göstermesi ve her iki grupta da 112'yi arama oranlarının düşük saptanması dikkat çekiciydi. Ayrıca, hasta yakınları ve kontrol grubunun yarısından fazlasının daha çok "dilini tutarım, soğuk uygulamam, tansiyonunu ölçerim, kolonya ile hareketsiz bölgesini ovuştururum" şeklinde cevaplar vermesi düşündürücüydü.

İnme hastasının ilk 4,5 saat içerisinde sağlık merkezine götürülmesi ve trombolitik tedavi şansının farkındalığını anlamak amacıyla sorulan "bir inme hastası acile en erken

hangi saatler içerisinde getirilmelidir?" sorusunun yanıtları incelendiğinde, 236 sağlık personelinin 174'ü (%73,7) (n=87'si nöroloji ve beyin cerrahisi klinikleri) ilk 4,5 saatte olduğunu ifade ederken, hasta yakınlarının %38'i (n=101) ve kontrol grubunun %24'ü (n=40) "ilk 4,5 saat" olarak anketi doldurmuşlardır. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında sağlık personelinin anlamlılık düzeyinde her iki gruba göre bu farkındalığa sahip olduğu ($p\leq 0,05$), ancak hasta yakınlarının inmeye tanık olmalarına rağmen kontrol grubuyla benzer oranda ve beklenenin aksine düşük yüzdelerde uygun cevap verebildiği saptandı (Şekil 1).

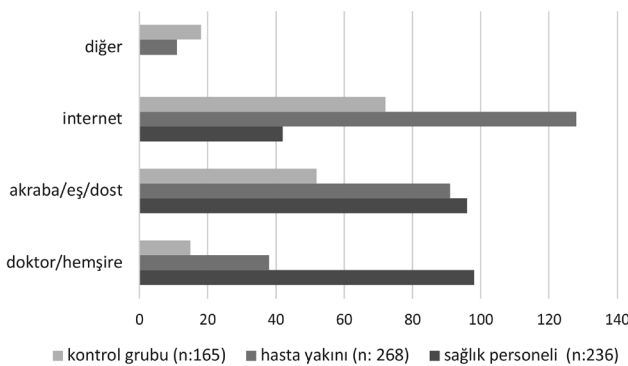
Sağlık personelleri grubu, nöroloji bölümünde ve diğer bölümlerde çalışanlar olmak üzere iki ayrı gruba ayrılarak incelendiğinde; inme belirtilerinden en az ikisini bilmek, inmenin önlenemez/tedavi edilebilir bir hastalık olduğu bilincinde olmak ve ilk 4,5 saatte acil tedavi girişiminin yapılması gerekliliğinin farkında olunması konularında, her bir soru için diğer sağlık personellerine göre anlamlılık düzeyinde daha fazla doğru yanıtlar vermişlerdir ($p\leq 0,005$).

Tartışma

Toplumda inme farkındalığını araştırmak amacıyla sağlık personelleri, inme geçiren hasta yakınları ve inme hastasıyla karşılaşmamış kontrol grubu ile yapılan bu araştırmada sonuçlar; tüm gruplar için inme farkındalığının ve bilinçliliğinin benzer oranlarda yüksek olduğunu gösterdi. Ancak az sayıda da olsa inmenin "önlenemez bir hastalık olduğu" düşüncesine sahip sağlık personeli ve hasta yakınlarının mevcut olması [sağlık personelinin %22'si (n=51), hasta yakınlarının %19'u (n=51) ve kontrol grubunun %39'u (n=64)], hasta yakını grubunun kontrol grubu ile benzer oranda "inmenin tedavi edilemez hastalık olduğu" düşüncesini taşıması ise düşündürücüydü. Ayrıca; sonuçlarımız inme hastasına ilk yaklaşım konusunda hasta yakını grubunun inmeye tanık olmasına rağmen kontrol grubuyla benzer ve düşük yüzdede 112'yi aramayı düşünmesi, inme hastası yakınları dahil toplumda yeterli oranda inmeden korunma bilincinde olunmadığını ve inmenin acil tedavisinin (trombolitik tedavi) farkındalığının eksik olduğunu göstermiştir.

İnme, diğer nörolojik hastalıklara kıyasla en fazla özürüllük yaratan hastalıktır (7,8). Dünya genelinde ve ülkemizde, yaşlı nüfusun artmasıyla ilişkili olarak akut iskemik inme sıklığı da artmaktadır. Hastaların inme merkezlerine ilk 4,5 saat içinde ulaşmaları ve trombolitik tedavinin önemi literatürdeki çalışmalarla birçok kez ortaya konmuştur. Trombolitik tedavi yapılan her sekiz inme hastasından birinin "tam iyileştiği", her üç hastanın birinin de "iyileştiği" tespit edilmiştir (9).

Ülkemiz Ankara bölgesinde ikinci ve üçüncü basamak polikliniklerine başvuran hastaların nörolojik hastalık



Şekil 2. Bilgiye ulaşım

farkındalığının karşılaştırıldığı bir araştırmada, inme farkındalığının Ankara'da %43,5, Elmadağ bölgesinde %64,6 olarak bulunmuştur (10). Hindistan'da 942 kişinin katıldığı bir diğer çalışmada ise %23 oranında kişinin inme semptomlarından en az birini dahi bilemediği ortaya konmuştur (11). Aydın'da yapılan Evcı ve ark.'nın (12) çalışmasında ise; toplumun %64'ünün, inmenin en az bir belirtisini bildiği saptanmıştır. Çelik ve Boyraz'ın (13) 40 yaş üstü lise öğretmenleri arasında yaptıkları bir diğer inme farkındalık çalışmasında (n=700), öğretmenlerin %70'inin "inme nedenini" bilmediği; %46,3'ünün ise inme alarm belirtileri sorusuna alarm bulgularıyla ilgisi olmayan cevaplar verdiği tespit edilmiştir. Bizim araştırmamızda, sağlık personeli (%97) hasta yakını (%91) ve kontrol grubu (%68) inmenin ne olduğunu diğer çalışmalardan daha yüksek oranlarda doğru yanıtlamış, inme belirtileri konusunda sağlık personeli grubu ve hasta yakını grubu kontrol grubuna göre anlamlılık düzeyinde daha fazla doğru yanıt vermiştir ($p \leq 0,05$). Ayrıca hasta yakınları grubu kontrol grubuna göre daha fazla doğru alarm belirtisi sayabilmiştir (iki ve daha fazla inme belirti bilme yüzdesi sırasıyla %41 ile %36) ($p \geq 0,005$). Sonuçlar kalp krizi (%58), hipertansiyon (%40,8) hastalıklarının toplumumuzdaki bölgesel farkındalık çalışmalarına göre daha düşük bulunmuştur (14-16).

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde yapılan bir diğer çalışmada inmeye yönelik bilgilerin kaynağı sorusuna bireylerin %38,3'ü çevresinde inme geçiren biri olduğu, %8,3'ü daha önce inme geçirdiği için bildiklerini yanıtlamış olup, %8,1'i medya, %2,7'si ise doktor/hemşire kaynaklı olduğunu bildirmişlerdir (17). Çalışmamızda sağlık personeli grubu hem kontrol grubu hem de hasta yakını grubuyla karşılaştırıldığında, anlamlı düzeyde bilgi kaynağını en sık hemşire/hekimden ulaştığını ifade ederken hem hasta yakını grubu (%48) hem de kontrol grubu (%42) en sık internet/medya aracılığı ile bilgiye ulaştığını belirtmişlerdir. Bu durum günümüzde internet aracılığı ile her türlü bilgiye ulaşmanın kolaylığı nedeniyle inme hakkındaki doğru bilgilere erişimde inme profesyonellerinin rolünün önemini hatırlatmış ve halkın katılacağı eğitimlerle bu konuların desteklenmesi gerekliliğini tekrar ortaya koymuştur.

Hastaların en yakın acil servise başvurmaları sırasındaki zamanı etkileyen faktörlerden biri inme belirtilerinin bilinmemesi, ciddiye alınmaması ya da kendiliğinden geçebileceği düşüncesidir (18-20). Ülkemizde yapılan yüksek lisans tez araştırmalarında, acile inme tanısıyla başvuran hastalardan %28,1'i durumu önemsemediklerini ve belirtilerin geçmesini beklediklerini, %10,4'ü yaşadıkları belirtilerin ne olduğunu anlamadıklarını bildirmişlerdir. Memiş ve ark.'nın (19) yaptığı çalışmada bireylerin %35,5'inin belirtilerin geçmesini bekledikleri için hastaneye

geç başvurdukları bulunmuştur. Araştırmamız hem sağlık personelinin hem hasta yakını grubunun kontrol grubuna göre anlamlılık düzeyinde daha fazla sayıda inme belirtisini bildiğini ortaya koymuştur.

İnme hastasına ilk yaklaşımda kişilerin beklenen bilgiye ve davranışa sahip olup olmadıklarını anlamaya yönelik soruların da bulunduğu çalışmamızda hem hasta yakınlarının hem kontrol grubunun hem de sağlık personellerinin yüksek bilinçlilikte olduğu izlendi. Ancak, literatürden farklı olarak, inmenin hem önlenilebilir hem de tedavi edilebilir bir hastalık olduğu bilincinin varlığı hususunda sadece sağlık personeline yeterli bilinçlilik tespit edilebildi. Ayrıca hasta yakınları grubunun tedavi edilebilirlik hususundaki bilinçlilik algısında kontrol grubuna benzer oranda ve düşük yüzdelerde yanıtlar vermesi, trombolitik tedavinin öneminin ve farkındalığının bu iki grup için yetersiz olduğunu göstermiştir. Ek olarak, inme hakkındaki bilgiye hasta yakını grubunda da kontrol grubu gibi en sık medya (internet) üzerinden ulaşılması hasta ile sağlık personeli iletişimin tekrar sorgulanması gerekliliğini ortaya koymuştur.

Sonuç

Toplumumuzda ölümlerin ikincisık nedeni olan inmenin farkındalığının artması, inme hastasıyla karşılaşıldığında beklenen doğru davranışın sergilenmesi ve hastaların trombolitik tedavi şansının elinden alınmaması için eğitim profesyonelleri tarafından yapılacak toplum temelli eğitimlerle doğru bilginin verilmesi, bu eğitimlerde inme belirtilerinin hatırlatılarak, inmenin acil müdahale edilmesi gereken bir hastalık olduğuna dikkat çekilmesi ve inmenin ancak erken müdahale ile tedavi edilebilir bir hastalık olabileceği vurgulanmalıdır. Ayrıca, hastayı ilk gören sağlık personelinin inme farkındalığının artması, inme alarm belirtilerini bilmesi ve doğru bir şekilde en yakın inme merkezine hastanın sevkini yapılması hayati öneme sahiptir. Bu nedenle hastayla ilk karşılaşan sağlık kuruluşlarında çalışan sağlık ekibinin ve aile hekimlerinin inme belirtilerini erken tanınması konusunda gerekli eğitimi alması ve sağlık kuruluşlarının fiziksel koşullar açısından yeterli hale getirilmesi gerekmekte ve beklenmektedir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.S., A.Y. Dizayn: E.Ç., S.Ş., Veri Toplama veya İşleme: F.K.Ç., S.A., R.G.G.Ç. Analiz veya Yorumlama: R.G.G.Ç., A.K., S.D., A.S., D.A. Literatür Arama: S.Ç., E.Ç., R.G.G.Ç. Yazan: R.G.G.Ç.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Herhangi bir maddi destek bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Hankey GJ. Stroke. How large a public health problem and how can the neurologist help? Arch Neurol 1999;56:748-54.
2. Öztürk Ş. Serebrovasküler hastalık epidemiyolojisi ve risk faktörleri-dünya ve Türkiye perspektifi. Turkish Journal of Geriatrics 2009;13:51-8.
3. Başara BB, Dirimeşe V, Özkan E, Varol Ö. Ulusal hastalık yükü ve maliyet etkililik çalışması. Sağlık Bakanlığı RSHMB. Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. Ankara, 2003. Erişim:www.hm.saglik.gov.tr/pdf/kitaplar/USHHaneHalkiSaglikHarcamaları.pdf. Erişim Tarihi:18 Eylül 2013).
4. Yardım N, Çipil Z, Vardar C, Mollahaliloğlu S. Türkiye İş Kazaları Ve Meslek Hastalıkları. 2000-2005 Yılları Ölüm Hızları Dicle Tıp Dergisi 2007;34:264-71.
5. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2007;115:e69-171.
6. Vickrey BG, Rector TS, Wickstrom SL, et al. Occurrence of secondary ischemic events among persons with atherosclerotic vascular disease. Stroke 2002;33:901-6.
7. Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Güneş Tıp Yayınevi 2011.p.17-8
8. Pandian JD, Sudhan P. Stroke Epidemiology and Stroke Care Services in India. J Stroke 2013;15:128-34.
9. Ingall TJ, O'Fallon WM, Asplund K, et al. Findings from the reanalysis of the NINDS Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke Treatment Trial. Stroke 2004;35:2418-24.
10. Aytaç E, Ünal HA, Ergün U, ve ark. Nörolojik Hastalıklarda Farkındalık: Ankara İli Örneğinde 2. ve 3. Basamak Nöroloji Polikliniklerinin Karşılaştırılması. Türk Nöroloji Dergisi 2014;20:112-20.
11. Pandian JD, Jaison A, Deepak SS, et al. Public Awareness of Warning Symptoms, Risk factors, and treatment of stroke in Northwest India. Stroke 2005;36:644-8.
12. Evcı ED, Memiş S, Ergin F, Beser E. A Population-Based Study on Awareness of Stroke in Turkey. Eur J Neurol 2007;14:517-22.
13. Çelik G, Boyraz S. Lise Öğretmenlerinde İnme Alarm Belirtileri ve Risk Faktörleri Farkındalığı. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2015;21:108-18.
14. Memiş S, Evcı ED, Ergin F, Beşer E. Population- Based Study on Awareness of Heart Attack in Aydın City-Turkey. Anadolu Kardiyoloji Dergisi 2009;9:304-10.
15. Taş F, Büyükbeşe MA. Hipertansiyonda Farkındalık ve Hemşirenin Rolü. TAF Prev Med Bull 2013;12:729-34.
16. Kalan MK. Hipertansiyon Hastalarında Antihipertansif İlaç Değişimleri, Bu Değişimlerin Nedenleri ve İlaç Değişimleri ile Hedef Tedavi Değerlerine Ulaşma Oranlarının İncelenmesi. Uzmanlık Tezi. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul; 2007.
17. Tunç C. İnmeli Bireylerin Hastaneye Başvurma Sürelerini Etkileyen Etmenlerin İncelenmesi: İç hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İzmir; 2011.
18. Keskin Ö, Kalemoglu M, Ulusoy E, Uzun H, Yıldırım G. Akut İnmeli Olgularda Hastane Öncesi Gecikme Nedenlerinin İrdelenmesi. Nobel Med 2005;1:14-7.
19. Memiş S, Tugrul E, Evcı ED, Ergin F. Multiple Causes for Arrival at Hospital in Acute Stroke Patients in Aydın, Turkey. BMC Neurology 2008;8:15.
20. Korkmaz T, Ersoy G, Kutluk K, Erbil B, ve ark. İnme Semptom veya Bulguları ile Acil Servise Başvuran hastaların Başvuru Zamanlarını Etkileyen Hastane Öncesi Faktörlerin Değerlendirilmesi. Turk J Emerg Med 2010;10:106-11.



Beslenme Yolundaki Yabancı Cisimler: Klinik Deneyimimizin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Foreign Bodies on the Path of Nutrition: Retrospective Evaluation of Our Clinical Experience

Mustafa Zanyar Akkuzu, Orhan Sezgin, Serkan Yaraş, Osman Özdoğan, Enver Üçbilek, Fehmi Ateş, Engin Altıntaş

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: Yabancı cisimlerin yutulması yaygın bir klinik problemdir. Özellikle keskin uçlu ve sivri cisimler tıkanma, gastrointestinal (Gİ) kanama veya barsak perforasyonu gibi hayati tehlike oluşturan komplikasyonlara neden olabilir. Bu makalede, yabancı cisim yutulması nedeniyle kliniğimizde acil olarak değerlendirip endoskopi yaptığımız hastalarla ilişkili deneyim ve sonuçlarımızı bildirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Bu bir retrospektif kayıt değerlendirme çalışması olup, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 2013-2018 yılları arasında beslenme yollarında yabancı cisim ön tanısıyla acil değerlendirip endoskopi yaptığımız yetişkin hastalarımızı hastane veri kayıt sistemi tarayarak tespit ettik. Hastaların demografik verileri, anamnez bilgileri, grafileri ve endoskopi bulguları incelendi.

Bulgular: Toplam 52 hasta saptandı. Otuz dördü (%65,3) erkekti ve yaş ortalamaları 45,3±17,81 yıl idi. On sekizi (%34,6) kadındı ve yaş ortalamaları 47,7±4,18 yıl idi. Tespit edilebilmiş ve semptom yaratmış yabancı cisimlerin 19'u (%36,5) kemikli et ve balık kılçığı, 12'si (%23,0) kemiksiz et ve katı gıda idi. Balık kılçığı, tavuk kemiği ve diş protezleri özellikle yaşlılarda en yaygın yabancı cisimlerdi. Yabancı cisimlerin görüldüğü bölgelere baktığımızda; %34,6 özofagusta saptanmış olup, bunların %72'si üst özofagusta idi. %19,2'si midede, %3,8'i duodenumda olup endoskopiyle çıkarıldı. %42,3'sinde üst Gİ sistem endoskopisi normal olup X-ray takibi yapıldı.

Sonuç: Bizim serimizde en sık balık kılçığı, kemikli ve kemiksiz et, bezoarlaştırmış katı gıda, protez diş, kürdan, çivi saptandı. En sık özofagus birinci darlıkta yabancı cisim saptanmıştır. Hiçbiri cerrahi tedavi gerektirmemiş olup ya endoskopi ile çıkarılmış ya da spontan olarak çıkmıştır. Hiçbir hastamızda mortalite ve morbidite gelişmemiştir.

Anahtar Sözcükler: Gastrointestinal kanal, yabancı cisim, endoskopi

Abstract

Aim: Swallowing foreign bodies is a common clinical problem. Especially sharp and pointed objects can cause life-threatening complications such as obstruction, gastrointestinal (GI) bleeding or intestinal perforation. In this article, we aimed to report our experience and results of patients who underwent endoscopy in our clinic due to foreign body ingestion.

Methods: Records of adult patients, who underwent endoscopy with a pre-diagnosis of foreign body in the GI tract in Mersin University Medical Faculty Department of Gastroenterology between 2013 and 2018, were retrospectively evaluated using the hospital data recording system. Demographic characteristics, anamnesis information, radiographs and endoscopy findings were evaluated.

Results: A total of 52 patients were included in the study. Thirty-four (65.3%) patients with the mean age of 45.3±17.81 years were male and eight (34.6%) with the mean age of 47.7±4.18 years were female. Nineteen (36.5%) of the detected foreign bodies were bony meat and fish bones, 12 (23.0%) were meat without bone and solid food. Fishbone, chicken bone and dental prostheses were the most common foreign bodies, especially in the elderly. Thirty-four point six of the foreign bodies were detected in the esophagus and 72% in the upper esophagus. Nineteen point two percent in the stomach and 3.8% of them were in the duodenum and were removed by endoscopy. Upper GI endoscopy was normal in 42.3% of patients who were followed by X-ray.

Conclusion: In our series, the most common ingested foreign bodies were fish bones, bony and boneless meat, bezoar, prosthetic teeth, toothpicks and nails. Foreign bodies were found most frequently in the upper part of the esophagus. None of them required surgical treatment; either passed spontaneously or endoscopic removal was performed. There was no mortality or morbidity in any of our patients.

Keywords: Gastrointestinal tract, foreign body, endoscopy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mustafa Zanyar Akkuzu, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
Tel.: +90 507 942 66 83 E-posta: zanyarakkuzu@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-9908-6881
Geliş Tarihi/Received: 27 Mart 2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 28 Temmuz 2019

Bu çalışma 5. Gastrointestinal Endoskopi Günleri'nde sunulmuştur.

©Telif Hakkı 2020 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by The Medical Bulletin of İstanbul Haseki Training and Research Hospital The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

Giriş

Yabancı cisimlerin yutulması yaygın bir klinik problemdir. Özellikle keskin uçlu, balık kılıcı, metal nesnelere, diş protezleri, kemikler, toplu iğneler ve tahta kürdan gibi ince nesnelere tıkanma, gastrointestinal (Gİ) kanama veya barsak perforasyonu gibi hayati tehlike oluşturan komplikasyonlara neden olabilir. Hastalarda çoğunlukla ağrılı yutma veya takılma hissi olur ve olguların büyük bir kısmı erken dönemde hastaneye başvurur. Bu makalede, yabancı cisim yutulması nedeniyle kliniğimizde acil endoskopi işlemi uyguladığımız hastaları retrospektif değerlendirmeyi, deneyim ve sonuçlarımızı bildirmeyi amaçladık.

Yöntemler

Bu bir retrospektif kayıt değerlendirme çalışması olup, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 2013-2018 yılları arasında beslenme yollarında yabancı cisim ön tanısıyla acil endoskopi yaptığımız yetişkin 52 hastamızı hastane veri kayıt sistemi tarayarak tespit ettik. Retrospektif incelemeyle tespit ettiğimiz hastalarımızın demografik verileri, anamnez bilgileri, grafileri ve endoskopi bulguları incelendi. Yabancı cisimler beslenme yolunda endoskopi ile tespit edilen bölgelere göre sınıflandırıldı ve yabancı cisimlerin en sık takıldığı yerler belirlendi. Tedavide en çok hangi endoskopik yöntemin uygulandığını ve çıkarılan yabancı cisimlerin çeşitlerini belirledik. Tedavi ve takip sonuçları belirlendi. 2019 yılında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (karar no: 105).

Bulgular

Hastalarımızın 34'ü (%65,3) erkekti ve yaş ortalamaları 45,3±17,81 yıl idi. On sekizi (%34,6) kadındı ve yaş ortalamaları 47,7±4,18 yıl idi. Yutulan cismin şekline, yapısına, yerleşim yerine, hastanın yaşına ve neden olduğu komplikasyona göre değişen semptomlar mevcuttu. En sık semptomlar yutma güçlüğü, takılma hissi, karın ağrısı ve bulantı hissiydi. Hastalara alımdan 2-6 saat sonra acil üst Gİ sistem endoskopisi yapıldı ve yabancı cisimlerin ortadan kaldırılması veya uzaklaştırılmasına kadar takip edildi.

Tespit edilebilmiş ve semptom yaratmış yabancı cisimlerin 19'u (%36,5) kemikli et ve balık kılıcı, 12'si (%23,0) kemiksiz et ve katı gıda olup detayı Tablo 1'de verilmiştir. Balık kılıcı, tavuk kemiği ve diş protezleri özellikle yaşlılarda en yaygın yabancı cisimlerdir.

Hastalarımızda yabancı cisimlerin görüldüğü bölgelere baktığımızda; 22'sinde (%42,3) üst Gİ sistem endoskopisi normal olup grafi takibi yapıldı. On sekizi (%34,6) özofagusta saptanmış olup bunların 13'ü (%72,2) üst özofagusta, üç (%16,6) özofagus distalinde ve ikisi de

(%11,1) özofagus orta hattaydı. Onu (%19,2) midede, ikisi (%3,8) duodenumda olup endoskopiyle çıkarıldı (Tablo 2).

Yirmi iki (%42,3) hastanın endoskopik görüntülemesi normal olup endoskopik müdahale gerektirmemişti ve direk grafilerde yabancı cisimlerin mideyi geçtiği görüldü. Bunlar özellikle protez diş, kürdan, tırnak makası, çivi, çengelli iğne, katı gıdalar, kemikli et ve kılıçtı. Bunların birinde (%1,9) sigmoid kolona kalem saplandığı için kolonoskopik müdahale gerekti. İki hastada (%3,8), endoskop üst özofagusu geçtikten sonra yediklerini öğürerek çıkarmış ve semptomları geçmişti. Sekiz (%15,3) kemiksiz et itilme metoduyla endoskopiyle hava ve su verilerek mideye gönderildi. Beşi (%9,6) yabancı cisim forsepsiyle, ikisi (%3,8) basketle parçalanarak ve kalan on üçü (%25) de snare ile gereğinde overtüp kullanılarak çıkarılmış (Tablo 3).

Son 5 yılda merkezimizde yabancı cisimleri endoskopik olarak çıkarmakla ilişkili herhangi bir morbidite ve mortalite olmamıştı. Aynı zamanda cerrahiye verilen hiçbir

Tablo 1. Gastrointestinal kanalda tespit edilen yabancı cisimler

Yabancı cisim	Sıklık
Kemikli et ve balık kılıcı	19 (%36,54)
Kemiksiz et ve bezoarlaşmış katı gıdalar	12 (%23,07)
Protez diş	4 (%7,69)
Kürdan	4 (%7,69)
Çivi	3 (%5,77)
Pil	1 (%1,92) hastadan üç adet
Tırnak makası	1 (%1,92)
Kalem	1 (%1,92)
Çatal	1 (%1,92)
Kaşık	1 (%1,92)
Çengelli iğne	1 (%1,92)
Toplu iğne	1 (%1,92)
Peg mantarı	1 (%1,92)
Plastik stent	1 (%1,92)
Çocuk Balonu	1 (%1,92)

Tablo 2. Yabancı cisimlerin saptandığı bölgeler

Özofagus	18 (%34,6): %72,2 üst özofagus, %16,6 özofagus distali, %11,1 orta özofagus
Mide	10 (%19,2)
Duodenum	2 (%3,8)
Kolon	1 (%1,9)
Üst Gİ sistem endoskopisi normal, sadece grafi takipleri yapılan ve komplikasyon gelişmemiş	21 (%40,3)
Gİ: Gastrointestinal	

hastamız yoktu. Sadece iki hasta özofagusta yabancı cisim nedeniyle hastaneye 3-4 gün sonra başvurmuş olup, zaten perforasyon, apse ve mediastinit gelişmiş haldelerdi. Balık kılçığı ve tavuk kemiği özofagusa saplanmış olup perforasyon gelişmişti ve direk cerrahiye alınmışlardı.

Tartışma

Yutulan yabancı cisimlerin ilk ilerlediği özofagus dört noktada fizyolojik daralma gösterir. Bunlardan ilki krikofaringeus adele hizasında, ikincisi aortun, üçüncüsü sol ana bronşun özofagusu çaprazladığı bölgede ve dördüncüsü ise özofagusun diafragmayı geçtiği yerdedir (1). Özofagus yabancı cisimleri de genellikle özofagusun fizyolojik anatomik darlık bölgelerine takılmaktadır, en sık olarak da birinci darlıkta görülmektedirler (2,3). Bizim olgularımızda da literatürle uyumlu olarak en sık (%72,2) birinci darlıkta yabancı cisim saptanmıştır.

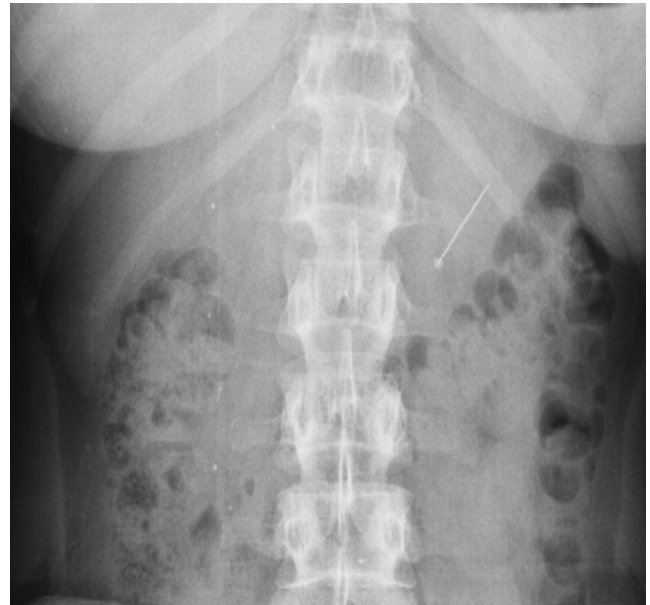
Birçok çalışmada en çok çıkarılan özofagus yabancı cisminin metal para olduğu rapor edilmiştir (2-6). Uyanıkoğlu ve ark. (7) ve Erbil ve ark.'nın (8) yaptığı çalışmalarda ise en sık yabancı cisim yutulan şey yiyecek olarak saptanmıştır. Bizim serimizde muhtemelen beslenme alışkanlıklarının da etkisiyle en sık balık kılçığı, kemikli ve kemiksiz et, bezoarlaştırmış katı gıda, protez diş, kürdan, çivi ve diğer çeşitli cisimler saptandı.

Özofagusta yabancı cisimlerin kalma süreleri uzadıkça komplikasyonlar artmakta; fistül, perforasyon, mediastinit ve apse gibi olumsuz durumlara yol açabilmektedir. Özofagusta yabancı cisim özellikle 24 saatten fazla kaldığında çıkarılması zor olmaktadır. 24 saati geçen müdahalede işlemin odinofaji ile beraber daha fazla özofageal ülserasyona yol açtığı bildirilmiştir (9,10). Bizim hastalarımızda erken endoskopik işlem (2-6 saat) yapıldığı için ve tecrübeli ellerde yapıldığı için herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Sadece hastaneye 3-4 gün geç perfore halde başvurmuş iki hasta direk cerrahiye verilmiştir. Bu hastalardan birinde tavuk kemiği ve diğerinde balık kılçığının özofagusa saplandığı ve mediastinit ve apse gelişmiş olduğu saptanmıştır. Cerrahi drenaj sonrası özofagustaki perfore alanlara klips atılmıştır. Aps ve mediastinitleri düzeldikten sonra normal yaşamlarına devam ettiler.

Mide ve ince barsaklara geçen yabancı cisimler çoğunlukla kendiliğinden atılırlar. Mideye ulaşan yabancı

cisimlerin çoğu sindirim kanalını geçebilirler. Obstrüksiyon ve perforasyon gibi olgularda cerrahi gerekebilir (11). 2 cm'den geniş ve 6 cm'den uzun cisimler duodenum veya treitz bağında takılabilirler (12,13). Endoskopik olarak çıkarılmalıdırlar. Periton irritasyon bulgularının varlığında, cismin 48-72 saat aynı lokalizasyonda kaldığı durumlarda laparotomi yapılmalıdır (14). Sindirim kanalının geçiş süresi 3,6 ile 5,1 gün arasında bildirilmiştir (11). Ülkemizde Van'da görülmüş bir olguda sivri uçlu delici yabancı cisim perforasyona yol açmadan 83 gün gibi uzun bir sürede sindirim kanalını kendiliğinden terk ettiği saptanmıştır (15). Bizim hastalarımızın %42'sinde yabancı cisimler sindirim kanalını geçmiş olup ve biri hariç kendiliğinden atılmıştır. Bunlardan kemiksiz, bezoarlaştırmış katı gıdalar ve balık kılçığı gibi yabancı cisimler gıda olduklarından dolayı özofagusu geçtikten sonra takiplerinde herhangi bir semptom oluşmamıştır. Çivi ve diş protezi gibi yabancı cisimlerin de takiplerinde ortalama 8 saat ile 4 gün içinde çıktıkları tespit edilmiştir. Herhangi bir obstrüksiyon ve perforasyona yol açmamışlardır. Sadece bir hasta alkol alımı sonrası kolonda kalem saptanması üzerine perforasyon riskinden ötürü kolonoskopiyle müdahale edilerek kalem çıkarılmıştır.

Sindirim sistemindeki yabancı cisimlerinin erken tanısı ve tedavisi ciddi komplikasyonlardan dolayı çok önemlidir. Direkt grafiler veya kontrastlı radyolojik incelemeler ilk tanı ve komplikasyonların ortaya konmasında önemli role sahiptirler (Resim 1-3). Bu görüntülemeler gereksiz endoskopilerin de önüne geçebileceği gibi obstrüksiyon veya perforasyon gibi durumlarda direkt cerrahiye verilerek hastaların hayatını kurtarabilir. Doğrudan radyografiler, çoğu radyopak yabancı cisimi tanımlayabilir, ancak gıda bolusunu tanımlamaz; ek olarak, balık veya tavuk kemikleri, ahşap,



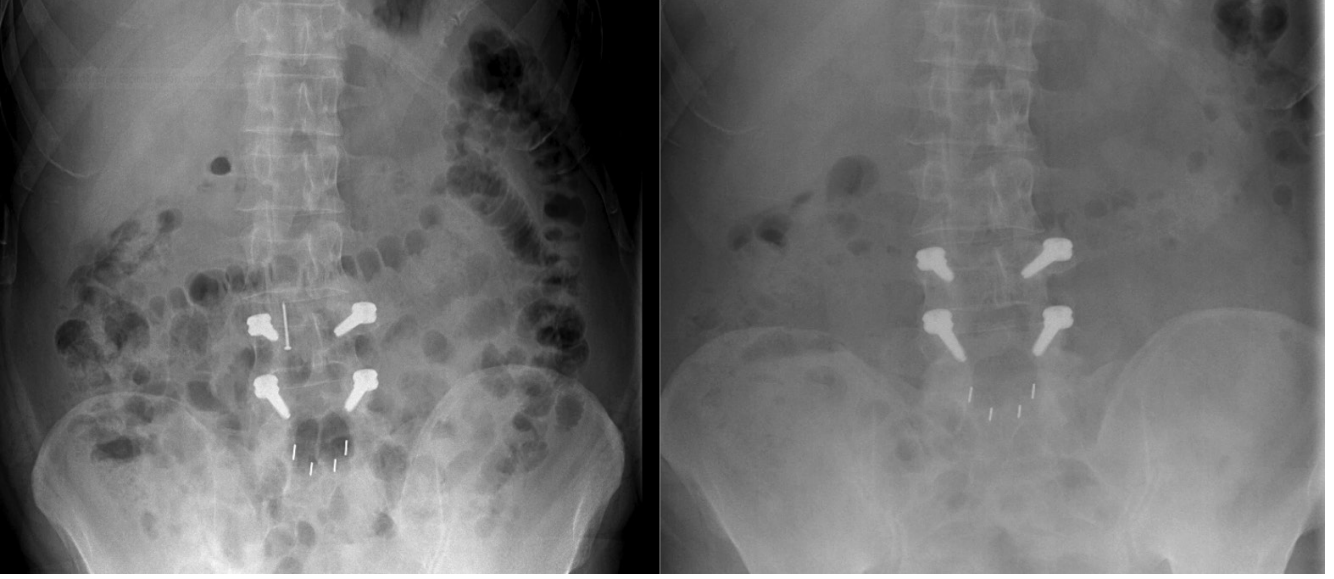
Resim 1. Direkt karın grafisinde yutulmuş toplu iğne

Tablo 3. Yabancı cisimlerin çıkarılma metodları	
Snare ile çıkarılan, gereğinde overtüp kullanılan	13 (%25)
Endoskopla hava ve su verilerek mideye itilen kemiksiz et	8 (%15,3)
Yabancı cisim forsepsiyile çıkarılan	5 (%9,6)
Basketle öğütülerek ve sıkılarak çıkarılan	2 (%3,8)
Endoskopiyle beraber öğürerek çıkan	2 (%3,8)

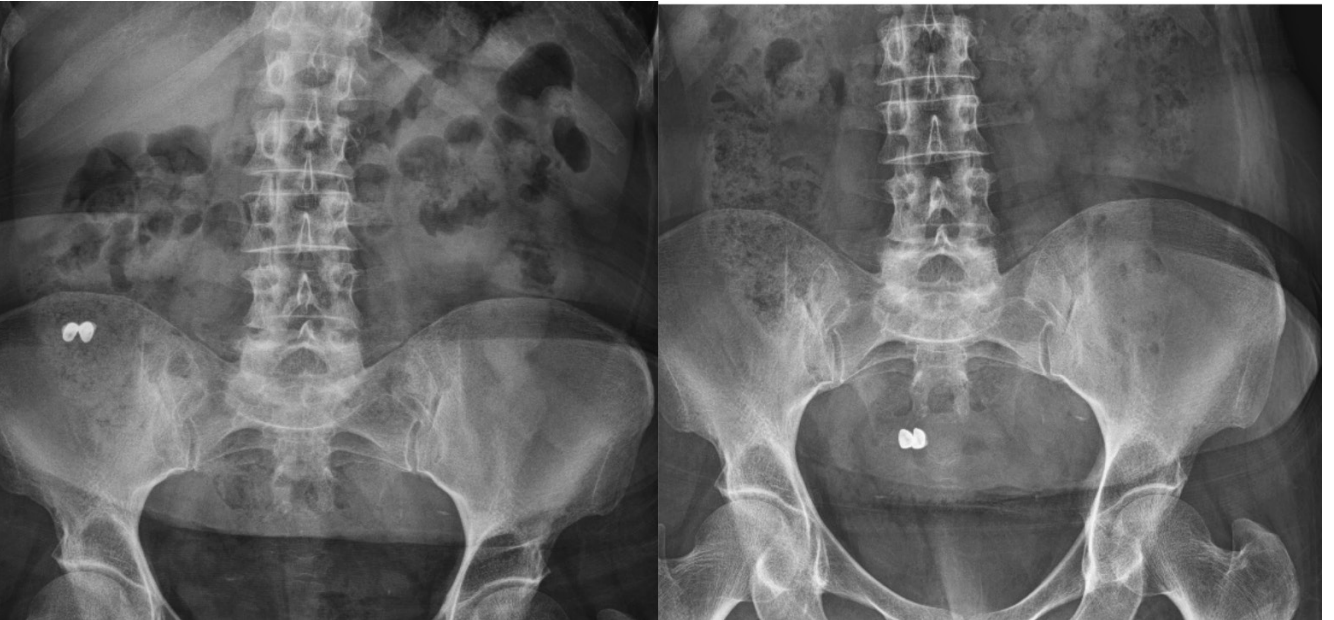
plastik, çoğu cam ve ince metal nesnelere kolayca görülmez (16). Hasta yabancı cisim yuttuğundan şüpheleniyor ve semptomları da varsa grafide yabancı cisim görülmesi bile endoskopi yapılmalıdır. Özellikle özofageal perforasyon ve komşu damarlarda hasar gibi komplikasyonlar olması durumunda cerrahi girişim gerekebilir.

Yabancı cisimlerin çıkartılmasında en iyi tedavi yöntemi tartışmalıdır. Çoğu yutulan yabancı cisimler (%80-90) kendiliğinden Gİ kanalından geçer, %10 ila %20 endoskopik müdahaleye ihtiyaç duyar ve sadece %1 veya daha azı ameliyat gerektirebilir (17). Biz zaten endoskopi yaptığımız

hastaları değerlendirdiğimiz için hepsinde endoskopi yapılmıştı ve %42,3'ü normal saptanmıştı, hiçbirinde de cerrahiye gereksinim kalmamıştı. Bu hastaların radyolojik takiplerinde yabancı cisimlerin atıldığını gördük. Sadece birinde kolonoskopik müdahale yapmıştık. Bizim serimizde yabancı cisimlerin çıkarılmasında en sık snare (%25) kullanılmıştır. Ayrıca yabancı cismin şekline ve boyutuna göre yabancı cisim forsepsi, basket ve bir dizi başka araç kullanılmıştır. Keskin nesnelere veya tekrarlanan kapsamlı yerleştirmeleri gerektiren durumlarda, overtube, üst aerodigestif yapılara koruma sağlamak ve aspirasyondan



Resim 2. Başka bir hastada direkt grafilerde yutulmuş çivinin takiben çıktığı görülüyor



Resim 3. Direkt grafilerde yutulmuş diş protezleri ve takipleri görülüyor

kaçınmak için kullanıldı. Endoskopi sırasında overtube uygulaması, endoskopistin kapsamı hastanın ağızından tamamen çekinceye kadar tüp içindeki nesneyi korumasına izin verdi.

İtme tekniği özofagusun gıda bolusu ile tıkanmasında tedavi için yaygın olarak kullandığımız endoskopik bir yöntemdir. Özofagusta takılmış gıdanın kemik ve keskin içeriği olmadığından emin olduktan sonra endoskopiyle hava ve su verilip kemiksiz etler mideye gönderilmiştir.

Radyografik olarak sindirim kanallarında pil saptandıysa acilen çıkarılmalıdır. Pil yutulduktan bir saat sonra mukozal hasar meydana geldiği ve yaklaşık dört saat sonra tam kat yaralanma ortaya çıktığı gösterilmiştir (18). Piller elektrolit kaçağı, basınç nekrozu, civa toksisitesi veya alkali ortam oluşturarak etki eder. Konsantre potasyum hidroksit salınımı ile alkali ortam meydana gelir. Bizim pil yutan hastamız üç adet kalem pil yutmuş psikiyatrik problemleri olan bir hastaydı (Resim 4). Snare ile yakalanarak mideden çıkarılmıştı. Psikiyatrik problemlerden ötürü aynı hasta tırnak makası da yutmuştu, grafi takiplerinde çekumu geçip çıkmakta olduğu görüldü. Takiplerinde herhangi bir problem gelişmedi.

Yabancı cisimleri yutma riski daha yüksek olanlar; çocuklar ve gençler, zihinsel engelli hastalar, yaşlılar, psikiyatrik hastalığı olanlar ve uyuşturucu veya alkol bağımlıdır. Psikiyatrik sorunu olanların çoğu tekrarlayan yabancı cisim yutma ile başvurabilir. Uyuşturucu ve/veya alkolün etkisi altındaki kişiler, çok sayıda yabancı cisim aldıktan sonra genellikle acil servislere başvururlar. Alınan yabancı cisim tipleri yanlışlıkla olma eğilimindedir ve sıklıkla hastalar nesneyi yutmayı hatırlamazlar (19). Bu hastaların yabancı cisimleri çıkarıldıktan sonra psikiyatri değerlendirilmesinden de geçmesi gerektiği kanısındayız.

Özofagustan yabancı cisim çıkarılmış hastalarımızı takiben incelediğimizde birinde özofagal web, ikisinde akalazyaya, birinde özofagus kanseri ve birinde de geçirilmiş



Resim 4. Mideden snare ile yakalanıp çıkarılan piller

larinks kanseri operasyon öyküsü olduğunu tespit ettik. Yani yabancı cisim çıkarılmasından sonra elektif şartlarda hasta ayrıntılı bir değerlendirmeden geçilmeli ve yabancı cisimlerin özellikle özofagustaki takılma nedenlerinin araştırılması gerekmektedir.

Yabancı cisim yutulması erkeklerde daha sık görülür, bazı çalışmalarda yaklaşık 1,5: bir erkek: kadın oranı olduğu düşünülmektedir (20,21). Bizim olgularımızın %65,3'ü erkekti (E/K=1,88). Erkek hastaların yaş ortalaması daha büyük olup genellikle balık kılçığı, kemikli veya kemiksiz et, katı gıda takılması vardı.

Sonuç

Sonuç olarak tedavisini yaptığımız Gİ sistemdeki yabancı cisimler başarıyla ya endoskopi ile çıkarılmış ya da spontan olarak çıkmıştır. Cerrahi gerekmemiştir. Başarının yüksek olması, düşük komplikasyon insidansı, cerrahi ihtiyacının azaltılması ve hastanede yatış süresinin azaltılması endoskopik yaklaşımlarımızın güçlü yönlerini göstermektedir. Tedavi seçeneği hastanın yaşı, klinik durumu, yabancı cismin büyüklüğü, çeşidi ve keskinliği, anatomik lokalizasyonu ve hekimin tecrübesi gibi birçok faktöre bağlıydı.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.Z.A., O.S. Dizayn: M.Z.A., O.S. Veri Toplama veya İşleme: M.Z.A. Analiz veya Yorumlama: S.Y., O.Ö. Literatür Arama: F.A., E.A., E.Ü. Yazan: M.Z.A., O.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması belirtilmedi.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığı belirtildi.

Kaynaklar

1. Thomas W Sadler Langman's Medical Embryology Lippincott Williams & Wilkins 2006 10.Baskı, s112.
2. Macpherson RI, Hill JG, Othersen HB, Tagge EP, Smith CD. Esophageal foreign bodies in children: Diagnosis, treatment and complications. AJR Am J Roentgenol 1996;166:919-24.
3. Yavuzer Ş, Aslan R, Akay H, ve ark. Özofagus yabancı cisimleri (52 vakanın incelenmesi). AÜTF Mec 1977;30:77-106.
4. Akçalı Y, Kahraman C, Dural K, ve ark. Pediatrik yaş grubunda özofagus yabancı cisimleri. Pediatrik Cerrahi Dergisi 1990;4:53-6.
5. Panieri E, Bass DH. The management of ingested foreign bodies in children: a review of 663 cases. Eur J Emerg Med 1995;2:83-7.
6. Dokler ML, Bradshaw J, Mollitt DL, Tepas JJ 3rd. Selective management of pediatric esophageal foreign bodies. Am Surg 1995;61:132-4.
7. Uyanıkoğlu A, Coşkun M, Albayrak F. Foreign body (chicken bone) of the cervical esophagus: endoscopic removal, Case

- report and review of the literature. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology* 2011;10:128-30.
8. Erbil B, Karaca MA, Aslaner MA, et al. Emergency admissions due to swallowed foreign bodies in adults. *World J Gastroenterol* 2013;19:6447-52.
 9. Ma J, Kang DK, Bae JI, Park KJ, Sun JS. Value of MDCT in diagnosis and management of esophageal sharp or pointed foreign bodies according to level of esophagus. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:W707-11.
 10. Pinto A, Muzj C, Gagliardi N, et al. Role of imaging in the assessment of impacted foreign bodies in the hypopharynx and cervical esophagus. *Semin Ultrasound CT MR* 2012;33:463-70.
 11. Marrow SE, Bickler SW, Kennedy AP, Snyder CL, Sharp RJ, Ashcraft KW. Balloon extraction of esophageal foreign bodies in children. *J Ped Surg* 1998;33:266-70.
 12. lafraid MD, Fabry SC, Lee YM, O'Brien JW, Schwaitzberg SD. A novel approach to the removal of sharp foreign bodies from the stomach using a combined endoscopic technique. *Gastrointest Endosc* 1996;43:67-9.
 13. Smith MT, Wang RK. Esophageal foreign bodies; types and techniques for removal. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006;9:75-84.
 14. Rejogopal A, Martin J, Matthai J. Ingested needles in a 3-month-old infant. *J Ped Surg* 2001;36:1450-1.
 15. Karadaş S, Gönüllü H, Öncü MR, Ebinç S. Gastrointestinal Foreign Body Complementing 83 Days its Passage: Case Report. *J Clin Anal Med* 2013;4(suppl 1):54-6.
 16. Ikenberry SO, Jue TL, Anderson MA, et al. Management of ingested foreign bodies and food impactions. *Gastrointest Endosc* 2011;73:1085-91.
 17. Lin HH, Lee SC, Chu HC, Chang WK, Chao YC, Hsieh TY. Emergency endoscopic management of dietary foreign bodies in the esophagus. *Am J Emerg Med* 2007;25:662-5.
 18. Kürkçüoğlu İC, Eroğlu A, Karaoğlanoğlu N. Accidental ingestion of alkaline battery in children. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2003;11:193-4.
 19. Hunter TB, Taljanovic MS. Foreign bodies. *Radiographics* 2003;23:731-57.
 20. Tumay V, Guner OS, Meric M, Isik O, Zorluoglu A. Endoscopic removal of duodenal perforating fishbone—a case report. *Chirurgia* 2015;110:471-3.
 21. Yao CC, Wu IT, Lu LS, et al. Endoscopic management of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract of adults. *Biomed Res Int* 2015;2015:658602.



Haseki Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'ndeki Akut Septik Artrit Epidemiyolojisi, Tanı ve Tedavi Yönetimi

Epidemiology, Diagnosis and Treatment of Acute Septic Arthritis in Haseki Orthopedics and Traumatology Clinic

© Cem Yıldırım, © Duran Can Muslu, © Osman Görkem Muratoğlu*, © Samed Ordu**, © Özlem Altuntaş Aydın***, © Erhan Bayram

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

*Düzce Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Düzce, Türkiye

***Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Özel Batman Dünya Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Batman, Türkiye

Öz

Amaç: Septik artrit, mikroorganizmalar tarafından doğrudan eklem boşluğunun invazyonu şeklinde temsil edilebilir. Çalışmamızın amacı kliniğimizde septik artrit tanısı almış olan hastaların epidemiyolojik özelliklerini ortaya koymak, tanı ve tedavi yönetimini tartışmaktır.

Yöntemler: Haziran 2008 ile Aralık 2014 tarihleri arasında septik artrit tanısı almış 34 hasta retrospektif olarak tarandı. Hastaların klinik ve epidemiyolojik özellikleri, enfeksiyona sebep olan mikroorganizmalar ve tedavi seçimi analiz edildi.

Bulgular: Hastaların çoğunluğu erkek (%55,9) olup ortalama yaş 42,8 idi (1-87). Diz, en sık tutulan eklem (%91,6). Hastaların sadece %17,6'sında ateş saptandı. Analiz edilen sinoviyal sıvı örneklerinin sadece %1,6'sında gram boyama pozitif saptandı. Çalışmaya dahil olan 34 hastanın 10'unda pozitif sinoviyal sıvı kültürü mevcuttu (%29,4). *Staphylococcus aureus* en sık saptanan mikroorganizmaydı.

Sonuç: Gram boyama negatifliği, ateşin olmaması ve normal lökosit sayısı septik artrit tanısını dışlatmaz ancak sadece olasılığını azaltır. Örnekler, kültür negatifliği ve negatif gram boyamayı önlemek adına antibiyotik tedavisinden önce alınmalıdır. Tekrarlayan iğne aspirasyon, drenaj ve ampirik antibiyoterapi septik artrit tedavisinde akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Septik artrit, epidemiyoloji, tanı, tedavi

Abstract

Aim: Septic arthritis may represent a direct invasion of joint space by various microorganisms. The aim of this study was to determine the epidemiological characteristics of patients with septic arthritis in our clinic and to discuss the diagnosis, treatment and management.

Methods: Thirty-four patients diagnosed with septic arthritis between June 2008 and December 2014 were retrospectively evaluated. Clinical and epidemiological characteristics of the patients, microorganisms causing infection and treatment choice were analyzed.

Results: Most patients were male (55.9%) and the mean age of the patients was 42.8 (1-87) years. The knee was the most often affected joint (91.6%). Fever was present in only 17.6% of the cases. Gram staining was positive in only 17.6% of the synovial fluid samples analyzed. Among the 34 patients studied, 10 had positive synovial fluid culture (29.4%). *Staphylococcus aureus* was the most common pathogen.

Conclusion: Gram negative staining, absence of fever and normal leukocyte count do not rule out septic arthritis but only reduce the possibility.

Samples should be taken prior to antibiotic treatment to avoid false negative detection of positive samples. Serial needle aspiration, drainage and empirical antibiotherapy should be kept in mind in the treatment of septic arthritis.

Keywords: Septic arthritis, epidemiology, diagnosis, treatment

Giriş

Septik artrit acil girişim gerektiren ve morbiditesi yüksek olan, eklemlerdeki sinovyal doku ve sinovyal sıvının bakteriyel, viral ya da fungal etkenlerle oluşan iltihabıdır (1). Özellikle önceden geçirilmiş travma, hemofili, osteoartrit, romatoid artrit gibi sebeplerden ötürü anormal eklem sahip kişilerde daha sık görülür (2). Genel nüfusta 6/100.000 oranında görülmekte olup 15 yaşın altında ve 55 yaşın üstünde daha sık gözlenir (3). En yaygın olarak etkilenen eklemler; erişkinlerde diz, çocuklarda ise kalça eklemidir. Tutulan eklemdaki kıkırdak yıkımı enfeksiyondan 8 saat sonra başlar (4). Erken tanı ve bunu takiben uygun tıbbi ve cerrahi girişimin yapılması artiküler kıkırdağın bozulmasını engeller, dolayısıyla kalıcı sakatlığı önlemek adına büyük önem taşımaktadır (5). Septik artrit tedavisi cerrahi drenajı ve erken antibiyoterapiyi içermektedir. Başarılı tedaviyi önleyen sinovyal sıvının gecikmiş aspirasyonu ve yetersiz eklem drenajı gibi faktörlerden kaçınılmalıdır (6). Drenaj tekniklerindeki gelişmelere ve antibiyotik tedavisine rağmen osteomyelit, kemik erozyonu, eklem sertliği, fibroz ankiloz, sepsis ve hatta ölüm gibi komplikasyonlar görülebilir (7).

Tüm olgular arasında en sık görülen etken gram pozitif koklardır. On ile 40 yaş arasında en sık görülen etken *Neisseria gonorrhoeae* olup non-gonokokal olgularda en sık saptanan etken *Staphylococcus aureus* olarak tanımlanmaktadır (3).

Bu çalışmada kliniğimizde septik artrit tanısı alarak, tedavileri yapılmış olan hastaların epidemiyolojik özelliklerini değerlendirmek, bu hastaların tanı ve tedavi yönetimini tartışmak amaçlanmıştır.

Yöntemler

Kliniğimizde, Haziran 2008 ile Aralık 2014 tarihler arasında septik artrit tanısı almış olan hastalar retrospektif olarak tarandı. Tüm septik artrit tanıları ortopedi uzmanı tarafından konuldu. Çalışmaya septik artrit tanısı almış tüm hastalar dahil edildi. Tüm hastaların medikal kayıtları tarandı. Hastaların epidemiyolojik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Eklem çevresi girişimlerden bir sene sonra gelişen septik artrit olguları ve multifokal septik artrit olguları çalışma dışı tutuldu. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu tarafından 17.01.2019 tarih 13 protokol no'lu karar ile onay alınmıştır.

Dosya kayıtlarından cinsiyet, yaş, enfeksiyon nedeni, laboratuvar bulguları, sinovyal sıvının kültürü, lökosit sayısı, gram boyaması, uygulanan drenaj sayısı, drenaj için seçilen cerrahi prosedür, ek hastalıklar, immünoşüpresyon varlığı, semptomların başlangıcından drenaja kadar geçen süre, ampirik antibiyotik tedavisi ve hastanede kalış süresi not edildi.

İlk başvuru anında hastalar klinik, laboratuvar tetkikleri ve aspirasyon materyalinin incelenmesi ile değerlendirildi. Eklemde şişlik, ısı artışı, hareket kısıtlılığı, immobilizasyon pozitif klinik bulgular olarak kabul edildi. Akut faz reaktanlarında yükseklik, lökositoz ya da lökopeni varlığı pozitif laboratuvar bulguları olarak kabul edildi. Eklem sıvısı aspirasyonu sonrası pürülan görünüm, mm³'te 50.000'den fazla lökosit görülmesi ve nötrofil hakimiyeti pozitif aspirasyon sonucu olarak kabul edildi. Klinik, laboratuvar ve aspirasyon sonuçlarından ikisinin pozitif olması durumunda septik artrit tanısı kondu. Tanı konan hastalara açık cerrahi ya da artroskopik olarak eklem drenajı uygulandı. Ameliyat sırasında eklem materyalinden alınan örnek, mikrobiyoloji laboratuvarına kültür amaçlı gönderildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS Statistics v19 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, sıklık, oran) kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında student's t-testi yanında gerektiğinde tek yönlü veya çok yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı.

Bulgular

Dosya kayıtlarının araştırılması sonrası kriterlere uyan 34 hasta değerlendirildi. Otuz dört hastanın 32'si açık cerrahi ile iki hasta ise artroskopik olarak ameliyat edildi.

Hastaların ortalama yaşı 42,82 (1-87) idi, hastaların 19'u (%55,9) erkek, 15'i (%44,1) kadın idi. Yirmi bir hastada ek hastalık mevcuttu. On bir hastada ek hastalık olmayıp iki hasta madde bağımlısı idi. Diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, serebrovasküler olay, konjestif kalp yetmezliği, siroz hastalarda rastlanan ek hastalıklardı. Hastalık etiyojisine bakıldığında dört (%11,8) hastada eklem içinde yabancı cisim septik artrit nedeni olarak belirlendi, bir (%2,9) hastada geçirilmiş üst solunum yolları enfeksiyonu sonrası septik artrit görüldü. Yirmi dokuz (%85,3) hastada septik artrit nedeni saptanamadı.

Eklem tutulumlarına bakıldığında 30 (%88,2) hastada diz, bir (%2,9) hastada dirsek, iki (%5,8) hastada kalça, bir (%2,9) hastada omuz eklem tutulumu saptandı.

Fizik muayene bulgularına bakıldığında hastaların 30'unda (%88,2) eklem hareketleri kısıtlı iken dört (%11,8) hastada eklem hareketlerinde kısıtlılık saptanmadı. Hastaların 33'ünde (%97,1) eklemde ağrı ve efüzyon saptanırken bir (%2,9) hastada ağrı ve efüzyon saptanmadı. Hastalarda 37,5° C üzeri ateş olarak kabul edildi. Hastaların 28'inde (%82,4) ateş saptanmazken sadece altı (%17,6) hastada ateş saptandı.

Laboratuvar bulgularına bakıldığında ortalama C-reaktif protein (CRP) değeri 99,21 (1-438) g/dL, ortalama beyaz küre sayısı (WBC) 12518 (3600-23700) ×10⁹ /L olarak bulundu. Ameliyat öncesi alınan eklem aspirasyon

materyalinin hücre sayım sonuçları incelendiğinde ortalama 72821 (4600-276000)/mm³ lökosit saptandığı görüldü.

Semptomların başlaması ile drenaj arasında geçen ortalama süre 4,18 (0-30) gün olarak saptandı. Hastaların hastanede kalış süresi ortalama 14,8 (4-40) gün olarak saptandı.

Ameliyat esnasında alınan kültür materyalinin sonuçları incelendiğinde 24 (%70,6) hastada üreme olmadı. İki (%5,9) hastada metisiline duyarlı *Staphylococcus epidermidis* (MSSE), dört (%11,8) hastada metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), bir (%2,9) hastada *Klebsiella pneumoniae*, bir (%2,9) hastada metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), iki (%5,9) hastada *Streptococcus pyogenes* üremesi saptandı (Tablo 1). Kültür sonuçlarına göre beş hastada üremesi saptanan *Staphylococcus aureus* en sık izole edilen bakteriydi.

Madde bağımlısı olan iki hastanın birinde MSSA üremesi saptanırken diğer hastada *Streptococcus pyogenes* üremesi olduğu görüldü.

Ameliyat esnasında alınan eklem sıvılarının gram boyama sonuçlarına bakıldığında 28 (%82,4) hastada bakteri görülmezken altı (%17,6) hastanın gram boyamasında bakteri görüldü.

Artrosentez öncesinde 25 (%73,5) hasta ampirik antibiyotik tedavisi almakta iken dokuz (%26,5) hastaya ampirik antibiyoterapi başlanmadı. Ampirik antibiyotik kullanımı olmayan dokuz hastanın beşinde üreme saptanmışken ampirik antibiyotik tedavisi başlanan 25 hastanın sadece beşinde üreme saptandı (Tablo 2). Bu

sonuçlara bakıldığında artrosentez öncesinde ampirik antibiyotik kullanımının kültür negatif sonuç alınmasında anlamlı bir etkisi olduğu istatistiksel olarak saptandı (p=0,045).

Tüm hastalar ameliyat sırasında alınan örneklerden elde edilen kültür sonuçlarına göre antibiyotik tedavisi ile takip edildi. Ampirik olarak 11 hastaya glikopeptid ve beta-laktam, dokuz hastaya beta-laktam, bir hastaya kinolon ve glikopeptid, bir hastaya aminoglikozid ve glikopeptid, üç hastaya beta-laktam ve aminoglikozid uygulandı.

Hastaların 32'sine sadece bir cerrahi prosedür uygulanmışken iki hastaya birden fazla drenaja gerek duyuldu.

Tartışma

Septik artrit 6/100,000 olgu sıklığında görülmekte olup 15 yaşın altında ve 55 yaşın üstünde daha sık gözlenmektedir (3). Bizim çalışmamızda hastalar değerlendirildiğinde ortalama yaş 43 olarak bulunmuş olup 15 yaş altında dokuz (%26,4) hasta, 55 yaş üzeri 13 (%38,2) hasta, 15-55 yaş aralığında 12 (%35,2) hasta mevcuttu. Literatür ile benzer şekilde çalışmamızda da septik artrit orta ve ileri yaş grubunda daha sık saptanmıştır.

Septik artrit 80 yaş ve üzeri, diyabet, romatoid artrit, geçirilmiş eklem cerrahisi, hemodiyaliz gibi komorbiditeye sahip hastalarda daha sık olarak görülmektedir (8). Bizim çalışmamızda yer alan 55 yaş üzeri 13 hastanın dokuzunda komorbiditeye neden olan hastalık saptandı.

Literatüre bakıldığında çeşitli sağlık merkezlerinde MRSA'ya bağlı enfeksiyonların madde bağımlıları, yaşlı populasyon, ortopedik prosedürlerle ilgili enfeksiyonlarda endişe verici boyutlarda arttığı bildirilmiştir (9). Bizim çalışmamızda iki hasta intravenöz madde bağımlısı olup birinde MSSA üremesi saptanırken bir diğerinde *Streptococcus pyogenes* üremesi görüldü.

Septik artrit hastalarında sistemik enfeksiyon bulguları beklenenden daha az oranda karşımıza çıkmaktadır. Kas-iskelet sisteminin diğer enfeksiyonlarına benzer olarak, ateş gibi sistemik semptomlar tanı için oldukça sınırlı oranda yardımcıdır. Sinovyal sıvı örneklerinde bakteri üremesi saptanan prospektif bir çalışmada hastalarda %64 oranında ateş görülmüş olup %15 oranında terleme bulguları saptanmıştır (10). Helito ve ark.'nın (11) çalışmasında ise septik artrit tanılı hastaların yarısından azında ateş mevcut idi. Bu çalışmalara paralel olarak bizim çalışmamızda hastaların yalnızca %17,6'sında ateş saptandı.

Sinovyal sıvısında bakteri izole edilebilmiş olan septik artritli hastalar ile mikroorganizma üretilmeyen hasta grubu arasında yapılan bir çalışmada gruplar arasında demografik veriler, hastanın şikayet ve bulguları, klinik muayene sonuçları ve akut faz reaktanları arasında

Kültür pozitif sonuçlar	Hasta sayısı	Kültür pozitif hastalar arasında organizmanın yüzdesi
MSSE	2	%20
MSSA	4	%40
MRSA	1	%10
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	%20
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	%10
Toplam	10	%100

MSSE: Metisiline duyarlı *Staphylococcus epidermidis*, MSSA: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*

Kültür sonuç	Ampirik antibiyotik kullanımı (VAR)	Ampirik antibiyotik kullanımı (YOK)	Toplam
Kültür negatif	20	4	24
Kültür pozitif	5	5	10
Toplam	25	9	34

belirgin farklar saptanmamıştır (12). Biz de çalışmamızda kültür pozitif ve kültür negatif hastalar arasında klinik ve laboratuvar bulguları arasında belirgin bir fark saptamadık (Tablo 3).

Septik artrit WBC, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve eklem sıvısından elde edilen beyaz kan hücresi sayısındaki yükselmeler ile ilişkili olduğu bilinmektedir, bu konudaki çalışmaların büyük çoğunluğu pediatrik popülasyonu kapsasa da (13,14) az sayıda çalışma sadece yetişkinleri içermektedir (15). Li ve ark.'ın (16) çalışmalarında septik artrit olan erişkinlerde yüksek WBC, ESR veya sinovyal sıvı lökosit duyarlılıkları sırasıyla %48, %96 ve %64 olarak saptandı. Benzer olarak serumda bakılan WBC, ESR, CRP konsantrasyonları septik artrit diğer akut artrit formlarından ayırımında yardımcı olmadığına yönelik yayınlar mevcuttur (17,18). Çalışmamızda septik artrit hastalarında kan örneklerinden elde edilen WBC ve serum CRP konsantrasyonu genellikle yükselmiştir.

Bazı araştırmacılar septik artrit tanısında sinovyal sıvı hücre sayımı sonucunda lökosit sayısının $50,000/mm^3$ ' den fazla olmasını eşik değer olarak önermiştir (19,20). Fakat bazıları bu ölçümün kristal artropatileri ile septik artrit ayırt edemeyeceğini belirtmiştir (21,22). Çeşitli çalışmalarda sinovyal sıvıda düşük beyaz kan hücre sayımına rağmen septik artrit olguları raporlanmıştır (15,17), dolayısıyla septik eklemi ekarte edecek belirli bir sinovyal sıvı lökosit değeri olup olmadığı açık değildir. Çalışmamızda bir hastada sinovyal sıvı hücre sayımı $4600/mm^3$ olmasına rağmen septik artrit tanısı konulmuş ve opere edilmiştir.

Literatürde sinovyal sıvının hangi analiz yoluyla akut artrit çeşitli formlarının ayırımında yardımcı olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (23). Sinovyal sıvı aspirasyonu pozitif sonuç verir ise septik artrit tanısında anahtar rol oynamakla birlikte gram boyama ve kültür sonuçları ile de antibiyotik seçiminde rehber olmuştur. Bir çalışmada olguların %50'sinde sinovyal sıvının gram boyaması

etken organizmayı göstermiş, kültür sonuçları ile bu oran %67'ye çıkmıştır (24). Çalışmamızda gram boyama sonuçlarına bakıldığında olguların ancak %17,6'sında etken mikroorganizma saptandı, kültürle birlikte bu oran %29,4'e çıktı. Gram boyama ve kültür pozitifliğinin düşük olmasını çoğu olguda sinovyal sıvı örneğinin alınmasından önce ampirik antibiyotik başlanmış olmasına bağlamaktayız. Ampirik antibiyotik kullanımı olmayan dokuz hastanın beşinde üreme saptanmışken ampirik antibiyotik tedavisi başlanan 25 hastanın sadece beşinde üreme saptandı. Artosentez öncesinde ampirik antibiyotik kullanımının kültür negatif sonuç alınmasında anlamlı bir etkisi olduğu istatistiksel olarak gösterildi ($p=0,045$).

Literatürde septik artrit tedavisinde medikal ve cerrahi pek çok prosedürden bahsedilmiştir; seri iğne aspirasyonu ile birlikte sistemik antibiyotik tedavisi, açık eklem debridmanı, artroskopik eklem debridmanı ve artroskopi sonrası devamlı eklem irrigasyonu (25). Septik artrit başarılı bir şekilde tedavisi, pürülan materyalin eklemde çıkarılması ile mümkündür. Bu amaçla uygulanan yöntemlerden seri iğne aspirasyonu ve açık artrotomiye kıyaslayan bir çalışmada komplike olmayan septik diz artritinin tedavisinde bu iki yöntem arasında hastanede kalış süresi, mortalite oranları ve tedavi başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (26). Cerrahi yöntemlerin değerlendirildiği Johns ve ark.'nın (27) çalışmasında septik artrit nedeniyle artroskopik ve açık cerrahi debridman yaptıkları hasta grupları karşılaştırılmış, artroskopi ve açık cerrahi gruplarında sırasıyla %50 ve %29'luk bir başarı oranı raporlanmıştır. Bir diğer çalışmada Böhler ve ark. (28) açık cerrahi grubunda, artroskopik debridman grubuna kıyasla anlamlı oranda daha yüksek ikinci operasyon ihtiyacı raporlamışlardır. Aynı çalışmalarda, septik artrit endikasyonu ile artroskopik debridman uygulanan hastaların açık debridman uygulananlara göre daha geniş eklem hareket açıklığına sahip oldukları raporlanmıştır (27,28). El bilek izole septik artrit tedavisini araştıran bir çalışmada artroskopik debridman hastanede kalış süresi ve ikinci operasyon ihtiyacı bakımından açık debridmana üstün olarak raporlanmıştır (29). Çalışmamızda 32 hastaya açık cerrahi debridman, iki hastaya da artroskopik debridman uyguladık. Açık cerrahi uygulanan iki hastada ikinci operasyon ihtiyacı oldu. Hastaların %88,2'sinde eklem hareket kısıtlılığı mevcuttu. Pürülan eklem sıvısının (cerrahi ya da kapalı iğne aspirasyonu) drenajı ve sonrasında yeterli ampirik antibiyoterapinin derhal başlatılması morbidite ve mortalitenin azaltılmasında büyük öneme sahiptir (25). Tanı net değilse gecikmiş tanı ile onarılmaz eklem hasarı riski göz önüne alındığında, ampirik olarak tedavi etmek

Tablo 3. Kültür pozitif ve kültür negatif hastalar arasındaki klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Kültür pozitif (n=10)	Kültür negatif (n=24)
Yaş (yıl)	52,8 (3-85)	38,6 (1-87)
Yatış süresi (gün)	15,7 (4-29)	14,5 (4-40)
CRP (mg/L)	101,3 (17-228)	98,25 (1-438)
WBC ($\times 10^9/L$)	13,2 (7,2-23,2)	12,2 (3,6-23,7)
Hücre sayımı (/mm ³)	63,928 (7.600-147.200)	76,526 (4.600-276.000)
Ateş	2 (%20)	4 (%16,6)
ROM kısıtlılığı	9 (%90)	21 (%87,5)
Eklemde ağrı-efüzyon	10 (%100)	23 (%95,8)
Gram boyama	6 (%60)	0 (%0)

CRP: C-reaktif protein, WBC: Beyaz küre sayısı ROM: Hareket kısıtlılığı

akla yatkın olacaktır. Ampirik antibiyotik tedavisi ve septik artrit için kılavuzlar, duyarlılık paternlerine ve olası etken organizmalara göre ulusal ve uluslararası olarak geliştirilmeli ve düzenli olarak güncellenmelidir (30). Etken organizmaların karmaşıklığı ve direnç paternleri göz önüne alındığında en güvenli seçenek; şüpheli veya kanıtlanmış septik artrit olgularını mikrobiyologların yakın katılımıyla tedavi etmektir.

Sonuç

Gram boyamada organizmanın görülmemesi ya da negatif sinovyal sıvı kültürü septik artrit tanısını dışlatmaz. Zor üreyen organizmaya ya da kültür öncesi antibiyotik kullanımına bağlı yanlış negatif sinovyal sıvı kültürü ve yanlış negatif gram boyama ihtimali akılda tutulmalıdır. Direkt inokulasyon ve sıklıkla da eklem dışı enfeksiyon odağından hematogen yayılım ile septik artrit başladığı düşünüldüğünde kan kültürü ve uygun kültür seçiminin önemi unutulmamalıdır.

Şüpheli septik artrit hastaları için en ihtiyatlı plan, muhtemel tekrarlayan artrosentez ve uygun ampirik antibiyoterapiyi içine alan hastaneye yatış veya aşırı yakın takip ile konservatif bir yaklaşımdır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: C.Y., D.C.M., O.G.M., S.O., Ö.A.A., E.B. Dizayn: C.Y., D.C.M., O.G.M., S.O., Ö.A.A., E.B. Veri Toplama veya İşleme: D.C.M., O.G.M., S.O., Ö.A.A., E.B. Analiz veya Yorumlama: C.Y., E.B. Literatür Arama: C.Y., D.C.M., O.G.M., S.O., Ö.A.A., E.B. Yazan: C.Y.

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

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını bildirdiler.

Kaynaklar

- Ross JJ. Septic arthritis. *Infect Dis Clin North Am* 2005;19:799-817.
- Dlabach JA, Park AL. Infectious Arthritis. In: Canale ST, Beaty JH, editors. *Campbell's Operative Orthopaedics*. 11th edition. Mosby, Philadelphia; 2011:723-7.
- Tarkowski A. Infection and musculoskeletal conditions: Infectious arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:1029-44.
- Smith RL, Schurman DJ, Kajiyama G, Mell M, Gilkerson E. The effect of antibiotics on the destruction of cartilage in experimental infectious arthritis. *J Bone Jt Surg* 1987;69:1063-8.
- Shirtliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:527-44.
- Molloy A, Laing A, O'Shea K, Bell L, O'Rourke K. The complications of septic arthritis in the elderly. *Aging Clin Exp Res* 2010;22:270-3.
- Williams RJ, Laurencin CT, Warren RF. Septic arthritis after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Diagnosis and management. Am J Sports Med* 1997;25:261-7.
- Kaandorp CJ, van Schaardenburg D, Krijnen P, Habbema JD, van de Laar MA. Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease: a prospective study. *Arthritis Rheum* 1995;38:1819-25.
- Dubost JJ, Soubrier M, De Champs C, Ristori JM, Bussiere JL, Sauvezie B. No changes in the distribution of organisms responsible for septic arthritis over a 20 year period. *Ann Rheum Dis* 2002;61:267-9.
- Gupta MN, Sturrock RD, Field M. A prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis. *Rheumatology* 2001;40:24-30.
- Helito CP, Noffs GG, Pecora JR, et al. Epidemiology of septic arthritis of the knee at Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo. *Braz J Infect Dis* 2014;18:28-33.
- Gupta MN, Sturrock RD, Field M. Prospective comparative study of patients with culture proven and high suspicion of adult onset septic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:327-31.
- Kallio MJT, Unkila-Kallio L, Aalto K. Serum C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and white blood cell count in septic arthritis of children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:411-3.
- Kunnamo I, Kallio P, Pelkonen P. Clinical signs and laboratory tests in the differential diagnosis of arthritis in children. *Am J Dis Child* 1987;141:34-40.
- Kortekangas P, Aro HT, Tuominen J. Synovial fluid leukocytosis in bacterial arthritis vs. reactive arthritis and rheumatoid arthritis in the adult knee. *Scand J Rheumatol* 1992;21:283-8.
- Li SF, Henderson J, Dickman E, Darzynkiewicz R. Laboratory tests in adults with monoarticular arthritis: can they rule out a septic joint? *Acad Emerg Med* 2004;11:276-80.
- Soderquist B, Jones I, Fredlund H. Bacterial or crystal-associated arthritis? Discriminating ability of serum inflammatory markers. *Scand J Infect Dis* 1998;30:591-6.
- Hugle T, Schuetz P, Mueller B, et al. Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:453-6.
- Li SF, Cassidy C, Chang C, Gharib S, Torres J. Diagnostic utility of laboratory tests in septic arthritis. *Emerg Med J* 2007;24:75-7.
- Margaretten ME, Kohlwe J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA* 2007;297:1478-88.
- Coutlakis PJ, Roberts WN, Wise CM. Another look at synovial fluid leukocytosis and infection. *J Clin Rheumatol* 2002;8:67-71.
- Abdullah S, Young-Min SA, Hudson SJ, Kelly CA, Heycock CR, Hamilton JD. Gross synovial fluid analysis in the differential diagnosis of joint effusion. *J Clin Pathol* 2007;60:1144-7.
- Swan A, Amer H, Dieppe P. The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey. *Ann Rheum Dis* 2002;61:493-8.

24. Weston VC, Jones AC, Bradbury N, Fawthrop F, Doherty M. Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK health district 1982-1991. *Ann Rheum Dis* 1999;58:214-9.
25. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet* 2010;375:846-55.
26. Pawasuttikul C. Comparison of Needle Aspiration and Arthrotomy Treatment for Septic Knee Arthritis: A 10-year retrospective study. *The Thai Journal of Orthopaedic Surgery* 2013;37:29-33.
27. Johns BP, Loewenthal MR, Dewar DC. Open compared with arthroscopic treatment of acute septic arthritis of the native knee. *J Bone Joint Surg Am* 2017;99:499-505.
28. Böhler C, Dragana M, Puchner S, Windhager R, Holinka J. Treatment of septic arthritis of the knee: a comparison between arthroscopy and arthrotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;24:3147-54.
29. Sammer DM, Shin AY. Comparison of arthroscopic and open treatment of septic arthritis of the wrist. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:1387-93.
30. Coakley G, Mathews C, Field M, et al; British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1039-41.



Böbrek Naklinde Sitomegalovirüs Enfeksiyonu için Düşük Doz Valgansiklovir Profilaksisinin Etkinliği

Efficacy of Low Dose Valganciclovir Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplantation

Ümit Özçelik, Nadir Alpay*, Eryiğit Eren**, Bora Uslu***, Ahmet Cem Yardımcı****

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

**İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

***İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye*

****İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

*****İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

Öz

Abstract

Amaç: Valgansiklovir böbrek nakli hastalarında Sitomegalovirüs (CMV) profilaksisi için tercih edilen ilaçtır. Standart dozun (900 mg/gün) böbrek fonksiyonlarına olan olumsuz etkisi ve lökopeni yan etkisi nedeniyle düşük doz (450 mg/gün) Valgansiklovir kullanımını giderek yaygınlaşmaktadır. Bu çalışmada düşük doz Valgansiklovirin etkinliği ile ilişkili sonuçlarımızı sunduk.

Yöntemler: 01 Aralık 2017 ile 01 Eylül 2018 tarihleri arasında İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi ve İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastaneleri'nde yapılmış olan böbrek nakli hastaları incelendi. Hastaların demografik bulguları, preoperatif CMV durumları, postoperatif CMV ve lökopeni insidansı değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama yaşı 42,85 olan toplam 113 hasta (46 kadın, 67 erkek) dahil edildi. Hastaların tümünün preop CMV IgG (+), donörlerin de tümünün preop CMV IgG (+) idi. Ortalama takip süresi 7 ay (6-13 ay) idi. Bu süreçte iki hastada CMV hastalığı (%1,76) gelişti. Her iki hasta da intravenöz gansiklovir ile tedavi edildi. CMV'ye bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Hiçbir hastada valgansiklovire bağlı lökopeni görülmedi.

Sonuç: Bu çalışmada düşük doz Valgansiklovirin donör ve alıcı CMV pozitif olan böbrek nakli alıcılarında CMV profilaksisi için etkin olduğu görülmüştür. Biz de çalışmamızda postoperatif CMV insidansının düşük olması nedeniyle düşük doz Valgansiklovir kullanımını öneriyoruz.

Anahtar Sözcükler: Valgansiklovir, sitomegalovirüs, böbrek nakli

Aim: Valganciclovir is the preferred drug for chemoprophylaxis for the prevention of cytomegalovirus (CMV) infection in kidney recipients. Low-dose (450 mg/day) valganciclovir use is gaining popularity because standard dose (900 mg/day) has negative effect on renal function and side effects such as leukopenia. We present our results with low-dose valganciclovir prophylaxis in kidney recipients.

Methods: One hundred thirteen kidney transplant recipients who were operated between 1 December 2017 and 1 September 2018 in İstanbul Aydın University Faculty of Medicine, Training and Research Hospital and İstinye University Training and Research Hospital were retrospectively evaluated. Demographic data, preoperative CMV status, incidence of CMV infection and leukopenia rates were recorded.

Results: A total of 113 patients (46 women, 67 men) with a mean age of 42.85 years were evaluated. All the recipients and donors were preoperative CMV IgG-positive. The mean follow-up was seven (6-13) months. In this period, only two (1.76%) CMV infection occurred and treated with intravenous ganciclovir. There were no complications due to CMV infection. There was no leukopenia related with valganciclovir.

Conclusion: This study showed that low-dose valganciclovir is an effective prophylaxis for CMV infection in kidney transplantation with CMV-positive donors and recipients. We recommend low-dose valganciclovir due to low incidence of CMV infection found in our study.

Keywords: Valganciclovir, cytomegalovirus, kidney transplantation

Giriş

Solid organ naklinden sonra sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu oldukça sık görülen ve alıcıda morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir etkidir (1). CMV enfeksiyonu, CMV hastalığı ve allogreftte end-organ hasarı gibi direk etkilere sahip olduğu gibi artmış rejeksiyon riski, Epstein-Barr virüs ile ilişkili post-transplant lenfoproliferatif hastalık, fırsatçı enfeksiyonlar ve malignite gibi indirek etkilere de sahiptir (1,2). CMV beta herpes virüs ailesinin bir üyesi olup böbrek naklinden sonra en sık görülen fırsatçı patojendir. Genellikle immünoşüpresyonun en fazla olduğu böbrek naklinden sonraki ilk 6 ay içerisinde görülmektedir (3). CMV solid organ nakli alıcı ve vericilerinde %70'in üzerinde bir oranda pozitifdir (4). Organ nakli sonrasında CMV profilaksisi yapılmadığında ilk 3 ay içerisinde hastaların %30 ile %100'ü arasında bir oranda CMV enfeksiyonu geliştiği ve semptomatik hasta oranının ise %11 ile %72 arasında olduğu bildirilmiştir (1). Böbrek nakli sonrası CMV profilaksisi alan hastaların profilaksi almayanlara göre %72 ile %80 arasında bir oranda korunduğu gösterilmiştir (1). CMV enfeksiyonu için risk faktörleri aşırı immünoşüpresyon, yapılan organ naklinin tipi, donör pozitif/alıcı negatif seropozitiflik durumu, antitimosit globülin (ATG) veya ritüksümab kullanımı olarak bildirilmiştir (2).

Organ nakli sonrasında CMV'den korunma yöntemleri genel profilaksi ve preemtif tedavi olarak ikiye ayrılmaktadır (5). Antiviral ajanlarla genel profilaksi CMV hastalığı insidansını ve CMV hastalığının indirek etkilerini azaltmaktadır. Ancak uzamış antiviral ajan maruziyeti; ilaç direnci, toksisite ve gecikmiş CMV hastalığı gelişimine neden olabilir ve yüksek tedavi maliyetlerini de beraberinde getirmektedir. Preemtif tedavide ise viral replikasyonun izlenmesi ve sadece CMV viremi geliştiğinde antiviral tedavi başlanması gerekmektedir. Bu şekilde azaltılmış antiviral maruziyeti; ilaç direnci ve toksisiteyi azaltırken yüksek riskli hasta gruplarında pozitif viremi riskini ve de laboratuvar maliyetlerini artırmaktadır. Bir diğer yaklaşım ise yüksek riskli hastalarda genel profilaksi yapılmasıyla düşük ve orta riskli hastalarda preemtif tedaviyi kombine eden yaklaşımdır (6). CMV'den korunma yöntemi her bir organ nakli merkezinin bu kar zarar durumunu göz önüne alarak kendi tercihinine bağlıdır.

CMV profilaksisi için çeşitli ilaçlar kullanılmış olup günümüzde tercih edilen ilaç valgansiklovirdir. Valgansiklovir gansiklovirin valin ester formu olup oral biyoyararlanımı gansiklovire göre 10 kat fazladır (5). Hepatik ve intestinal esterazlar tarafından hızlıca gansiklovire hidrolize olan iki stereoisomerden oluşur (4). Valgansiklovirin böbrek nakli alıcılarında hem CMV hastalığının önlenmesinde hem de tedavisinde etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (6). CMV profilaksisi için önerilen standart valgansiklovir dozu

6 ay boyunca 900 mg/gündür (1). Düşük doz valgansiklovir kullanımı ile ilgili literatürde yapılmış çalışmalar mevcuttur (1,2,4,5). Bu çalışmaların ortak amacı ilaç yan etkilerini azaltmak ve aynı zamanda hastalar ve sosyal güvenlik sistemi için tedavi maliyetlerini düşürmektir. 2011 yılında yapılan bir meta-analizde 900 mg/gün valgansiklovirin 450 mg/gün valgansiklovire göre 3,32 kat daha fazla lökopeni riski taşıdığı ancak CMV enfeksiyonu ve hastalığı görülme oranında herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (2,7).

Valgansiklovir ülkemizde sosyal güvenlik kurumu tarafından böbrek nakli sonrasında 100 gün boyunca karşılanmaktadır. Bu durum özellikle yüksek riskli hasta grubunda ilk 3 aydan sonra gelişen CMV hastalığı riskini de beraberinde getirmektedir. İlaçın fiyatının yüksek olması nedeniyle hastalar tarafından karşılanması mümkün olmayıp ancak CMV hastalığı geliştiğinde endikasyon dışı ilaç başvurusu ile enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından reçete edildiğinde ödenmektedir.

Biz kendi kliniklerimizde rutin ATG ile indüksiyon tedavisi uyguladığımız için hastalarımızın hepsi CMV enfeksiyonu açısından yüksek riskli gruptadır. Hastalarımızı profilaksinin bitiminden sonra gelişen CMV hastalığından ve valgansiklovirin böbrek üzerindeki olumsuz etkisi ve lökopeni gibi yan etkilerden koruyabilmek için 450 mg/gün dozunda 6 ay süresince valgansiklovir profilaksisi uygulamaktayız.

Bu çalışma ile düşük doz valgansiklovir profilaksisi ile ilişkili sonuçlarımızı sunmayı amaçladık.

Yöntemler

Bu çalışmada 01.12.2017-01.09.2018 tarihleri arasında İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi ve İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastaneleri'nde yapılmış olan böbrek nakli hastaları retrospektif olarak incelendi. Pedyatrik böbrek nakilleri, preoperatif yüksek immünolojik risk nedeniyle desensitizasyon (IVIG ve ritüksümab) uygulanan hastalar, postoperatif dönemde kreatinin seyri 1,5 mg/dL üzerinde olan hastalar, çalışma süresince ölen ve rejeksiyon nedeniyle greft kaybı gerçekleşen hastalar çalışma dışında bırakıldı. Tüm hastalara ameliyat gününde başlayıp sonraki 3 günde devam edecek şekilde toplam dört doz (3 mg/kg) ATG ile indüksiyon tedavisi verildi. Hastaların tümüne takrolimus (hedef kan düzeyi 8-10 ng/mL arasında olacak şekilde), mikofenolat mofetil (2x1 gr) veya mikofenolat sodyum (2x720 mg) ve prednizolon ile standart immünoşüpresyon protokolü uygulandı. Takrolimus kan düzeyi ilk üç aydan sonra 6-8 ng/mL aralığında tutulacak şekilde doz ayarlandı. Mikofenolat mofetil ve mikofenolat sodyum tedavinin üçüncü ayında yarı doza düşüldü. Hastalar 10

mg prednizolon ile taburcu edilip 6 ay boyunca bu doz ile devam edildi. Altı ay sonra prednizolon dozu 5 mg'a düşüldü.

Hastaların tümüne eğer kan kreatinin düzeyi 1,5 mg/dL'nin altına düşmüş ise postoperatif 48 saat sonra 450 mg/gün dozunda valgansiklovir profilaksisi başlandı ve 6 ay boyunca devam edildi. Hastaların takibinde ameliyat sonrası 3. ayda rutin CMV DNA PCR monitörizasyonu yapıldı. Ayrıca klinisyenlerin poliklinik kontrollerinde CMV enfeksiyonundan şüphelendikleri durumlarda kan CMV DNA PCR bakıldı. CMV enfeksiyonu, aktif viral replikasyonun saptanması ile tanımlanırken; CMV hastalığı, aktif viral replikasyonla beraber CMV sendromu (yüksek ateş, kırgınlık, yorgunluk, kas ağrısı, eklem ağrısı ve/veya iştahsızlık) ve/veya doku-invaziv hastalık (pnömoni, hepatit, nefrit, sistit, retinit, miyokardit, pankreatit, kolit) ile tanımlandı. Asemptomatik CMV enfeksiyonu saptanan hastaların immünoşüpresyonun azaltılması ve valgansiklovirin dozunun artırılması (1x900 mg) ile tedavi edilmesi planlanırken, CMV hastalığı gelişen hastaların intravenöz gansiklovir (5 mg/kg dozunda 12 saatte bir) ile tedavi edilmesine karar verildi. Kanda CMV DNA pozitif saptanan hastalar haftalık olarak CMV DNA PCR ile takip edilerek tedaviye cevapları değerlendirildi. Tedavi 2 hafta üst üste negatif CMV DNA PCR sonucu elde edildikten sonra kesildi. Tedavi sonrası sekonder profilaksi yine 450 mg/gün dozunda devam edildi.

Hastaların poliklinik kontrolleri, tekrar hastaneye yatış başvuruları incelendi. Hastaların demografik bulguları, preoperatif CMV durumları, postoperatif CMV ve lökopeni insidansı değerlendirildi. Lökopeni mm^3 'te 3000'in altında olan lökosit sayısı olarak tanımlandı.

Bulgular

Ortalama yaşı 42,85±12,86 olan toplam 113 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 46'sı (%40,7) kadın, 67'si (%59,3) erkekti. Hastaların ve donörlerin tümünün preop CMV IgG (+) idi. Hastaların 111 tanesine (%98,2) canlı vericiden iki tanesine (%1,8) ise kadavra vericiden nakil yapıldı. Kronik böbrek yetmezliği sebepleri 28 hastada (%24,8) hipertansiyon, 25 hastada (%22,1) bilinmeyen etiyoloji, 20 hastada (%17,7) Diyabetes mellitus, dokuz hastada (%8) fokal segmental glomerüloskleroz, altı hastada membranöz glomerülonefrit (%5,3) membranöz glomerülonefrit, altı hastada (%5,3) IgA nefropatisi, beş hastada (%4,42) membranoproliferatif glomerülonefrit, dört hastada (%3,5) otozomal dominant polistik böbrek hastalığı, iki hastada (%1,8) vezikoureteral reflü, iki hastada (%1,8) Alport sendromu ve altı hastada (%5,3) diğer sebepler (nefrolitiazis, ailevi akdeniz ateşi, granülomatozisli polianjitis, analjezik nefropatisi) olarak tespit edildi. Hastaların 97 tanesi (%85,8) ilk böbrek nakli

yapılan hastalar iken 16 tanesini (%14,2) retransplantasyon yapılan hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların 100 tanesine (%90,1) kendi vericilerinden böbrek nakli yapılırken 11 tanesine (%9,9) çapraz vericiden böbrek nakli yapıldı. Çapraz böbrek nakli endikasyonu beş hastada (%45,5) donör spesifik antikor varlığı iken geri kalan altı hastada (%54,5) kan grubu uyumsuzluğuuydu.

Vericilerin ortalama yaşı 45,54±14,08 idi. Canlı vericilerin 25 tanesi (%22,5) anne-baba, 22 tanesi (%19,8) kardeş, 17 tanesi (%15,3) eş, 16 tanesi (%14,4) etik kurul onaylı akraba dışı verici, 11 tanesi (%9,9) oğlu-kızı, 11 tanesi (9,9) çapraz verici, yedi tanesi (%6,3) hala, dayı, amca, yeğen, kuzen ve iki tanesi (%1,8) kayın hısımlarıydı.

Hastaların ortalama takip süresi 7 ay (6-13 ay) idi. Hastaların 40 tanesinde (%35,4) panel reaktif antikor (PRA) sınıf 1 ve sınıf 2 pozitif saptandı. Bunlardan 32 tanesinde (%80) donör spesifik antikor saptanmazken sekiz tanesinde (%20) 2000 ortalama floresan yoğunluğu (MFI) altında donör spesifik antikor saptandığı için desensitizasyona gerek duyulmadı. Etiyolojisi FSGS olan dokuz hastaya toplam altı seans plazmaferez uygulandı. Hastaların ortalama tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) postoperatif 1. ayda 71 mL/dk/1,73 m², 3. ayda 68 mL/dk/1,73 m², 6. ayda 66 mL/dk/1,73 m² idi. Akut rejeksiyon oranı %5,3 (6/113) olarak saptandı. Hastaların demografik ve klinik verileri Tablo 1'de verildi.

Takip süresi boyunca iki hastada CMV hastalığı (%1,76) gelişti. Hastalardan ilki 39 yaşında çapraz vericiden retransplantasyon yapılan PRA'sı pozitif bir kadın hastaydı. Postoperatif 3. haftada kreatinin yüksekliği ile yatırılıp yapılan nakil böbrek biyopsisinde akut hücresele ve humoral rejeksiyon saptandı. Pulse steroid, ATG, plazmaferez, IVIG ile 2 haftalık bir rejeksiyon tedavisinden 1 hafta sonra gelişen CMV sendromu nedeniyle bakılan kan CMV DNA PCR sonucu 2456 IU/mL pozitif saptandı. İkinci hasta ise eşinden nakil yapılan 42 yaşında bir erkek hasta idi. Postoperatif 1,5 ay sonra kreatinin yüksekliği ile yatırılan hastanın biyopsisinde akut hücresele rejeksiyon saptandı. Pulse steroid ve ATG ile toplam 10 günlük bir rejeksiyon tedavisinden 10 gün sonra gelişen CMV sendromu nedeniyle bakılan kan CMV DNA PCR sonucu 3268 IU/mL pozitif saptandı. Her iki hasta da hastaneye yatırılarak günde iki kez 5 mg/kg dozunda intravenöz gansiklovir ile bir hafta boyunca tedavi edildi. Her iki hastada da kan CMV DNA PCR sonucu bir haftalık gansiklovir tedavisi sonrası negatifleşti ve hastalar oral valgansiklovir 2x900 mg dozuyla taburcu edildi. Taburculuk sonrası haftalık kan CMV DNA PCR ile takip edilen hastalarda 2 hafta ardışık CMV DNA PCR negatif saptandı. Böylece toplam 3 haftalık bir tedavi sürecinin ardından valgansiklovir dozu tekrar 1x450 mg'ye düşüldü. Her iki hastada da doku invazif CMV hastalığı veya CMV'ye bağlı herhangi bir komplikasyon

gelişmedi.

Çalışma grubundaki diğer hastalarda 3. ayda bakılan kan CMV DNA PCR sonucu negatif saptandı. Yine takip süresi boyunca CMV hastalığı gelişen iki hasta haricinde hiçbir hastada ilacın atlanmasına veya kesilmesine sebep olacak valgansiklovire bağlı lökopeni görülmedi.

Tartışma

CMV böbrek nakli alıcılarında fırsatçı enfeksiyonlara sebep olarak mortalite ve morbiditeyi artıran önemli bir patojendir. T lenfosit veya B lenfosit azaltıcı tedavilerin böbrek nakli sonrasında CMV enfeksiyonu riskini artırdığı gösterilmiştir (1). Bu çalışmadaki alıcı ve vericilerin tümünün CMV IgG'si pozitif olmasına rağmen tüm hastalara ATG ile indüksiyon tedavisi uygulandığı için hastalarımızın hepsi CMV enfeksiyonu açısından yüksek riskli gruptadır. Valgansiklovir ile profilaksinin yüksek riskli böbrek nakli alıcılarında CMV enfeksiyonunu önlemede etkin olduğu gösterilmiştir (1). Solid organ transplantasyonu sonrası profilaksinin CMV

enfeksiyonunu azaltmanın yanında bakteriyel ve fungal enfeksiyonları azalttığı ve hastaların sağkalımını artırdığına dair bazı çalışmalar da mevcuttur (1).

Welker ve ark. (8) böbrek nakli sonrasında yüksek riskli hasta grubunda 1 yıl içerisinde CMV hastalığı görülme insidansını 100 gün boyunca valgansiklovir profilaksisi alan grupta %36,8 olarak bulurken 200 gün profilaksi alan grupta ise %16,1 olarak bildirmiştir.

Böbrek nakli alıcılarında CMV viremisinin baskılanması için gerekli alıcı işletim karakteristiği eğrisinin (ROC eğrisi) altında kalan alan (AUC) 40-50 µg h/mL olarak bildirilmiştir (9). Czock ve ark. (10) tarafından yapılan bir çalışmada ise böbrek yetmezliği olan HIV pozitif hastalarda tek doz 900 mg oral valgansiklovir verilmesini takiben sağlıklı hastalarda saptanan 24 saatlik AUC 28,1 µg h/mL iken, kreatinin klirensi 21-50 mL/dk olanlarda ise 100 µg h/mL'dir. Bu nedenle düşük doz valgansiklovir yeterli serum gansiklovir seviyelerini sağlayabilir ve böbrek fonksiyonundaki değişimlere sekonder doz ayarlamalarına ihtiyaç duyulmaz (5). Böylece düşük doz valgansiklovirle daha az yan etki, daha fazla hasta uyumu ve daha düşük ilaç maliyeti beklenmektedir (5).

Böbrek nakli sonrası standart profilakside valgansiklovir 900 mg/gün dozunda 100 gün süresince kullanılmaktadır. Valgansiklovirin 900 mg/gün dozunda solid organ transplant hastalarında CMV profilaksisinde etkin olmasının yanı sıra 2x900 mg/gün valgansiklovir dozunun CMV hastalığının tedavisinde de etkin olduğu bildirilmiştir (11). Valgansiklovir ile profilaksi yapılan hastalarda gansiklovirle karşılaştırıldığında gansiklovir dirençli suşların görülme oranı da daha düşük saptanmıştır (12).

Düşük doz valgansiklovirle yapılan çalışmalarda 1 yıllık CMV hastalığı görülme oranı %2,9 ile %17 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (5). Akalin ve ark. (13) düşük doz valgansiklovir profilaksisinin 6 aya uzatılmasının yüksek riskli hastalarda CMV insidansını %25'ten %8'e düşürdüğünü bildirmişlerdir. Stevens ve ark. (2) yaptığı bir çalışmada CMV IgG alıcı negatif/verici pozitif olan yüksek riskli hastalarda standart doza göre düşük doz valgansiklovirle profilaksi yapılan grupta istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da CMV hastalığı riski artmış (%13,3 vs %2,2, p=0,11) olarak bulunurken profilaksi sonrasında geç gelişen CMV hastalığı riskinde (%27 vs %24, p=0,86) bir artış saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada lökopeni (lökosit <3000/mm³) görülme sıklığı standart doz profilaksi alanlarda düşük doz profilaksi alanlara göre anlamlı derecede yüksek (%75 vs %44,4, p<0,0) saptanmıştır. Daha önce literatürdeki verilere göre oldukça yüksek olan bu oran standart doz tedavi alanların tüm zaman diliminin %32,1'inde böbrek fonksiyonuna göre yüksek doz valgansiklovir almasına bağlanmıştır.

Parreira ve ark. (6) yaptığı bir çalışmada sadece

Tablo 1. Böbrek nakli yapılan hastaların demografik ve klinik verileri

Hastalar	Sayı	Yüzde (%)
Ortalama yaş	42,9	-
Kadın/Erkek oranı	46/67	40,7/59,3
Donör tipi (canlı/kadavra)	111/2	98,2/1,8
Nakil sayısı (1/2)	97/16	85,8/14,2
Etiyoloji		
Hipertansiyon	28	24,8
Bilinmiyor	25	22,1
DM	20	17,7
FSGS	9	8
Membranöz GN	6	5,3
IgA nefropatisi	6	5,3
MPGN	5	4,4
PKBH	4	3,5
VUR	2	1,8
Alport	2	1,8
Diğer	6	5,3
PRA (pozitif/negatif)	40/73	35,4/64,6
DSA (pozitif/negatif)	8/32	20/80
tGFH 1. ay (mL/dk/1,73 m ²)	71	
tGFH 3. ay (mL/dk/1,73 m ²)	68	
tGFH 6. ay (mL/dk/1,73 m ²)	66	
Akut rejeksiyon	6	5,3

DM: Diabetes Mellitus, FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, GN: Glomerülo nefrit, IgA: İmmüno globulin A, MPGN: Membranoproliferatif glomerülo nefrit PKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, VUR: Vezikoureteral reflü, PRA: Panel reaktif antikor, DSA: Donör spesifik antikor, tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

yüksek riskli hastalara 900 mg/gün valgansiklovir profilaksisi uygulanmış ve bu hastaların %31'inde CMV antijenemi pozitifliği görülmüş olup CMV hastalığı görülme sıklığı %2,2 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada lökopeni (lökosit <3500/mm³) görülme sıklığı %34 olarak saptanırken ilacın bırakılmasına sebep olacak ciddi lökopeni (lökosit <1500/mm³) görülme sıklığı ise %8 olarak bildirilmiştir.

Bhat ve ark. (14) yaptığı bir çalışmada böbrek ve pankreas nakli alıcılarında 6 ay boyunca 450 mg/gün valgansiklovirle profilaksi sonucunda CMV hastalığı görülme sıklığı %10 ve ciddi lökopeni (lökosit <1600/mm³) görülme sıklığı %7,1 olarak saptanmıştır.

Gabardi ve ark. (4) yaptığı çalışmada 450 mg/gün valgansiklovir ile profilaksi yapılan hastalarda ilk 6 ayda CMV hastalığı görülme sıklığı %1,7 ve tüm çalışma süresi boyunca toplam %5,2 olarak saptanmıştır. CMV hastalığı gelişen tüm hastaların CMV IgG'sinin donör pozitif/alıcı negatif ve ATG alan hastalar olduğu saptanmıştır. Valgansiklovir ile ilişkili lökopeni ve trombositopeni görülme sıklığı %28 ve %24 olarak bildirilmiştir.

Lee ve ark. (1) yaptığı bir çalışmada CMV IgG için donör pozitif/alıcı pozitif ABO uyumsuz böbrek nakli alıcılarında gün aşırı 450 mg valgansiklovir ile profilaksi verildiğinde hiçbir hastada CMV hastalığı gelişmediği, lökopeni ve trombositopeni görülmediği bildirilmiştir.

Çalışmamızda 450 mg/gün valgansiklovir ile 6 ay boyunca profilaksi yapılan 113 hastadan iki tanesinde (%1,76) CMV hastalığı görüldü. Bu sonuç Gabardi ve ark. (4) çalışması ile benzer olup literatürde bildirilen diğer oranlardan ise daha düşüktür (5). Literatürün aksine çalışmamızda valgansiklovire bağlı hiç lökopeni görülmedi.

Çalışmamız CMV enfeksiyonu açısından yüksek riskli grupta olan böbrek nakilli hastalarda günde 450 mg tek doz valgansiklovir ile profilaksinin etkin bir şekilde CMV enfeksiyonu ve lökopeni riskini azalttığını göstermiştir. CMV hastalığı gelişen hastalar hariç hiçbir hastada lökopeni gelişmemesi kullandığımız immünosüpresif protokolle ilgili olabilir. Valgansiklovirin 450 mg/gün dozunda kullanılmasının yanı sıra lökopeni ve trombositopeni yapabilen bir diğer grup ilaç olan antimetabolitlerin dozunun ameliyat sonrası 3. ayda yarıya düşülmesinin ve steroid dozunun 10 mg/gün şeklinde 6 ay boyunca devam edilmesinin bu sonucun elde edilmesine katkıda bulunmuş olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın kısıtlılıkları retrospektif bir çalışma olması, 113 hasta üzerinde ortalama 7 ay gibi kısa süreli bir veriyi yansıtması ve hastalara rutin CMV DNA PCR monitörizasyonu yapılmamasıdır. Bu nedenle bu protokolün uzun dönem sonuçları daha geniş hasta sayısı ile tekrar değerlendirilmelidir.

Ülkemizde sosyal güvenlik kurumunun valgansiklovir profilaksisini 900 mg/gün dozunda 3 ay karşılamasından dolayı CMV için yüksek riskli gruptaki hastaların 3. aydan sonra profilaksi dışında kalması geç gelişen CMV hastalığı riskini artıran bir faktör olarak görülmektedir. Geç gelişen CMV hastalığının hastalara hastaneye yatırılarak intravenöz gansiklovir ile tedavi verilmesine ve sonrasında enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından endikasyon dışı ilaç kullanımı onamı alınarak tekrar valgansiklovir profilaksisi kullanımına sebep olması nedeniyle tedavi masraflarını artırdığı bir gerçektir.

CMV hastalığı açısından yüksek riskli hasta grubunda valgansiklovir profilaksinin 6 aya uzatılmasının CMV hastalığı riskini azalttığı gösterilmiştir. Düşük doz valgansiklovir kullanımı ile hem hastalara 6 ay boyunca profilaksi verilmesi sağlanmakta hem de valgansiklovire bağlı hematolojik yan etkilerden korunulması sağlanmaktadır. Profilaksinin 6 aya uzatılması için sosyal güvenlik kurumuna ek maliyet çıkarılmaması da ülke ekonomisi için ayrıca kazanç olarak görülmektedir.

Sonuç

CMV hastalığı açısından yüksek riskli olan böbrek nakli alıcılarında 450 mg/gün dozunda valgansiklovir ile 6 ay boyunca profilaksi verilmesinin etkin, düşük yan etki profiline sahip ve maliyet açısından ülke ekonomisine ek yük getirmediğinden dolayı ülkemiz koşullarında oldukça kullanışlı ve uygun bir protokol olduğunu düşünmekteyiz.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ü.Ö., Dizayn: Ü.Ö., N.A. Veri Toplama veya İşleme: Ü.Ö., N.A., E.E., B.U. Analiz ve Yorumlama: Ü.Ö., N.A., A.C.Y. Literatür Arama: Ü.Ö., Yazan: Ü.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu çalışma için herhangi bir destek almadıklarını ve herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını beyan ederler.

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

Kaynaklar

1. Lee JH, Hwang SD, Song JH, et al. Efficacy of Ultralow-Dose Valganciclovir Chemoprophylaxis for Cytomegalovirus Infection in ABO-Incompatible Kidney Transplantation Recipients. *Transplant Proc* 2018;50:2485-8.
2. Stevens DR, Sawinski D, Blumberg E, Galanakis N, Bloom RD, Trofe-Clark J. Increased risk of breakthrough infection among cytomegalovirus donor-positive/recipient-negative kidney transplant recipients receiving lower-dose valganciclovir prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 2015;17:163-73.
3. Posadas Salas MA, Taber DJ, Chua E, Pilch N, Chavin K, Thomas B. Critical analysis of valganciclovir dosing and renal function on the development of cytomegalovirus infection in kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2013;15:551-8.

4. Gabardi S, Magee CC, Baroletti SA, Powelson JA, Cina JL, Chandraker AK. Efficacy and safety of low-dose valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients: a single-center, retrospective analysis. *Pharmacotherapy* 2004;24:1323-30.
5. Avidan YP, Paul M, Rahamimov R, et al. Selective low-dose valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease following kidney transplantation. *J Infect* 2008;57:236-40.
6. Parreira L, Bruges M, Gaspar A, Weigert A, Machado D. Prevention of cytomegalovirus disease in renal transplantation: single-center experience. *Transplant Proc* 2009;41:877-9.
7. Kalil AC, Mindru C, Florescu DF. Effectiveness of valganciclovir 900 mg versus 450 mg for cytomegalovirus prophylaxis in transplantation: direct and indirect treatment comparison meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011;52:313-21.
8. Welker H, Farhan M, Humar A, Washington C. Ganciclovir pharmacokinetic parameters do not change when extending valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis from 100 to 200 days. *Transplantation* 2010;90:1414-9.
9. Wiltshire H, Paya C, Pescovitz M, et al. Pharmacodynamics of oral ganciclovir and valganciclovir in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2005;79:1477-83.
10. Czock D, Scholle C, Rasche FM, Schaarschmidt D, Keller F. Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir in renal impairment. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:142-50.
11. Wéclawiak H, Kamar N, Mengele C, et al. Cytomegalovirus prophylaxis with valganciclovir in cytomegalovirus-seropositive kidney-transplant patients. *J Med Virol* 2008;80:1228-32.
12. Boivin G, Goyette N, Gilbert C, et al. Absence of cytomegalovirus-resistance mutations after valganciclovir prophylaxis, in a prospective multicenter study of solid-organ transplant recipients. *J Infect Dis* 189:1615-8.
13. Akalin E, Bromberg JS, Sehgal V, Ames S, Murphy B. Decreased incidence of cytomegalovirus infection in thymoglobulin-treated transplant patients with 6 months of valganciclovir prophylaxis. *Am J Transplant* 2004;4:148-9.
14. Bhat V, McIntyre M, Meyers T. Efficacy and safety of a lower-dose valganciclovir (valcyte) regimen for cytomegalovirus prophylaxis in kidney and pancreas transplant recipients. *P T* 2010;35:676-9.



Altmış Beş Yaş ve Üzeri Kişilerde Kırılganlık ile İlaç Kullanımı ve Polifarmasi Arasındaki İlişki

Relationship Between Frailty and Medicine Use and Polypharmacy in People Over Sixty-five Years of Age

© Mehmet Arslan, © Elif Keskin Arslan*, © Esra Meltem Koç**, © Melih Kaan Sözmen***, © Yusuf Cem Kaplan*

İzmir Buca 26 No'lu Aile Sağlığı Merkezi, Aile Hekimliği, İzmir, Türkiye

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

***İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Abstract

Amaç: Kırılganlık son yıllarda gittikçe önem kazanan bir durumdur. Çalışmamızda 65 yaş üzeri kişilerde kırılganlık ile ilaç kullanımı ve polifarmasi arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya aile hekimliği polikliniklerine başvuran 65 yaş üstü kişiler dahil edildi. Çalışmamızda Tilburg kırılganlık ölçeği, kalk ve yürü testi ve yürüme hızı testi kullanıldı. Çok değişkenli doğrusal ve lojistik regresyon modeli uygulandı.

Bulgular: Beş ve üzerinde ilaç kullananlar (polifarmasi), katılımcıların %49,1'ini oluşturmaktaydı. Polifarmasi olanların %55,6'sı (n=74) kırılgandı. İlaç kullanımı olanlarda ve polifarmasi saptananlarda kronik hastalık sayısı, Tilburg kırılganlık ölçeği toplam skoru, kalk ve yürü testi skoru istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek; yürüme hızı testi skoru istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu. Cinsiyet ($\beta=-0,560$, %95 CI= $-0,943$; $-0,177$) ve kronik hastalık sayısının ($\beta=1,496$, %95 CI= $1,376$; $1,616$) toplam ilaç sayısı üzerine etkili olduğu saptandı. Polifarmasi üzerine yapılan lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre; kadın cinsiyetin (aOR=3,4, %95 CI= $1,412$ - $8,639$), bekar/dul olmanın (aOR=2,8, %95 CI= $1,133$ - $7,201$), kronik hastalık sayısının (aOR=6,8, %95 CI= $4,218$ - $11,075$) polifarmasi riskini artırdığı tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda polifarmasi tespit edilen yaşlılarda, kırılganlık skoru ve yürüme hızlarında belirgin olarak kötüleşme tespit edilmiştir. Altmış beş yaş üstü kişilerde ilaç kullanımı daha dikkatli bir şekilde sorgulanmalı, polifarmasi olan bireylerin kırılganlığa yatkın olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Sözcükler: Kırılganlık, polifarmasi, ilaç, yürüme hızı

Aim: Frailty has become an important health issue in recent years. The aim of this study was to investigate the relationship between frailty and medicine use and polypharmacy in people over 65 years of age.

Methods: Patients aged 65 years and over, who were admitted to family medicine outpatient clinics, were included in the study. The Tilburg frailty indicator, timed up and go test and gait speed test were used. Multivariate linear and logistic regression model were conducted.

Results: Individuals, who used five or more medicines (polypharmacy) daily, constituted 49.1% of all participants. 55.6% of patients on polypharmacy were frail. Gender ($\beta=-0.560$, 95% CI= -0.943 - 0.177) and the number of chronic diseases ($\beta=1.496$, 95% CI= 1.376 - 1.616) were found to have an effect on the total number of medicines. According to the results of logistic regression analysis on polypharmacy; female gender (aOR=3.4, 95% CI= 1.412 - 8.639), living alone (single/divorced/widowed) (aOR=2.8, 95% CI= 1.133 - 7.201) and number of chronic diseases (aOR=6.8, 95% CI= 4.218 - 11.075) were significantly associated with increased risk of polypharmacy.

Conclusion: A significant increase in frailty score and reduction in walking speeds were detected in patients aged 65 years and over on polypharmacy. It should be kept in mind that polypharmacy is significantly related with frailty in elderly patients.

Keywords: Frailty, polypharmacy, medicine, walking speed

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mehmet Arslan, İzmir Buca 26 No'lu Aile Sağlığı Merkezi, Aile Hekimliği, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 232 420 11 21 E-posta: mehmt.arslann@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-2791-4622

Geliş Tarihi/Received: 30 Mayıs 2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31 Ağustos 2019

Bu çalışma, 12. Aile Hekimliği Güz Okulu'nda (26-30 Eylül 2018, Antalya, Türkiye) sözel bildiri olarak sunulmuştur.

©Telif Hakkı 2020 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by The Medical Bulletin of Istanbul Haseki Training and Research Hospital The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımına göre yaşlılık, çevresel faktörlere uyum yeteneğinin azalmasıdır (1). Yaş ilerledikçe, insan vücudunda fizyolojik rezervler kaçınılmaz olarak azalır ve komorbiditeler daha yaygın hale gelir (2,3). Yaşa bağlı fizyolojik rezervlerde, nöromusküler, metabolik ve immün sistemde fonksiyon kaybına bağlı dış streslere artmış hassasiyeti olan, mobilite ve gücü azalan ve beslenme bozukluğu olan kişiler kırılgn yaşlı olarak tarif edilmektedir (4).

Kırılgn yaşlılarda ilaç reçete etmek zor ve güvensiz bir faaliyettir (5). Bu nedenle yaşlılarda ilaç kullanımı iyi sorgulanmalı ve ilaç reçete ederken kırılgnlık da dahil olmak üzere bütün koşullar göz önünde bulundurulmalıdır. Yaşlanma ile ortaya çıkan farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler dışında kırılgn hasta grubunda sık rastlanılan sorunların başında polifarmasi, yetersiz tedavi, aşırı tedavi, ilaç-ilaç etkışimleri ve tedaviye uyum güçlüğü gelmektedir (6).

Polifarmasi, çoklu ilaç kullanımı anlamına gelip, genellikle dört veya beş ve daha fazla ilacın aynı anda kullanılması olarak tanımlanır (7). Polifarmasi ve uygunsuz ilaç kullanımı, uygunsuz reçeteleme, ilaç-ilaç ve ilaç-hastalık etkileşimi, fonksiyonellikte azalma, engellilik, kırılgnlık, kognitif kötüleşme, üriner inkontinans, malnütrisyon, düşmeler ve düşmeden bağımsız kalça fraktür riskinde artış gibi birçok olumsuz sağlık olayı riskini artırır (7,8). Ayrıca bakımevine yerleşme sıklığını, hastalık riskini, hastanede yatma süresini ve ölüm sıklığını arttırdığı bilinmektedir (7). İlaç sayısının fazla olması (>3), tedaviye yeni ilaç eklenmesi, tedavide sık değişiklik yapılması ve polifarmasinin arttırdığı maliyet yükü nedeniyle ilacın alınamaması yaşlılarda ilaç uyumunu azaltmaktadır (9). Polifarmasi aynı zamanda bilişsel gerileme ve deliryuma neden olabilir ve bilişsel olarak gerileyen kişilerin kendi kendine yönetim becerileri azalır, bu durum birden fazla ilaç kullanırken risk artışı oluşturur (10). Polifarmasi ile kırılgnlık arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma olmasına rağmen, polifarmasinin yaşlı Türk yetişkinlerde kırılgnlık için bir risk faktörü olup olmadığını gösteren bir çalışma yoktur (8,11,12).

Çalışmamızda 65 yaş üzeri kişilerde kırılgnlık ile ilaç kullanımı ve polifarmasi arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu sayede polifarmasinin kırılgnlık üzerine etkisi tespit edilebilecek ve kırılgn yaşlılarda ilaç kullanımının doğru bir şekilde yönetilmesine katkı sağlanabilecektir.

Yöntemler

Çalışmanın evrenini İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Polikliniklerine ve aile hekimliğine bağlı eğitim aile sağlığı merkezlerine başvuran 65 yaş üstü kişiler oluşturdu. Örneklem büyüklüğü GPOWER

3,1 programı ile hesaplanmıştır. Daha önce yapılan bir çalışmanın verilerinden yararlanarak %90 güç, tip bir hata düzeyi %5, polifarmasi olmayan bireylerde kırılgnlık sıklığı %5,3, polifarmasi olan bireylerde kırılgnlık için OR=2,3 olarak kabul edildiğinde ulaşılması gereken en küçük örneklem büyüklüğü 197 kişi olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya başlamadan önce, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (karar no: 273, 02.11.2016). Çalışmamızda veri toplamak için oluşturduğumuz sosyo-demografik veri anketi, Tilburg kırılgnlık ölçeği (TKÖ), kalk ve yürü testi (KYT) ve yürüme hızı testi (YHT) kullanıldı. Altmış beş yaşından küçük olan, çalışmaya katılmayı istemeyen, sorulara eksik cevap vermiş olanlar ve sorulara cevap verecek yeterlilikte olmayanlar çalışma dışında bırakıldı. İlaç tedavisi, günlük tüketilen farklı ilaçların tipi ve sayısı açısından değerlendirildi. Hastaların kimi ilaçlarını hatırlama, kimi ilaçlarını hatırlayamama yanlılığını önlemek için, ilaçlar katılımcıların izniyle reçete bilgi sisteminden kontrol edildi. Katılımcıların kullandığı ilaçlar Anatomik Terapötik Kimyasal Sınıflandırma (ATC) sistemine göre gruplandırıldı.

ATC: İlaçları sınıflamak ya da gruplamak için 1987 yılından itibaren kullanılan bir sistemdir ve DSÖ tarafından tavsiye edilmektedir (13). ATC sınıflandırma sisteminde ilaçlar, etki ettikleri organ veya sisteme göre ve/veya kimyasal, farmakolojik ve tedavi edici özelliklerine göre değişik gruplara ayrılmaktadır. ATC sisteminin önemi uluslararası karşılaştırma olanağının olması, kullanım takibi ve farklı açılardan kullanılabilmesidir.

Tilburg Kırılgnlık Ölçeği: Gobbens ve ark. (14) tarafından 2010 yılında geliştirilen TKÖ'nün Türkçe'ye uyarlanması ve geçerlik-güvenirliliği Arslan ve ark. (15) tarafından yapılmıştır. TKÖ, iki bölümden oluşmaktadır. A bölümü, hastalıklar ile ilgili ve kırılgnlığı belirleyen sosyo-demografik faktörlerle ilgili 10 soru içermekte; B bölümü, toplam 15 soruyu içeren kırılgnlığın bileşeni olan üç faktörden oluşmaktadır (14). TKÖ'nün fiziksel bileşeni sekiz alt maddeden oluşmaktadır: fiziksel sağlık, istemsiz kilo kaybı, yürümede zorlanma, denge, işitme, görme güçlüğü, ellerde güçsüzlük, fiziksel yorgunluk. TKÖ'nün psikolojik bileşeni dört alt maddeden oluşmaktadır: hafıza, depresyon, anksiyete, sorunlarla başa çıkma. TKÖ'nün sosyal bileşeni üç alt maddeden oluşmaktadır: yalnız yaşama, sosyal ilişkiler, sosyal destek (14). TKÖ'nün 11 maddesinde "evet" ve "hayır" şeklinde ikili cevap kategorisi, dört maddesinde "evet", "bazen" ve "hayır" şeklinde üçlü cevap kategorisi vardır. Skor aralığı 0-15 arası değişip; beş veya daha yüksek skor puanı kırılgnlık olarak kabul edilmektedir (14).

Kalk ve Yürü Testi: KYT, Podsiadlo ve Richardson (16) tarafından 1991 yılında "get-up and go" testinin modifiye edilmesiyle geliştirilmiştir. KYT yapılırken kişi rahat bir

ayakkabı giyer ve gerekirse her zaman kullandığı yürüme desteğini kullanabilir. Kişi oturtulmuş olduğu sandalyeden verilen komutla birlikte kalkar, normal yürüyüş temposuyla üç metre ileride çizilmiş çizgiye kadar yürür, oradan döner ve geri dönüp sandalyeye tekrar oturur. Kişiye komut verildiği anda süre başlatılır ve geri dönüp tekrar oturduğu anda süre durdurulup kaydedilir (17).

Yürüme Hızı Testi: YHT yapılırken, beş metrelik bir mesafe belirlenir, başlangıç ve bitiş çizgisinden itibaren beş adım sayılıp işaretlenir. Kişiye rahat adımlarla yürümesi söylenir ve kişi verilen komutla birlikte yürümeye başlar. Yürümeye başladıktan beş adım sonra süre başlatılır, beş metrelik mesafeyi yürüdüktan sonra süre durdurulur, kişi beş adım daha yürüdüktan sonra durması söylenir ve süre kaydedilir (18).

İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov testleri) ile incelendi. Çalışmada toplanmış olan verilerden sayısal olanlar ortalama, ortanca, standart sapma, değer aralığı; kategorik veriler ise oran, yüzde gibi tanımlayıcı yöntemlerle ifade edildi. Bağımsız iki grubun ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark olup olmadığının karşılaştırılması Student's t-testi ile yapıldı.

Kullanılan toplam ilaç sayısı ve polifarmasi ile farklı parametreler arası ilişkiler yerine göre ki-kare ya da Fisher testleri, Spearman/Pearson korelasyon testleri ve Student's t-testi kullanılarak incelenmiş olup, çok değişkenli lineer ve lojistik regresyon modeli kullanılarak farklı belirleyici faktörlerin toplam ilaç sayısı ve polifarmasi

üzerindeki bağımsız etkilerine bakıldı. Regresyon modelleri oluşturulurken her bir faktörün toplam ilaç sayısı ve polifarmasi skoru ile olan ilişkisi ayrı ayrı değerlendirildi ve aralarında istatistiksel olarak $p \leq 0,100$ olacak şekilde ilişki olan faktörler regresyon modellerine dahil edildi. Aralarında yüksek korelasyon olduğu bulunan değişkenlerden yalnızca biri modele dahil edilmiştir. Model uyumu gerekli rezidüel ve uyum istatistikleri kullanılarak incelenmiş olup tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlandı. İstatistiksel olarak yapılan alt grup analizlerinde $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. Analizlerde SPSS 22,0 istatistik paket programı kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya katılan 271 kişinin ortanca yaş değeri 71 (min=65, maks=90) olup, bireylerin %50,6'sı (n=137) erkektir. Katılımcıların %94,5'i (n=256) en az bir kronik hastalığa sahipken, en sık görülen kronik hastalık %68,3 (n=185) ile hipertansiyondur (Tablo 1).

Katılımcıların %92,6'sının (n=251) sürekli kullandığı en az bir ilacı vardı, günlük ilaç kullanım ortalaması $4,61 \pm 2,67$ idi ve sürekli ilaç kullananların %94,8'i (n=238) ilaçlarını düzenli bir şekilde kullandığını belirtti. Katılımcıların %83,6'sı (n=210) sürekli kullandıkları ilaçların sağlıklarının düzelmesine etkili olduğunu düşünürken, %77,3'ü (n=194) sürekli ilaç kullanmanın normal bir yaşam sürmelerini engellemediğini belirtti. Katılımcıların kullandığı ilaçlar ATC sınıflandırmasına göre gruplandırılmış olup, en sık kullanılan ilaç grubu %76,8 (n=208) ile kalp-damar sistemi ilaçlarıdır (Tablo 2). İlaç gruplarına göre TKÖ, KYT, YHT skorlarının karşılaştırılması Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 1. Cinsiyete göre kronik hastalıklar

	Kişi sayısı	Erkek	Kadın	İstatistiksel analiz	
	n (%)	n (%)	n (%)	χ^2	p
Kronik hastalık					
Evet	256 (94,5)	126 (92,0)	130 (97,0)	3,29	0,069
Hayır	15 (5,5)	11 (8,0)	4 (3,0)		
Kronik hastalıklar					
Hipertansiyon	185 (68,3)	76 (55,5)	109 (81,3)	20,92	<0,001***
Diabetes Mellitus	86 (31,7)	39 (28,5)	47 (35,1)	1,36	0,243
Gastrit/Peptik ülser	72 (26,6)	33 (24,1)	39 (29,1)	0,87	0,350
Depresyon	65 (24,0)	25 (18,2)	40 (29,9)	5,00	0,025*
Koroner arter hastalığı	46 (17,0)	34 (24,8)	12 (9,0)	12,09	0,001**
Hiperlipidemi	41 (15,1)	15 (10,9)	26 (19,4)	3,77	0,052
Benign prostat hiperplazisi	40 (14,8)	40 (29,2)	-	-	-
Hipotiroidi	33 (12,2)	8 (5,8)	25 (18,7)	10,40	0,001**
Osteoporoz	21 (7,7)	2 (1,5)	19 (14,2)	15,33	<0,001***
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	16 (5,9)	12 (8,8)	4 (3,0)	4,06	0,044*

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Beş ve üzerinde ilaç kullananlar (polifarmasi), katılımcıların %49,1'ini (n=133) oluşturmaktaydı. Polifarmasi saptanan kişilerin %52,6'sını (n=70) kadınlar oluşturmaktaydı ve yaş grupları dağılımında anlamlı farklılık yoktu (p=0,166). Polifarmasi olanların %55,6'sı

(n=74) kırılıgandı, %31,6'sının (n=42) KYT skoru ≥ 12 sn idi ve %62,4'ünün (n=83) YHT skoru 0,8 m/sn ve altında olarak saptandı. İlaç kullanımı olanlarda ve polifarmasi saptananlarda kronik hastalık sayısı, TKÖ toplam skoru, KYT skoru istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek; YHT

Tablo 2. Anatomik Terapötik Kimyasal Sınıflandırmasına göre ilaç grupları ve cinsiyete göre değerlendirilmesi

İlaç grupları ATC sınıfı	Kişi sayısı n (%)	Gruplara göre ilaç sayısı ortalaması		Erkek n (%)	Kadın İstatistiksel analiz			
		M	SS		n (%)	n (%)	χ^2	p
Mide ilaçları	A02	78 (28,8)	1,00	-	35 (25,5)	43 (32,1)	1,41	0,234
İnsülin ve analogları	A10A	24 (8,9)	1,79	0,50	13 (9,5)	11 (8,2)	0,13	0,711
Oral antidiyabetikler	A10B	76 (28,0)	1,48	0,73	32 (23,4)	44 (32,8)	3,01	0,082
Vitamin ve mineraller	A11 & A12	29 (10,7)	1,37	0,49	10 (7,3)	19 (14,2)	3,35	0,067
Diğer sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları	A03 & A04 & A06 & A07 & A09 & A16	15 (5,5)	1,26	0,45	8 (5,8)	7 (5,2)	0,04	0,825
Sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları toplam	A	154 (56,8)	1,90	1,12	70 (51,1)	84 (62,7)	3,71	0,054
Antitrombotikler	B01A	97 (35,8)	1,13	0,39	59 (43,1)	38 (28,4)	6,37	0,012*
Kalp ilaçları	C01	28 (10,3)	1,10	0,31	17 (12,4)	11 (8,2)	1,29	0,256
Diüretikler	C03	114 (42,1)	1,01	0,13	40 (29,2)	74 (55,2)	18,82	<0,001***
Beta blokerler	C07A	83 (30,6)	1,01	0,10	48 (35,0)	35 (26,1)	2,53	0,111
Kalsiyum kanal blokerleri	C08	70 (25,8)	1,00	-	32 (23,4)	38 (28,4)	0,88	0,347
Ace inhibitörleri ve ARB	C09	150 (55,4)	1,00	-	55 (40,1)	95 (70,9)	25,91	<0,001***
Lipid metabolizması ilaçları	C10A	69 (25,5)	1,00	-	33 (24,1)	36 (26,9)	0,27	0,600
Diğer kalp-damar sistemi ilaçları	C02 & C04 & C05	18 (6,6)	1,00	-	9 (6,6)	9 (6,7)	0,00	0,961
Kalp-damar sistemi toplam	C	208 (76,8)	2,62	1,26	90 (65,7)	118 (88,1)	18,99	<0,001***
Ürolojik ilaçlar	G04	44 (16,2)	1,25	0,43	41 (29,9)	3 (2,2)	38,18	<0,001***
Endokrin sistem toplam	H	37 (13,7)	1,00	-	11 (8,0)	26 (19,4)	7,43	0,006**
Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar	L	8 (3,0)	1,37	0,74	5 (3,6)	3 (2,2)	0,47	0,493
NSAİD	M01A	30 (11,1)	1,06	0,25	11 (8,0)	19 (14,2)	2,60	0,107
Diğer kas-iskelet sistemi ilaçları	M03 & M05B	17 (6,3)	1,00	-	2 (1,5)	15 (11,2)	10,91	0,001**
Kas-iskelet sistemi toplam	M	44 (16,2)	1,11	0,38	13 (9,5)	31 (23,1)	9,27	0,002**
Antiepileptik ilaçlar	N03A	33 (12,2)	1,00	-	12 (8,8)	21 (15,7)	3,02	0,082
Psikoleptikler	N05	10 (3,7)	1,00	-	3 (2,2)	7 (5,2)	1,75	0,185
Psikoanaleptikler	N06	86 (31,7)	1,25	0,57	32 (23,4)	54 (40,3)	8,97	0,003**
Diğer sinir sistemi ilaçları	N02 & N04B & N07	20 (7,4)	1,00	-	8 (5,8)	12 (9,0)	0,96	0,327
Sinir sistemi toplam	N	111 (41,0)	1,54	0,79	43 (31,4)	68 (50,7)	10,49	0,001**
Solunum sisteminde tıkanma-astım ilaçları	R03	36 (13,3)	3,16	1,71	18 (13,1)	18 (13,4)	0,00	0,943
Diğer solunum sistemi ilaçları	R05D & R06A	14 (5,2)	1,07	0,26	5 (3,6)	9 (6,7)	1,30	0,254
Solunum sistemi toplam	R	43 (15,9)	3,00	1,82	21 (15,3)	22 (16,4)	0,06	0,806
Göz ilaçları	S01	16 (5,9)	1,56	0,81	10 (7,3)	6 (4,5)	0,97	0,324

ATC: Anatomik terapötik kimyasal sınıflandırma, SS: Standart sapma ARB: Angiotensin II reseptör blokerleri, NSAİD: Nonsteroidal anti-enflamatuvar ilaçlar, M: Ortalama, n: Sayı

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

skoru istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olarak bulundu (Tablo 4).

Bağımsız değişkenlerden cinsiyet ($\beta=-0,560$, %95 CI=-0,943; -0,177) ve kronik hastalık sayısının ($\beta=1,496$, %95 CI=1,376;1,616) toplam ilaç sayısı üzerine etkili olduğu saptandı (Tablo 5). Polifarmasi üzerine yapılan lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre; kadın cinsiyetinin (aOR=3,4, %95 CI=1,412-8,639), bekar/dul olmanın (aOR=2,8, %95 CI=1,133-7,201), kronik hastalık sayısının (aOR=6,8, %95 CI=4,218-11,075) polifarmasi riskini artırdığı tespit edildi (Tablo 6).

Tartışma

Çalışmamızda polifarmasi sıklığı %49,1 olarak saptanmış ve polifarmasi tespit edilen yaşlıların yarısından fazlasında (%55,6) kırılganlık tespit edilmiştir. En sık kullanılan ilaç grubu kalp-damar sistemi ilaçları olarak bulunmuştur. Polifarmasi tespit edilen yaşlılarda, kronik hastalık sayısı ve kırılganlık skoru istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuş ve yürüme hızlarında istatistiksel anlamlı olarak azalma tespit edilmiştir. Polifarmasi riskini arttıran faktörler ise kadın olmak, bekar/dul olmak ve kronik hastalık sayısıdır.

Tablo 3. İlaç gruplarına göre TKÖ, KYT ve YHT skorları

İlaç grupları	TKÖ toplam skor			KYT			YHT		
	M	SS	p	M	SS	p	M	SS	p
Sindirim sistemi ve metabolizma									
Evet	4,85	3,18	0,077	10,48	3,24	0,153	0,77	0,30	0,100
Hayır	4,17	2,94		9,94	2,84		0,84	0,30	
Kan ve kan yapıcı organlar									
Evet	4,19	2,92	0,147	10,13	2,33	0,636	0,81	0,31	0,650
Hayır	4,76	3,17		10,31	3,43		0,79	0,30	
Kalp damar sistemi									
Evet	4,82	3,15	0,010*	10,53	3,18	0,003**	0,77	0,29	0,006**
Hayır	3,68	2,73		9,31	2,55		0,90	0,32	
Ürogenital sistem									
Evet	3,43	2,76	0,008**	9,72	2,48	0,217	0,86	0,28	0,191
Hayır	4,77	3,11		10,35	3,18		0,79	0,30	
Endokrin sistem									
Evet	5,48	3,50	0,050	11,56	4,91	0,073	0,70	0,25	0,033*
Hayır	4,41	3,00		10,04	2,64		0,82	0,31	
Antineoplastik ve immünomodülatör									
Evet	5,75	2,65	0,270	11,00	4,03	0,488	0,82	0,42	0,831
Hayır	4,52	3,10		10,23	3,05		0,80	0,30	
Kas-iskelet sistemi									
Evet	5,59	2,55	0,016*	10,70	2,55	0,290	0,70	0,23	0,004**
Hayır	4,36	3,15		10,16	3,17		0,82	0,31	
Sinir sistemi									
Evet	5,05	3,15	0,029*	10,88	3,59	0,005**	0,73	0,26	0,001**
Hayır	4,21	3,00		9,81	2,59		0,85	0,32	
Solunum sistemi									
Evet	4,97	3,45	0,337	11,25	3,72	0,053	0,74	0,33	0,136
Hayır	4,48	3,02		10,06	2,91		0,81	0,30	
Duyu organları									
Evet	4,31	3,19	0,741	11,00	3,18	0,319	0,72	0,26	0,264
Hayır	4,57	3,09		10,20	3,07		0,81	0,30	

TKÖ: Tilburg kırılganlık ölçeği KYT: Kalk ve yürü testi YHT: Yürüme hızı testi SS: Standart sapma, M: Ortalama
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Çalışmamızda erkek cinsiyetinde olmanın toplam ilaç sayısında 0,5 birimlik bir azalmaya neden olduğu, kronik hastalık sayısındaki her 1 birim artışın toplam ilaç sayısında 1,4 birimlik bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda kadın cinsiyetinde olmanın polifarmasi riskini 3,4 kat artırdığı saptanmıştır. Rawle ve ark. (19) çalışmalarında polifarmasi açısından cinsiyetler arası bir fark saptayamamışlar, fakat cinsiyete göre yaş ilerledikçe ilaç kullanımının değiştiği ve bu konuda daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır. Sonuçlarımıza göre bekar/dul olmanın 2,8 kat, kronik hastalık sayısındaki her 1 birim artışın polifarmasi riskini 6,8 kat artırdığı tespit edilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda

göstermiştir ki, kronik hastalık sayısı polifarmasi riskini artıran en önemli etkidir (20). Bizim bulmuş olduğumuz risk artışı da literatürdeki veriyle uyumludur.

Çok sayıda çalışmada polifarmasinin yaşlılarda kırılgnlığı artırdığı tespit edilmiş olup, polifarmasiye bağlı istenmeyen olayların ve ilaç etkileşimlerinin beş ve üzeri ilaç kullanımında meydana geldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (10,21). Fransa, Hollanda ve Japonya'da yapılmış olan çalışmalarda polifarmasi ve kırılgnlık arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (8,11,22). Bizim sonuçlarımızda da benzer şekilde polifarmasinin kırılgnlığı istatistiksel anlamlı olarak artırdığı tespit edilmiştir. Polifarmasinin, kırılgnlık üzerindeki etkisinin bir kısmı; her ek reçete ile birlikte

Tablo 4. İlaç kullanımı ve polifarmasiye göre kronik hastalık sayısı, TKÖ, KYT ve YHT skorları

Değişkenler	İlaç kullanımı			Polifarmasi		
	Evet	Hayır	İstatistiksel analiz	Evet	Hayır	İstatistiksel analiz
	M ± SS	M ± SS	p	M ± SS	M ± SS	p
Kronik hastalık sayısı	3,17±1,33	0,3±0,57	<0,001***	3,97±1,09	1,97±1,13	<0,001***
TKÖ toplam skor	4,68±3,14	3±1,8	0,001**	5,21±3,2	3,93±2,85	0,001**
YHT	0,78±0,3	1,02±0,31	0,001**	0,73±0,3	0,87±0,29	<0,001***
KYT	10,4±3,13	8,3±1,38	0,003**	11,03±3,57	9,5±2,29	<0,001***

TKÖ: Tilburg kırılgnlık ölçeği KYT: Kalk ve yürü testi YHT: Yürüme hızı testi, SS: Standart sapma, M: Ortalama
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Tablo 5. Toplam ilaç sayısı üzerine lineer regresyon analizi sonuçları

	β	%95 CI	p
Cinsiyet	-0,560	-0,943; -0,177	0,004**
Kronik hastalık sayısı	1,496	1,376; 1,616	<0,001***
TKÖ toplam skor	0,039	-0,031; 0,110	0,275
YHT	-0,792	-1,723; 0,140	0,096
KYT	-0,031	-0,123; 0,062	0,513
ΔR2 (%; p değeri)	71,1***		

β=Regresyon katsayısı CI=Güven aralığı ΔR2=Kararlılık katsayısı, TKÖ: Tilburg kırılgnlık ölçeği KYT: Kalk ve yürü testi YHT: Yürüme hızı testi
p değeri; *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Tablo 6. Polifarmasi üzerine lojistik regresyon analizi sonuçları

	Düzeltilmemiş OR (95% CI)	p	Düzeltilmiş OR (aOR) (95% CI)	p
Cinsiyet	1,285 (0,797-2,071)	0,304	3,493 (1,412-8,639)	0,007**
Medeni durum	1,810 (1,064-3,081)	0,029*	2,856 (1,133-7,201)	0,026*
Kronik hastalık sayısı	5,337 (3,576-7,965)	<0,001***	6,834 (4,218-11,075)	<0,001***
Sağlık algısı				
Orta	1,757 (1,060-2,911)	0,029*	0,817 (0,343-1,947)	0,649
Kötü	4,529 (1,684-12,182)	0,003**	3,608 (0,739-17,614)	0,113
TKÖ toplam skor	1,149 (1,059-1,246)	0,001**	1,035 (0,885-1,210)	0,668
YHT	0,218 (0,092-0,514)	0,001**	2,381 (0,284-19,993)	0,424
KYT	1,236 (1,114-1,372)	<0,001***	1,207 (0,932-1,563)	0,154

TKÖ: Tilburg kırılgnlık ölçeği KYT: Kalk ve yürü testi YHT: Yürüme hızı testi OR: Tahmini rölâtif risk (Odds ratio), CI: Güven aralığı p değeri= * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001

tedaviye uyumun azalması, artmış ilaç etkileşim ve advers reaksiyon riski ile açıklanabilir (8).

Almanya'da 3058 kişiyle yapılan prospektif bir çalışmada; polifarmasi oranı %39,1 olarak bulunmuş olup, ileri yaş, obezite, düşük eğitim düzeyi, kırılgnlık ve kronik hastalık sayısının polifarmasiyi artırdığı tespit edilmiştir. Polifarmasinin, beş yıllık izlem süresince kırılgnlık gelişme riskini 1,5 kat arttırdığını saptamışlardır (23). Bizim çalışmamızda kırılgnlık ve kronik hastalık sayısının polifarmasiyi artırdığı, fakat yaş ve eğitim düzeyi ile polifarmasi arasında ilişki olmadığı tespit edildi. Bu farklılık bize, ülkemizdeki ilaç kullanma alışkanlığı göz önüne alındığında, 65 yaş üzerindeki kişilerde yaş ve eğitim düzeyinden bağımsız olarak ilaç kullanımının fazla olmasının bu farkı yarattığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda polifarmasi ve ilaç kullanımı olan gruplarda yürüme hızları belirgin olarak daha düşük tespit edildi. Diğer çalışmalara bakıldığında da genel olarak polifarmasinin, yürüme hızı ve yürüyüş gücünde azalma, sakatlık, mortalite, daha zayıf bilişsel ve fiziksel yetenekle ilişkilendirildiği görülmektedir (10,24). Mevcut geniş örneklem büyüklüğü olan çalışmalarda bizim bulgularımızla uyumlu bir şekilde polifarmasi ve yürüme hızında azalma arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (25,26). Ayrıca bir çalışmada kötü fiziksel performans, daha yüksek oranda polifarmasi ile ilişkilendirilmiştir (27). Bu sonuçlar da göstermektedir ki, klinisyenlerin çoklu ilaç kullanımı olan yaşlı bireyleri değerlendirirken hareketlilikte azalma ve kırılgnlık riski açısından yürüme hızlarını ölçmesinde fayda vardır.

Çalışmamızda kalp-damar sistemi ilaçlarının en sık kullanılan grup olduğu saptandı ve bu grupta günlük ilaç kullanım ortalaması kişi başına 2,62 olup kadınlarda kullanımı daha fazlaydı. Bu fark bizim sonuçlarımıza benzer çalışmalarda görüldüğü gibi yaşlı kadınlarda hipertansiyonun erkeklere göre daha yüksek oranda görülmesiyle açıklanabilir (28). Kalp-damar sistemi, kas-iskelet sistemi, sinir sistemi ilaçları kullananlarda kırılgnlık skorları daha yüksek, yürüme testi skorlarının daha kötü olduğu tespit edilmiştir. Pereira ve ark. (29) Brezilya'da yaptıkları çalışmada, yaşlılardaki ilaç kullanım ortalamasını 3,8 ve en sık kullanılan ilaç gruplarının kardiyovasküler sistem, sindirim sistemi ve metabolizma ile sinir sistemi ilaçları olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızla karşılaştırıldığında, en sık kullanılan ilaç gruplarının benzer olduğu görülmektedir. Schoufour ve ark. (11) Hollanda'da yapmış oldukları çalışmada, sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları, dermatolojik ilaçlar, endokrin sistem ilaçları ve sinir sistemi ilaçlarının yüksek kırılgnlık skoru ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda, endokrin sistem ilaçları ve sinir sistemi ilaçları ile yüksek kırılgnlık skoru ile ilişki benzer şekilde anlamlıyken, sindirim sistemi

ve metabolizma ilaçları kullananların kırılgnlık skoru yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık yoktu. Mevcut örneklem büyüklüğümüz bu ilişkileri tespit etmeye yetmemiş olabilir. Hollanda'da yapılmış olan bir çalışmada antiepileptik kullanımı ve antidepresanların bozulmuş yürüyüş kapasitesi ile ilişkisi bulunmuşken, diğer sinir sistemi ilaçlarıyla ilişkisi bulunmamıştır ve antidepresanlar ile yürüyüş hızı arasındaki ilişki bizim çalışmamız içinde böyledir (30). Bu veriler incelendiğinde, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, depresyon ve kas-iskelet problemleri gibi kronik hastalıkların varlığının ve bu rahatsızlıklara bağlı ilaç kullanımının kırılgnlık skorlarını artırdığı ve yürüme testleri skorlarını kötüleştirdiği görülmektedir.

Çalışmamızdaki polifarmasi oranının birçok çalışmaya göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum ülkemizde son yıllardaki sağlık sistemine başvuru sıklığındaki artıştan, birinci basamaktaki sevk zincirinin olmayışından, hastaların ilaç yazılması durumunda memnuniyetlerinde artış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca bir ilaca bağlı istenmeyen bir yan etki olduğu zaman bu durumun sıklıkla tespit edilemeyerek, hastanın şikayetini gidermek için başka bir hekime müracaat etmesi sonucu ekstra bir ilaç yazılması da polifarmasiyi artırıyor olabilir. Polifarmasi riskinde artış yapan bağımsız faktörlerin ülkeden ülkeye değiştiği görülmektedir. Bu durum ülkelerin sosyo-demografik yapılarındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Kırılgn yaşlılarda kayıtların düzenli tutulması, muayene bulgularının ve kullanılan tüm ilaçların (medikal, bitkisel ilaçlar, reçetesiz ilaçlar, diyet destek ürünleri vb.) bu konuda geliştirilebilecek bir kayıt sistemine eklenmesi; gelecekte kırılgn yaşlılarda hem ilaç kullanımını ve tedavi düzenlenmesini kolaylaştırabilecek, hem de veri kaybının önlenmesini sağlayacaktır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda polifarmasi ve ilaç kullanımı olan yaşlılarda kırılgnlık skoru ve yürüme testi skorları istatistiksel anlamlı olarak daha kötü bulunmuş olmasına rağmen, regresyon analizi sonuçlarına göre toplam ilaç sayısı ve polifarmasi üzerine kırılgnlık skoru ve yürüme testi skorları etkili bulunmamıştır. Bu durum, toplam ilaç sayısı ve polifarmasinin birçok faktörden etkilendiğini ve kırılgnlık ile polifarmasi ve ilaç kullanımı arasındaki ilişkiyi inceleyen daha çok çalışma yapılması gerektiğini bize göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda katılımcı sayısı daha yüksek tutulmuş olsaydı birçok faktörün etkileri daha iyi değerlendirilebilecekti.

Sonuç

Çalışmamızda polifarmasi tespit edilen yaşlılarda, kırılgnlık skoru ve yürüme hızlarında belirgin olarak kötüleşme tespit edilmiştir. Polifarmasinin kırılgnlığı,

kırılgnlığın da polifarmasiyi artırabileceği göz ardı edilmemelidir. Bundan dolayı 65 yaş üstü kişilerde ilaç kullanımı daha dikkatli bir şekilde sorgulanmalı, polifarmasi olan bireylerin kırılgnlığa yatkın olabileceği unutulmamalı, kırılgn olan yaşlıların izlemi ve tedavisi ona göre yapılmalıdır. Kırılgn yaşlıların kullandıkları ilaçların düzenlenmesi bireysel faktörler dikkate alınarak her bir kişiye özel ayrı ayrı yapılmalıdır.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması belirtilmedi.

Finansal Destek: Yazarlar çalışma için için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmadığını bildirmiştir.

Kaynaklar

- Gökçe-Kutsal Y, Bilir N, Önderoğlu L, et al. Yaşlılıkta kaliteli yaşam [Internet]. Hacettepe Üniversitesi Geriatrik Bilimler Araştırma ve Uygulama Merkezi 2007. http://www.gebam.hacettepe.edu.tr/yaslilikta_kaliteli_yasam_son.pdf
- World Health Organization. World Report on Ageing and Health [Internet]. Geneva; 2015. Available from: <http://www.who.int/life-course/publications/2015-ageing-report/en/>. Accessed May 19, 2017.
- Coelho T, Paúl C, Gobbens RJJ, et al. Determinants of frailty: the added value of assessing medication. *Front Aging Neurosci* 2015;7:1-8.
- Şahin S, Cankurtaran M. Geriatrik sendromlar. *Ege J Med* 2010;49:31-7.
- Poudel A, Hubbard RE, Nissen L, et al. Frailty: a key indicator to minimize inappropriate medication in older people. *QJM* 2013;106:969-75.
- Gelal A. Yaşlılarda Akılcı İlaç Kullanımı. *Türkiye Klin J Pharmacol-Special Top* 2015;3:57-64.
- İlhan B, Bahat-Ozturk G. Yaşlı ve Akılcı İlaç Kullanımı. *Türkiye Klin J Geriatr-Special Top* 2015;1:1-7.
- Herr M, Robine J-M, Pinot J, et al. Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24:637-46.
- Yeşil Y, Cankurtaran M, Kuyumcu ME. Polifarmasi. *Klin Gelişim Derg* 2012;25:18-23.
- Rolland Y, Morley JE. Frailty and polypharmacy. *J Nutr Health Aging* 2016;20:645-6.
- Schoufour JD, Echteld MA, Bastiaanse LP, Evenhuis HM. The use of a frailty index to predict adverse health outcomes (falls, fractures, hospitalization, medication use, comorbid conditions) in people with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil* 2015;38:39-47.
- Saum KU, Schöttker B, Meid AD, et al. Is Polypharmacy Associated with Frailty in Older People? Results From the ESTHER Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:e27-32.
- İlaçların Anatomik-Tedavi Edici-Kimyasal Sınıflandırılması (ATC) [Internet]. Available from: http://akgul.bilkent.edu.tr/DPT-BTD/kdep/rapor/KDEP_56_Rapor.pdf. Accessed May 20, 2017.
- Gobbens RJJ, van Assen MALM, Luijckx KG, et al. The Tilburg Frailty Indicator: Psychometric Properties. *J Am Med Dir Assoc* 2010;11:344-55.
- Arslan M, Koç EM, Sözmen MK. The Turkish Adaptation of The Tilburg Frailty Indicator: a Validity and Reliability Study. *Turkish J Geriatr* 2018;21:173-83.
- Podsiadlo D, Richardson S. The Timed "Up & Go": A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *J Am Geriatrics Soc* 1991;39:142-8.
- The Timed Up and Go (TUG) Test [Internet]. CDC - Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control STEADI - Stopping Elderly Accidents, Deaths and Injuries. Available from: https://www.cdc.gov/steady/pdf/tug_test-a.pdf. Accessed May 9, 2017.
- Fritz S, Lusardi M. Gait Speed (self selected) [Internet]. *Journal of Geriatric Physical Therapy*. 2010. Available from: <http://geriatrictoolkit.missouri.edu/gaitspeed/Gait-Speed.pdf>. Accessed May 9, 2017.
- Rawle MJ, Richards M, Davis D, Kuh D. The prevalence and determinants of polypharmacy at age 69: A British birth cohort study. *BMC Geriatr* 2018;18:1-12.
- Abolhassani N, Castioni J, Santschi V. Trends and Determinants of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions at Discharge From Hospital. *J Patient Saf* 2018;00:1-8.
- Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012;65:989-95.
- Yuki A, Otsuka R, Tange C, et al. Polypharmacy is associated with frailty in Japanese community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2018;18:1497-500.
- Saum K-U, Schöttker B, Meid AD, et al. Is Polypharmacy Associated with Frailty in Older People? Results From the ESTHER Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:e27-e32.
- Rawle MJ, Cooper R, Kuh D, Richards M. Associations Between Polypharmacy and Cognitive and Physical Capability: A British Birth Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:916-23.
- George C, Verghese J. Polypharmacy and Gait Performance in Community-dwelling Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:2082-7.
- König M, Spira D, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Norman K. Polypharmacy as a Risk Factor for Clinically Relevant

- Sarcopenia: Results From the Berlin Aging Study II. *Journals Gerontol Ser A* 2017;73:117-22.
27. Sganga F, Vetrano DL, Volpato S, et al. Physical performance measures and polypharmacy among hospitalized older adults: Results from the crime study. *J Nutr Health Aging* 2014;18:616-21.
28. Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Hellas, Greece: The Hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) National Study. *Am J Hypertens* 2006;19:53-60.
29. Pereira KG, Peres MA, Iop D, et al. Polypharmacy among the elderly: a population-based study. *Rev Bras Epidemiol* 2017;20:335-44.
30. de Groot MH, van Campen JPCM, Kosse NM, et al. The Association of Medication-Use and Frailty-Related Factors with Gait Performance in Older Patients. Maetzler W, editor. *PLoS One* 2016;11:e0149888.



The Diagnostic Value of Ischemia-modified Albumin in Prostate Cancer

Prostat Kanserinde İskemi-modifiye Albümin'in Tanısal Değeri

✉ Rahmi Aslan, ✉ Recep Eryılmaz, ✉ Mehmet Sevim, ✉ Murat Demir*, ✉ Kerem Taken

Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Urology, Van, Turkey

*University of Health Sciences, Van Training and Research Hospital, Clinic of Urology Van, Turkey

Abstract

Aim: The aim of this study was to investigate whether serum ischemia-modified albumin (IMA) levels have a diagnostic value in prostate cancer (Pca).

Methods: Thirty primary Pca patients and 30 age-matched healthy male subjects were included in this prospective case-control study. The patients were selected from the urology clinic of a tertiary university hospital. Healthy men included in the control group were selected from hospital staff and patient relatives. Patients with severe chronic diseases and other malignancies were excluded. Serum IMA level was measured using the colorimetric method. The results were reported in absorbance unit (ABSU).

Results: Serum IMA levels were significantly higher in the study group when compared to the control group (0.843 ± 0.76 and 0.443 ± 0.49 ABSU, respectively; $p=0.002$). The mean IMA value in patients with a Gleason score ≥ 7 (1.08 ± 0.053 ABSU) was significantly higher than in patients with Gleason score ≤ 6 (IMA 0.418 ± 0.64 ABSU). According to the receiving operating characteristic (ROC) analysis, when the cut-off value was $ABSU=0.57$, the sensitivity and specificity were 80% and 56.7%, respectively.

Conclusion: Serum concentrations of IMA are significantly elevated especially in clinically significant Pca patients. Its high sensitivity (80%) in ROC analysis suggests that IMA can be used an ancillary biomarker in diagnosis.

Keywords: IMA, prostatic cancer, diagnosis, bio-marker

Öz

Amaç: Bu çalışmada Prostat kanserinde (Pca) serum iske mi modifiye albümin (İMA) düzeylerinin tanısal bir rolü olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Bu prospektif olgu kontrol çalışmasına 30 primer Pca hastası ve kontrol grubuna 30 sağlıklı erkek birey (yaşla eşleştirilmiş) dahil edildi. Hastalar, üçüncü basamak bir üniversite hastanesindeki üroloji kliniğinden seçildi. Kontrol grubuna alınan sağlıklı erkekler ise hastane çalışanlarından ve hasta yakınları arasından seçildi. Ciddi kronik hastalıkları ve başka malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Serum IMA seviyesi kolorimetrik yöntem ile ölçüldü ve sonuçlar absorbans birimi (ABSU) olarak verildi.

Bulgular: Çalışma grubundaki hastalarda ortalama İMA düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda artmış olduğu tespit edildi. (Çalışma grubu= $0,843 \pm 0,76$ kontrol grubu= $0,443 \pm 0,49$ ABSU $p=0,002$) Gleason skoru (GLS) ≥ 7 olan hastaların ortalama İMA ($1,08 \pm 0,053$ ABSU) düzeyleri, GLS ≤ 6 olan hastalara (İMA= $0,418 \pm 0,64$ ABSU) göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. Alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizine göre eğri altında kalan alan %73,1 bulundu. Cutt-off değeri 0,57 ABSU alındığında sensivite %80 ve spesifite %56,7 bulundu.

Sonuç: Verilerimiz özellikle klinik olarak anlamlı Pca hastalarında serum İMA seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda İMA'nın ROC analizine İMA sensitivitesinin %80 görülmesi tanıda yardımcı bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: İMA, prostat kanseri, tanı, biyomarker

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Rahmi Aslan, Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Urology, Van, Turkey

E-mail: draslan65@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-4563-0386

Received/Geliş Tarihi: 30 May 2019 **Accepted/Kabul Tarihi:** 16 October 2019

©Copyright 2020 by The Medical Bulletin of Istanbul Haseki Training and Research Hospital The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2020 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

Introduction

Prostate cancer (Pca) is currently accepted as one of the most important health problems affecting males. Pca is the second most common cancer with more than 1.1 million new cases occurring worldwide. This accounts for approximately 15% of all diagnosed cancers in men (1). Pca is followed by lung and colorectal cancers respectively. Moreover, Pca is the second most common cause of cancer deaths in men. (2-4). Prostate-specific antigen (PSA) test is a molecular test discovered 40 years ago and is the most commonly used to detect the disease and evaluate recurrence. Although this test is very important in early diagnosis, it is recently criticized for being not specific cancer, revealing false positive results and leading often to overdiagnosis (5,6). Today, PSA value is determined by visual methods and histopathological scoring. However, all these methods are still unsatisfactory to determine the individual prognosis. This sometimes leads to unnecessary treatment and sometimes obstacle to necessary treatment (7). Recently, trials tend to investigate biomarkers that are safe to solve these clinical problems (8).

There are many evidences that demonstrate effect of reactive oxygen species (ROS) in the development of cancer. ROS consist of hydroxyl radicals, superoxide anion radicals and lipid peroxide radicals. High concentrations of ROS may cause both tissue damage and DNA damage by inducing oxidative stress. ROS is claimed to act as secondary messengers in intracellular signaling cascades in the cell and to provide cancer cell viability (9-12).

Ischemia-modified albumin (IMA) is an altered type of serum albumin generated by ROS (13,14). IMA is accepted as a reliable biomarker of oxidative stress (15). Elevated serum IMA is demonstrated in various diseases associated with inflammation and oxidative stress. Moreover, serum IMA level has been shown to increase in stomach cancer, soft tissue cancer, neuroblastoma and benign prostatic hyperplasia (BPH) (16-18).

In this study, we aimed to compare serum IMA levels between patients with Pca and controls and investigated the value of serum IMA levels in the diagnosis of Pca.

Methods

Study Design

This study was approved by our local ethics committee [Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Medicine (approval no: 01)]. Thirty primary Pca patients and 30 age-matched healthy male subjects were included in this prospective case-control study. The patients were selected from the urology clinic of a tertiary university hospital. Patients with a high serum PSA value (≥ 4 ng/mL) and/or abnormal digital rectal examination findings underwent transrectal

ultrasound (TRUS)-guided biopsy. All patients underwent a 12-core biopsy protocol, including six parasagittally and six laterally targeted cores covering the base, mid-zones, and apex. The biopsy samples were numbered separately and analyzed by an uropathologist. Patients who were diagnosed with primary Pca after TRUS-guided biopsy were included in the study. Healthy men included in the control group were selected from hospital staff and patient relatives. All volunteers in the control group were screened for Pca, BPH, other malignancies and chronic diseases. Patients with preoperative severe comorbidities, such as severe cardiac and neurological diseases, other malignancies, acute and chronic infectious diseases, acute organ failure, chronic obstructive pulmonary disease and other ischemic and immunosuppressive diseases, were excluded from the study. Moreover, individuals with abnormally low or high serum albumin levels (<20 or >55 g/L) were also excluded from the study.

Demographic characteristics and clinic and histopathologic data of both groups were recorded and analyzed comparatively. Written informed was obtained from all the participants.

Blood samples were drawn from the antecubital vein into EDTA and NA-citrate blood tubes and centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes. The serum and plasma specimens were stored at -80 °C until the biochemical analysis.

Measurement of IMA

Serum IMA level was measured with colorimetric analysis that is developed by Bar-Or et al. (19). To measure serum IMA, 50 μ L cobalt chloride is added to 200 μ L of serum, vigorously mixed and the mixture solution is incubated for 10 minutes to ensure cobalt binds to albumin appropriately. Next, 50 μ L (1.5 mg/mL) dithiothretol (DTT) solution (Sigma-Aldrich, Germany) is added as coloring agent and mixed vigorously then incubated at room temperature for 2 minutes. Finally, 1.0 mL of 0.9% NaCl is added. One colorimetric control is prepared for each sample. 50 μ L of distilled water is used for control samples instead of 50 μ L of 1.5 mg/mL DTT. Resultant color complex is measured with spectrophotometric method in wavelength of 470 nm. Results are reported in absorbance units (ABSU).

Statistical Analysis

All data were analyzed using the SPSS version 20 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0, IBM Corp., NY, USA). Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation or median value with the range of values when a normal distribution or a non-normal distribution was present, respectively. Categorical variables were expressed as ratio and frequency. The difference in

the level of IMA between the groups was evaluated using the ANOVA. Multiple comparisons were made using the Tukey HSD test. The Student's t-test or Mann-Whitney U test was used in the binary comparison of the groups where appropriate. The capacity of serum IMA values in predicting presence of Pca was analyzed using ROC curve analysis. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

There was no significant difference in body mass index comorbidities, prostate volume and serum albumin level between the patients and controls (Table 1).

IMA levels were analyzed in study and control groups. The mean IMA level in Pca patients was statistically significantly higher than in controls (0.843 ± 0.76 and 0.443 ± 0.49 ABSU, respectively ($p=0.002$) (Figure 1).

The patients in study group were divided into two subgroups according to Gleason score (GS). The mean IMA level in patients with $GS \geq 7$ (1.08 ± 0.053 ABSU) was significantly higher than in patients with $GS \leq 6$ (0.418 ± 0.64 ABSU). The mean IMA level in patients with clinical stage 1 and stage ≥ 2 was 0.457 ± 0.41 and 1.13 ± 0.18 ABSU, respectively. The difference in IMA value between these two subgroups was statistically significant ($p=0.002$). On the other hand, when mean IMA was compared between patients with stage 1 disease and GLS score ≤ 6 and the control group no statistically significant difference was detected ($p>0.05$) (Table 2).

In the study, according to ROC curve analysis results (figure 2), the area under curve was 73.1%. When the cut-off value was $ABSU=0.57$, sensitivity and specificity were 80% and 56.7%, respectively (Figure 2).

When the correlation between PSA values and IMA

values in patient group was investigated, approximately 70% positive correlation was observed ($p<0.001$) (Figure 3).

Discussion

Development of cancer is a multi-stage process. ROS-mediated DNA damage plays an important role, especially in the initial and advanced stages of this process (20). ROS consist of hydroxyl radicals, peroxide and superoxide and they are also generated by healthy cells. However, tissue or DNA damage develops if ROS is generated excessively (10). Hydroxyl radicals cause base modification and genomic instability by interacting with purines and pyrimidines (20). Moreover, it has been suggested that they activate intracellular signal pathways and increase the durability of cancer cells (10).

IMA is considered a biomarker of oxidative stress. Ischemic, inflammatory diseases and diseases such as stomach, colorectal and bladder cancers have been shown to increase serum IMA levels.

Many *in vitro* and *in vivo* studies showed that oxidative stress caused by overproduction of ROS or impaired antioxidant mechanisms play a key role in the pathogenesis

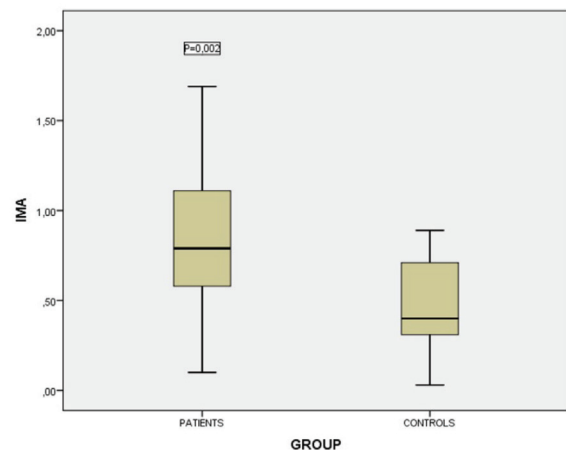


Figure 1. IMA levels in groups

IMA: Ischemia-modified albumin

	Working group	Control group	p
Age (years), mean \pm SD	63.4 \pm 8.6	61.8 \pm 10.5	>0.05
BMI (kg/m ²), mean \pm SD	27.8 \pm 6.02	27.08 \pm 2.9	-
PSA (ng/mL), mean \pm SD	18.07 \pm 15.3	2.1 \pm 0.12	<0.001
Prostatic volume, mean \pm SD	73.7 \pm 46.8	71.3 \pm 31.9	>0.05
Comorbidities (DM-dyslipidemia CVD), n (%)	17 (56.6%)	15 (50.0%)	>0.05
Albumin (g/L)	29.6 \pm 5.2	28.94 \pm 6.2	>0.05
Gleason score \leq 6, n (%)	11 (36.6%)	-	-
Gleason score \geq 7, n (%)	19 (63.4%)	-	-
Clinical stage 1, n (%)	14 (46.6%)	-	-
Clinical Stage 2-4, n (%)	16 (53.33%)	-	-

SD: Standard deviation. BMI: Body mass index. DM: Diabetes Mellitus. CVD: Cardiovascular disease. PSA: Prostate specific antigen

	Study group (Average IMA level, ABSU)	Control group (Average IMA level, ABSU)	p
Stage 1	0.457 \pm 0.41	0.443 \pm 0.49	>0.005
Stage 2,3,4	1.13 \pm 0.18		<0.001
GL score \leq 6	0.418 \pm 0.64		>0.05
GL score \geq 7 (7-10)	1.08 \pm 0.053		<0.001
Total patients	0.843 \pm 0.76		p=002

IMA: Ischemic human albumin, ABSU: Absorbance units, GL: Gleason

of Pca (21,22). In this study, we aimed to reveal out the relationship between IMA, a biomarker of oxidative stress, and Pca. We analyzed serum IMA in patients with primary Pca. We demonstrated that IMA was significantly higher in patients with Pca than in control group. On the other hand, we observed that IMA levels were significantly higher in patients with GS ≥ 7 . Moreover, it was observed that IMA levels were higher in patients with advanced stage (II,III,IV) Pca. We also found that IMA had a high positive correlation with PSA values in Pca patients. All

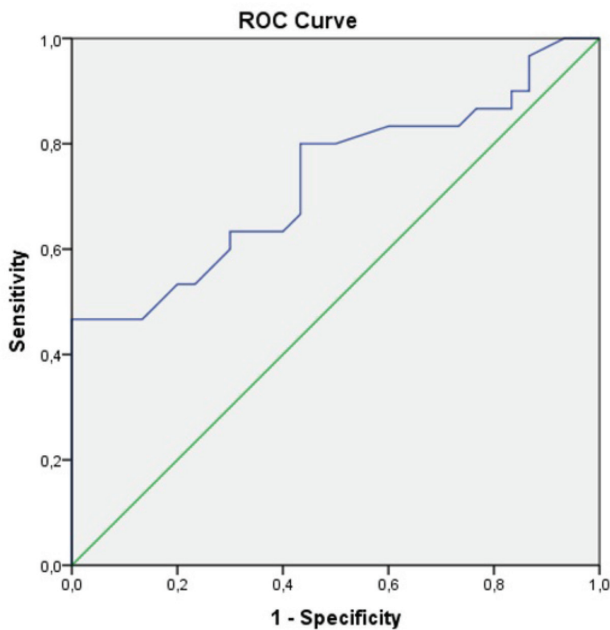


Figure 2. ROC Analysis by IMA values in Pca patients

ROC: Receiver operating characteristic, IMA: Ischemia-modified albumin, Pca: Prostate cancer

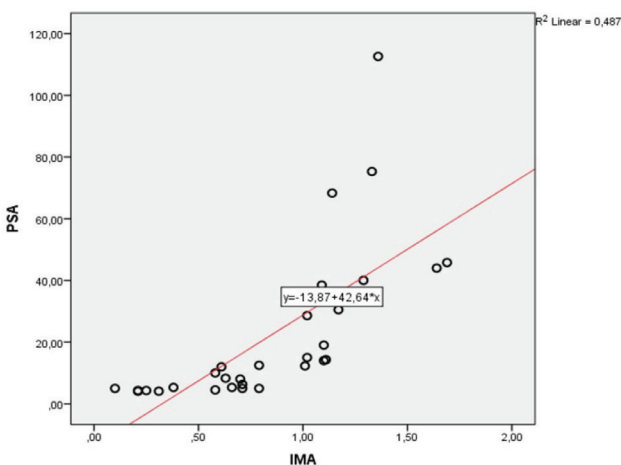


Figure 3. IMA and PSA correlation in Pca patients

IMA: Ischemia-modified albumin, Pca: Prostate cancer

these data show that IMA can be associated with especially aggressive and high-grade Pca.

According to current European guidelines, there are several evidence-based treatment options available for these patients. Reliable biomarkers are urgently needed to guide the pre-treatment decision process for PCa patients (23). The fact that sensitivity of IMA (when the cut-off value is 0.57) is 80% in the diagnosis of PCa according to ROC analyses may indicate that this test can be used as a helpful biomarker for the diagnosis of PCa in larger future studies.

Fidan et al. (16) reported elevation in serum IMA, malondialdehyde (MDA)-an oxidative stress marker-and oxidative stress index in patients with stomach cancer and claimed that this condition was related to the impaired balance between oxidative and antioxidant processes. In a more recent study, Huang et al. (24) have identified significant elevation in serum IMA concentrations in patients with preoperative stage III stomach cancer. The authors claimed that serum IMA levels could be an independent prognostic factor in operable advanced gastric cancer patients. In another study, Ellidag et al. (25) detected that serum IMA, total oxidation status and oxidative stress index were significantly higher in patients with colorectal cancer than in controls ($p < 0.0001$). Satoh et al. (26) reported that serum IMA levels in patients with colorectal cancer positively correlated with severity of the disease. In the literature, we found only one study investigating the relationship between prostatic diseases and IMA. In their study, Mastella et al. (17) investigated serum IMA in 27 patients with myocardial infarction (MI), 122 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and 84 patients with PCa. Serum IMA levels were significantly higher in patients with MI and BPH than in control group. Although serum IMA levels were also higher in patients with PCa when compared to controls, the difference was not statistically significant. In this study, no subgroup analysis of Pca patients, nor clinical stage and GS score were mentioned. In another study, Ellidag et al. (27) found that serum IMA levels in patients with urinary bladder cancer were significantly high. Moreover, in their study including pediatric patients with soft tissue sarcomas and neuroblastoma, Stachowicz-Stencel et al. (18) reported that serum IMA levels were higher in the patient group compared to the control group.

Study Limitations

The fact that our study was single-centered, the number of patients was relatively low and the other oxidative stress parameters were not considered could be considered a significant limitation. However, although there are many studies on the relationship

between cancer and IMA in the literature, we think that it will contribute to the literature since there are very little research on the relationship between Pca and IMA. Moreover, we believe that higher IMA level in aggressive and advanced stage Pca and high sensitivity according to ROC analysis are important data. Future larger and multi-center studies may reveal more clearly whether IMA is a new biomarker and/or it has a prognostic value for Pca. This study may contribute to investigations on this matter.

Conclusion

Our data show that serum IMA levels are statistically significantly higher in especially advanced and aggressive Pca patients. Also, it was observed that serum IMA levels were positively correlated with PSA levels in Pca patients. Meanwhile, due to its high sensitivity (80%), IMA can be used as an ancillary biomarker in diagnosis.

Authorship Contributions

Concept: R.A., M.S. Design: R.A., R.E., M.S. Data Collection or Processing: R.A., R.E., M.S., M.D., K.T. Analysis or Interpretation: R.E., M.S., M.D., K.T. Literature Search: R.A., R.E. Writing: R.A., M.S.

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. Ferlay, J, Soerjomataram, I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:359-86.
2. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481-8.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
4. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59:61-71.
5. Adhyam M, Gupta AK. A Review on the Clinical Utility of PSA in Cancer Prostate. *Indian J Surg Oncol* 2012;3:120-9.
6. Bokhorst LP, Bangma CH, van Leenders GJ. et al. Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: reduction of prostate cancer mortality after correction for nonattendance and contamination in the Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2014;65:329-36.
7. Kretschmer A, Tilki D. Biomarkers in prostate cancer - Current clinical utility and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;120:180-93.
8. Schröder F H, Hugosson J, Roobol M. et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014;384:2027-35.
9. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006;160:1-40.
10. Khandrika L, Kumar B, Koul S, Maroni P, Koul HK. Oxidative stress in prostate cancer. *Cancer Lett. Cancer Lett* 2009;282:125-36.
11. Toyokuni S. Oxidative stress as an iceberg in carcinogenesis and cancer biology. *Arch Biochem Biophys* 2016;595:46-9.
12. Prasad S, Gupta SC, Pandey MK, Tyagi AK, Deb L. Oxidative Stress and Cancer: Advances and Challenges. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:e5010423.
13. Roy D, Quiles J, Gaze DC, Collinson P, Kaski JC, Baxter GF. "Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin. *Heart* 2006;92:113-4.
14. Sitar ME, Aydin S, Cakatay U. Human serum albumin and its relation with oxidative stress. *Clin Lab* 2013;59:945-52.
15. Ma Y, Kang W, Bao Y, Jiao F, Ma Y. Clinical Significance of Ischemia-Modified Albumin in the Diagnosis of Doxorubicin-Induced Myocardial Injury in Breast Cancer Patients. *PLoS One* 2013;8:e79426.
16. Fidan E, Mentese A, Kavgaci H, et al. Increased ischemia-modified albumin levels in patients with gastric cancer. *Neoplasma* 2012;59:393-7.
17. Mastella AK, Moresco RN, Silva DB, et al. Evaluation of ischemia-modified albumin in myocardial infarction and prostatic diseases. *Biomed Pharmacother* 2009;63:762-6.
18. Stachowicz-Stencel T, Synakiewicz A, Owczarzak A, et al. Ischemia-modified albumin as a biochemical marker in children with neuroblastoma and soft tissue sarcomas. *J Clin Lab Anal* 2011;25:255-8.
19. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt- albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia - a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19:311-5.
20. Ziech D, Franco R, Pappa A, Panayiotidis MI. Reactive oxygen species (ROS)-induced genetic and epigenetic alterations in human carcinogenesis. *Mutat Res* 2011;711:167-73.
21. Oh B, Figtree G, Costa D, et al. Oxidative stress in prostate cancer patients: A systematic review of case control studies. *Prostate Int* 2016;4:71-87.
22. Ahmed Amar SA, Eryilmaz R, Demir H, Aykan S, Demir C. Determination of oxidative stress levels and some antioxidant enzyme activities in prostate cancer. *Aging Male* 2018;15:1-9.
23. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017;71:618-29.

24. Huang QX, Ma J, Wang YS. Significance of preoperative ischemia- modified albumin in operable and advanced gastric cancer. *Cancer Biomark* 2018;22:477-85.
25. Ellidag HY, Bulbuler N, Eren E. et al. Ischemia-modified albumin: could it be a new oxidative stress biomarker for colorectal carcinoma?. *Gut Liver* 2013;7:675-80.
26. Satoh M, Kotani K, Gugliucci A, Horie H, Caccavello R, Takeuchi M. Correlation of ischemia-modified albumin with SOFA and APACHE II scores in preoperative patients with colorectal cancer. *ScientificWorld Journal* 2014;2014:959075.
27. Ellidag HY, Eren D, Aydın O, et al. Ischemia modified albumin levels and oxidative stress in patients with bladder cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:2759-63.



Evaluation of Biological-rhythm Using the Biological Rhythm Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN) in Rheumatoid Arthritis

Romatoid Artritli Hastalarda Biyolojik Ritmin Biyolojik Ritim Değerlendirme Ölçeği (BRIAN) ile Değerlendirilmesi

Betül Sargin, Gülcan Gürer

Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation and Rheumatology, Aydın, Turkey

Abstract

Aim: We aimed to evaluate biological rhythm in rheumatoid arthritis (RA) patients using the Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN).

Methods: Eighty-five RA patients and 85 healthy controls were included in the study. Biological rhythm was evaluated using the BRIAN. Disease activity was determined by the Disease Activity Score in 28 joints in RA patients.

Results: The BRIAN total score and sleep, activity, social rhythm and eating pattern scores were higher in patients with RA than in controls (BRIAN scale total score-44.8±8.6 vs 25.76±5.86 (p<0.001), sleep score 14.2±3.0 vs 8.32±1.48 (p<0.001), activity score 14.67±2.38 vs 6.21±2.92 (p<0.001), social score 8.68±1.33 vs 6.64±1.48 (p<0.001) and eating score 9.65±2.75 vs 5.83±1.11 (p<0.001). A positive correlation was found between the Disease Activity Score-28 and BRIAN total score (p=0.041, r=0.224).

Conclusion: RA may affect sleep patterns, activities of daily living and eating habits. RA patients should be evaluated in this respect and evaluation of patients with RA should include the circadian rhythm.

Keywords: Rheumatoid arthritis, biological rhythm, biological rhythms interview for assessment in neuropsychiatry scale

Öz

Amaç: Bu çalışmada romatoid artrit (RA) hastalarında biyolojik ritmi Biyolojik Ritim Görüşme Değerlendirme Anketi (BRIAN) ile değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışmamıza 85 RA hastası ve 85 sağlıklı kontrol dahil edildi. Biyolojik ritmi BRIAN ile değerlendirdik. Hastalık aktivitesi hastalık aktivite skoru 28 ile belirlendi.

Bulgular: RA'lı hastalarda uyku, aktivite, sosyal ritim, yeme düzeni ve toplam puan kontrol grubuna göre daha yüksekti (BRIAN toplam puanı 44,8±8,6 vs 25,76±5,86 (p<0,001), uyku puanı 14,2±3,0 vs 8,32±1,48 (p<0,001), aktivite puanı 14,67±2,38 vs 6,21±2,92 (p<0,001), sosyal ritim puanı 8,68±1,33 vs 6,64±1,48 (p<0,001) ve yeme puanı 9,65±2,75 vs 5,83±1,11 (p<0,001) idi. Hastalık aktivite skoru 28 ile BRIAN arasında pozitif korelasyon saptadık (p=0,041, r=0,224).

Sonuç: RA hastalarının uyku patternleri, günlük yaşam aktiviteleri ve yeme alışkanlıkları etkilenebilir. RA hastaları bu açıdan değerlendirilmeli ve bu hastaların değerlendirmeleri sirkadiyen ritmi içermelidir.

Anahtar Sözcükler: Romatoid artrit, biyolojik ritim, biyolojik ritim görüşmesi nöropsikiyatri ölçeği

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic and autoimmune disease (1). Morning stiffness as RA symptom follows the circadian pattern. Severity of RA symptoms is related to morning stiffness. Morning stiffness and severity of RA symptoms have been found to be associated with circadian rhythm (2).

“Circadian” is defined as the period of physiological function and behavior of the organism in about 24 hours. This rhythm involves various physiological functions such as sleep/wake cycle, body temperature regulation, hormone secretion, proliferation of cells and gastrointestinal function (3). Biological, psychological and social conditions can affect the circadian rhythm. This rhythm has been investigated previously in patients with bipolar disorder (4-5) and inflammatory rheumatic diseases such as polymyalgia rheumatica (PMR), ankylosing spondylitis (AS) (6) and fibromyalgia syndrome (7). The symptoms observed in patients with RA and the severity of these symptoms are related with the circadian rhythm. Diurnal variations of hormones and cytokine concentrations in RA have been described (2-3,8-13).

In our study, we compared sleep, activity, eating and social functions between RA patients and healthy controls. The primary aim of our study was to show that whether RA patients have a subjective circadian rhythm disturbance as assessed by the Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN). To the authors’ knowledge, this is the first study which evaluated biological rhythm using the BRIAN in RA patients.

Methods

This study was approved by the Ethics Committee of Adnan Menderes University (approval no: 2017-1122) and carried out from May 2017 to October 2017. All participants provided written informed consent.

Eighty-five RA patients and 85 healthy controls were included in our study. All RA patients were diagnosed according to the American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) criteria (14). Healthy controls were age- and gender-matched with RA patients.

Demographic characteristics of the patients were recorded. Disease activity was determined by the Disease Activity Score in 28 joints (DAS28). A value of higher than 5.1 was considered active disease (15). The biological rhythm was evaluated using the BRIAN. The BRIAN questionnaire we used is an 18-item self-report questionnaire. It evaluates four domains i.e sleep, activity, social rhythm and eating pattern. All items are rated from 1 (no difficulty) to 4 (severe difficulty) and

the total score ranges from 18 to 72 with the higher score greater biological rhythm disturbance (16).

Inclusion criteria were age over 18 years and diagnosis of RA established according to the ACR/EULAR criteria. Inclusion criteria for age- and gender-matched healthy controls were age over 18 years, no health problems and drug use. Exclusion criteria for RA patients and healthy controls were as follows: pregnancy, lactation, any infection or malignancy, presence of comorbidities such as Diabetes Mellitus, asthma, hepatic, renal, vascular and cardiac diseases, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, use of glucocorticosteroids, selective serotonin reuptake inhibitors and use of drugs which may cause psychiatric disorders. Also, smokers were excluded from the study.

Statistical Analysis

Analysis of the data was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 19.0 software. The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine whether the quantitative variables were normally distributed or not. The independent samples t-test was applied to compare the groups for normally distributed variables and the Mann-Whitney U test for the non-normally distributed variables. The relationship between quantitative variables was examined by Pearson’s correlation coefficient. The dependence between qualitative variables was determined by Pearson’s chi-square test. Descriptive statistics for quantitative variables were given as mean \pm standard deviation for normally distributed variables and as median (25th-75th percentile) for non-normally distributed variables. Descriptive statistics for qualitative variables were given as frequency (%). A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 85 RA patients (20 males and 65 females) were included in the study. The mean age of the RA patients and controls was 56.48 \pm 9 years and 56.00 \pm 15.47, respectively. The disease duration was 50.6 \pm 28.6 months. All the RA patients were receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. There was no statistically significant difference between the groups in terms of demographic features (age and gender), biochemical parameters, renal function levels and inflammatory markers ($p > 0.05$). The demographic features and laboratory parameters are shown in Table 1.

The BRIAN total, sleep, activity, social rhythm and eating pattern scores were higher in patients with RA than in controls (BRIAN total scores 44.8 \pm 8.6 vs 25.76 \pm 5.86 ($p < 0.001$), sleep score 14.2 \pm 3.0 vs 8.32 \pm 1.48 ($p < 0.001$), activity score 14.67 \pm 2.38 vs 6.21 \pm 2.92 ($p < 0.001$), social

score 8.68 ± 1.33 vs 6.64 ± 1.48 ($p < 0.001$) and eating score 9.65 ± 2.75 vs 5.83 ± 1.11 ($p < 0.001$) (Table 2). The mean DAS28 score was 3.9 ± 1.0 in RA patients and a positive correlation was found between DAS-28 score and BRIAN total score ($p = 0.041$, $r = 0.224$).

Discussion

The biological rhythm has a regular periodicity of physiological or behavioral expression. The biological rhythm includes hormonal secretion and eating patterns as a result of the interaction between endogenous (hormones) and exogenous (temperature) factors (5). The higher BRIAN total, sleep, activity, social rhythm and eating pattern scores in RA patients may be associated with abnormalities of biological factors such as hormones and metabolism. There is a fifth domain which is not included in total score and provides a measure of chronotype (16).

Table 1. Demographic features of the patients with rheumatoid arthritis and healthy group

	Rheumatoid arthritis (n=85)	Healthy group (n=85)
Age (years) (mean \pm SD)	56.48 \pm 9.34	56.00 \pm 15.47
Gender		
Male, n (%)	20 (23.5)	20 (23.5)
Female, n (%)	65 (76.5)	65 (76.5)
Disease duration (months) (mean \pm SD)	50.6 \pm 28.6	-
Medication		
Conventional DMARDs, (n)	85	-
Biological DMARDs, (n)	0	-
ALT (U/L)	19.0 \pm 8.6	20.0 \pm 8.8
Creatinine (mg/dL)	0.77 \pm 1.01	0.75 \pm 1.08
ESR (mm/h) (mean \pm SD)	22.25 \pm 11.01	20.82 \pm 11.08
CRP (mg/L) (mean \pm SD)	5.83 \pm 15.95	5.30 \pm 7.72

SD: Standard deviation; RA: Rheumatoid arthritis; DMARDs: Disease modifying anti-rheumatic drugs; ALT: Alanine aminotransferase; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein

Table 2. Comparison of Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry in patients with rheumatoid arthritis and healthy controls

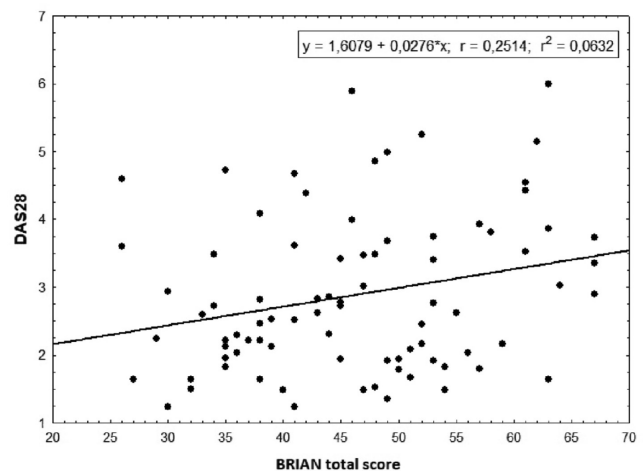
	RA group (n=85)	Healthy group (n=85)	p
BRIAN total (mean \pm SD)	44.8 \pm 8.6	25.76 \pm 5.86	<0.001
Sleep (mean \pm SD)	14.2 \pm 3.0	8.32 \pm 1.48	<0.001
Activity (mean \pm SD)	14.67 \pm 2.38	6.21 \pm 2.92	<0.001
Social (mean \pm SD)	8.68 \pm 1.33	6.64 \pm 1.48	<0.001
Eating (mean \pm SD)	9.65 \pm 2.75	5.83 \pm 1.11	<0.001

RA: Rheumatoid arthritis; BRIAN: Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry, SD: Standard deviation

Aydemir et al. (17) performed the validity and reliability of the Turkish version of the BRIAN. It has been previously used in FMS (4), bipolar disorder (6-7) and in all disorders affected by biological and daily cyclic rhythm. We used the BRIAN due to the fact that it contains all biological rhythm variables in addition to sleep patterns when we compared with DAS28 (16). The scatter plot between BRIAN total score and DAS28 is given in Graphic 1. However, there was a weak correlation between DAS28 and BRIAN total score ($p = 0.041$, $r = 0.251$).

Biological rhythm was evaluated in 82 fibromyalgia (FMS) patients and 82 controls by Ucar et al. (7). In this study, the BRIAN was used to assess the disturbances in biological rhythms. BRIAN total, sleep, activity, social, and eating scores were found to be higher in FM patients than in the controls. In our study, we found higher BRIAN total, sleep, activity, social rhythm and eating pattern scores in RA patients compared to the control group. Cutolo et al. (18) have supported the role of cytokines, hormones and circadian rhythm in PMR. Also, the circadian rhythm was defined in patients with AS. Hart et al. (19) described the first precise clinical descriptions of inflammatory back pain. Later, Spies et al. (6) reported the association between pain, stiffness and circadian rhythm in AS patients.

High inflammatory activity of RA accompanied by severe disturbance of the circadian rhythm has been reported (8). Joint swelling, stiffness, and pain are the main clinical symptoms of RA. These symptoms show a circadian variation (2). This variation is explained by pro-inflammatory cytokine and hormones (20). Gibbs and Ray (2) reported an association between RA pathology with the circadian clock. The circadian clock regulates the expression and activity of several genes. These genes, melatonin,



Graphic 1. The scatter-plot between BRIAN total score and DAS28

BRIAN: Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry, DAS28: Disease Activity Score in 28 joints

and glucocorticoids act as circadian agents. Cortisol and melatonin regulate circadian cytokine production in RA patients (10). Arvidson et al. (9) reported that the diurnal variation of IL-6 might explain the circadian rhythm of RA. The circadian pattern of various cytokines and hormones in RA suggests a new treatment paradigm (13).

Conclusion

As a result of our study, we found higher scores of the BRIAN total, sleep, activity, social rhythm and eating patterns in RA patients compared to that in healthy group. Circadian disturbance may be a consequence of the disease rather than the disease activity itself in RA patients. Sleep patterns, daily living activities, and eating habits of RA patients may be affected by circadian rhythm. Thus, RA patients should be evaluated in this respect and evaluation of RA patients should include the circadian rhythm. And a regression in disease activity with treatment may result in improvement in BRAIN scores including sleep score, activity score, social score, and eating score.

Authorship Contributions

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

- Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res* 2018;6:15.
- Gibbs JE, Ray DW. The role of the circadian arthritis clock in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15:205.
- Yoshida K, Hashimoto T, Sakai Y, Hashiramoto A. Involvement of the circadian rhythm and inflammatory cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Immunol Res* 2014;2014:282495.
- Cardoso TA, Campos MT, Reyes AN, et al. Biological rhythm and bipolar disorder: twelve-month follow-up of a randomized clinical trial. *J Nerv Ment Dis* 2015;203:792-7.
- Duarte FA, Cardoso TA, Campos MT, et al. Biological rhythms in bipolar and depressive disorders: A community study with drug-naive young adults. *J Affect Disord* 2015;186:145-8.
- Spies CM, Cutolo M, Straub RH, Burmester GR, Buttgerit F. More night than day-circadian rhythms in polymyalgia rheumatica and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2010;37:894-9.
- Ucar M, Sarp Ü, Gül AI, et al. Analysing biological rhythms in fibromyalgia syndrome. *West Indian Med J* 2015;64:241-4.
- Neeck G, Federlin K, Graef V, Rusch D, Schmidt KL. Circadian rhythm of cortisol and corticotropin (ACTH) in patients with rheumatoid arthritis in relation to inflammatory activity. *Z Rheumatol* 1987;46:53-8.
- Arvidson NG, Gudbjörnsson B, Elfman L, Rydén AC, Tötterman TH, Hällgren R. Circadian rhythm of serum interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:521-4.
- Cutolo M, Serio B, Cravio C, Pizzorni C, Sulli A. Circadian rhythms in RA. *Ann Rheum Dis* 2003;62:593-6.
- Johannsdottir K, Gudbjörnsson B. Diurnal rhythm of cytokines in rheumatoid arthritis may be reflected in vitro cultures of collected mononuclear cells. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:969.
- Cutolo M. Rheumatoid arthritis: circadian and circannual rhythms in RA. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:500-2.
- Haus E, Sackett-Lundeen L, Smolensky M. Rheumatoid arthritis: circadian rhythms in disease activity, signs and symptoms, and rationale for chronotherapy with corticosteroids and other medications. *Bull Nyu Hosp Jt Dis* 2012;70 Suppl 1:3-10.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
- Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35:745-57.
- Giglio LM, Magalhães PV, Andrezza AC, et al. Development and use of a biological rhythm interview. *J Affect Disord* 2009;118:161-5.
- Aydemir O, Akkaya C, Altınbaş K, et al. Reliability and validity of Turkish version of Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2012;13:256-61.
- Cutolo M, Straub RH, Foppiani L, et al. Adrenal gland hypofunction in active polymyalgia rheumatica. Effect of glucocorticoid treatment on adrenal hormones and interleukin 6. *J Rheumatol* 2002;29:748-56.
- Hart FD, Robinson KC, Allchin FM, MacLagan NF. Ankylosing spondylitis. *Q J Med* 1949;18:217-34.
- Perry MG, Kirwan JR, Jessop DS, Hunt LP. Overnight variations in cortisol, interleukin 6, tumour necrosis factor alpha and other cytokines in people with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:63-8.



Are Hematological Parameters Useful in Assessing Disease Activity in Chronic Otitis Media?

Kronik Otitis Mediada Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesinde Hematolojik Parametreler Yararlı mıdır?

© Fazilet Altın, © Yalçın Alimoğlu

University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Otolaryngology, İstanbul, Turkey

Abstract

Aim: To investigate the role of hematological parameters in assessing disease activity of chronic otitis media (COM).

Methods: Patients who underwent surgery for COM between 2014 and 2018 were examined retrospectively. The patients were divided into active and inactive COM groups. Active group was divided into cholesteatoma, granulation tissue, and cholesteatoma + granulation tissue subgroups. Inactive group was divided into tympanosclerosis and normal middle ear mucosa subgroups. Preoperative complete blood count parameters were examined retrospectively. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and mean platelet volume (MPV) in active and inactive groups and also the values in subgroups of each group were compared.

Results: Our study contained 1126 patients. There were 558 (49.55%) male, 568 (50.45%) female patients. The mean age was 31±14.93 (7-74) years. Active and inactive groups consisted of 329 (29.22%) and 797 (70.78%) patients, respectively. There was no significant difference between active and inactive COM groups in terms of NLR (p=0.234), PLR (p=0.733) and MPV (p=0.992). There was no significant difference among subgroups of active and inactive groups (p>0.05). Receiver operating characteristic curve analysis for NLR, PLR and MPV in the groups revealed no cut-off value for differentiating any group from another (p>0.05).

Conclusion: NLR, PLR, and MPV values do not have any significant value in the assessment of disease activity of COM.

Keywords: Chronic otitis media, disease activity, hematological parameter

Öz

Amaç: Kronik otitis media'nın hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde hematolojik parametrelerin rolünü araştırmak.

Yöntemler: 2014-2018 yılları arasında kronik otitis media nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan olgular geriye yönelik olarak incelenmiştir. Olgular aktif ve inaktif otitis media gruplarına ayrılmıştır. Aktif kronik otitis media; kolesteatoma, granülasyon dokusu ve kolesteatoma + granülasyon dokusu alt gruplarına ayrılmıştır. İnaktif kronik otitis media timpanoskleroz ve normal orta kulak mukozası alt gruplarına ayrılmıştır. Preoperatif tam kan sayımı parametreleri geriye yönelik incelenmiştir. Aktif ve inaktif kronik otitis media grupları ve her bir grubun alt gruplarının nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamız 1126 hastayı içermektedir. Beş yüz elli sekiz (%49,5) erkek, 568 (%50,45) kadın hasta vardı. Ortalama yaş 31±14,93 (7-74) yıl idi. Aktif kronik otitis media 329 (%29,22), inaktif kronik otitis media 797 (%70,87) hastayı içeriyordu. Aktif ve inaktif kronik otitis media grupları arasında nötrofil/lökosit oranı (p=0,234), trombosit/lenfosit oranı (p=0,733) ve ortalama trombosit hacmi (p=0,992) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Aktif ve inaktif kronik otitis media'nın alt grupları arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05). Nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi için alıcı işletim karakteristiği eğrisi analizi ile bir grubu diğerinden ayırmak için bir cut-off değeri bulunmamıştır (p>0,05).

Sonuç: Nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacminin kronik otitis media'nın hastalık aktivitesini değerlendirmek için tanısasal bir önemi yoktur.

Anahtar Sözcükler: Kronik otitis media, hastalık aktivitesi, hematolojik parametre

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Yalçın Alimoğlu, University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Otorhinolaryngology, İstanbul, Turkey
Phone: +90 212 529 44 00 E-mail: alimoglu2001@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-8823-6354

Received/Geliş Tarihi: 14 September 2019 **Accepted/Kabul Tarihi:** 02 November 2019

This study was presented in the 40th Turkish National Congress of Otorhinolaryngology and Head & Neck Surgery as an oral presentation in 2019.

©Copyright 2020 by The Medical Bulletin of İstanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2020 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Introduction

Chronic otitis media (COM) is inflammation of the temporal bone air spaces accompanied by tympanic membrane perforation that lasts longer than 3 months (1). The etiology of COM is still not clear despite many suggested pathophysiological mechanisms. Oxidative stress and inflammation have been reported to play an important role (1,2). Chronic infection can result in primary membrane perforation, granulation tissue formation, sclerosis, ossicular chain disruption and cholesteatoma. Surgical management is guided by clinical picture and includes simple primary myringoplasty, ossicular reconstruction and also mastoidectomy (3). Revision surgery may be required in some patients due to failure of primary surgery (4).

Hematological and biochemical biomarkers are commonly used to examine systemic response to inflammation. Many of these are time consuming and expensive tests but the hematological parameters such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and mean platelet volume (MPV) are more readily available and cheaper (5,6).

Considering the differences in clinical presentations of COM, biomarkers may provide an advantage in surgical planning and patient counseling. In our study, we planned to investigate the diagnostic significance of the NLR, PLR and MPV values in the evaluation of disease activity in COM patients and to investigate if inflammation in COM

has systemic reflections. To our knowledge, it is the first study with a large group of patients.

Methods

Patients who were scheduled for surgical management due to COM between 2014 and 2018 in our institute were examined retrospectively. Patients whose complete blood count results were available were included. Patients with diseases causing active inflammation, chronic lung and kidney diseases, hematological and cardiovascular diseases, neuromuscular disease, malnourishment, and patients with complications due to COM were excluded.

The patients were divided into two major groups as active and inactive COM by examining the patient files including microscopic ear examination and operative reports. Patients who had granulation tissue or cholesteatomas were categorized as active COM. Active COM patients were subgrouped into cholesteatoma, granulation tissue, and both cholesteatoma and granulation tissue groups; inactive COM were subdivided into normal middle ear mucosa and tympanosclerosis groups (Figure 1).

Preoperative complete blood count analyses were performed automatically with Sysmex XN-3000 (Kobe, Japan). Neutrophil, lymphocyte, platelet and MPV values were recorded from preoperative complete blood count results of each patient. NLR was calculated by dividing neutrophil count by lymphocyte count and PLR was calculated by dividing platelet count by lymphocyte count.

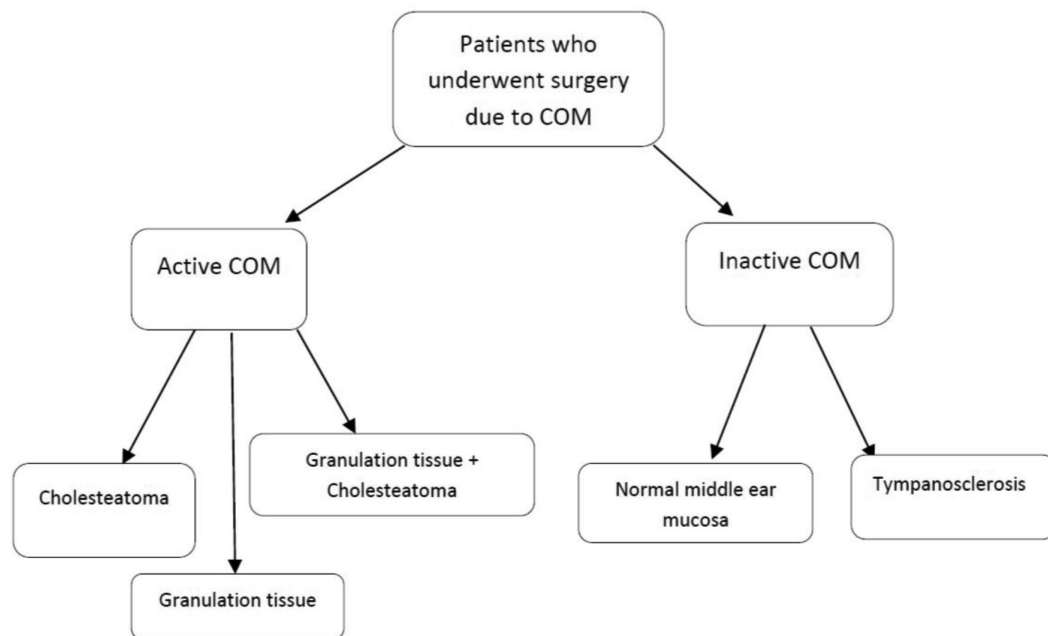


Figure 1. Groups of patients with COM

COM: Chronic otitis media

NLR, PLR and MPV values were compared between active and inactive COM groups. Afterwards, NLR, PLR and MPV values were compared between the subgroups.

The study was conducted after obtaining approval from the Local Ethics Committee of Medical Speciality Training Board (TUEK) (approval no: 27R/2018). Our study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki declaration.

Results

A total of 1126 patients were included. The mean age of the patients was 31 ± 14.93 (7-74) years. There were 558 male (49.55%) and 568 female (50.45%) patients. The NLR, PLR and MPV values in active and inactive COM patients are shown in Table 1.

There was no statistically significant difference in NLR ($Z=-1.19$, $p=0.234$), PLR ($Z=-0.341$, $p=0.733$) and MPV values ($Z=-0.010$, $p=0.992$) between active and inactive COM patients. There was no statistically significant differences in NLR ($p=0.901$), PLR ($p=0.556$) and MPV values ($p=0.866$) between granulation tissue, cholesteatoma and granulation tissue + cholesteatoma subgroups. There were no statistically significant differences in NLR ($p=0.440$), PLR ($p=0.379$) and MPV values ($p=0.637$) between normal middle ear mucosa and tympanosclerosis subgroups. NLR, PLR and MPV in the groups were evaluated by receiver operating characteristic curve analysis and no cut-off value was found ($p>0.05$).

Discussion

Chronic otitis media is chronic inflammation of the tympanic cavity, mastoid air cells and mucosa extending to the inner surface of the eustachian tube lasting more than 3 months (1). Although tympanic membrane perforation and conductive hearing loss are almost always present, clinical presentation may vary. There is only tympanic perforation in some patients, while in others, there may be ossicular chain disruption, sclerosis, granulation tissue

or chronic destructive keratinizing squamous epithelium, cholesteatoma. Many mechanisms have been implicated for bone resorption. These include chronic osteomyelitis, osteoclastic and osteolytic osteolysis, pressure necrosis, dissolution through enzymes, such as collagenase, acid phosphatase and lysozyme, local pH changes and vascular proliferation (2,7).

There are many laboratory tests used to demonstrate systemic inflammation and many of these are time-consuming and expensive. Recently, search for cheaper and easily applicable infection biomarkers including NLR, PLR and MPV have become popular. These parameters, which are readily available from complete blood count, have been investigated in many vascular, cardiac, rheumatologic and oncological diseases to be found to have prognostic value in some conditions (8-14).

The NLR has been examined in many otolaryngological conditions. Ulusoy et al. (15) examined NLR in tinnitus and found no significant difference between tinnitus patients and control group. However, Ozbay et al. (16) claimed that NLR could be used as a potential clinical marker in tinnitus patients. Ozbay et al. (17) also studied NLR in vertigo patients and they showed an increased NLR in patients when compared with control subjects. Bucak et al. (18) stated that the NLR can be used as a predictive marker in Bell's paralysis. Yenigun (19) showed that NLR might be beneficial in determining necessity and timing of surgery in patients with chronic tonsillitis. He also suggested that by using NLR, unnecessary surgery could be avoided. It has also been shown that NLR could be used as a predictive marker in the patients with obstructive sleep apnea and nasal polyposis (20,21). High NLR has been shown to indicate poor prognosis in patients with sudden hearing loss (22,23). Atan et al. (24) investigated the relationship between NLR and pediatric chronic serous otitis media. They suggested that NLR could be used as a diagnostic parameter. However, in studies performed in COM patients, NLR has not been shown to be a useful biomarker for evaluating clinical findings or complications (25-28). Similarly, in our study, we examined the NLR in a very large group of patients with COM. In our study of 1126 patients, we reached the conclusion that NLR has no diagnostic value for clinical evaluation of COM patients.

Other parameters suggested as an inflammation indicator are PLR and MPV (28,29). PLR has also been used frequently as an indicator of inflammation in many studies. Ulusoy et al. (15) studied PLR in tinnitus patients and they found no difference when compared to the control group. On the other hand, Atan et al. (24) claimed that PLR can be used as diagnostic parameter for pediatric chronic serous otitis media. An increased MPV value has been

Table 1. NLR, PLR and MPV values of active and inactive COM patients

	Active COM Mean \pm SD (min-max) (n=329)	Inactive COM Mean \pm SD (min-max) (n=797)	p
NLR	2.08 \pm 1.38 (0.00-13.46)	1.95 \pm 1.16 (0.48-22.40)	0.234
PLR	117.33 \pm 42.66 (22.78-402.78)	118.88 \pm 43.26 (8.28-522.64)	0.733
MPV	10.14 \pm 1.22 (1.90-9.4)	10.27 \pm 3.41 (1.30-101.0)	0.992

NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio, MPV: Mean platelet volume, COM: Chronic otitis media, SD: Standard deviation, min: Minimum, max: Maximum, n: Number

linked to severe nasal septal deviation (30) and obstructive sleep apnea (31). Somuk et al. (32) also stated that MPV value was a helpful diagnostic parameter in pediatric chronic serous otitis media. Eryilmaz and Derin (28) found that the NLR was not diagnostic in pediatric patients with cholesteatoma but MPV values were lower in patients with cholesteatoma compared to control subjects. Therefore, they suggested that low MPV values in pediatric patients could be used as a parameter to predict cholesteatoma. In contrast, Yigit et al. (25) reported that neither MPV value nor NLR in patients with cholesteatoma had a value in predicting prognosis and accompanying bone destruction in patients with COM. Similarly, in our study, we found no statistically significant difference in both PLR and MPV when the groups and subgroups were compared.

Eryilmaz and Derin (28) suggested a cut-off value for MPV for detecting cholesteatoma. We attempted to establish such a value in our groups and subgroups but none could be found.

To the best of our knowledge, our study is the first large-scale study. Our study can be criticized for its retrospective design. However, it reflects our 5-year experience in a large group of patients. NLR, PLR and MPV had no role in determining disease activity in COM patients.

Conclusion

COM is a common condition in the otolaryngology practice. Although they are easily available, NLR, PLR and MPV do not have any diagnostic value in clinical evaluation of active and inactive COM patients.

Authorship Contributions

Concept: F.A. Design: Y.A., F.A. Data Collection or Processing: F.A., Y.A. Analysis or Interpretation: Y.A., F.A. Literature Search: F.A. Writing: F.A., Y.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. Yılmaz T, Kocan EG, Besler HT, Yılmaz G, Gursel B. The role of oxidants and antioxidants in otitis media with effusion in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131: 797-803.
2. Garca MF, Aslan M, Tuna B, Kozan A, Cankaya H. Serum myeloperoxidase activity, total antioxidant capacity and nitric oxide levels in patients with chronic otitis media. *J Membrane Biol* 2013;246:519-24.
3. Westerberg J, Harder H, Magnuson B, Westerberg L, Hydén D. Ten-year myringoplasty series: does the cause of perforation affect the success rate? *J Laryngol Otol* 2011;125:126-32.
4. Kaylie DM, Gardner EK, Jackson CG. Revision chronic ear surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:443-50.
5. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol* 2010;6:149-63.
6. Gasparyan AY, Aivazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean Platelet Volume: A Link Between Thrombosis and Inflammation? *Curr Pharm Des* 2011;17:47-58.
7. Kurihara A, Toshima M, Yuasa R, Takasaka T. Bone destruction mechanisms in chronic otitis media with cholesteatoma: specific production by cholesteatoma tissue in culture of bone-resorbing activity attributable to interleukin-1 alpha. *Ann OtolRhinol Laryngol* 1991;100:989-98.
8. Tuncel T, Uysal P, Hocaoglu AB, Erge DO, Karaman O, Uzuner N. Change of mean platelet volume values in asthmatic children as an inflammatory marker. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:104-7.
9. Mimidis K, Papadopoulos V, Kotsianidis J, et al. Alterations of platelet function, number and indexes during acute pancreatitis. *Pancreatology* 2004;4:22-7.
10. Núñez J, Núñez E, Bodí V, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:747-52.
11. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006;97:993-6.
12. Cedrés S, Torrejon D, Martínez A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2012;14:864-9.
13. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract* 2009;63:1509-15.
14. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
15. Ulusoy B, Bozdemir K, Akyol M, Mişe HI, Kutluhan A, Korkmaz MH. Investigation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume in patients with tinnitus. *J Laryngol Otol* 2018;132:129-32.
16. Ozbay I, Kahraman C, Balıkcı HH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with severe tinnitus: prospective, controlled clinical study. *J Laryngol Otol* 2015;129:544-7.
17. Ozbay I, Kahraman C, Balıkcı HH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with peripheral vertigo: a prospective controlled clinical study. *Am J Otolaryngol* 2014;35:699-702.
18. Bucak A, Ulu S, Oruc S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a novel-potential marker for predicting prognosis of Bell palsy. *Laryngoscope* 2014;124:1678-81.
19. Yenigun A. The efficacy of tonsillectomy in chronic tonsillitis patients as demonstrated by the neutrophil-to-lymphocyte ratio. *J Laryngol Otol* 2015;129:386-91.

20. Koseoglu S, Ozcan KM, Ikinciogullari A, Cetin MA, Yildirim E, Dere H. Relationship Between Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Adv Clin Exp Med* 2015;24:623-7.
21. Atan D, Özcan KM, Köseoğlu S, et al. New predictive parameters of nasal polyposis: neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2015;25:97-101.
22. Ulu S, Ulu MS, Bucak A, Ahsen A, Yucedag F, Aycicek A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a new, quick, and reliable indicator for predicting diagnosis and prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2013;34:1400-4.
23. Özler GS. Increased neutrophil-lymphocyte ratio in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Craniofac Surg* 2014;25:260-3.
24. Atan D, Apaydın E, Özcan KM, Dere H. New diagnostic indicators in chronic otitis media with effusion: neutrophil to lymphocyte ratio and thrombocyte lymphocyte ratio. *ENT Updates* 2016;6:12-5.
25. Yigit E, Celebi OO, Server EA, Longur ES. Neutrophile-to-Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume in Chronic Otitis Media with or without Cholesteatoma. *Istanbul Med J* 2018;19:e162-6.
26. Kılıckaya MM, Aynali G, Tuz M, Bağcı O. Is There A Systemic Inflammatory Effect of Cholesteatoma? *Int Arch Otorhinolaryngol* 2017;21:42-5.
27. Tansuker HD, Eroğlu S, Yenigün A, Taşkin Ü, Oktay MF. Can Serum Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Be a Predictive Biomarker to Help Differentiate Active Chronic Otitis Media From Inactive Chronic Otitis Media? *J Craniofac Surg* 2017;28:e260-3.
28. Eryılmaz MA, Derin S. Mean Platelet Volume as a Potential Predictor of Cholesteatoma in Children. *J Craniofac Surg* 2016;27:e575-8.
29. Gasparyan AY, Ayyazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean Platelet Volume: A Link Between Thrombosis and Inflammation? *Curr Pharm Des* 2011;17:47-58.
30. Unlu I, Kesici GG, Onec B, Yaman H, Guclu E. The effect of duration of nasal obstruction on mean platelet volume in patients with marked nasal septal deviation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273:401-5.
31. Rahangdale S, Yeh SY, Novack V, et al. The influence of intermittent hypoxemia on platelet activation in obese patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2011;7:172-8.
32. Somuk BT, Soyaliç H, Koc S, Gürbüzler L, Doğru S, Eyibilen A. Mean platelet volume as an inflammatory marker of chronic otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78:1958-60.



15-25 mm Arası Renal Üst ve Orta Kaliks Taşlarının Şok Dalga Litotripsisi ile Tedavisinde JJ Stent Tatbikinin Başarı Üzerine Olan Etkisi

Effect of Double-J Stent Placement on Shock Wave Lithotripsy Success in the Treatment of 15-25 mm Renal Upper and Middle Calyceal Stones

Akif Erbin, Alper Kafkaslı*, Özgür Yazıcı, Alkan Çubuk*, Sedat Çakmak, Yaşar Pazır, Ömer Sarılar, Mehmet Fatih Akbulut

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

*Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Abstract

Amaç: Göreceli büyük (15-25 mm) üst ve orta kaliks taşlarının şok dalgaları ile litotripsisi (SWL) ile tedavisinde işlem öncesi JJ stent tatbikinin başarıya etkisinin analiz edilmesi.

Yöntemler: Çalışmaya 15-25 mm arası opak üst ya da orta kaliks taşına sahip ve SWL planlanan toplam 167 erişkin hasta dahil edildi. Soliter böbreği, üriner sistem anomalisi, iskelet sistemi anomalisi, üriner sistem cerrahisi, ileri derecede kalisiyel dilatasyonu, tedavi edilmemiş idrar yolu enfeksiyonu, kanama bozukluğu, eGFR<60 ve şüpheli gebeliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kalan 148 hasta stentli ve stentsiz olmak üzere iki gruba randomize edildi. Üç seansa rağmen taşı parçalanamayan 31 hasta da çalışma dışı bırakıldı. Toplam 117 hasta (30 stentli ve 87 stentsiz) ileri analiz edildi. Gruplar, hasta ile ilişkili ve taş ile ilişkili faktörler açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların 89'u (% 76) erkek; 28'i (% 24) kadın idi. Stentli ve stentsiz gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, taşın olduğu taraf, taş boyutu, deri taş mesafesi, Hounsfield ünitesi ve renal parankimal kalınlık açısından anlamlı bir fark yok idi. Stentli gruptaki hastaların %70'inde; stentsiz hastaların %51,7'sinde SWL tedavisi başarılı olmuştur (p=0,31).

Sonuç: Böbrek üst ve orta kaliks yerleşimli 15-25 mm arası taşların SWL ile tedavisi öncesi JJ stent tatbik edilmesi başarıyı etkilememektedir.

Anahtar Sözcükler: Ürolitiazis, SWL, JJ stent, renal üst ve orta kaliks taşları

Aim: To analyze the effect of double-J stent placement on shockwave lithotripsy (SWL) success in the treatment of relatively large (15-25 mm) upper and middle calyceal stones.

Methods: A total of 167 patients who had 15-25 mm opaque upper or middle calyceal stones and scheduled for SWL were included in the study. Patients with solitary kidney, urinary system anomalies, skeletal anomalies, previous urologic surgery, severe calyceal dilatation, untreated urinary tract infection, bleeding disorder, eGFR<60 and suspected pregnancy were excluded from the study. The remaining 148 patients were randomized into two groups as stented and non-stented. Thirty-one patients whose stones could not be fragmented despite three sessions were also excluded. A total of 117 patients (30 stented and 87 non-stented) were further analyzed. The groups were compared in terms of patient- and stone-related factors.

Results: Eighty-nine (76%) patients were male and 28 (24%) were female. There was no significant difference between the groups in terms of age, gender, body mass index, stone side, stone size, skin-to-stone distance, Hounsfield unit and renal parenchymal thickness. The success rate was 70% and 51.7% in the stented and non-stented groups, respectively (p=0.31).

Conclusion: Prestenting does not affect the success of SWL in the treatment of 15-25 mm upper and middle calyceal stones.

Keywords: Urolithiasis, SWL, double-j stent, renal upper and middle calyceal stones

Giriş

Beden dışı şok dalgaları ile litotripsi (SWL), böbrek ve üreter taşlarının tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılan minimal invaziv bir yöntemdir. Birçok faktörden etkilenmesine karşın ideal şartlarda SWL başarısının %90'a kadar çıkabildiği bildirilmiştir (1). SWL başarısı, olumlu ya da olumsuz etkileri net bir şekilde bilinen, hem hasta vücut kitle indeksi (VKİ), deri taş mesafesi (CTM) hem de taş (taşın yeri, boyutu ve yoğunluğu) ile ilişkili faktörlerden etkilenmektedir (2-4). Bu faktörlerin aksine, işlem öncesi JJ stent tatbikinin SWL başarı ve komplikasyonları üzerine olan etkisi tartışmalıdır (5).

İşlem öncesi JJ stent takmanın gerekçesi, SWL sonrası oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi ve stentin üreteri dilate edici etkisinden faydalanarak spontan taş geçişinin, dolayısıyla da başarının artırılmasıdır. Ancak, bazı çalışmalarda SWL öncesi JJ stent tatbikinin spontan taş geçişini arttırmadığı, komplikasyonları azaltmadığı, aksine işlem sonrası artmış morbidite ile yakın ilişkili olduğu rapor edilmiştir (6-8). Henüz bir fikir birliği olmamasına rağmen, SWL öncesi JJ stent tatbiki, işlem sonrası taş yolu ve diğer ilişkili komplikasyonları önlemek için özellikle de 2 cm'ye yakın taşlar için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (9). Bununla birlikte, SWL'den önce rutin JJ stent kullanımının son taşsızlık oranlarını iyileştirmede de bildirilmiştir (10). SWL öncesi JJ stent tatbikinin tek kesin endikasyonu soliter böbrek durumudur (10).

SWL öncesi JJ stent tatbikinin tedavi sonuçları üzerine olan etkisi, yukarıda belirtilen hasta ve taşla ilişkili faktörlerin yokluğunda değerlendirilmelidir. Sunulan çalışmada, nispeten büyük (15-25 mm) böbrek üst ve orta kaliks taşlarının SWL ile tedavisinde işlem öncesi JJ stent tatbikinin, iyi bilinen hasta ve taş ile ilişkili faktörlerin yokluğunda, başarı üzerine olan etkisi analiz edilmiştir.

Yöntemler

Çalışma Dizaynı

Sunulan randomize prospektif çalışma, İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kurumsal Etik Kurul'undan, onay alınması sonrası (karar no: 89513307/1009/381) Haziran 2016 ile Ağustos 2018 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya 15-25 mm arası opak, böbrek üst ya da orta kaliks taşına sahip ve SWL planlanan toplam 167 erişkin (yaş >18 yaş) hasta dahil edildi. Soliter böbreği, doğuştan üriner sistem anomalisi, iskelet sistemi anomalisi, geçirilmiş üriner sistem cerrahisi, ileri derecede kalisiyel dilatasyonu, tedavi edilmemiş idrar yolu enfeksiyonu, kanama bozukluğu, eGFR <60 ve şüpheli gebeliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kalan 148 hasta stentsiz (n=107) ve stentli (n=41) olmak üzere iki gruba randomize edildi. Randomizasyon yöntemi olarak madeni para çevirme yöntemi kullanıldı. Tedavi

sürecinde üç seansa rağmen taşı parçalanamayan 31 hasta da (20 stentsiz ve 11 stentli gruptan) çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak toplam 117 hasta (30 stentli ve 87 stentsiz) ileri analize dahil edildi. Gruplar, hasta ile ilişkili faktörler (yaş, cinsiyet, VKİ, renal parankimal kalınlık (RPK), CTM ve taş ile ilişkili faktörler (taraf, taş boyutu ve bilgisayarlı tomografideki Hounsfield ünitesi (HU) açısından karşılaştırıldı.

Longitudinal taş boyutu, kesit kalınlığı ve taşın görüldüğü görüntü sayısı çarpılarak hesaplandı. Transvers boyut, en büyük genişliği gösteren kesitteki taş çapı olarak belirlendi. Taşın maksimum boyutu, boyuna veya enine çap olarak ölçülen en yüksek değer olarak kabul edildi. Taşın yoğunluğu olarak, taşın en büyük boyutta görüldüğü transvers bilgisayarlı tomografi (BT) kesitinde taşın üzerinde taştan daha küçük bir alan çizilerek elde edilen alan üzerinde bilgisayarın otomatik olarak hesaplayıp verdiği ortalama HU değeri kabul edilmiştir. CTM, posterolateral kırk beş derecede deriten taşa olan mesafe ölçülerek hesaplandı. Başarı tam taşsızlık olarak kabul edildi.

SWL Öncesi Değerlendirme

Tüm hastalar SWL öncesi kontrastsız BT (BT=120 kv ve 90 mA'da 5 mm kesit kalınlığı olan multidetektörlü sıra sarmal tarayıcı, Somatom Plus; Siemens, Almanya) ile değerlendirildi. Tedaviden önce tüm hastalara tam idrar tetkiki, gerektiğinde idrar kültürü ve antibiyogram testi, böbrek fonksiyon testleri ve pıhtılaşma testleri yapıldı. SWL tedavisi ve JJ stent (4,8 Fr ve 26 cm) tatbiki için hastalardan aydınlatılmış onam alındı.

SWL Tekniği

SWL tedavisi aynı operatör tarafından elektromanyetik litotriptör Compact Sigma (Dornier Med Tech System GmbH, Wessling, Almanya) cihazı kullanılarak yapıldı. Odaklama için floroskopi ve/veya ultrasonik görüntüleme kullanıldı. Ağrı kontrolü için tüm hastalara 75 mg kas içi diklofenak sodyum yapıldı. İşlem sırasında derin solunumun neden olduğu odaklama hatasını minimize edebilmek için bazı hastalarda karın üstüne 3000 cc'lik izotonik torbası konuldu. SWL seansları toplam 3000 şok dalgası uygulandıktan sonra ya da taşın tamamen kırıldığı görüldükten sonra sonlandırıldı. Hastanın toleransına göre şok dalga gücü 1 ila 6, şok dalga frekansı da dakikada 60 ila 90 arasında olacak şekilde kademeli olarak artırıldı. SWL seansları birer hafta arayla uygulandı. Hastalar, seans öncesi direk üriner sistem grafisi ile değerlendirildi ve yetersiz parçalanma durumunda ek seans uygulandı. Hiçbir hastaya medikal taş düşürme tedavisi uygulanmadı. JJ stentler tedavi bitiminden 4 hafta sonra çıkarıldı. SWL tedavisinin başarılı olarak kabul edilebilmesi için görülmesi gerekli olan tam taşsızlık hali, tedavi bitimi sonrası 4. ayda çekilen BT'ye göre belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Veriler, Statistical Package for the Social Sciences yazılım versiyonu 19 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, en düşük ve en yüksek değerler ile yazıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak belirlendi. Gruplar arasında bakılan parametrelerin anlamlılığı tek değişkenli (ki-kare veya t-testi) testler ile belirlendi. İstatistiksel anlamlılık eşiği tüm analizlerde $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Demografik veriler ile taş ve hasta karakteristikleri Tablo 1’de gösterildi. Hastaların 89’u (%76) erkek; 28’i (%24) kadın idi. Ortalama yaş $45,2 \pm 12,4$ (18-70) idi. Stentli ve stentsiz gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, taşın olduğu taraf, taş boyutu, CTM, HU ve RPK açısından anlamlı bir fark yok idi.

Grupların başarı açısından karşılaştırılması Tablo 2’de gösterildi. Stentli gruptaki hastaların %70’inde; stentsiz hastaların %51,7’sinde SWL tedavisi başarılı olmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır.

Tartışma

Böbrek taşlarının tedavisi, SWL’nin üroloji pratiğine girmesiyle birlikte yakın zamanda çarpıcı bir şekilde değişmiştir. SWL tedavisinin teknolojisinde de ilk uygulandığı 1980’li yıllardan günümüze kadar kayda değer değişiklikler yaşanmıştır. Yeni nesil SWL cihazları hedef taş

üzerinde daha iyi enerji konsantrasyonu sağlayabilmek için elektro-iletken veya elektromanyetik mekanizmalar kullanılmaktadır. Buna karşın, en güncel cihazlar dahi tedavinin sonucunu olumsuz etkileyebilen faktörleri tamamı ile ortadan kaldıramamıştır. Hatta bilinmektedir ki birinci kuşak cihazların aksine, ikinci ve üçüncü kuşak litotriptörler her ne kadar daha az morbiditeye neden olsalar da aynı başarı oranlarını gösterememişlerdir (11).

SWL tedavisinin temel amacı, öncelikle taşın etkili bir şekilde parçalanması ve parçalanmış taş parçalarının tamamen temizlenmesidir. Bu nedenle SWL’den sonraki başarı oranlarını değerlendiren çalışmalar taşın parçalanmasına ve ardından oluşan parçaların kendiliğinden üriner sistemden atılmasına odaklanmalıdır. Bu bağlamda, SWL ile böbrek taşlarının tedavisinde başarıyı etkileyen faktörler halen ilgi çeken bir konu olarak önümüzde durmaktadır. Özellikle de hastaya ve taşa ait iyi bilinen faktörler dışında kalan etkenler önem arz etmektedir. Bu bağlamda SWL öncesi hastalara JJ stent uygulanmasının başarı üzerine etkileri yoğun bir şekilde araştırılmaya aday bir konu olarak karşımızda durmaktadır.

SWL öncesi JJ stent tatbikinin başarı üzerine olan etkisini araştıran çalışmalara baktığımızda, sonuçların birbirleriyle çelişkili olduğunu görebilmekteyiz (5). Bir çalışmada, SWL öncesi JJ stent tatbikinin ılımlı veya şiddetli hidronefroza neden olan 2 cm veya daha küçük üreter taşları için hiçbir avantaj sağlamadığı sonucuna varılmıştır (12). Bazı yazarlar JJ stentlerin kullanımını 25 mm’den büyük taşlarla sınırlandırırken, diğerleri 30 mm’den büyük taşlar için bile kullanılmamasını savunmuştur (13,14). İyi hazırlanmış bir sistematik derlemede, taşsızlığın stentli grupta %78,1 (453/354) ve stentsiz grupta %83,0 (423/423) olduğu ve gruplar arasında taşsızlık açısından anlamlı bir fark olmadığı rapor edilmiştir (15). Son yıllarda yayınlanan tüm Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzları’nda, SWL öncesi JJ stent tatbikinin sadece taş yolunu azaltmakta faydalı olabileceği ifade edilmiştir (10). Bu nedenle SWL öncesi rutin JJ stent tatbiki, net olarak bir taş boyutu ifade edilememekle birlikte, sadece soliter böbrekli hastalarda rutin olarak uygulanmalıdır.

SWL sırasında, kırılan taşın parçalarının tüm üriner sistemdeki ilerleyişini gerçek zamanlı olarak görebilmek için opak taşı olan hastaları seçtik. Böylece de floroskopi eşliğinde parçaların tüm üriner sistemdeki seyirlerini görebildik. Alt pol taşlı hastaların çalışmaya dahil edilmemesinin nedeni, bu taşların bulunduğu alt polün anatomik ve radyolojik özelliklerinin SWL sonrası taş klirensi üzerine etkisi olduğunun net bir şekilde biliniyor olmasıdır (16,17). Renal pelvis taşlarını da çalışmamıza dahil etmememizin sebebi, kaliks taşlarının kırılması sonrası oluşacak fragmanların renal pelvis taşlarının kırılması sonucu oluşacak fragmanlardan daha fazla yol kat etmesi

Tablo 1. Demografik veriler ile taş ve hasta karakteristikleri

	JJ stent (+) (n=30)	JJ stent (-) (n=87)	p
Yaş (yıl), ort ± SS	42,0±15,9	46,3±13,8	0,36
Cinsiyet (erkek/kadın), n (%)	23 (%76,7)/ 7 (%23,3)	66 (%75,9)/ 21 (%24,1)	0,39
VKİ (kg/m ²), ort ± SS	25,2±3,6	24,6±2,1	0,38
Taraf (sağ/sol), n (%)	16 (%53,3)/ 14 (%46,7)	45 (%51,7)/ 42 (%48,3)	0,41
Taş boyutu (mm), ort ± SS	17,7±2,7	18,4±2,3	0,21
CTM (mm), ort ± SS	94,7±15,0	90,8±17,2	0,32
HU, ort ± SS	836±312	822±290	0,36
RPK (mm), ort ± SS	17,1±2,5	16,4±3,5	0,28

SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi, HU: Hounsfield ünitesi, RPK: Renal parankimal kalınlık, CTM: Deri taş mesafesi, Ort: Ortalama

Tablo 2. Grupların başarı açısından karşılaştırılması

	JJ stent (+) (n=30)	JJ stent (-) (n=87)	p
Başarılı, n (%)	21 (%70)	45 (%51,7)	0,31

gerekeceği gerçeğinin pelvis taşı lehine oluşturabileceği biası engellemek idi. Üst ve orta kaliks taşlarının hesaplamaya birlikte dahil edilmesinin nedeni de her iki kaliksin SWL açısından aynı özellikler göstermesi ve tüm kılavuzlarda da beraber değerlendirilip yapılan önerilerin her iki kaliks için ortak olarak yapılmasıydı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmada gruplar arasında başarı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamasının nedeni olarak, çalışmamızın önemli bir limitasyonu olan hasta sayımızın yetersizliği söylenebilir. Bunun haricinde, taşların kimyasal yapısını bilmememiz çalışmamızın diğer önemli bir limitasyonudur. Ayrıca, çalışmamızın opak olmayan taşlar hakkında bilgi veremiyor olması ve tatbik edilen JJ kateterinin hastalarda oluşturabileceği istenmeyen yan etkilerin çalışmamızda irdelenmemiş olması diğer bir eksik yönüdür. Tüm bu limitasyonlara karşın, çalışmanın randomize ve prospektif olması ve başarı üzerinde etkisi olduğu iyi bilinen taş ve hasta ile ilişkili faktörlerin etkilerinden arındırılmış olarak, işlem öncesi JJ stent tatbikinin nispeten büyük (15-25 mm) böbrek üst ve orta kaliks taşlarının SWL ile tedavisinde başarı üzerine olası etkisini değerlendiren ilk çalışma olması nedeni ile literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Sonuç

Böbrek üst ve orta kaliks yerleşimli 15-25 mm arası taşların SWL ile tedavisi öncesi JJ stent tatbik edilmesi başarıyı anlamlı olarak etkilememektedir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ö.Y., A.K., A.E., A.Ç. Dizayn: Ö.Y., A.K., A.E., A.Ç. Veri Toplama veya İşleme: Ö.Y., A.K. Analiz veya Yorumlama: Ö.Y., A.E., M.F.A. Literatür Arama: Ö.Y., Y.P., S.Ç., Ö.S. Yazan: Ö.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması belirtilmedi.

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

Referanslar

1. Massoud AM, Abdelbary AM, Al-Dessoukey AA, Moussa AS, Zayed AS, Mahmmoud O. The success of extracorporeal shock-wave lithotripsy based on the stone-attenuation value from non-contrast computed tomography. Arab J Urol 2014;12:155-61.
2. GyanPareek, Noel A. Armenakas, Georgia Panagopoulos, John J. Bruno, John A. Fracchia. Extracorporeal shock wave lithotripsy success based on body mass index and Hounsfield units. J Urology 2005;65:33-6.
3. Park BH, Choi H, Kim JB, Chang YS. Analyzing the effect of distance from skin to stone by computed tomography scan

on the extracorporeal shock wave lithotripsy stone-free rate of renal stones. Korean J Urol 2012;53:40-3.

4. Bon D, Dore B, Irani J, Marroncle M, Aubert J. Radiographic prognostic criteria for extracorporeal shock-wave lithotripsy: a study of 485 patients. Urology 1996;48:556-61.
5. Kirkali Z, Esen AA, Akan G. Place of double-J stents in extracorporeal shock wave lithotripsy. Eur Urol 1993;23:460-2.
6. Bierkens AF, Hendrik AJ, Lemmens WA, Debruyne FM. Extracorporeal shock wave lithotripsy for large renal calculi: the role of ureteral stents. A randomized trial. J Urol 1991;145:699-702.
7. Kato Y, Yamaguchi S, Hori J, Okuyama M, Kaneko S, Yachiku S. Utility of ureteral stent for stone street after extracorporeal shock wave lithotripsy. Hinyokika Kiyo 2005;51:309-14.
8. Damiano R, Oliva R, Esposito C, De Sio M, Autorino R, D'Armiento M. Early and late complications of double pigtail ureteral stent. Urol Int 2002;69:136-40.
9. Ghoneim IA, El-Ghoneimy MN, El-Naggar AE, Hammoud KM, El-Gammal MY, Morsi AA. Extracorporeal shock wave lithotripsy in impacted upper ureteral stones: a prospective randomized comparison between stented and non-stented techniques. Urology 2010;75:45.
10. Türk C, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. Eur Urol 2016;69:468-74.
11. Egilmez T, Tekin MI, Gonen M, Kilinc F, Goren R, Ozkardes H. Efficacy and safety of a new-generation shockwave lithotripsy machine in the treatment of single renal or ureteral stones: experience with 2670 patients. J Endourol 2007;21:23-7.
12. El-Assmy A, El-Nahas AR, Sheir KZ. Is pre-shock wave lithotripsy stenting necessary for ureteral stones with moderate or severe hydronephrosis? J Urol 2006;176:2059-62.
13. Low RK, Stoller ML, Irby P, Keeler L, Elhilali M. Outcome assessment of doubleJ stents during extracorporeal shock wave lithotripsy of small solitary renal calculi. J Endourol 1996;10:341-3.
14. Kirkali Z, Esen AA, Akan G. Place of double-J stents in extracorporeal shock wave lithotripsy. Eur Urol 1993;23:460-2.
15. Shen P, Jiang M, Yang J, et al. Use of stent in extracorporeal shock wave lithotripsy for upper urinary calculi: a systematic review and meta-analysis. J Urol 2011;186:1328-35.
16. Elbahansy A, Shalhav A, Hoenig D, et al. Lower caliceal stone clearance after shock wave lithotripsy or ureteroscopy: the impact of lower pole radiographic anatomy. J Urol 1998;159:676-82.
17. Sampaio F, Aragao A. Inferior pole collecting system anatomy: its probable role in extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1992;147:322-4.



Şüpheli Akut Apandisit Olgularında RIPASA Skorlama Sistemini Kullanabilir miyiz?

Can We Use the RIPASA Scoring System in Cases of Suspicious Acute Appendicitis?

Erkan Somuncu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Akut apandisit günümüzde yegane tedavisi cerrahi ile mümkün olan akut karına sebep olan en sık nedendir. Teşhisinde en sık kullanılan skorlama yöntemi Alvarado skorlaması olmasına karşın şimdilerde uzak doğu topluluğunda Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Apandisit (RIPASA) skorlaması da literatürde popülerite kazanmaktadır. Bu çalışmamızda; Alvarado skorlamasını şüpheli akut apandisit olgularında RIPASA skorlaması ile karşılaştırılmasını amaçladık.

Yöntemler: Haziran 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında acilde akut apandisit nedeniyle apendektomi yaptığımız 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Alvarado skorlamasında cut-off değer 6 (max=10 puan) iken RIPASA skorlamasında 7,5 (max=16 puan) idi. Hastalar her iki skorlama sistemi ile değerlendirildikten sonra opere edildi.

Bulgular: Hastaların 37'si kadın 63'ü erkek idi. Tamamında histopatolojik tanı akut apandisit ile uyumlu geldi. Alvarado skorlamasına göre 61 hasta cut-off değer olan 6'nın üstündeyken 39 hasta altında kaldı. RIPASA skorlamasında durum ise beş hasta cut-off değer olan >7,5'in altında kalmış, 95 hasta ise cut-off değerinin üstünde yer aldı. Alvarado skorlamasında cut-off değerinin altında kalan 39 hastanın 34'ünde RIPASA skorlaması cut-off değerinin üstünde anlamlı olarak saptandı ($p<0,0041$).

Sonuç: RIPASA skorlaması uzak doğu toplumunda uygulanmaya başlanan yeni bir skorlama sistemi olmasına rağmen hızla popülerite kazanmaktadır. Arada kaldığımız şüpheli akut apandisit olgularında yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuyla ilgili daha fazla prospektif randomize çalışma yapılmasını önermekteyiz.

Anahtar Sözcükler: RIPASA, Alvarado, akut apandisit

Abstract

Aim: Acute appendicitis is the most common cause of acute abdomen. Although the Alvarado scoring system is one of the most commonly used tools in the diagnosis of acute appendicitis, the Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Appendicitis (RIPASA) scoring system is gaining popularity in the Asian countries. In this study, we aimed to compare Alvarado scoring with RIPASA scoring in patients with suspected acute appendicitis.

Methods: A total of 100 patients, who underwent appendectomy for acute appendicitis between June 2018 and December 2018, were included in the study. The cut-off value for the Alvarado and RIPASA was 6 (max=10 points) and 7.5 (max=16 points), respectively. The patients were operated after evaluation using the both scoring systems.

Results: Thirty-seven patients were female and 63 were male. Sixty-one patients had a Alvarado score of >6 , and 39 had <6 . Five patients had a RIPASA score of <7.5 and 95 patients >7.5 . In 34 of the 39 patients who had an Alvarado score below the cut-off value, the RIPASA score was significantly higher than the cut-off value ($p<0.0041$).

Conclusion: The RIPASA scoring system is a new scoring tool but it is rapidly gaining popularity. We believe that it may be useful in patients with suspected acute appendicitis. Further prospective randomized studies are warranted.

Keywords: RIPASA, Alvarado, acute appendicitis

Giriş

Akut apandisit, yaşam boyu prevalansı yaklaşık yedide bir olan, en sık karşılaşılan cerrahi acil durumlardan biridir (1). Kimi zaman negatif apendektomi ile de sonuçlansa akut apandisit teşhisinde radyolojik tetkiklerle birlikte tanısallaparoskopi ve laparotomiler de yer almaktadır. Negatif apendektomi oranlarını azaltmak akut apandisit erken teşhisine ve acil tedavisine yardımcı olmak için çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemleri klinik öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularından yararlanır. Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Apandisit (RIPASA) ve Alvarado skoru, akut apandisit teşhisi için geliştirilen en popüler skorlama sistemleridir ve önemli ölçüde daha yüksek hassasiyet, özgüllük ve teşhis doğruluğuna sahip oldukları gösterilmiştir (2-4). RIPASA skorlama sistemi kısmen yeni bir puanlama sistemi olmakla beraber Alvarado sisteminden daha fazla parametre içerir ve en önemlisi yaş, cinsiyet, hastaneye başvurudan önce semptomların süresi gibi belirli parametreleri içermez. Bu parametrelerin ise akut apandisit tanısında Alvarado skorlama sisteminin duyarlılığını ve özgüllüğünü etkilediği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. RIPASA skoru, akut apandisit tanısı için geliştirilen kısmen yeni bir tanı skorlama sistemidir ve özellikle Asya popülasyonuna uygulandığında, Alvarado skoruna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek hassasiyet, özgüllük ve tanı doğruluğu gösterdiği gösterilmiştir (5,6). Ancak akut apandisit tanısında RIPASA ve Alvarado skorlama sistemini karşılaştırmak için türk toplumunda çok fazla çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, Haziran 2018-Aralık 2018 döneminde muhtemelen akut apandisit olabilecek sağ iliak fossa ağrısı ile hastanemize başvuran hastalara uygulayarak Alvarado ve RIPASA skorlarını prospektif olarak karşılaştırdık.

Yöntemler

Bu çalışma için 2019/04/89 no'lu etik kurul onayı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmış (referans no: KAEK/2019.04.89) ve tüm hastalara çalışma için gerekli bilgilendirilmiş onam formu onaylatılmıştır. Haziran 2018-Aralık 2018 döneminde sağ iliak fossa ağrısı ile acil servisimize başvuran tüm hastaları içermiştir. On sekiz yaşın altındaki çocuklar çalışmaya dahil edilmedi. Gebe kadınlar, sağ iliak fossa kitlesi olan hastalar ve daha önce ülolitiazis ve pelvik enflamatuvar hastalık öyküsü olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma süresince toplam 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar 19-71 yaş grubunda idi. Yüz hastanın tümü Alvarado ve RIPASA skorlama sistemine göre skorlandı. Alvarado skoru 8 parametre, RIPASA skoru 18 parametre içeriyordu. Parametrelerin skoru RIPASA için 0,5 ile 2

arasında ve Alvarado için 1 ile 2 arasında değişmiştir (Tablo 1,2). Puanlama çizelgeleri sunum sırasında katılan cerrah tarafından dolduruldu. Literatürde de belirtildiği üzere Alvarado skorlama sistemi için 6 puan ve RIPASA skorlama sistemi için 7,5 puan üzeri akut apandisit olasılığı yüksek olarak kabul edildi. Apandektomi kararı, klinik, laboratuvar ve radyolojik incelemelerin tüm bulguları göz önünde bulundurulduktan sonra sadece cerrahın klinik kararına dayanıyordu. RIPASA ve Alvarado skoru sadece çalışma amaçlı yapıldı. Hastalar kabul, ameliyat ve hastaneden taburcu olduktan sonrasındaki ilk kontrollerine kadar izlendi. Günlük takipler vitallerin izlenmesini, günde bir kez sistemik muayeneyi içeriyordu.

İstatistiksel Analiz

Ameliyat edilen olgunun histopatoloji bulguları toplandı ve iki skorla korele edildi. Skorlar SPSS Windows sürüm 20 kullanılarak ki-kare testi uygulanarak sıralandı ve karşılaştırıldı.

Tablo 1. Akut apandisitte RIPASA skorlaması puan cetveli

	Puan
Hastalar	
Kadın	0,5
Erkek	1
<40 yaş	1
>40 yaş	0,5
Semptomlar	
Sağ alt kadranda ağrısı	0,5
Sağ alt kadranda doğru göç eden karın ağrısı	0,5
İştahsızlık	1
Bulantı ve kusma	1
Semptomların süresi <48 saat	1
Semptomların süresi >48 saat	0,5
Bulgular	
Sağ alt kadranda hassasiyet	1
Defans	2
Rebound	1
Rovsing bulgusu	2
39 °C >vücutta ölçülen ateş >37 °C	1
Laboratuvar	
Beyaz hücre sayısının yükselmesi	1
Negatif idrar tahlili (idrarda kan, lökosit ve bakteri olmaması)	
Ek özellik	
Yabancı uyruklu hasta	1
Toplam puan	17,5
RIPASA: Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Apandisit	

Bulgular

Çalışma grubumuzda 37 kadın 63 erkek hasta mevcuttu. Yaş ortalaması 30,58 idi. Ameliyat edilen 100 hastanın ancak 97'si histopatolojik raporda apandisit açısından pozitif, ikisinde lenfoid hiperplazi ve bir hastada da nöroendokrin karsinom saptandı. Ortalama hastanede kalış süresi 1,82 (maks=7) gün olarak saptandı. Yüz olgunun 23 tanesinin de laparoskopik apendektomi başarıyla uygulandı. Her iki skorlama sistemi ile uyumsuz olarak 11 olguda perforasyon saptandı ($p<0,719$). Bireysel skorlama sistemine sahip hastaların RIPASA, Alvarado dağılımı (Tablo 3,4)'te gösterilmektedir.

Ameliyat sonrası hastaların tamamı taburcu edildi. Komplikasyon gelişen üç hastanın bir tanesinde taburculuk sonrası yara yeri enfeksiyonu gelişti. Kontrollerinde yara yeri enfeksiyonu kısa sürede düzeldi. Diğer iki hastanın 1.

Tablo 2. Akut apandisitte Alvarado skorlaması puan cetveli	
	Puan
Semptomlar	
Sağ alt kadrana doğru göç eden karın ağrısı	1
İştahsızlık	1
Bulantı-kusma	1
Bulgular	
Sağ alt kadranda hassasiyet	2
Rebound	1
Ateş	1
Laboratuvar	
Artmış WBC	2
Beyaz hücre sayımında sola kayma	1
Toplam puan	10
Toplam	
WBC: Beyaz kan hücreleri	

Tablo 3. RIPASA skorlamasına göre dağılım		
RIPASA skoru	Hasta sayısı	
<5	0	0
5-7,5	5	%5
>7,5	95	%95
Toplam	100	
RIPASA: Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Apendisit		

Tablo 4. Alvarado skorlamasına göre dağılım		
Alvarado skoru	Hasta sayısı	
<5	7	%7
5-6	32	%32
>6	61	%61
Toplam	100	

ay kontrollerinde batın içi apse gelişmesi üzerine sonografi eşliğinde perkütan drenaj ile apse drenajı yapılarak tedavi edildikten sonra problem gelişmedi.

Tartışma

Akut apandisit, en sık karşılaşılan cerrahi acil durumlardan biridir. Acildeki operasyonların büyük bir kısmını oluşturmasına rağmen, tanıda bir dizi güçlükler karşımıza çıkmaktadır. Özellikle genç, yaşlı ve üreme çağındaki genç kadınlarda bir dizi başka genitoüriner ve jinekolojik enflamatuvar durumlar akut apandisit benzer belirti ve semptomlarla ortaya çıkabilmektedir (7). Akut apandisit tanılma doğruluğunu arttırmak için yapılan ek tetkikler apendiküler perforasyon ve intra adabdominal sepsis riskini arttırmakta ve bu da morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Bunun tersi de doğrudur, tanısal kesinliğin azalmasıyla birlikte, negatif veya gereksiz apendektomi oranında artmaktadır (8,9). Kimi merkezler gecikmiş cerrahi müdahaledeyi en aza indirmek için daha yüksek negatif apendektomi oranlarının kabul edilebilir olduğunu düşünmektedir. Tanı doğruluğu ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi tetkikler kullanılarak daha da iyileştirilebilir. Ancak bu tetkikler sağlık bakım maliyetini büyük ölçüde şişirmektedir. Bu yüzden şu asla unutulmamalıdır ki; akut apandisit teşhisinde cerrahın fizik muayenesi esas olmalıdır ve olmalıdır (3-5,10).

Mevcut ek tetkikler fizik muayenenin önüne geçerse de yine de cerrahlar akut apandisit teşhisinde klinik deneyimlerine güvenmektedir. Bu amaçla çeşitli skorlama sistemleri üretmektedirler. Alvarado ve modifiye Alvarado skorlama sistemi en popüler sistemdir. Bu sistem özellikle batı nüfusuna uygulandığında çok iyi bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir (11,12). Ancak, bu skorlama sistemi çeşitli popülasyonlara uygulandığında, akut apandisit tanısında nispeten daha az özgüllük ve duyarlılık göstermektedir (13-15). Bu nedenle, Asya popülasyonuna özgü olan 17 parametre içeren daha kapsamlı ancak basit bir skorlama sistemi olan, Chong ve ark. (16) tarafından RIPASA skorlama sistemi adı verilen yeni bir puanlama sistemi geliştirilmiştir (15-18).

Çalışmamız, Alvarado ile RIPASA skorlama sistemleri arasındaki duyarlılık ve özgüllüğü karşılaştırdı. Duyarlılık veya gerçek pozitif oran, hastalığın doğru olduğu tespit edilen hastaların yüzdesi olduğu doğru tespit edilen gerçek pozitiflerin oranıdır. RIPASA skoru, akut apandisit tanılma doğruluğunda Alvarado skorundan önemli ölçüde daha iyiydi. RIPASA skorunu kullanarak, akut apandisit olan hastaların %93'ü doğru teşhis edilmiş ve yüksek popülasyon grubuna (RIPASA skoru >7,5) yerleştirilmiş aynı popülasyon örneğinde Alvarado skoru (Alvarado skoru >6) kullanıldığında sadece bu oran ancak %60'dır. Perfore olgular açısından her iki skorlama birbiriyle kıyaslandığında

anlamli fark izlenmedi ($p < 0,719$). Alvarado skorlamasının düşük puan verdiği hastalarda RIPASA skorlamasındaki puantaj anlamli ölçüde yüksekti ($p < 0,0041$). Bu bize RIPASA skorunun akut apandisit tanısı için çok daha iyi bir tanı aracı olduğunu gösterdi. Çalışmamız Chong ve ark. (16) tarafından yapılan çalışma ile karşılaştırılabilir. Hasta popülasyonunun az olması nedeniyle her iki skorlama sisteminde çalışmamıza ait spesifite ve sensitivite değerleri anlamsız olarak geldi. Negatif apendektomi oranımız da bu nedenle anlamsız sonuçlar vermiştir.

Sonuç

RIPASA skoru, klinik öykü, muayene ve iki basit kan araştırmasını içeren basit parametreler içerdüğinden, akut apandisit tanısı için yararlı bir araçtır. Bu nedenle, ameliyat cerrahı, sağ iliak fossa ağrısı olan hastaları görme konusunda hızlı karar verebilir. RIPASA skorlama sistemi $>7,5$ olan bir hastaya ameliyat planlanabileceken, RIPASA puanı $<7,0$ olan hastalar ünitenin günlüğünde veya erken klinik inceleme randevusu ile taburcu edilebilir. Gereksiz ve pahalı radyolojik incelemeler RIPASA skoru kullanılarak azaltılabilir ve böylece sağlık harcamaları azaltılabilir.

RIPASA skoru özellikle bizim çalışma popülasyonunda akut apandisit için Alvarado skoruna kıyasla daha iyi bir tanısalskorlama sistemi idi ve belirgin şekilde daha yüksek hassasiyet ve tanısalskorluk sağladı. Tam bir öykü olarak ve klinik muayene ve incelemeler yaparak RIPASA skorunun 17 sabit parametresi hakkında bilgi alabiliriz. RIPASA skoru kullanılarak istenmeyen kabuller ve pahalı görüntüleme çalışmalarından da kaçınılabilir. Sonuç olarak; ülkemizde RIPASA skorlaması ile daha geniş hasta popülasyonunda çok merkezli çalışmalar yapılmasını önermekteyiz.

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

Kaynaklar

- Stephens PL, Mazzucco JJ. Comparison of ultrasound and the Alvarado score for the diagnosis of acute appendicitis. *Conn Med* 1999;63:137-40.
- M Wani, M Yousaf, M Khan, et al. Usefulness of the Alvarado scoring system with respect to age, sex and time of presentation, with regression analysis of individual parameters. *The Internet Journal of Surgery* 2006;11.
- Chae MS, Hong CK, Ha YR, et al. Can clinical scoring systems improve the diagnostic accuracy in patients with suspected adult appendicitis and equivocal preoperative computed tomography findings?. *Clin Exp Emerg Med* 2017;4:214-21.
- Golden SK, Haringa JB, Pickhardt PJ, et al. Prospective evaluation of the ability of clinical scoring systems and physician-determined likelihood of appendicitis to obviate the need for CT. *Emerg Med J* 2016;33:458-64.
- Shuaib Ab, Shuaib A, Fakhra Z, Marafi B, Alsharaf K, Behbehani A. Evaluation of modified Alvarado scoring system and RIPASA scoring system as diagnostic tools of acute appendicitis. *World J Emerg Med* 2017;8:276-80.
- Chong CF, Adi MI, Thien A, et al. Development of the RIPASA score: a new appendicitis scoring system for the diagnosis of acute appendicitis. *Singapore Med J* 2010;51:220-5.
- Gilmore OJ, Browett JP, Griffin PH, et al. Appendicitis and mimicking conditions. A prospective study. *Lancet* 1975;2:421-4.
- Kalan M, Talbot D, Cunliffe WJ, Rich AJ. Evaluation of the modified Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis: a prospective study. *Ann R Coll Surg Engl* 1994;76:418-9.
- Livingston EH, Woodward WA, Sarosi GA, Haley RW. Disconnect between incidence of non perforated and perforated appendicitis; implications for pathophysiology and management. *Ann Surg* 2007;245:886-92.
- Antevil JL, Rivera L, Langenberg BJ, Hahm G, Favata MA, Brown CV. Computed tomography-based clinical diagnostic pathway for acute appendicitis: prospective validation. *J Am Coll Surg* 2006;203:849-56.
- Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med* 1986;15:557-64.
- Owen TD, Williams H, Stiff G, Jenkinson LR, Rees BI. Evaluation of the Alvarado score in acute appendicitis. *J R Soc Med* 1992;85:87-8.
- Jang SO, Kim BS, Moon DJ. Application of Alvarado score in patients with suspected appendicitis. *Korean J Gastroenterol* 2008;52:27-31.
- Khan I, Ur Rehman A. Application of Alvarado scoring system in diagnosis of acute appendicitis. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2005;17:41-4.
- Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *BMJ* 1994;308:1552.
- Chong CF, Thien A, Mackie AJ, et al. Comparison of RIPASA and Alvarado scores for the diagnosis of acute appendicitis. *Singapore Med J* 2011;52:340-5.
- Nanhundaiah N, Mohammed A, Shanbhag V, Ashfaq K4, S A P. A Comparative Study of RIPASA Score and ALVARADO Score in the Diagnosis of Acute Appendicitis. *J Clin Diagn Res* 2014;8:NC03-5.
- Karami MY, Niakan H, Zadebagheri N, Mardani P, Shayan Z, Deilami I. Which One is Better? Comparison of the Acute Inflammatory Response, Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Appendicitis and Alvarado Scoring Systems. *Ann Coloproctol* 2017;33:227-31.



Factors Associated with Insufficient Endometrial Sampling in Postmenopausal Women

Postmenopozal Kadınlarda Yetersiz Endometrial Biyopsi Sonucu ile İlişkili Faktörler

© Seda Ateş, © Ayşe Filiz Gökmen Karasu, © Halime Çalı, © Zeynep Soyman*,
© Ömer Uysal**

Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine Hospital, Clinic of Gynecology and Obstetrics, İstanbul, Turkey

*İstanbul Training and Research Hospital, Clinic of Gynecology and Obstetrics, İstanbul, Turkey

**Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine Hospital, Clinic of Biostatistics, İstanbul, Turkey

Abstract

Aim: To assess the risk factors associated with high rate of insufficient endometrial sampling on endometrial biopsy in postmenopausal women.

Methods: Data were retrieved from the records of 522 consecutive patients who underwent endometrial sampling. Logistic regression analyses were performed to determine various factors associated with scanty endometrial biopsy. The exclusion criteria included patient refusal, uncertain menopausal status, cervical carcinoma detected after sampling and unavailable records.

Results: The sample was insufficient for a definitive diagnosis in 143 (25.9%) patients. Out of these, 53 cases were investigated with invasive procedures. Further histopathological examination revealed that five (9.4%) patients had uterine malignancy. Based on the multivariate analysis, time since the onset of menopause [Odds ratio (OR)=1.044, 95% confidence interval (CI)=1.000-1.090, p=0.049] was significantly associated with insufficient endometrial biopsy in cases with a endometrial thickness of >12 mm on ultrasonography (OR=0.624, 95% CI=0.472-0.824, p=0.001). The use of dilation and curettage technique (OR=0.662, 95% CI=0.522-0.841, p=0.001) decreased the risk of insufficient sampling on endometrial biopsy.

Conclusion: Time since the onset of menopause and the thickness of endometrium were significant independent factors associated with insufficient sample. Using Karman cannula for endometrial aspiration may not be a reliable method in the evaluation of postmenopausal women. An insufficient endometrial sample does not rule out endometrial carcinoma, therefore, a further histopathological examination is recommended.

Keywords: Endometrial sampling, insufficient tissue, dilation and curettage, aspiration biopsy, endometrial carcinoma

Öz

Amaç: Postmenopozal kadınlarda endometrial biyopsi patoloji sonucunun yetersiz doku olarak saptanması ile ilişkili risk faktörlerini değerlendirmektir.

Yöntemler: Endometrial örnekleme yapılan ardışık 522 hastanın kayıtları incelenerek veriler toplandı. Endometrial örnekleminin yetersizliğine ilişkin faktörleri belirlemek için lojistik regresyon analizleri yapıldı. Hastanın onayının olmaması, belirsiz menopozal durum, örnekleme sonrası serviks kanseri saptanması ve hastanın kayıtlarına ulaşamama dışlanma kriterleri olarak kabul edildi.

Bulgular: Endometrial örneklem 143 (%25,9) hastada kesin tanı için yeterli değildi. Bu vakaların 53'üne invaziv işlem uygulandı. Ek histopatolojik inceleme sonucunda beş (%9,4) hastada uterus malignitesi saptandı. Multivariate analiz sonucunda, yetersiz endometrial biyopsi sonuçları ile menopoz başlangıcından itibaren geçen süre (OR=1,044, % 95 CI=1,000-1,090, p=0,049) arasında anlamlı ilişki saptandı. Ultrasonografide endometrial kalınlığın >12 mm olması (OR=0,624, %95 CI=0,472-0,824, p=0,001), dilatasyon ve kürtaj tekniğinin uygulanması (OR=0,662, %95 CI=0,522-0,841, p=0,001) endometrial biyopside yetersiz örnek saptanma riskini azalttığı gösterildi.

Sonuç: Menopoz başlangıcından bu yana geçen süre ve endometrium kalınlığı, yetersiz örneklem ile ilişkili önemli bağımsız faktörlerdir. Endometrial aspirasyon için Karman kanülünün kullanımı, postmenopozal kadınların değerlendirilmesinde güvenilir bir teknik olmayabilir. Yetersiz endometrial örnek endometrial karsinomu ekarte ettirmez, bu nedenle ek bir histopatolojik inceleme önerilir.

Anahtar Sözcükler: Endometrial örnekleme, yetersiz doku, dilatasyon ve küretaj, aspirasyon biyopsisi, endometrial karsinom

Introduction

Endometrial carcinoma (EC) is the most common gynecologic malignancy in developed countries and the majority of cases are observed in postmenopausal women (1,2). Early detection of EC leads to better prognosis in affected patients (3). Thus, postmenopausal bleeding or increased endometrial thickness requires prompt and efficient investigation to rule out EC in postmenopausal women (4,5). Evaluation of endometrial histology is still the gold standard for diagnosing endometrial pathology. Various endometrial sampling techniques are used to reveal these pathologies. Traditionally, dilation and curettage (D&C) have been used as a standard method of assessing the endometrium (6). Many alternative techniques with different vacuum equipment such as Pipelle, Vabra or Karman endometrial vacuum aspiration devices have been developed to obtain endometrial biopsies (7,8). The Karman aspirator is an endometrial sampling device that can be used to terminate early pregnancy but it is also an effective and acceptable method for the diagnosis of endometrial pathology (9).

An increased incidence of EC underlines the importance of obtaining sufficient endometrial tissue for early diagnosis (10). There is continuing debate about whether to perform further investigations such as repeating the procedure, hysteroscopy or simply to accept the result as negative when endometrial sampling reveals insufficient tissue for histopathological diagnosis (11,12).

Our study aimed to determine the factors associated with high rate of insufficient endometrial sampling in postmenopausal women. We also analyzed the final histopathological diagnosis following further investigation.

Methods

Study Design

We performed a retrospective review of consecutive postmenopausal women who attended the Department of Obstetrics and Gynecology, Bezmialem Vakif University, İstanbul, Turkey, from January 2012 to May 2018. We reviewed medical records of 614 postmenopausal patients, who underwent endometrial sampling due to either postmenopausal bleeding or incidental finding of increased endometrial thickness on ultrasound, were included in this study. Of these, 35 women were excluded due to patient refusal, 20 due to an uncertain menopausal status, four due to discovery of cervical carcinoma after sampling and three women were excluded because of unavailable records. The remaining 552 medical records were available for analysis.

Postmenopausal bleeding was defined as any vaginal bleeding after an absence of menses for ≥ 12 months. The study was approved by the Medical Ethics Committee

of the Faculty of Medicine of Bezmialem Vakif University (approval no: 19/243).

Preprocedural Assessment

The following data were collected: age, years since onset of menopause, body mass index (BMI), history of smoking, presence of hypertension, diabetes and, thyroid disease, use of medication including hormone replacement therapy, anticoagulants, tamoxifen, gravidity, parity, history of vaginal delivery, history of cesarean section, history of curettage or abortion, endometrial thickness on ultrasound, indication for endometrial biopsy, the endometrial sampling technique and endometrial histopathology results.

Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling was performed in 524 of 552 patients. Endometrial thickness was measured as the thickest part in the longitudinal plane, and the measurements included both endometrial layers. Ultrasound scans were performed using a Logiq A5 (General Electric, Milwaukee WI, USA) with an 8-MHz transvaginal transducer. If the endometrial fluid was present, the thickness of the two endometrial layers was measured and the sum was recorded. When the endometrial thickness could not be seen, it was recorded as "non-measurable."

All samples were evaluated by pathologists specialized in gynecology. The sample was considered insufficient if the pathology was reported as "no endometrial tissue is present for evaluation", "insufficient material for diagnosis", "endocervical tissue only" or "blood and/or cervical mucus only."

Endometrial Biopsy Technique

Endometrial samplings were taken with D&C or Karman cannula under general anesthesia. Karman aspiration device is a negative pressure vacuum device consisting of a 4 mm cannula and a 50 cc suction syringe.

All endometrial biopsies were performed by resident physicians under the supervision of attending physicians. Patients with insufficient endometrial samples for histopathological diagnosis underwent further investigations which comprised repeat ultrasonography imaging, repeat endometrial sampling, hysteroscopy or hysterectomy.

The patients were classified according to the histopathological findings. Histopathological diagnoses were determined according to the World Health Organization criteria (13). Normal endometrium included inactive endometrium, proliferative endometrium, secretory endometrium and atrophic endometrium. "Endometrial hyperplasia without atypia" group involved simple and complex hyperplasia without atypia. Simple

and complex hyperplasia with atypia was included in "endometrial hyperplasia with atypia" group.

Statistical Analysis

Data were expressed as mean ± SD or the percentage of the number of subjects. All analysis was performed using the IBM SPSS Statistics, v.20.0 (Armonk, NY: IBM Corp.). Univariate binary logistic regression analysis was performed to determine the various factors regarding the insufficiency of endometrial sampling. Categorical variables were compared using the chi-square or Fisher's exact test. Continuous variables were compared using the independent-samples t-test. A multivariable binary logistic regression analysis was performed to evaluate the independent effect of the tested variables. Variables were included if the p value in the univariate analysis was <0.1. A p value of less than <0.05 was considered statistically significant.

Results

The baseline characteristics of all the patients are presented in Table 1. An insufficient sample for histopathological diagnosis was obtained in 85 women (59.9%) by D&C and in 57 women (40.1%) by Karman cannula aspiration. Three hundred and thirty-one (81.3%) of the samples which were obtained by D&C and 76 (18.7%) which were obtained by Karman cannula were sufficient. The sample was insufficient for a definitive diagnosis in 143 patients (25.9%). Out of these, 53 cases were further investigated with invasive procedures which consisted of 25 repeat sampling, 10 hysteroscopies and 18 hysterectomies. Further histopathological examination revealed that five patients (9.4%) had uterine malignancy. Four cases were endometrioid adenocarcinoma and one case was papillary serous carcinoma. Fourteen (26.4%) had endometrial polyps and 31 (58.5%) had benign pathology. Flow diagram of diagnostic workup and final

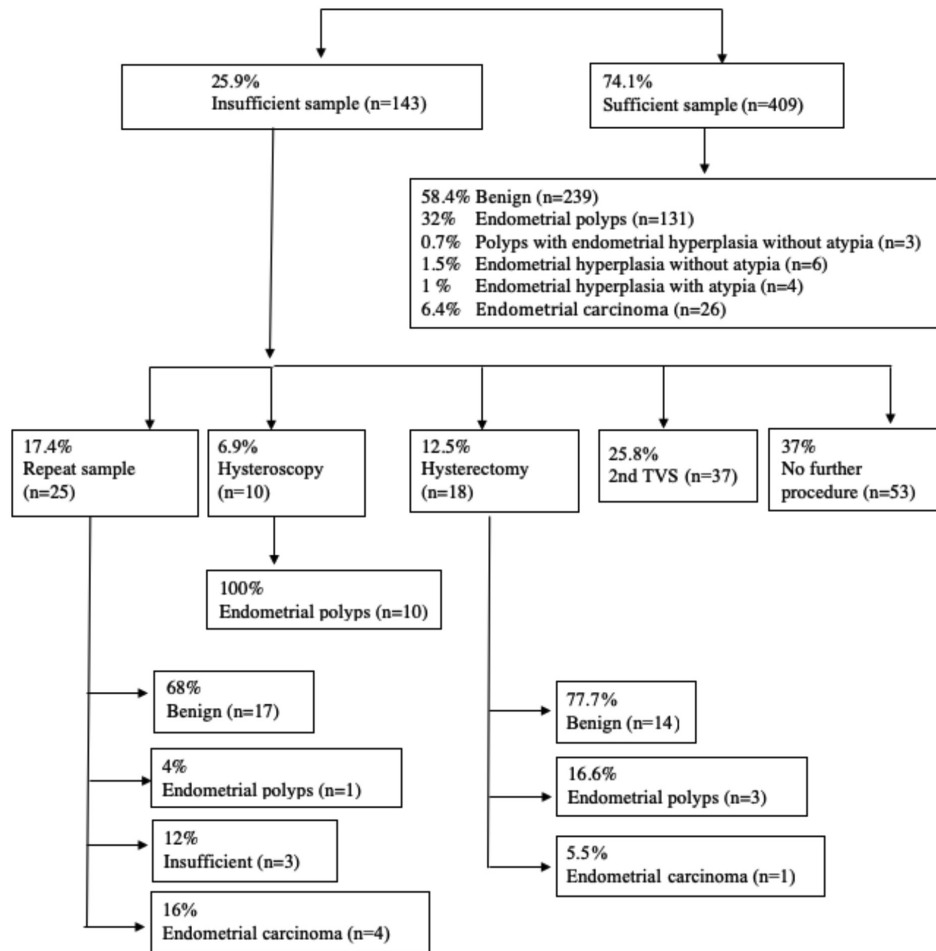


Figure 1. Flow diagram of diagnostic work-up and final diagnosis in 552 postmenopausal women presenting with or without uterine bleeding

TVS: Transvaginal scan, n: Number

diagnosis of the patients are described in Figure 1. Only one complication (uterine perforation) occurred in four patients who had undergone endometrial sampling.

The results of univariate and multivariate logistic regression analyses are depicted in Table 2. In univariate analysis, advanced age (OR=1.029, 95% CI=1.006-1.053, p=0.016), years since onset of menopause

(OR=1.040, 95% CI=1.017-1.063, p<0.001) and, cervix with a pinpoint external os (OR=2.435, 95% CI=1.209-4.901, p=0.005) were all associated with increased risk of insufficient sample on endometrial biopsy. A history of previous vaginal delivery (OR=0.664, 95% CI=0.515-0.855, p=0.001), endometrial thickness above 12 mm on ultrasonography (OR=0.590, 95% CI=0.459-0.760,

Table 1. Baseline characteristics of the 552 postmenopausal women

Characteristics	Insufficient sample on endometrial biopsy n=143 (26%)	Sufficient sample on endometrial biopsy n=409 (74%)	p
Age, years; (mean ± SD)	60.41±8.89	58.36±8.06	0.016 ^a
BMI, kg/m ² ; (mean ± SD)	30.90±5.12	30.15±4.59	0.170 ^a
Years since the onset of menopause; n	13.16±9.35	10.04±8.37	<0.001 ^a
Hypertension; n (%)	75 (52.4%)	183 (44.9%)	0.117 ^b
Diabetes Mellitus; n (%)	42 (29.4%)	101 (24.8%)	0.279 ^b
Thyroid disease; n (%)	20 (14%)	57 (14%)	0.996 ^b
Anticoagulant use; n (%)	3 (2.1%)	3 (0.7%)	0.183 ^c
Hormone therapy use; n (%)	0 (0%)	3 (0.7%)	0.572 ^c
Tmx use; n (%)	7 (4.9%)	20 (4.9%)	0.998 ^b
Smoking; n (%)	13 (9.1%)	24 (5.9%)	0.187 ^b
Gravida; n (%)			
0	2 (1.4%)	22 (5.4%)	0.072 ^b
1-4	80 (56.3%)	239 (59%)	
≥5	60 (42.3%)	144 (35.6%)	
Parite; n (%)			
0	15 (10.6%)	24 (5.9%)	0.093 ^b
1-4	94 (66.2%)	301 (74.3%)	
≥5	33 (23.2%)	80 (19.8%)	
Previous intrauterine procedure (s)*; n (%)	72 (50.3%)	179 (44.2%)	0.204 ^b
History of vaginal delivery; n (%)	112 (78.3%)	361 (89.1%)	0.001 ^b
History of cesarean section; n (%)	21 (14.7%)	49 (12.1%)	0.426 ^b
Indications for endometrial sampling; n (%)			
Postmenopausal bleeding	75 (52.4%)	224 (54.8%)	0.632 ^b
Increased endometrial thickness on ultrasound (without bleeding)	68 (47.6%)	185 (45.2%)	
Pinpoint cervical os; n (%)	6 (4.2%)	3 (0.7%)	0.005 ^b
Endometrial thickness; n (%)			
Not measurable	4 (3.1%)	9 (2.3%)	<0.001 ^b
≤8 mm	78 (60%)	160 (40.6%)	
8-12 mm	31 (23.8%)	114 (28.9%)	
>12 mm	17 (13.1%)	111 (28.2%)	
Endometrial sampling method; n (%)			
D&C	85 (59.9%)	331 (81.3%)	<0.001 ^b
Karman cannula aspiration	57 (40.1%)	76 (18.7%)	

SD: Standard deviation, n: Number of the patients, BMI: Body mass index, Tmx: Tamoxifen, D&C: Dilatation and curettage
 *Previous intrauterine procedure(s) included history of intrauterine curettage for pregnancy termination
^aIndependent Samples t-test, ^bPearson chi-squared test, ^cFisher's exact test

p<0.001) and endometrial samples obtained by D&C (OR=0.585, 95% CI=0.475-0.721, p<0.001) decreased the likelihood of insufficient sampling.

Multiple regression analysis further revealed that only years since the onset of menopause (OR=1.044, 95% CI=1.000-1.090, p=0.049) remained significantly associated with insufficient endometrial biopsy results while advanced age, history of previous vaginal delivery and cervix with a pinpoint external os did not reach statistical significance. This analysis also demonstrated that an endometrial thickness of >12 mm on ultrasonography (OR=0.624, 95% CI=0.472-0.824, p=0.001) and use of the D&C technique (OR=0.662, 95% CI=0.522-0.841, p=0.001) significantly decreased the risk of insufficient sample on endometrial biopsy.

Discussion

In this study, among 552 postmenopausal women who underwent endometrial sampling, 25.9% (144) had insufficient samples for a definitive histopathological diagnosis. This result is in accordance with the previously published studies which reported that the rate of insufficient samples varies between 16% and 50% (11,14-16).

Factors affecting the risk of an insufficient sample have been rarely investigated. Based on the literature, the chance of obtaining a sufficient sample is positively associated with endometrial thickness (17). Bakour et al. (18) reported that an endometrial thickness of <5 mm on ultrasonography and hysteroscopic finding of endometrial atrophy were important factors associated with

insufficient sampling. Consistent with our findings, several authors reported that the chance of getting an adequate sample was increased in postmenopausal women with an endometrial thickness of >12 mm, and they also suggested that nulliparity and advanced age were independent factors affecting unsuccessful Pipelle sampling (15). A recent study reported that an endometrial thickness of less than 8 mm and menopausal status were associated with an increased risk of insufficient endometrial sampling (19).

In our study, we showed that time since onset of menopause was significantly associated with a high risk of insufficient samples on endometrial biopsy. Piątek et al. (20) revealed that the highest rate of nondiagnostic Pipelle biopsy sample was found in post-menopausal women (38.46%) and women over 55 years of age (41.33%). Several studies reported that menopausal status was associated with an insufficient sample on endometrial biopsy due to postmenopausal atrophic endometrium which leads to scant endometrial tissues for pathologic evaluation (18,21-23). In their study, Kim et al. (24) compared the diagnostic accuracy of D&C with endometrial aspiration biopsy in patients treated with high-dose progestin and levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) for early-stage endometrial cancer. They suggested that the high percentage of insufficient samples was due to LNG-IUS-induced endometrial atrophy as in postmenopausal status.

Our results demonstrated that D&C is significantly more likely to yield a sufficient endometrial sample for histopathological diagnosis than the use of Karman

Table 2. Univariate and multivariate logistic regression analysis to identify exploratory factors associated with an insufficient sample on endometrial biopsy

Dependent variables (insufficient sample=1 vs sufficient sample=0)				
Independent variables	Univariate analysis		Multivariate analysis*	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Age, years	1.029 (1.006, 1.053)	0.016	0.985 (0.941, 1.032)	0.535
Years since the onset of menopause	1.040 (1.017, 1.063)	<0.001	1.044 (1.000, 1.090)	0.049
Parite				
0	-	-	-	-
1-4	0.723 (0.537, 0.974)	0.093	1.009 (0.667, 1.527)	0.965
≥5	0.955 (0.671, 1.361)		1.260 (0.744, 2.133)	0.390
History of vaginal delivery	0.664 (0.515, 0.855)	0.001	0.66 (0.433, 1.006)	0.053
Pinpoint cervical os	2.435 (1.209, 4.901)	0.005	1.593 (0.675, 3.758)	0.288
Endometrial thickness (≤8 vs 8-12 vs >12 mm)	0.590 (0.459, 0.760)	<0.001	0.624 (0.472, 0.824)	0.001
Endometrial sampling method (D&C vs Karman cannula aspiration)	0.585 (0.475, 0.721)	<0.001	0.662 (0.522, 0.841)	0.001

D&C: Dilatation and curettage, vs: Versus, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval

*Variables from the univariate analysis with p<0.10 were included in multivariate analysis

Classification of this regression model was 77.5%. The goodness-of-fit for regression models was assessed with Hosmer and Lemeshow test (p=0.087)

cannula aspiration. In the present study, the sufficiency of the tissue sample taken with D&C was found to be 79.5% which is less than in previous reports (25,26). In a study by Tanriverdi et al. (27), D&C and Pipelle sampling were compared, and an 88.1% sufficient sample rate in D&C and 77.2% for Pipelle were reported. They also demonstrated the limitation of the Pipelle in yielding a sufficient endometrial tissue particularly in postmenopausal women. Tansathit et al. (9) reported an 86.7% sufficient sample rate using Karman cannula in women presenting with abnormal uterine bleeding, which is higher than in our study. It may be due to the fact that most of the patients in their study were premenopausal (77.4%). They also reported that Karman cannula missed EC diagnosis in 11 cases. This was correlated with the inability of Karman cannula to create a negative pressure in the uterine cavity. They stated that although the endometrial aspiration with the Karman cannula seems to be a simple and inexpensive technique for detecting endometrial pathology, they offer other investigations such as hysteroscopy for patients in whom creation of negative pressure in the uterus is unsuccessful or who still have further uterine bleeding with undetermined endometrial pathology.

We found no significant association between insufficient samples and the factors that affect insufficient biopsy results including BMI, nulliparity, use of hormone replacement therapy and indications for the biopsy which is in contrast to the results of previous reports (15,20,22,28,29).

After further investigation of insufficient samples, we found five (9.4%) cases of EC in accordance with other studies. Van Doorn et al. (11) reported that in 66 postmenopausal women with the result of insufficient outpatient endometrial sampling, 6% were found to have a histopathological diagnosis of EC (n=3) or atypical hyperplasia (n=1) after a second investigation. Visser et al. (15) found six (7.1%) cases of EC among 84 women who presented with postmenopausal bleeding and whose initial samples were insufficient. In a study performed by Farrell et al. (14), Pipelle endometrial sampling was insufficient in 141 postmenopausal women. Twenty percent of these patients were found to have significant endometrial pathology including four cases of malignancy on follow-up. Our results are in agreement with the previous studies indicating that women with an insufficient sample should undergo a further investigation to rule out EC (14,16,18).

Besides its large sample size, one of the strengths of this study is examining large amount of patient data and the potential risk factors that may lead to insufficient sampling enabling us to determine the predictive impact of various cofactors.

Study Limitations

The main limitation of our study lies in its retrospective nature and its inherent biases. Other limitation may be accomplishing all endometrial biopsies by resident physicians.

Conclusion

Our results showed that time since onset of menopause and thickness of endometrium were significant independent factors associated with an insufficient sample for the diagnosis of endometrial pathology. Furthermore, our study suggests that D&C provides a more sufficient sample for pathological evaluation compared to endometrial aspiration biopsy with Karman cannula in postmenopausal women. Therefore, endometrial aspiration with Karman cannula may not be a reliable technique in the evaluation of postmenopausal women. Furthermore, this study demonstrated that an insufficient endometrial sample does not rule out EC and further histopathological examination is recommended. Future prospective studies are required to clarify the factors associated with a high probability of insufficient endometrial sampling and the best method for evaluation of endometrium in postmenopausal women.

Authorship Contributions

Concept: S.A. Design: A.F.G.K. Data Collection or Processing: H.Ç. Analysis or Interpretation: Ö.U. Literature Search: Z.S. Writing: S.A.

Conflict of Interest: The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Financial Disclosure: The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

References

1. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol* 2014;15:e268-78.
2. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer. J Clin* 2011;61:212-36.
3. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer* 2009;9:460.
4. Goldstein SR. The role of transvaginal ultrasound or endometrial biopsy in the evaluation of the menopausal endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:5-11.
5. Osmers RG, Osmers M, Kuhn W. Prognostic value of transvaginal sonography in asymptomatic endometrial cancers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:103-7.

6. Tabata T, Yamawaki T, Ida M, Nishimura K, Nose Y, Yabana T. Clinical value of dilatation and curettage for abnormal uterine bleeding. *Arch Gynecol Obstet* 2001;264:174-6.
7. Du J, Li Y, Lv S, et al. Endometrial sampling devices for early diagnosis of endometrial lesions. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142:2515-22.
8. Dreisler E, Poulsen LG, Antonsen SL, et al; European Menopause and Andropause Society. EMAS clinical guide: assessment of the endometrium in peri and postmenopausal women. *Maturitas* 2013;75:181-90.
9. Tansathit T, Chichareon S, Tocharoenvanich S, Dechsukhum C. Diagnostic evaluation of Karman endometrial aspiration in patients with abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res* 2005;31:480-5.
10. Sheikh MA, Althouse AD, Freese KE, et al. USA endometrial cancer projections to 2030: should we be concerned? *Future Oncol* 2014;10:2561-8.
11. Van Doorn HC, Opmeer BC, Burger CW, Duk MJ, Kooi GS, Mol BW; Dutch Study in Postmenopausal Bleeding (DUPOMEB). Inadequate office endometrial sample requires further evaluation in women with postmenopausal bleeding and abnormal ultrasound results. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99:100-4.
12. Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattsson LA. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:133-6.
13. Horn LC, Meinel A, Handzel R, Einkenkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: an update. *Ann Diagn Pathol* 2007;11:297-311.
14. Farrell T, Jones N, Owen P, Baird A. The significance of an 'insufficient' Pipelle sample in the investigation of post-menopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:810-2.
15. Visser NC, Breijer MC, Herman MC, et al. Factors attributing to the failure of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:1216-22.
16. Van Hanegem N, Prins MM, Bongers MY, Opmeer BC, Sahota DS, Mol BW, et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;197: 147-55.
17. Elsandabese D, Greenwood P. The performance of Pipelle endometrial sampling in a dedicated postmenopausal bleeding clinic. *J Obstet Gynaecol* 2005;25:32-4.
18. Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. Controlled analysis of factors associated with insufficient sample on outpatient endometrial biopsy. *BJOG* 2000;107:1312-4.
19. Aue-Aungkul A, Kleeboon P, Kietpeerakool C. Incidence and risk factors for insufficient endometrial tissue from endometrial sampling. *Int J Womens Health* 2018; 10:453-7.
20. Piątek S, Panek G, Wielgoś M. Assessment of the usefulness of pipelle biopsy in gynecological diagnostics. *Ginekol Pol* 2016;87:559-64.
21. van Hanegem N, Breijer MC, Khan KS, et al. Diagnostic evaluation of the endometrium in postmenopausal bleeding: an evidence-based approach. *Maturitas* 2011;68:155-64.
22. Williams AR, Brechin S, Porter AJ, Warner P, Critchley HO. Factors affecting adequacy of Pipelle and Tao Brush endometrial sampling. *BJOG* 2008;115:1028-36.
23. Xie B, Qian C, Yang B, et al. Risk Factors for Unsuccessful Office-Based Endometrial Biopsy: A Comparative Study of Office-Based Endometrial Biopsy (Pipelle) and Diagnostic Dilatation and Curettage. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25:724-9.
24. Kim MK, Seong SJ, Song T, et al. Comparison of dilatation & curettage and endometrial aspiration biopsy accuracy in patients treated with high-dose oral progestin plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;130:470-3.
25. Sanam M, Majid MM. Comparison the Diagnostic Value of Dilatation and Curettage Versus Endometrial Biopsy by Pipelle—a Clinical Trial. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:4971-5.
26. Demirkiran F, Yavuz E, Erenel H, Bese T, Arvas M, Sanioglu C. Which is the best technique for endometrial sampling? Aspiration (pipelle) versus dilatation and curettage (D&C). *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:1277-82.
27. Tanriverdi HA, Barut A, Gün BD, Kaya E. Is pipelle biopsy really adequate for diagnosing endometrial disease? *Med Sci Monit* 2004;10:CR271-4.
28. Adambekov S, Goughnour SL, Mansuria S, et al. Patient and provider factors associated with endometrial Pipelle sampling failure. *Gynecol Oncol* 2017;144:324-8.
29. Piątek S, Warzecha D, Kisielewski F, Szymusik I, Panek G, Wielgos M. Pipelle biopsy and dilatation and curettage in clinical practice: are factors affecting their effectiveness the same? *J Obstet Gynaecol Res* 2019;45:645-51.



Chronotype and Sleep Quality in Patients with Inflammatory Bowel Disease

Enflamatuvar Barsak Hastalıkları olan Hastalarda Kronotip ve Uyku Kalitesi

Elmas Biberici Keskin, Çiğdem Dilek Şahbaz*

Bezmalem Vakif University, Department of Gastroenterology, İstanbul, Turkey

*Bezmalem Vakif University, Department of Psychiatry, İstanbul, Turkey

Abstract

Aim: Chronotype and sleep disturbance are both considered risk factors for chronic autoimmune diseases. However, there is lack of knowledge with respect to chronic inflammatory bowel disease and chronotype patterns. Therefore, we investigated the chronotype and sleep quality in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease.

Methods: Patients with Crohn's disease and ulcerative colitis were prospectively enrolled in the study. Chronotype and sleep quality were assessed using the Mornings Evenings Questionnaire and Pittsburg Sleep Quality Index scores and the results were compared to healthy controls.

Results: A total of 134 patients were included in the study. Of these patients 41 had Crohn's disease, 49 had ulcerative colitis and 44 were healthy controls. Eveningness was more common in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis compared to controls (12.2%, 18.4%, 0%, respectively, $p<0.001$). However, there was no difference in chronotype based on the disease activity or between Crohn's disease and ulcerative colitis. In terms of sleep quality, inflammatory bowel disease was found to be an independent risk factor for sleep disturbance (OR= 1.5; 1.04-2.33 95% CI; $p=0.02$).

Conclusion: Eveningness was more common in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis compared to controls. In addition, inflammatory bowel disease seems to be a significant risk factor for sleep disturbance.

Keywords: Chronotype, Crohn's disease, sleep disturbance, sleep quality, ulcerative colitis

Öz

Amaç: Kronotip ve uyku bozukluğu, kronik otoimmün hastalık gelişimi bir risk faktörü olarak kabul edilir. Öte yandan, kronotip çeşitlerinin enflamatuvar barsak hastalıkları üzerine olan etkisi yeterince bilinmemektedir. Bu nedenle ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olan hastaların kronotip ve uyku kalitesini araştırdık.

Yöntemler: Crohn hastalığı ve ülseratif kolit tanısı olan hastalar prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Kronotip ve uyku kalitesini belirlemek için "Sabahçıl Akşamcıl" ve "Pittsburg Uyku Kalitesi Endeksi" anketleri kullanıldı. Sonuçlar sağlıklı hastalarla karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 41'i Crohn hastalığı, 49'u ülseratif kolit ve 44'ü de sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 134 hasta alındı. Crohn hastalığı ve ülseratif koliti olan hastalarda akşamcıl kronotip kontrol grubuna göre daha sık bulundu (sırasıyla %12,2, %18,4, ve %0 $p<0,001$). Öte yandan Crohn ve ülseratif kolit hastalarında hastalık aktivitesi ile kronotip arasında fark yoktu. Uyku kalitesi açısından, enflamatuvar barsak hastalığı varlığının uyku bozukluğu için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulundu (OR=1,5; 1,04-2,33 %95 CI; $p=0,02$).

Sonuç: Crohn hastalığı ve ülseratif koliti olan hastalarda akşamcıl kronotip kontrol grubuna göre daha sık bulundu. Ayrıca enflamatuvar barsak hastalığı, uyku bozukluğu için önemli bir risk faktörü olarak gözükmektedir.

Anahtar Sözcükler: Kronotip, Crohn hastalığı, uyku bozukluğu, uyku kalitesi, ülseratif kolit

Introduction

Chronotype refers to the individual differences in the time at which people prefer to do certain behaviors, particularly sleeping which is influenced by circadian rhythms, genetics and external factors (1). In chronobiology, chronotypes are generally classified as morning, intermediate and evening types. While morning type people tend to wake up in the early morning hours, evening type people tend to sleep later and wake up later. Each chronotype shows different psychological, behavioral and biological characteristics including temper, attentiveness, task performance, body temperature and, cortisol and melatonin release (2,3).

All organisms have circadian rhythms which are controlled biologically. This balance is controlled by the molecular circadian clock found in almost all cells in the mammalian body (4). The molecular circadian clock is responsible for occurrence of the circadian rhythm, and is composed of transcriptional-translational cycles which are completed approximately in 24 hours. Many factors are involved in the quality of sleep, but the circadian rhythm has the greatest impact. The central circadian clock regulates melatonin production in the pineal gland and it is important in terms of the effects of circadian rhythm on sleep (5). Chronotype is a behavioral process which occurs as a result of interaction of the circadian rhythm with environmental factors.

Studies have shown that morning chronotype individuals have a healthier lifestyle, stronger internal control and higher self-confidence compared to evening chronotype individuals (6). Evening type individuals display irregular lifestyle characteristics in terms of eating, exercise, social affairs and daily activities (2). There is a correlation between lifestyle, sleep-awake cycle and sleep quality.

The two major inflammatory bowel diseases (IBDs), Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), are inflammatory and heterogeneous diseases characterized by recurrent episodes and remissions (7,8). The pathogenesis of these diseases is not fully understood. Genetic tendency, disrupted immune response and environmental factors including dietary habits and smoking which affect intestinal microbiota, are involved in the etiology. It is thought that depression and anxiety are also involved. In addition, gut-brain axis dysfunction is also thought to play a role in the development of IBD. Although evidence suggests that evening chronotype is associated with many chronic diseases, there is no sufficient evidence in terms of the role of chronotype in the development of gastrointestinal diseases. Therefore, we investigated the relationship of chronotype characteristics and sleep quality with IBSs and its effect on disease activation.

Methods

Patients aged between 18 and 75 years with chronic IBD (CD and UC), who presented to Bezmialem Vakif University, Department of Gastroenterology between May 2019 and September 2019, were included in our prospective, observational and cross-sectional study (coordinates: latitude 41°1'N; longitude 28°56'E). The diagnosis of CD and UC was made by a specialist gastroenterologist based on clinical, laboratory and colonoscopy findings. The degree of disease activity was also determined with the same methods. Age-matched healthy individuals without any chronic disease were included in the control group. Pregnant women, individuals who did not have adequate mental capacity and who had uncertain diagnosis were excluded from the study. Demographic characteristics, medical history, lifestyle habits, and clinical findings were determined by face to face interviews and by examining patient files. The study protocol was approved by Bezmialem Foundation University Ethics Committee and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (approval no: 16/311, date: 03.09.2019). Informed consent was obtained from all patients.

The participants were asked several questions to determine sleep patterns and chronotypes. For this purpose, the Horne and Ostberg (3) Morningness/Eveningness Questionnaire (MEQ) was used. This test is a widely accepted and commonly used questionnaire that has been translated to many languages and it evaluates chronotype and the phase preferences of individual behavior over a 24-hour day. Its Turkish version was used in our study. It contains 19 items which are scored on a 4-item Likert type scale. In assessment, sleep duration, appetite, exercise preferences, psychological and behavioral factors are considered. The total score ranges between 16 and 86; a score of 59-86 is considered morning type, a score of 42-58 is considered intermediate type and a score of 16-41 is considered evening type.

The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) is used to evaluate sleep quality (9). PSQI is a 19-item questionnaire composed of nine questions designed to measure sleep quality over a one-month time interval. The PSQI questionnaire questions are scored between 1 and 4 and the total score ranges between 0 and 21. The questionnaire components are composed of seven subgroups including subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleep medication and daytime dysfunction in the last month. A total PSQI score above 5 indicates poor sleep quality.

Statistical Analysis

The data were assessed using the SPSS for Windows version 22.0 (SPSS Inc., Chicago IL, ABD). The numerical

data were expressed as mean (\pm standard deviation) or median (interquartile range). The categorical variables were expressed as numbers and percentages. The distribution of the numerical data was examined using the Shapiro-Wilk test. The ANOVA or Kruskal-Wallis test was used to evaluate the numerical data between the groups and post-hoc analysis was conducted either using Tukey's method or the Mann-Whitney U test where appropriate. Chi-square or Fisher's exact test was used to evaluate the categorical data. A two-sided p value of less than 0.05 was considered statistically significant. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to determine the variables which had an impact on sleep quality.

Results

A total of 134 subjects, 90 patients with chronic IBD and 44 controls, were included in the study. The mean age of the participants was 38.2 ± 14.0 years and female patients constituted the majority ($n=81$, 60.4%). Demographic

characteristics and questionnaire scores (MEQ, PSQI and PSQI subgroups) of the groups are shown in Table 1. A statistically significant difference was found between the individuals who had IBD and the healthy controls in terms of body mass index ($CD=24.3 \pm 4.3$, $UC=22.6 \pm 4.4$, $controls=27.8 \pm 5.1$, $p<0.001$). Patients with IBD had statistically significantly lower MEQ scores compared to healthy controls ($CD=51.73 \pm 7.69$, $UC=51.69 \pm 9.31$, $Controls=58.55 \pm 7.18$, $p<0.001$). In chronotype analysis, the intermediate type and evening type were found to be more common in patients with IBD than in control group, while the morning type was more common in the control group ($p<0.001$). There was no significant difference in PSQI scores between the groups. Poor sleep quality was found with a higher rate in IBD patients compared to healthy controls, but the difference was not statistically significant (IBD 51%, control=29%, $p=0.061$). In PSQI subgroup analysis, a significant difference was found in terms of subjective sleep quality only between patients with UC and controls ($UC=1.45 \pm 0.98$, $controls=0.95 \pm 0.86$,

Table 1. Baseline clinical characteristics and test results of the study patients

	Crohn disease n=41	Ulcerative colitis n=49	Healthy control n=44	p	Post hoc
Age (years) Median (Q1-Q3)	33.7 (19-83)	40 (17-76)	40.3 (24-64)	0.048	-
Gender (male), n (%)	18 (43.9%)	22 (44.9%)	13 (29.5%)	0.252	-
Smoker, n (%)	7 (17.1)	6 (12.2)	*18 (40.9)	0.030	-
Body mass index, (kg/m ²) mean (SD)	24.3 \pm 4.3	22.6 \pm 4.4	27.8 \pm 5.1	p<0.001	UC-CD: p=0.22 UC-HC: p<0.001 CD-HC: p=0.004
Comorbid diseases, n (%)	5 (12.2%)	11 (22.4%)	0 (%)	0.004	-
MEQ score, mean (SD)	51.73 \pm 7.69	51.69 \pm 9.31	58.55 \pm 7.18	p<0.001	UC-CD: p=1 UC-HC: p=0.001 CD-HC: p<0.001
Chronotypes, mean (SD)					
Morningness	7 (17.1%)	14 (28.6%)	24 (54.5%)	p<0.001	-
Intermediate	29 (70.7%)	26 (53.1%)	20 (45.5%)		
Eveningness	5 (12.2%)	9 (18.4%)	0		
PSQ index, median (Q1-Q3)	6 (1-14)	6 (0-19)	4 (1-14)	0.176	-
PSQ >6, n (%)	21 (51.2%)	25 (51%)	13 (29.5)	0.061	-
Subjective sleep quality, mean (SD)	1.41 \pm 0.86	1.45 \pm 0.98	0.95 \pm 0.86	0.011	UC-CD:0.918 UC-HC: 0.010 CD-HC: 0.080
Sleep latency, mean (SD)	1.12 \pm 1.02	1.31 \pm 1.04	1.05 \pm 1.01	0.419	-
Sleep duration, mean (SD)	0.63 \pm 0.88	0.86 \pm 1.06	0.48 \pm 0.69	0.293	-
Habitual sleep efficiency, mean (SD)	0.37 \pm 0.79	0.65 \pm 1.09	0.30 \pm 0.70	0.312	-
Sleep disturbances, mean (SD)	1.29 \pm 0.64	1.29 \pm 0.89	1.20 \pm 0.63	0.883	-
Use of sleeping medicine, mean (SD)	0.27 \pm 0.73	0.16 \pm 0.65	0.05 \pm 0.21	0.363	-
Daytime dysfunction, mean (SD)	0.93 \pm 1.43	0.76 \pm 1.03	0.64 \pm 0.83	0.903	-
PSQ: Pittsburgh sleep quality, MEQ: Morning evening questionore, SD: Standart deviation, CD: Crohn's disease, UC: Ulcerative colitis, HC: Hemorrhagic colitis					

p=0.01). There was no statistically significant difference in the other PSQI subgroups. Logistic regression analysis showed that presence of IBD was an independent risk factor for development of sleep disorder [Odds ratio (OR)=1.56, 1.04-2.33 confidence interval (CI)=95%, p=0.02, Table 2]. When patients with active disease were compared to those with remission, there was no statistically significant difference with respect to MEQ and PSQI scores (Table 3).

Discussion

In our study, we found that chronotypes were markedly different between patients who had IBD and healthy individuals. The intermediate type and evening type were found to be more common in IBD group, while the morning type was found with a higher rate in the healthy controls. A significant difference could not be found between UC and CD in terms of chronotype and disease exacerbation. In addition, logistic regression analysis showed that IBDs

was an independent risk factor for poor sleep quality (OR=1.5). The circadian rhythm regulated by a complex mechanism including mainly the central nervous system, has a great importance in maintaining homeostasis in the body. Disruption of the circadian rhythm suppresses melatonin production. Thus, disruption of the circadian rhythm may lead to sleep disorders and alternatively, sleep disorders may also affect the circadian rhythm. In other words, the relationship between sleep and the circadian rhythm is interwoven and their relative actions on each other are not fully known.

Sleep has many effects also on the immune system. It is known that it regulates humoral and cellular immunity. It was shown to affect cellular immunity by way of changes especially in the number of helper T cells (10). Sleep deprivation increases the levels of interleukin-1, tumor necrosis factor- α and interferon. An ever-increasing body of evidence suggests that inflammatory cytokines have both direct and indirect effects on

Table 2. Comparison of demographic values, test scores and laboratory values among patients with inflammatory bowel disease according to the disease state

	Active (n=44)	Remission (n=46)	p
Ulcerative colitis (n, %)	26 (59.1%)	23 (50.0%)	0.387
Chron's disease (n, %)	18 (40.9%)	23 (50.0%)	
Age (years), median (Q1-Q3)	33 (17-66)	37 (18-63)	0.230
Gender (n, %)			
Female	24 (54.5%)	26 (45.5%)	0.850
Male	20 (56.5%)	20 (43.5%)	
Disease duration (months), median (min-max)	24 (2-144)	48 (3-240)	0.011
Body mass index (kg/m ²), median (Q1-Q3)	22.9 (15.2-33.3)	23.0 (16.6-35.6)	0.70
Smoker (n, %)	4 (9.1%)	9 (19.6%)	0.381
MEQ (n, %)			
Morningness	12 (27.3%)	9 (19.6%)	0.657
Intermediate	25 (56.8%)	30 (65.2%)	
Eveningness	7 (15.9%)	7 (15.2%)	
PSQ index, median (Q1-Q3)	6 (1-18)	5 (1-19)	0.339
PSQI >6 (n, %)	24 (54.5%)	21 (45.7%)	0.399
Subjective sleep quality, mean (SD)	1.55±0.84	1.33±0.99	0.191
Sleep latency, mean (SD)	1.20±1.02	1.24±0.05	0.920
Sleep duration, mean (SD)	0.75±1.01	0.76±0.97	0.938
Habitual sleep efficiency, mean (SD)	0.48±0.92	0.57±1.02	0.701
Sleep disturbances, mean (SD)	1.52±0.73	1.07± 0.77	0.062
Use of sleeping medicine, mean (SD)	0.18±0.69	0.22±0.69	0.534
Daytime dysfunction, mean (SD)	0.91±1.09	0.76±1.35	0.257
White blood cell (x10 ³), median (Q1-Q3)	8.76 (1.9-17.2)	7.27 (3.8-14.4)	0.089
Hemoglobin, mean (SD)	12.3 (2.1)	12.9 (1.7)	0.12
C-reactive protein (mg/dL), median (Q1-Q3)	10.1 (0.2-229.1)	2.9 (0.2-263.1)	0.032

PSQ: Pittsburgh sleep quality, MEQ: Morning evening questionore, SD: Standart deviation, min: Minimum, max: Maximum, n: Number

Table 3. Multivariate logistic regression analysis of factors related to sleep disturbance

	p	OR	95% CI	
			Lower	Upper
Inflammatory bowel disease	0.02	1.56	1.04	2.33
Smoking	0.29	1.65	0.64	4.26
Age	0.86	0.99	0.97	1.02
Body mass index	0.92	0.99	0.91	1.08

CI: Confidence interval. OR: Odds ratio

sleep (11). The role of sleep disorders in patients with IBD has been examined in a small number of studies. For example, Ananthakrishnan et al. (12) showed that sleeping for less than 6 hours and more than 9 hours daily increased the risk for UC, but there was no such correlation with CD in their NHS I and NHSII studies which included women only (13).

In terms of intestinal diseases, the circadian rhythm has many effects on cell proliferation, intestinal motility and immunity in the intestines. Disruption of the circadian rhythm leads to damage in the intestinal barrier, negative changes in the intestinal microbiota and as a result, to intestinal inflammation (14). All these factors support the pathogenesis of IBD. Thus, disruption of the circadian rhythm and poor sleep quality may affect both the function of the gastrointestinal system and lead to gastrointestinal disorders (15). There are many publications that show the relationship between circadian rhythm and IBD. Sobolewska-Włodarczyk et al. (16) examined the effect of poor sleep quality on IBD and its relationship with disease exacerbation. They found that poor sleep quality was associated with IBD exacerbations. Chrobak et al. (14) showed that evening chronotype was observed with a higher rate in patients with CD compared to healthy controls. In other studies, it was shown that disease course could be more aggressive in patients with IBD who had evening chronotype (17). In our study, the intermediate and evening types were found to be more common in patients with IBD.

On the other hand, the disease itself or treatments may cause a vicious cycle by triggering sleep disorders. Ranjbaran et al. (18) reported that night diarrhea and abdominal pain symptoms could severely disrupt sleep quality in IBD. Sleep disorders may also occur as a result of side effects of the drugs used in the treatment of IBD exacerbation including steroids, mesalazine and aminosalicilic acid. Thus, treatment of gastrointestinal inflammation by using corticosteroid-sparing agents including especially immunomodulators or biological substances may increase sleep quality (19).

Study Limitations

This was a single-center study with a relatively small sample size. In addition, there was a no follow-up to investigate the disease flare-up with respect to chronotype.

Conclusion

The chronotype of patients with IBD is significantly different from the controls. Evening type chronotype is more common in IBD patients than in controls who show mainly morning chronotypes. However, there was no difference in chronotypes between patients with UC and CD. Furthermore, the chronotypes did not differ according to disease activity of IBD. Finally, IBD was found to be a significant risk factor for sleep disturbance.

Authorship Contributions

Concept: E.B.K., Ç.D.Ş. Design: E.B.K., Ç.D.Ş. Data Collection or Processing: E.B.K., Ç.D.Ş. Analysis or Interpretation: E.B.K., Ç.D.Ş. Literature Search: E.B.K., Ç.D.Ş. Writing: E.B.K.

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

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

References

1. Borisenkov MF, Perminova E V, Kosova AL. Chronotype, sleep length, and school achievement of 11- to 23-year-old students in northern European Russia. *Chronobiol Int* 2010;27:1259-70.
2. Muller MJ, Haag A. The concept of chronotypes and its clinical importance for depressive disorders. *Int J Psychiatry Med* 2018;53:224-40.
3. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976;4:97-110.
4. Codoner-Franch P, Gombert M. Circadian rhythms in the pathogenesis of gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol* 2018;24:4297-303.
5. Slominski RM, Reiter RJ, Schlabritz-Loutsevitch N, Ostrom RS, Slominski AT. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. *Mol Cell Endocrinol* 2012;351:152-66.
6. Chelminski I, Ferraro FR, Petros T V, Plaud JJ. An analysis of the "eveningness-morningness" dimension in "depressive" college students. *J Affect Disord* 1999;52:19-29.
7. Ribaldone DG. ACG Clinical Guideline on Crohn's Disease: A Point of View from Europe. *Am J Gastroenterol* 2019;114:826.
8. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol* 2019;114:384-413.
9. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for

- psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
10. Dimitrov S, Lange T, Tieken S, Fehm HL, Born J. Sleep associated regulation of T helper 1/T helper 2 cytokine balance in humans. *Brain Behav Immun* 2004;18:341-8.
 11. Kawada T. Elevated plasma total tau and interleukin-6 concentrations in patients with obstructive sleep apnea with special reference to neuronal damage. *Sleep Med* 2019;59:123.
 12. Ananthkrishnan AN, Khalili H, Pan A, et al. Association between depressive symptoms and incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis: results from the Nurses' Health Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:57-62.
 13. Ananthkrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. Sleep duration affects risk for ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1879-86.
 14. Chrobak AA, Nowakowski J, Zwolinska-Wcislo M, et al. Associations between chronotype, sleep disturbances and seasonality with fatigue and inflammatory bowel disease symptoms. *Chronobiol Int* 2018;35:1142-52.
 15. Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. Circadian rhythms: a regulator of gastrointestinal health and dysfunction. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13:411-24.
 16. Sobolewska-Wlodarczyk A, Wlodarczyk M, Banasik J, Gasiorowska A, Wisniewska-Jarosinska M, Fichna J. Sleep disturbance and disease activity in adult patients with inflammatory bowel diseases. *J Physiol Pharmacol* 2018;69.
 17. Qazi T, Farraye FA. Sleep and Inflammatory Bowel Disease: An Important Bi-Directional Relationship. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:843-52.
 18. Ranjbaran Z, Keefer L, Farhadi A, Stepanski E, Sedghi S, Keshavarzian A. Impact of sleep disturbances in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1748-53.
 19. Stevens BW, Borren NZ, Velonias G, et al. Vedolizumab Therapy Is Associated with an Improvement in Sleep Quality and Mood in Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci* 2017;62:197-206.



Fiberoptik Bronkoskopiyle Açılan Perkütan Dilatasyonel Trakeostomi ile Standart Perkütan Dilatasyonel Trakeostominin Karşılaştırılması: Prospektif, Randomize Çalışma

Comparison of Percutaneous Dilatational Tracheostomy via Fiberoptic Bronchoscopy with Standard Percutaneous Dilatational Tracheostomy: A Prospective Randomized Trial

Şermin Eminoğlu, Şeyda Efsun Özgünay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Bursa, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, fiberoptik bronkoskopiyle açılan perkütan dilatasyonel trakeostomi (PDT) ile standart PDT'nin işlem süresi ve komplikasyonlarını karşılaştırmaktır.

Yöntemler: Çalışmamız prospektif, randomize olarak, mekanik ventilasyona bağımlı olan 18 yaş üzeri hastalarda gerçekleştirildi. Hastalar; fiberoptik bronkoskopi kullanılarak açılan PDT (grup F, n=28), fiberoptik bronkoskopi kullanılmadan açılan standart PDT (grup S, n=30) olarak iki gruba ayrıldı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, yoğun bakıma yatış nedeni, hemogram, kan gazı değerleri, trakeostomi açılma süresi, işlem sırasında ve sonrasındaki komplikasyonları kaydedildi.

Bulgular: Grup F 28, grup S 30, toplam 58 hastanın 21'i (%36,2) kadındı. Yaş dışında (p=0,006) iki grup arasında demografik veriler ve laboratuvar değerleri açısından fark yoktu. Yatış nedenlerinden solunum sistemi hastalıkları her iki grupta en fazla idi (grup F: %28,6, grup S: %40). İşlem süresi bakımından istatistiksel fark yoktu (grup F: 6,07±4,72, grup S: 7,50±1,79 dakika, p=0,12). İşlem sonrası görülen en sık komplikasyon minör kanama (grup F: %28,5, grup S %43,3), ikincisi stoma çevresinde kanama idi (grup F: %21,4, grup S: %20). Hiçbir hastada pnömotoraks, deri altı amfizem, majör kanama, trakea arka duvar hasarı görülmedi.

Sonuç: Çalışmamızda bronkoskopili ve bronkoskopisiz PDT'de işlem süresi ve erken komplikasyon oranları açısından fark bulunmadı. Trakeostomi işleminde, hangi yöntemin kullanılacağına, hastanın durumu ve uygulayıcının imkanları göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Perkütan trakeostomi, bronkoskopi, yoğun bakım

Abstract

Aim: The aim of this study was to compare the procedure duration and complications of standard percutaneous dilatational tracheostomy (PDT) with PDT via fiberoptic bronchoscopy.

Methods: Patients over 18 years of age who were dependent on mechanical ventilation were included in this prospective study. The patients were divided into two groups as PDT (group F, n=28) performed by using fiberoptic bronchoscopy and standard PDT (group S, n=30) performed without fiberoptic bronchoscopy. Age, gender, cause of hospitalization, hemogram, blood gas values, duration of tracheostomy and complications during and after the procedure were recorded in all patients.

Results: A total of 58 patients were included in the study. Twenty-one (36.2%) patients were female. There was no difference between the two groups in terms of demographic characteristics except age, and laboratory values (p=0.006). The most common cause of hospitalization were respiratory diseases in both groups (28.6% in group F, and 40% in group S). There was no difference in the duration of the procedure (6.07±4.72 and 7.50±1.79 minutes in group F and group S, respectively (p=0.12). The most common postoperative complications were minor bleeding (28.5% in group F and 43.3% in group S) and bleeding around the stoma (21.4% in group F and 20% in group S), respectively. None of the patients had pneumothorax, subcutaneous emphysema, major bleeding, or tracheal posterior wall damage.

Conclusion: In our study, there was no difference in terms of procedure duration and early complications between patients undergoing PDT with and without bronchoscopy. In the tracheostomy procedure, the method to be used should be decided by considering the patient's condition and the materials available to the practitioner.

Keywords: Percutaneous tracheostomy, bronchoscopy, intensive care

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Şermin Eminoğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Bursa, Türkiye
Tel.: +90 224 294 40 99 E-posta: sereminoglu1616@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-5741-2960

Geliş Tarihi/Received: 30 Temmuz 2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02 Aralık 2019

Bu çalışma 7. Abant Anestezi Sempozyumu'nda 2019 yılında sözlü sunum olarak sunulmuştur.

©Telif Hakkı 2020 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by The Medical Bulletin of İstanbul Haseki Training and Research Hospital The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

Giriş

Son yıllarda yoğun bakım ünitesinde, uzun süreli mekanik ventilasyon ihtiyacı duyulan hastalarda kullanılan perkütan dilatasyonel trakeostomi tekniği (PDT), giderek artan sıklıkta ve cerrahi tekniğe kıyasla daha fazla oranda yapılmaya başlanmıştır (1). PDT yatak başında kolaylıkla uygulanabilmesi, deri kesisinin küçük olması, doku hasarının ve işleme ait komplikasyonların az olması gibi birtakım avantajları vardır (2,3). Bu işlemle yoğun bakım hastalarında havayolunu korumak, entübasyona bağlı oluşabilecek komplikasyonları önlemek, ölü boşluk hacmini ve solunum işini azaltmak, havayolu sekresyonlarını kolay temizlemek, yoğun bakımda yatış süresini kısaltarak morbidite ve mortaliteyi azaltmak, hastanın konuşmasını ve oral beslenebilmesini kolaylaştırmak mümkün olur (4-6).

PDT uygulamada çeşitli yöntemler vardır. Bunlardan Griggs tekniği; özel dizayn edilmiş forseps ile trakeal dilatasyon yapılarak kanülün trakeaya yerleştirilmesi sağlanır (7). Perkütan trakeostomi işleminin güvenli ve kolay bir şekilde uygulanması için işlem sırasında birçok yardımcı alet kullanılmaktadır. Bu aletlerden birisi de işlem sırasında trakea içinde görüş sağlayan fiberoptik bronkoskoptur (FOB). Bronkoskop kullanılmasının pnömotoraks, trakeostomi kanülünün paratrakeal yerleşimi, trakea arka duvar hasarı gibi komplikasyon oranlarını azalttığı ve endobronşiyal kanama gibi komplikasyonların tedavisinde yararlı olduğunu belirten çalışmalar vardır (8-9). Yapılan bir anket çalışmasında elektif perkütan trakeostomi işlemi sırasında bronkoskopi kullanım oranının %24,1 olduğu belirtilmiştir (10).

Bu çalışmamızda prospektif, randomize olarak fiberoptik bronkoskopiyle PDT veya standart PDT yöntemin süresi ve komplikasyon oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntemler

Çalışmamız yoğun bakım ünitesinde prospektif, randomize olarak Ağustos 2017-Ekim 2019 yılları arasında gerçekleştirildi. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 06.07.2017 tarih 2017-11/35 karar no ile onay alındı. Çalışmaya yoğun bakım ünitesinde endobronşiyal entübe halde mekanik ventilasyon ihtiyacı 7 günden fazla, Glaskow Koma skalası 7'nin altında olan, uzamış weaning süresi, yakınlarından trakeostomi onamı alınmış 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Trakeal ve boyun anormallikleri, boyunda yumuşak doku enfeksiyonu, geçirilmiş boyun cerrahisi hikayesi, koagülasyon bozuklukları veya koagülasyon parametre değişiklikleri olan ve acil cerrahiye ihtiyaç duyan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm PDT işlemleri iki deneyimli anestezi uzmanı tarafından açıldı. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Tüm hastalara PDT, Griggs tekniği ile yapıldı. Bir grup standart PDT (grup S) ile bir grup FOB (grup F) kullanılarak açıldı. Yaş, cinsiyet,

oral entübasyon zamanı, APACHE II parametreleri ve işlemden 30 dakika önce ve 30 dakika sonra arteriyel kan gazı değerleri kaydedildi. Tüm hastalara işlemden önce 1 mcg/kg fentanil (talinat, vem ilaç), 2 mg/kg propofol (propofol %1, fresenius kabi) ve 0,1 mg/kg rokuronyum (muscuron, koçak farma) intravenöz olarak verildi. İşlemden 5 dakika önce mekanik ventilasyon kontrole moda ayarlandı ve FiO₂ %100'e alındı. İşlem süresince tüm hastalar elektrokardiyogram, periferik oksijen saturasyonu ve invaziv arteriyel basınç monitörizasyonu ile izlendi. Baş ekstansiyona alındı ve omuzların altına bir rulo yastık konuldu. Steril koşullarda uygulama bölgesi povidin iyot ile temizlendi ve bir delikli örtü ile kapatıldı. Hemorajiyi azaltmak ve işlem toleransını artırmak için 1:100.000 dilüe edilmiş epinefrinli %2 lidokain, açılması planlanan bölgede deri altına verildi. Standart PDT grubunda endotrakeal tüp kafi indirildi ve vokal kortlar arasında kalacak şekilde geri çekildi. Krikoid çıkıntı palpe edilerek, 1,5-2 cm altından 14G kanül ile hava aspire edinceye kadar ilerletildi ve trakeal lümenine girildi. Kılavuz tel yerleştirildikten sonra kanül çekildi, 8F dilatatör ile kılavuz tel üzerinden girildi, forseps ile deri ve trakea genişletildi. Yedi veya 7,5 numaralı trakeostomi kanülü hastaya göre yerleştirildi ve kanülün yeri doğrulandıktan sonra endotrakeal tüp tamamen çekildi. FOB kullanılarak yapılan PDT'de, endotrakeal tüp ucuna bronkoskobun geçmesine izin verecek, ortada küçük bir deliği olan aparat takıldı. Trekea içinde bulunan FOB ışığının deri üzerinde translüminasyon etkisinin belirlenmesi, o bölgeye parmak ile baskı uygulanması ve bunun monitörde görülerek giriş yerinin belirlenmesinden sonra, 14G kanül ile girilip hava aspire edilinceye kadar ilerletildi. Monitörden iğnenin ucu tespit edilerek kılavuz tel gönderildi, 8F dilatatör ile üzerinden girildi ve forseps ile deri ve trekea genişletilerek 7 veya 7,5 numaralı trakeostomi kanülü hastaya göre takıldı. Tüm süreç monitörden izlendi. Sonra her iki grupta trakeostomi kanülleri bölge temizlenerek sabitlendi. Mekanik ventilatör ayarları girişim öncesi parametrelere göre ayarlandı. Tüm hastalara girişimden 6 saat sonra Posteroanterior akciğer grafisi çekildi. İşlem öncesi ve sonrası minör ve majör kanama, subkütan amfizem, pnömotoraks, özefagus rüptürü, trakea arka duvar yaralanması, trakeal tüpün yanlış yerleştirilmesi ve kaf delinmesi gibi komplikasyonlar ile iğnenin yerleştirilmesinden trakeostomi kanülünün yerleştirilmesine kadar olan süre kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc., Chicago, IL, United States) 21 paket programında yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi aracılığıyla incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma biçiminde, kategorik değişkenler için ise

gözlem sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Grup 1 ve grup 2 arasında ortalamalar yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı yerine göre ki-kare, Student's t-testi ve Mann-Whitney U testiyle incelendi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

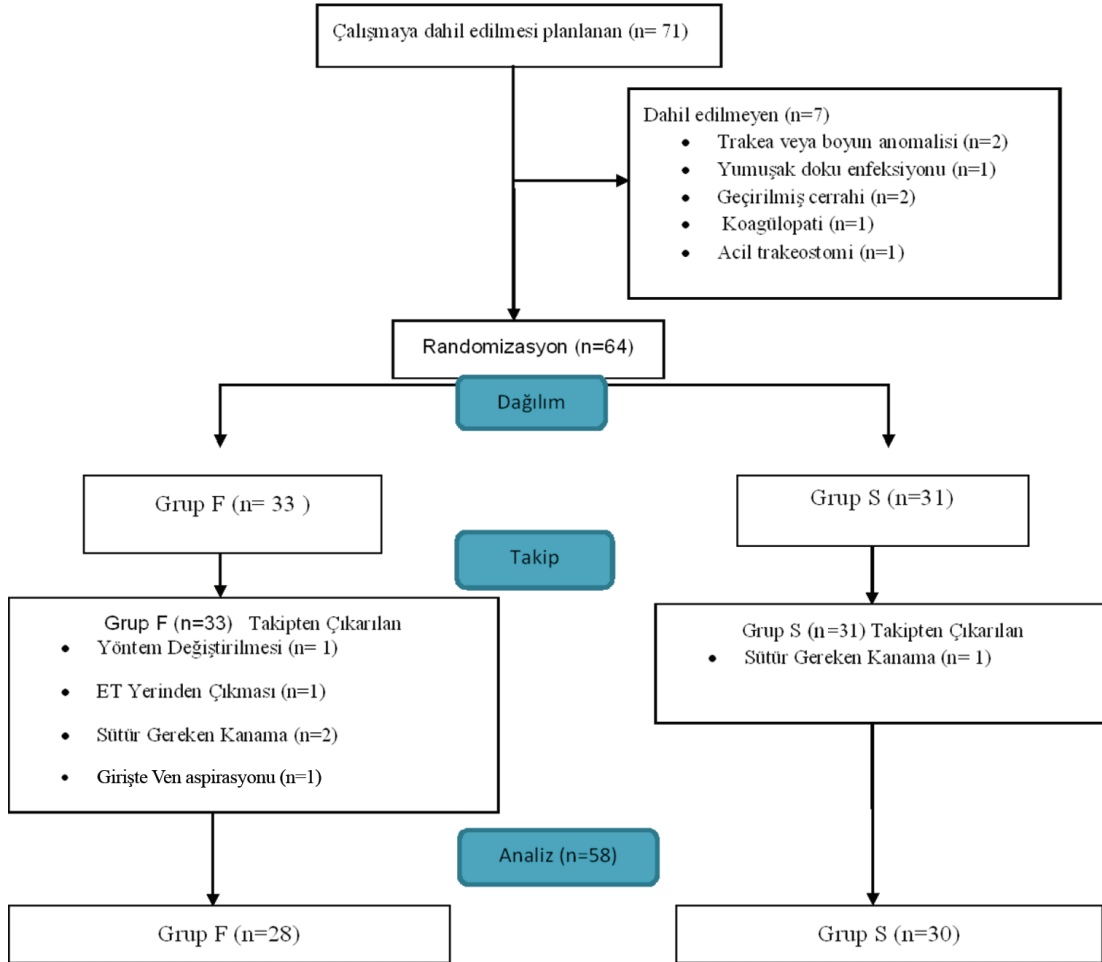
Bulgular

Çalışmamızda FOB'yle (grup F) 28, standart yöntemle (grup S) 30 olmak üzere toplam 58 hastaya PDT açıldı (Şekil 1). Bunların 21'i (%36,2) kadın, 37'si (%63,7) erkekti. Gruplara göre kadın erkek oranı sırayla grup F'de 10/18 (%35,7/%64,2), grup S'de 11/19 (%36,6/%63,3) idi. Hastaların yaş ortalaması grup F'de $59,03 \pm 23,09$, grup S'de $73,76 \pm 15,01$ idi ($p=0,06$). İki grup arasında yaş dışında cinsiyet, APACH II, onam sonrası geçen süre, mekanik ventilasyon süresi, işlem öncesi hemogram, hemostaz değerleri, yoğun bakıma yatış nedeni ve trakeostomi açılma günü ve süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 1).

İki grup arasında demografik veriler ve laboratuvar değerleri açısından fark yoktu. Yatış nedenlerinden solunum sistemi hastalıkları her iki grupta en fazla idi (grup F: %28,6, grup S: %40). İşlem süresi bakımından istatistiksel fark yoktu (grup F: $6,07 \pm 4,72$, grup S: $7,50 \pm 1,79$ dakika, $p=0,12$). İşlem sonrası görülen en sık komplikasyon minör kanama (grup F: %28,5, grup S: %43,3), ikincisi stoma çevresinde kanama idi (grup F: %21,4, grup S: %20). (Tablo 2). Hastaların hiçbirinde pnömotoraks, derialtı amfizem, majör kanama, trakea arka duvar hasarı görülmedi.

Tartışma

Trakeostomi, yoğun bakım ünitesinde kritik hastalara uygulanan en yaygın invaziv yöntemlerden biridir. Endikasyonları, zamanlaması ve yöntemleri konusunda kesin kabul edilmiş olan bir protokol mevcut değildir. Hava yolunu korumak, uzamış invaziv mekanik ventilasyon tedavisi gibi durumlar temel endikasyonları arasındadır (11). PDT işlemi cerrahi trakeotomiye kıyasla pek çok



Şekil 1. Akış şeması

ET: Endotrakeal tüp, n: Sayı

avantajlar nedeniyle tercih edilmektedir (12). Çalışmamızda uzun süreli mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan veya kısa vadede nörolojik olarak iyileşmesi beklenmeyen

Parametre	Grup F (n=28)	Grup S (n=30)	p
Yaş (yıl)	59,32±23,09	73,76±15,01	0,006*
Cinsiyet (K/E)	10/18	11/19	0,94
APACHE II	27,43±7,36	30,53±8,53	0,14
Entübasyon süresi (dk)	14,2±6,9	12,8±9,2	0,51
Kaçıncı günde açıldığı (gün)	14,2±7,04	12,7±9,17	0,47
Trakeostomi açılma süresi (dk)	6,07±4,72	7,50±1,79	0,12
30 dk önce			
pH	7,40±0,05	7,45±0,07	0,01*
pO ₂	183,74±136,77	119,25±67,65	0,02*
pCO ₂	41,6 2±7,08	41,81±9,58	0,93
satO ₂	98,82±1,28	97,68±2,13	0,01*
Hb	10,22±2,10	9,98±2,11	0,66
Hct	31,60±6,34	30,83±6,32	0,64
30 dk sonra			
pH	7,41±0,06	7,45±0,06	0,01*
pO ₂	105,68±45,99	101,11±29,08	0,65
pCO ₂	43,46±10,50	40,19±7,05	0,16
satO ₂	97,40±2,49	97,39±2,31	0,98
Hb	10,27±1,99	9,99±1,77	0,56
Hct	31,74±5,99	30,82±5,31	0,53

K: Kadın, E: Erkek, APACHE: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi, Hct: Hematokrit, Hb: Hemoglobin n: Sayı
*p<0,05

		Grup F	Grup S
Yatış nedenleri (%)	Nörolojik hastalıklar	28,6	26,7
	Solunum sistemi hastalıkları	28,6	40
	Kardiyak hastalıklar	3,6	3,3
	Travma	7,1	0,0
	Sepsis	0,0	10
	Post-KPR	17,9	10
	Diğer	14,3	10
Komplikasyonlar n. (%)	İşlem anında	7 (12)	2 (3,4)
	İşlem sonrası		
	Minör kanama	8 (28,5)	13 (43,3)
	Stoma çevresi kanama	6 (21,4)	6 (20)

KPR: Kardiopulmoner resusitasyon, n: Sayı

hastalarda PDT; FOB kullanılanlarda ortalama 14,2 günde, kullanılmayanlarda 12,7 günde açıldı. Bu süre, Turan ve ark.'ın (13) çalışmaları ile benzer, Öncül ve ark.'ın (14) çalışmasından kısa idi.

PDT avantajlarına rağmen, işlem bazı komplikasyonlarla ilişkilidir. Çok sayıda çalışma bu komplikasyonları azaltmak amacıyla yapılmıştır. Bunlardan PDT ve cerrahi trakeostomiye karşılaştıran bir çalışma; PDT'nin hemoraji ve komplikasyonlar açısından daha avantajlı olduğunu ve böylece cerrahi trakeostomiye göre tercih edildiğini bildirmiştir (4). Başka bir çalışma, hemoraji, pnömotoraks, amfizem, trakeomalazi ve darlık gibi komplikasyon oranlarının PDT ile cerrahi trakeostomiden anlamlı derecede düşük olduğunu ve PDT'nin kritik hastalar için tercih edildiğini bildirmiştir (15). Bununla birlikte PDT özellikle yeterli deneyime sahip olmayan doktorlar tarafından uygulandığında, kişinin tecrübesine bağlı olarak %7-22 gibi değişen oranlarda yaşamı tehdit edici komplikasyonlar ortaya çıkabilir (3,16-18). Bu nedenle perkütan tekniğini daha güvenli hale getirebilmek için bazı yöntemler tarif edilmiştir. Bu yöntemler arasında rijit bronkoskopi, fleksibl bronkoskopi ve video-fiberoptik bronkoskopi yardımıyla perkütan trakeostomi açılması bulunmaktadır (19). Bronkoskopi kullanarak perkütan trakeostomi açılması ile ilgili birçok çalışmada özellikle komplikasyonların önlenmesinde oldukça faydalı bir yöntem olduğu bildirilmektedir (20). Bu avantajlarına karşın bronkoskop yerleştirilmesi sırasında hava yolu obstrüksiyonu, hipoventilasyon, hiperkarbi ve hipoksinin oluşabileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (21). Çalışmamızda PDT, yoğun bakım deneyimi olan, FOB eğitimi almış ve daha önce 20'den fazla PDT yapmış olan uzmanlar tarafından yapıldı. Hiçbir hastada bu komplikasyonlar gelişmedi. Ayrıca uygulamada her iki grupta işlem öncesi kan gazı değerlerinde sonrası alınan kan gazı değerlerine göre pO₂, pH ve satO₂ değerlerinde anlamlı yüksek bulundu (p=0,005). Bu farkın nedeni; işlemden 5 dakika önce ventilatörde inspire edilen oksijenin %100 olarak ayarlanarak hastanın solutulması olabilir.

Kost (22) bronkoskopi kullanarak perkütan trakeostomi açtıkları 500 hastalık çalışmalarında pnömotoraks ve pnömomediastinumla karşılaşmadıklarını bildirmişler ve bunu bronkoskopi kullanımına bağlamışlardı. Çalışmamızda hastaların hiçbirinde pnömotoraks ve pnömomediastinumla karşılaşmadı. Grup F'de endotrakeal tüpün yerinden çıkması ve tekrar entübasyon yapılması, ven aspirasyonu, trakeostomi kanülünün yerleştirilemeyip standart yöntemle işleme devam edilmesi, akut kanama ve sütür atılması komplikasyonları, grup S'de ise sütür atılmasıyla duran kanama komplikasyonları olmuştur ve bu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Düger ve ark. (4) yaptıkları çalışmada hastaların beşinde majör kanama, yedisinde yanlış ekstübasyon ve PDT yapılan 99 hastanın beşinde deri altı amfizem olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda PDT sırasındaki ve erken olası komplikasyonlardan abondan kanama, özofageal perforasyon, trakea arka duvar hasarı, kanülün trakea dışına yerleştirilmesi, deri altı amfizemi, pnömotoraks, trakeal halka rüptürü hastalarımızın hiçbirinde gözlenmedi.

Bir çalışma PDT için; Griggs ve Ciaglia yöntemlerini karşılaştırmış ve Griggs yöntemini kullanarak %50'sinde minör kanama, %30'unda majör kanama bildirmiştir (15). Çalışmamızda Griggs yönteminin kullanıldığı her iki grupta, işlem sonrası en sık komplikasyon olarak %36,2 ile minör kanama, %20,7 stoma çevresinde kanama gözlenmiştir.

Agarwal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, PDT'nin FOB ile uygulandığı hastalar için işlem süresinin, FOB'siz PDT uygulananlara göre daha uzun olduğunu bildirmiştir. FOB ile PDT'nin ortalama işlem süreleri bir çalışmada 9,3, diğerinde 21,6 dk idi. Çalışmamızda, ortalama işlem süreleri grup S için 7,50±1,79 dakika ve grup F için 6,07±4,72 dakika idi. Süredeki bu değişimler klinik deneyimlerdeki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir. İşlemin başlama zamanı fleksibl bronkoskopun endotrakeal tüp içerisine yerleştirilmeye başlandığı an olarak alındığında, işlem süresi farklılıklarının nedeninin, bronkoskopun endotrakeal tüp içerisinden yerleştirilmesi sırasında geçen zaman olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda ise; her iki grupta da süre, 14 G kanülün deriden geçmesi ile başlatıldı ve trakeostomi kanülünün yerleştirilip kafının şişirilmesi ile sonlandırıldı. Bu nedenle süre açısından gruplar arasında fark yoktu.

Pattnaik ve ark. (23) yaptığı retrospektif bir çalışmada, bronkoskopi ile veya bronkoskopsiz doğrudan karşılaştırmayı gösteren geniş randomize kontrollü çalışmaların olmadığını bildirmiş ve Griggs PDT'nin bronkoskopi kılavuzluğu olmadan güvenli bir şekilde yapılabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamız randomize kontrollü bir çalışmaydı, sonuçlarımıza göre her iki uygulamanın da başarılı bir şekilde yapılabileceğini düşünüyoruz, ancak bronkoskopi kullanarak PDT açılması işlemi, hekimin doğru aralıkta olduğunun teyidi ve işlem sırasında daha rahat görüntü sağlanması konforu göz ardı edilmemelidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Geç komplikasyonlar ile mortalite ve morbiditenin değerlendirilmemiş olması, trakeostomi uygulayıcısının aynı kişi olmamasıdır.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızda; bronkoskopili ve bronkoskopsiz PDT'de işlem süresi ve erken komplikasyon

oranları açısından fark bulunmadı. Trakeostomi işleminde, hangi yöntemin kullanılacağına, hastanın durumu ve uygulayıcının deneyimi ve teknik imkanları göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ş.E., Ş.E.Ö. Dizayn: Ş.E., Ş.E.Ö. Veri Toplama veya İşleme: Ş.E., Ş.E.Ö. Analiz veya Yorumlama: Ş.E., Ş.E.Ö. Literatür Arama: Ş.E., Ş.E.Ö. Yazan: Ş.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması belirtilmedi.

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

Kaynaklar

1. Kumar M, Trikha A, Chandrakha. Percutaneous dilatational tracheostomy: Griggs guide wire dilating forceps technique versus ULTRA-perc single-stage dilator- A prospective randomized study. *Indian J Crit Care Med* 2012;16:87-92.
2. Griggs WM, Myburgh JA, Worthley LIG. A prospective comparison of a percutaneous tracheostomy technique with standard surgical tracheostomy. *Intensive Care Med* 1991;17:261-3.
3. Angel LF, Simpson CB. Comparison of surgical and percutaneous dilatational tracheostomy. *Clin Chest Med* 2003;24:423-9.
4. Düger C, İsbir AC, Uysal İÖ, ve ark. Yoğun Bakım Ünitesinde Yapılan Cerrahi ve Perkütan Trakeostomilerin Komplikasyonlar Yönünden Değerlendirilmesi. *Turk J Anaesth Reanim* 2013;41:84-7.
5. Pappas S, Maragoudakis P, Vlastarakos P, et al. Surgical versus percutaneous tracheostomy: an evidence-based approach. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:323-30.
6. Sağıroğlu AE, Ağkoç E, Doğan Y, ve ark. Yoğun bakım ünitesinde perkütan ve cerrahi trakeostominin karşılaştırılması. *Göztepe Tıp Dergisi* 2010;25:67-70.
7. Griggs WM, Worthley LI, Gilligan J, Thomas PD, Myburg JA. A simple percutaneous tracheostomy technique. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:543-5.
8. Hinerman R, Alvarez F, Keller CA. Outcome of bedside percutaneous tracheostomy with bronchoscopic guidance. *Intensive Care Med* 2000;26:1850-56.
9. Reilly PM, Sing RF, Giberson FA. Hypercarbia during tracheostomy: A comparison of ercutaneous, endoscopic, percutaneous Doppler, and standart surgical tracheostomy. *Intensive Care Med* 1997;23:859-64.
10. Gucyetmez B1, Atalan HK2, Cakar N; Turkish Tracheotomy Survey Group. Elective Tracheotomy Practices in Turkey. *PLoS One* 2016;11:e0166097.
11. Raimondi N´estor, Vidal Macarena R, Calleja Jos´e, et al. Evidence-based guidelines for the use of tracheostomy in critically ill patients. *J Crit Care* 2017;38:304-18.

12. Akıncı SD, Kanbak M, Aypar Ü. Perkütan Trakeostomi. Yoğun Bakım Dergisi 2003;3:149-59.
13. Turan S, Erdemli Ö, Ayık İ, Yavaş S, Yađar S, Bektaş Ş. Comparison of Percutaneous Tracheostomy Techniques: Bronchoscopy Guided Versus Without Bronchoscopy. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2010;8:213-9.
14. Öncül S, Yılmaz M, Gaygusuz EA, et al. Our experience in percutaneous tracheostomy which performed by Griggs method: 38 cases. Medical Journal of Kocaeli 2014;2:1-4.
15. Karvandian K, Mahmoodpoor A, Beigmohammadi M, Sanaie S. Complications and safety of percutaneous dilatational tracheostomy with griggs method versus surgical tracheostomy: A prospective trial with six months follow-up. Pak J Med Sci 2009;25:41-5.
16. Sviri S, van Heerden PV, Samie R. Percutaneous tracheostomy long-term outlook, a review. Crit Care Resusc 2004;6:280-284.
17. Tan CC, Lee HS, Balan S. Percutaneous dilatational tracheostomy a 3 year experience in a general hospital in Malaysia. Med J Malaysia 2004;59:591-7.
18. Lin JC, Maley RH Jr, Landreneau RJ. Extensive posterior-lateral tracheal laceration complicating percutaneous dilatational tracheostomy. Ann Thorac Surg 2000;70:1194-6.
19. Grigo AS, Hall ND, Crerar-Gilbert AJ, Madden BP. Rigid bronchoscopy-guided percutaneous tracheostomy. Br J Anaesth 2005;95:417-9.
20. Peris A, Linden M, Pellegrini G, Anichini V, Di Filippo A. Percutaneous dilatational tracheostomy: a self-drive control technique with video fiberoptic bronchoscopy reduces perioperative complications. Minerva Anestesiol 2009;75:21-5.
21. Chi u CT, Chung YH, Lu HI, Lin MC. Weaning of long-term mechanically-ventilated patients following video bronchoscopy-guided percutaneous dilatational tracheostomy. Chang Gung Med J 2005;28:829-36.
22. Kost KM. Endoscopic percutaneous dilatational tracheotomy: a prospective evaluation of 500 consecutive cases. Laryngoscope 2005;115:1-30.
23. Pattnaik SK, Ray B, Sinha S. Griggs percutaneous tracheostomy without bronchoscopic guidance is a safe method: A case series of 300 patients in a tertiary care Intensive Care Unit. Indian J Crit Care Med 2014;18:778-82.



Predictive Role of De Ritis Ratio in Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy

Radikal Prostatektomi Sonrası Biyokimyasal Rekürrens Tahmininde De Ritis Oranının Rolü

© Kaan Karamık, © Yasin Aktaş, © Ali Yıldız*, © İbrahim Erol**, © Ekrem İslamoğlu, © Mutlu Ateş, © Taha Ölçücü, © Kayhan Yılmaz, © Murat Savaş

University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital, Clinic of Urology, Antalya, Turkey

*Varto State Hospital, Clinic of Urology, Muş, Turkey

**Kastamonu State Hospital, Clinic of Urology, Kastamonu, Turkey

Abstract

Öz

Aim: To analyze the role of De Ritis (aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase) ratio in predicting biochemical recurrence (BCR) after radical prostatectomy (RP).

Methods: We retrospectively evaluated 425 patients with localised prostate cancer who underwent RP from 2009 to 2018. Patients with neo-adjuvant treatment, elevated liver enzymes, postoperative early hormone therapy, incomplete clinicopathological data and a follow-up of less than 6 months were excluded from the study. Demographic, clinical, pathological and follow-up data of the patients were recorded. Patients with and without BCR were compared. Sensitivity and specificity of De Ritis ratio in predicting BCR were calculated.

Results: According to the maximum value of the Youden index, optimal threshold of De Ritis ratio for BCR was 1.1. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 69.7%, 61.1%, 37.6% and 85.7%, respectively. Multivariate analysis showed that the De Ritis ratio (HR=1.968, p=0.014) was a significant predictor factor for BCR. BCR-free survival rate was significantly lower in patients with higher De Ritis ratio.

Conclusion: Our study suggests that elevated De Ritis ratio and detailed pathological findings could be an independent predictive factor for BCR after RP.

Keywords: De Ritis ratio, prostate cancer, biochemical recurrence, pathological findings, biochemical recurrence-free survival

Amaç: Radikal prostatektomi (RP) sonrası biyokimyasal rekürrensi (BR) tahmin etmede De Ritis (aspartat aminotransaminaz/alanin aminotransaminaz) oranının rolünü analiz etmektir.

Yöntemler: 2009-2018 yılları arasında lokalize prostat kanseri nedeni ile RP yapılan 425 hasta retrospektif olarak incelendi. Neoadjuvan tedavi alan, karaciğer enzim yüksekliği olan, ameliyat sonrası erken dönem hormon tedavisi alan, klinikopatolojik verileri eksik olan ve takip süresi 6 aydan kısa olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik, klinik, patolojik ve takip verileri kaydedildi. BR olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldı. BR tahmin etmede De Ritis oranının sensitivite ve spesifitesi hesaplandı.

Bulgular: Maksimum Youden indeks değerine göre, BR için optimal De Ritis oranı eşiği 1,1 olarak hesaplandı. Bu değere göre sensitivite %69,7, spesifite %61,1, pozitif prediktif değer %37,6, negative prediktif değer %85,7 olarak tespit edildi. BR'yi öngören faktörler için çok değişkenli analizde De Ritis oranı (HR=1,968, p=0,014) anlamlı değişken olarak tespit edildi. BR'siz sağkalım yüksek De Ritis oranına sahip hastalarda daha kısa olarak belirlendi.

Sonuç: Çalışmamız, artmış De Ritis oranının ve ayrıntılı patolojik bulguların RP sonrası BR için bağımsız bir öngörücü faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: De Ritis oranı, prostat kanseri, biyokimyasal rekürrens, patolojik bulgular, biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Kaan Karamık, University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital, Clinic of Urology, Antalya, Turkey

Phone: +90 554 487 66 49 E-mail: kaankaramik@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-8288-5313

Received/Geliş Tarihi: 17 September 2019 **Accepted/Kabul Tarihi:** 06 December 2019

This study was presented at the 9th Eurasian Urooncology Congress, 16-20 October 2019, Athens, Greece.

©Copyright 2020 by The Medical Bulletin of Istanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2020 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Introduction

Prostate cancer (PCa) is the most frequently diagnosed solid cancer and the second leading cause of death among men (1). Widespread use of prostate specific antigen (PSA) screening has resulted in an increased number of patients diagnosed with localised PCa. At a median follow-up of ten years, the oncologic outcomes of radical prostatectomy (RP) and external beam radiotherapy have been reported to be equal (2). Nevertheless, RP has been shown to provide tumor control, accurate staging and elimination of possible PSA sources. Patients are monitored for failure with repeated PSA testing after RP. However, biochemical recurrence (BCR) has been observed in approximately 35% patients after surgery (3). In a study including only low-risk PCa patients, the rate of BCR was found to be 25% (4). Patients who experience BCR, which can require secondary therapy, have poorer oncological outcomes. In this sense, identifying patients at high risk for BCR following RP is essential for treatment and follow-up. Several clinical and pathological findings, such as preoperative PSA levels, pathological stage, high Gleason score (GS) and positive surgical margin (PSM), are well-known predictors of BCR (5-7). Apart from these factors, in recent years some authors suggested to illustrate some other markers, systemic inflammation biomarkers, such as neutrophil-to-lymphocyte ratio and detailed pathological findings such as perineural invasion (PNI) and lymphovascular invasion (LVI) (8-10). Thus, risk assessment is of immense value for patient counseling prior to treatment decision.

Aminotransaminases, including aspartate aminotransaminase (AST) and alanine aminotransaminase (ALT), are the most commonly used liver enzymes. They are produced by both malignant and non-malignant cells. The AST-to-ALT ratio, also termed the De Ritis ratio, was initially described by De Ritis in 1957 (11). Although it has been used as an indicator for viral hepatitis and several chronic liver diseases, recently De Ritis ratio has been identified as an independent predictor of patient survival in certain types of malignancies (12-15). In this study, our main aim was to evaluate whether the De Ritis ratio and previously known clinicopathological parameters were significant predictors for BCR after RP.

Methods

Study Design

Data belonging to 425 patients who underwent RP for PCa, without neo-adjuvant treatment, at our institution from April 2009 to April 2018 were retrospectively reviewed. We excluded 123 patients from analysis, because 23 patients had previously diagnosed or preoperatively detected liver diseases (e.g., non-alcoholic fatty liver diseases, chronic hepatitis, liver cirrhosis), four

patients received postoperative early hormone therapy, 62 patients had a follow-up time shorter than 6 months, 30 patients had incomplete clinicopathological data and four patients had persistent PSA after RP. While open retropubic RP was performed using the Walsh technique (16) by three different surgeons, robot-assisted laparoscopic prostatectomy was performed with da Vinci robotic surgical system (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA) by two of the three surgeons. Patients with a lymph node metastasis risk of above 5% according to the Briganti nomogram (17) had extended lymph node dissection performed.

The patients' age and clinical history, preoperative PSA value, digital rectal examination (DRE) findings, biopsy GS, clinical T stage, postoperative GS, pathological T stage, tumor volume percent, surgical margin status, presence of PNI and LVI, extraprostatic extension (EPE), seminal vesicle invasion (SVI), presence of lymph node metastasis, the AST and ALT levels, and the De Ritis ratio were pooled from the database and analyzed. Risk stratification was performed according to D'Amico risk classification (18).

Evaluation of De Ritis Ratio

AST and ALT levels were routinely measured by spectrophotometric method (Beckman Coulter® AU5800) 3-7 days before surgery. A level of ≥ 50 IU/L was defined as upper reference level for AST and ALT.

Postoperative Follow-up

The patients were followed up postoperatively with PSA every 3 months for the first year, every 6 months for the second year and then annually thereafter. BCR was defined by two consecutive PSA levels ≥ 0.2 ng/mL. BCR-free survival was calculated from the time of RP to BCR.

Statistical Analysis

Statistical analysis was made using the IBM SPSS Statistics for Windows, version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Fisher's exact test and Pearson chi-square test were performed for categorical variables. The normality assumptions were controlled by the Shapiro-Wilk test. Differences between two groups were evaluated with Student's t-test for normally distributed data or the Mann-Whitney U test for non-normally distributed data. The Kruskal-Wallis test was used for comparison of non-parametric variables between groups and the Bonferroni-Dunn test was used as a post-hoc test for significant cases. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was applied to evaluate predictive performance of De Ritis ratio in determining BCR and non-BCR patients and area under the curve (AUC), sensitivity and specificity were calculated and reported with 95% confidence intervals. Youden's index was calculated to determine the optimal cut-off values. The Kaplan-Meier method and log-rank

tests were used to determine survival differences for nominal variables. A multivariate Cox proportional hazards regression model was used to identify independent prognostic factors for BCR. Hazard ratio (HR), with corresponding 95% confidence intervals (95% CIs), was reported. All prognostic factors that were significant on univariate analysis were analyzed in the multivariate model. Data are expressed as n (%), mean \pm standard deviation or median (min-max), as appropriate. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Baseline demographic and clinical characteristics are summarized in Table 1. The mean age at the time of surgery was 63.9 \pm 6.3 years. The median PSA value was 8.18 ng/mL (3.06-107.32) during a median follow-up of 16 months (6-108). BCR was determined in 76 patients (25.2%). PSM was detected in 93 patients (30.8%). The median AST and ALT values were 21 (12-44) and 18 (6-48) IU/L, respectively. The median De Ritis ratio was 1.08 (0.6-3). De Ritis ratio cutoff value was set at 1.1, and the patients were categorized into two groups (\leq 1.1 and $>$ 1.1). A ROC analysis was performed to predict BCR, and the AUC value was 0.605 (0.547-0.660) (Figure 1). Using the Youden's index for cut-off point, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 69.7%, 61.1%, 37.6% and 85.7%, respectively.

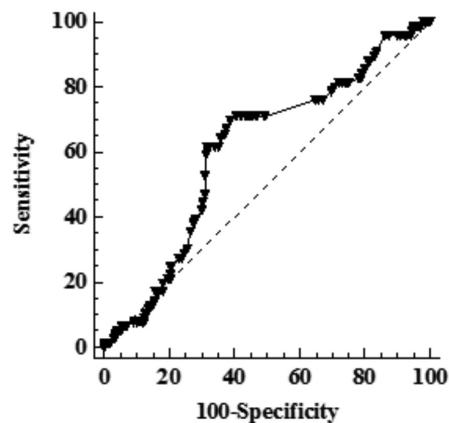
The relationship of BCR with preoperative clinicopathological parameters, De Ritis ratio and postoperative pathological findings after RP is shown in Table 2. PSA values, DRE, biopsy GS, D'Amico risk classification, clinical T stage, De Ritis ratio, postoperative GS, pathological T stage, tumor volume percent, PSM, PNI, LVI, EPE, SVI, lymph node involvement (LNI), multifocal PSM and upgrading were found to be statistically significant, whereas age, prostate weight, ALT and AST were not found to be related with BCR.

We also examined the impact of De Ritis ratio and clinicopathological findings on the prediction of BCR. On univariate Cox proportional hazards model, initial PSA (HR=1.034, $p<$ 0.001), intermediate risk (HR=4.391, $p<$ 0.001) and high risk (HR=10.679, $p<$ 0.001) patients according to D'Amico, positive DRE (HR=5.752, $p<$ 0.001), De Ritis ratio (HR=2.853, $p<$ 0.001), clinical T stage \geq 2 (HR=4.743, $p<$ 0.001) (HR=27.877, $p<$ 0.001), postoperative GS \geq 7 (HR=5.018, $p<$ 0.001) (HR=9.972, $p<$ 0.001), pathological T stage \geq 3 (HR=6.637, $p<$ 0.001), PNI (HR=6.38, $p=$ 0.002), LVI (HR=5.052, $p<$ 0.001), EPE (HR=6.601, $p<$ 0.001), SVI (HR=6.466, $p<$ 0.001), LNI (HR=7.357, $p<$ 0.001), multifocal PSM (HR=5.332, $p<$ 0.001), PSM (HR=4.046, $p<$ 0.001), and upgrading (HR=2.662, $p<$ 0.001) were significant predictors for

Table 1. Patients' characteristics	
Variables	n=302
Age (years) (mean \pm SD)	63.9 \pm 6.3
PSA (ng/mL) (median) (min-max)	8.18 (3.06-107.32)
PSA distributions, n (%)	
<10	190 (62.9)
10-20	73 (24.2)
>20	39 (12.9)
Digital rectal examination, n (%)	
Positive	138 (45.7)
Negative	164 (54.3)
Biopsy GS, n (%)	
\leq 6	207 (68.5)
7	76 (25.2)
\geq 8	19 (6.3)
D'Amico risk classification, n (%)	
Low	150 (49.7)
Intermediate	99 (32.8)
High	53 (17.5)
Clinical stage, n (%)	
T1a	0 (0)
T1b	1 (0.3)
T1c	164 (54.3)
T2a	75 (24.8)
T2b	25 (8.3)
T2c	29 (9.6)
T3a	8 (2.6)
T3b	0 (0)
ALT (IU/L) (median) (min-max)	18 (6-48)
AST (IU/L) (median) (min-max)	21 (12-44)
De Ritis ratio	1.08 (0.6-3)
Surgical technique, n (%)	
Open retropubic	109 (36.1)
Robotic	193 (63.9)
Prostate Weight (g) (median) (min-max)	51 (20-180)
Postoperative GS, n (%)	
\leq 6	125 (41.4)
7	139 (46)
\geq 8	38 (12.6)

Table 1. Continued	
Variables	n=302
Pathological Stage, n (%)	
T2a	55 (18.2)
T2b	12 (4)
T2c	127 (42.1)
T3a	56 (18.5)
T3b	52 (17.2)
Tumor Volume Percent n (%) (median) (minimum-maximum)	10 (1-95)
Surgical margin status, n (%)	
Positive	93 (30.8)
Negative	209 (69.2)
Perineural invasion, n (%)	
Absent	64 (21.2)
Present	238 (78.8)
Lymphovascular invasion, n (%)	
Absent	243 (80.5)
Present	59 (19.5)
Extraprostatic extension, n (%)	
Absent	206 (68.2)
Present	96 (31.8)
Seminal vesicle invasion, n (%)	
Absent	251 (83.1)
Present	51 (16.9)
Lymph node involment, n (%)	
negative	287 (95)
positive	15 (5)
Location of PSM, n (%)	
Apical	50 (16.6)
Posterior	10 (3.3)
Posterolateral	16 (5.3)
Lateral	9 (3)
Anterior	2 (0.7)
Bladder neck	6 (2)
Negative SM	209 (69.2)
Multifocal PSM, n (%)	
No	272 (90.1)
Yes	30 (9.9)
Biochemical recurrence, n (%)	
No	226 (74.8)
Yes	76 (25.2)

Table 1. Continued	
Variables	n=302
Equivalence between biopsy GS and prostatectomy GS, n (%)	
Upgrading	122 (40.4)
Downgrading	13 (4.3)
Same GS	167 (55.3)
PSA: Prostate specific antigen, GS: Gleason score, ALT: Alanine aminotransaminase, AST: Aspartate aminotransaminase, PSM: Positive surgical margin, SD: Standard deviation, n: Number	



Cutoff >1.1, Sensitivity: 69.74(58.1-79.8), Specificity: 61.06(54.4 – 67.5), AUC:0.605(0.547-0.660), $p=0.004$

Figure 1. A ROC analysis was performed to predict BCR

ROC: Receiving operating characteristic, BCR: Biochemical recurrence, AUC: Area under curve

BCR. Multivariate analysis showed that intermediate ($HR=2.228$, $p=0.037$) and high ($HR=3.316$, $p=0.004$) D'Amico classification, De Ritis ratio ($HR=1.968$, $p=0.014$), LVI ($HR=1.734$, $p=0.045$), EPE ($HR=1.970$, $p=0.027$), SVI ($HR=1.738$, $p=0.048$), PSM ($HR=1.986$, $p=0.008$) and upgrading ($HR=1.670$, $p=0.045$) remained predictor factors for BCR (Table 3).

BCR-free survival curves according to eight predictive factors for BCR are shown in Figure 2. Kaplan-Meier estimates of BCR-free survival stratified according to high De Ritis ratio and low De Ritis ratio ($p<0.001$) (Figure 2A) BCR-free survival rate was significantly lower in patients with PSM than in those having negative surgical margin ($p<0.001$) (Figure 2B). Furthermore, patients with higher PSA values, postoperative $GS\geq 8$, LVI, PNI, and multifocal PSM were associated with lower BCR-free survival rates.

Discussion

Our results demonstrated that De Ritis ratio was an independent predictive factor for BCR after RP. Moreover, BCR-free survival rates were significantly lower in patients

Table 2. Comparison of variables of patients with and without biochemical recurrence			
Variables	BCR		p
	No	Yes	
Age (years) (mean ± SD)	63.67±6.17	64.51±6.67	0.313
PSA (ng/mL) (median) (min-max)	7.15 (3.06-38.74)	13.65 (3.1-107.32)	<0.001
PSA distributions, n (%)			
<10	164 (72.57) ^a	26 (34.21) ^b	<0.001
10-20	47 (20.8) ^a	26 (34.21) ^b	
>20	15 (6.64) ^a	24 (31.58) ^b	
Digital rectal examination, n (%)			
Positive	77 (34.07)	61 (80.26)	<0.001
Negative	149 (65.93)	15 (19.74)	
Biopsy GS, n (%)			
≤6	178 (78.76) ^a	29 (38.16) ^b	<0.001
7	42 (18.58) ^a	34 (44.74) ^b	
≥8	6 (2.65) ^a	13 (17.11) ^b	
D'Amico risk classification, n (%)			
Low	138 (61.06) ^a	12 (15.79) ^b	<0.001
Intermediate	68 (30.09) ^a	31 (40.79) ^a	
High	20 (8.85) ^a	33 (43.42) ^b	
Clinical stage, n (%)			
T1b	1 (0.44) ^a	0 (0) ^a	<0.001
T1c	148 (65.49) ^a	16 (21.05) ^b	
T2a	54 (23.89) ^a	21 (27.63) ^a	
T2b	11 (4.87) ^a	14 (18.42) ^b	
T2c	12 (5.31) ^a	17 (22.37) ^b	
T3a	0 (0) ^a	8 (10.53) ^b	
ALT (IU/L) (median) (min-max)	18.5 (7-48)	18 (6-39)	0.589
AST (IU/L) (median) (min-max)	20 (12-44)	21 (14-38)	0.097
De Ritis Ratio	1 (0.6-2.44)	1.21 (0.65-3)	0.006
Prostate Weight (g) (median) (min-max)	50 (20-180)	54 (22-112)	0.827
Postoperative GS, n (%)			
≤6	115 (50.88) ^a	10 (13.16) ^b	<0.001
7	96 (42.48) ^a	43 (56.58) ^b	
≥8	15 (6.64) ^a	23 (30.26) ^b	
Pathological stage, n (%)			
T2a	53 (23.45) ^a	2 (2.63) ^b	<0.001
T2b	10 (4.42) ^a	2 (2.63) ^a	
T2c	111 (49.12) ^a	16 (21.05) ^b	
T3a	36 (15.93) ^a	20 (26.32) ^b	
T3b	16 (7.08) ^a	36 (47.37) ^b	

Table 2. Continued			
Variables	BCR		p
	No	Yes	
Tumor volume percent, n (%)	8 (1-80)	29 (1-95)	<0.001
Surgical margin status, n (%)			
Positive	47 (20.8)	46 (60.53)	<0.001
Negative	179 (79.2)	30 (39.47)	
Perineural invasion, n (%)			
Absent	61 (26.99)	3 (3.95)	<0.001
Present	165 (73.01)	73 (96.05)	
Lymphovascular invasion, n (%)			
Absent	202 (89.38)	41 (53.95)	<0.001
Present	24 (10.62)	35 (46.05)	
Extraprostatic extension, n (%)			
Absent	183 (80.97)	23 (30.26)	<0.001
Present	43 (19.03)	53 (69.74)	
Seminal vesicle invasion, n (%)			
Absent	211 (93.36)	40 (52.63)	<0.001
Present	15 (6.64)	36 (47.37)	
Lymph node involvement, n (%)			
Negative	224 (99.12)	63 (82.89)	<0.001
Positive	2 (0.88)	13 (17.11)	
Multifocal PSM, n (%)			
No	218 (96.46)	54 (71.05)	<0.001
Yes	8 (3.54)	22 (28.95)	
Equivalence between biopsy GS and prostatectomy GS, n (%)			
Upgrading	75 (33.2) ^a	47 (61.8) ^b	<0.001
Downgrading	10 (4.4) ^a	3 (3.9) ^a	
Same GS	141 (62.4) ^a	26 (34.2) ^b	

PSA: Prostate Specific Antigen, GS: Gleason Score, ALT: Alanine aminotransaminase, AST: Aspartate aminotransaminase, SD: Standard deviation, PSM: Positive surgical margin, min: Minimum, max: Maximum, n: Number

with higher De Ritis ratio. We also found that intermediate and high-risk D'Amico classification, LVI, EPE, SVI, PSM and upgrading in pathological specimen independently predicted BCR in multivariable regression analyses. Wang et al. (19) first reported that higher AST/ALT ratio was associated with worse pathological outcomes and higher BCR rates, in line with our results. Many studies have been performed to evaluate the pathological factor predicting recurrence in patients organ-confined PCa and different results have been obtained. A recent meta-analysis reported that SVI, PSM, EPE, LVI, LNI and PNI had a significant relationship with poor BCR-free survival

(20). These parameters have an important place in patient follow-up. Serum AST and ALT levels are effective markers and widely used to monitor liver functions in clinical practice. ALT is found in the hepatocyte cytoplasm while AST is found in both the hepatocyte cytoplasm and mitochondria. AST is expressed in several organs, whereas ALT is found predominantly only in the liver. Increased metabolism in tumor cells, tissue damage and high tumor cell turnover tend to increase AST rather than ALT (21). Therefore, the De Ritis ratio, which is easily accessible and inexpensive, become a potential biomarker. Some previous studies have demonstrated that De Ritis ratio

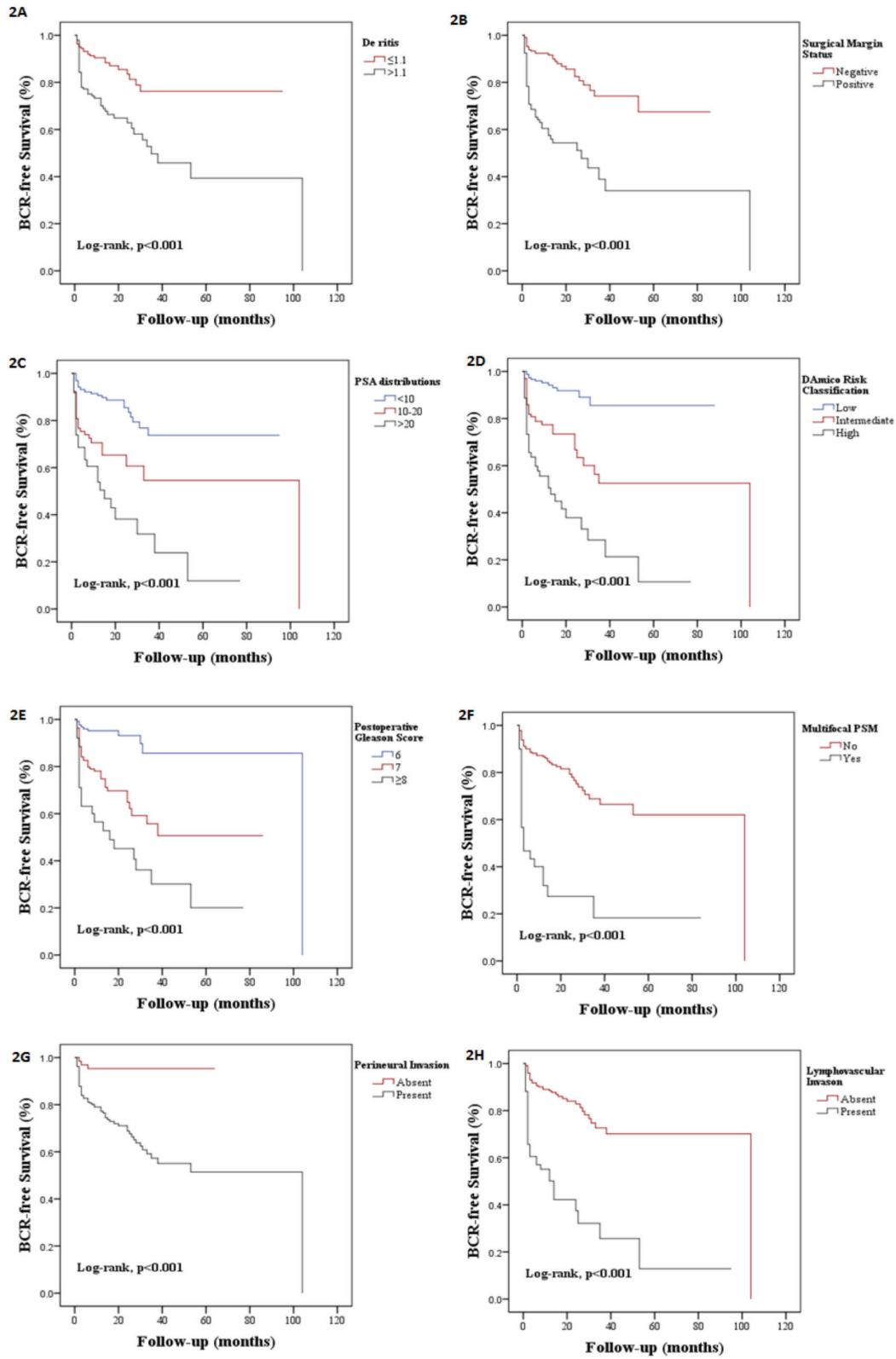


Figure 2. BCR-free survival curves according to eight predictive factors for BCR
 BCR: Biochemical recurrence

Table 3. Univariate and multivariate analyses of the De Ritis ratio and clinicopathological findings in predicting BCR

Variable	Univariate		Multivariate	
	HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p
Age	1.018 (0.981-1.057)	0.346	-	-
PSA	1.034 (1.025-1.044)	<0.001	-	-
D'Amico				
Low (ref)	-	-	-	-
Intermediate	4.391 (2.246-8.586)	<0.001	2.228 (1.050-4.728)	0.037
High	10.679 (5.507-20.706)	<0.001	3.316 (1.470-7.483)	0.004
DRE (ref: negative)	5.752 (3.216-10.288)	<0.001	-	-
De Ritis Ratio (ref: ≤ 1.1)	2.853 (1.746-4.664)	<0.001	1.968 (1.150-3.368)	0.014
Clinical stage				
T1 (ref)	-	-	-	-
T2	4.743 (2.669-8.429)	<0.001	-	-
T3	27.877 (11.63-66.818)	<0.001	-	-
Postoperative GS				
≤ 6 (ref)	-	-	-	-
7	5.018 (2.444-10.303)	<0.001	1.025 (0.375-2.802)	0.961
≥ 8	9.972 (4.609-21.574)	<0.001	0.879 (0.276-2.798)	0.827
Pathological stage				
T2 (ref)	-	-	-	-
T3	6.637 (3.94-11.182)	<0.001	0.754 (0.185-3.067)	0.693
PNI (ref: absent)	6.38 (2.009-20.266)	0.002	1.461 (0.403-5.300)	0.564
LVI (ref: absent)	5.052 (3.201-7.975)	<0.001	1.734 (1.013-2.966)	0.045
EPE (ref: absent)	6.601 (4.01-10.869)	<0.001	1.970 (1.082-3.587)	0.027
SVI (ref: absent)	6.466 (4.09-10.223)	<0.001	1.738 (1.007-3.021)	0.048
LNI (ref: absent)	7.357 (4.006-13.511)	<0.001	1.705 (0.842-3.453)	0.138
Multifocal PSM (ref: no)	5.332 (3.23-8.804)	<0.001	0.991 (0.497-1.976)	0.979
Concordance of GS				
Upgrading	2.662 (1.638-4.327)	<0.001	1.670 (1.013-2.754)	0.045
Downgrading	1.984 (0.597-6.587)	0.263	1.074 (0.311-3.707)	0.910
Same (ref)				
Surgical margin status	4.046 (2.547-6.428)	<0.001	1.986 (1.201-3.285)	0.008

PSA: Prostate specific antigen, DRE: Digital rectal examination, GS: Gleason score, PNI: Perineural invasion, LVI: Lymphovascular invasion, EPE: Extraprostatic extension, SVI: Seminal vesicle invasion, LNI: Lymph node invasion, PSM: Positive surgical margin, HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval

was a significant prognostic factor in several malignancies (22-25). The mechanism of how the De Ritis ratio predicts poor oncological results remain unclear. Previous studies have pointed out the Warburg effect. Warburg (26) demonstrated that cancer cells tend to show a greater rate of aerobic glycolysis than normal tissue. Fantin et al. (27) observed that lactate dehydrogenase and high NADH/NAD⁺ ratio were proposed to have an important role in maintaining glucose catabolism. AST has a vital role in glycolysis through the malate-aspartate shuttle pathway

that allows NADH/NAD⁺ conversion (28). Thus, elevated De Ritis ratio could be indirectly reflecting the glycolysis metabolism. Additionally, Shao et al. (29) investigated the metabolomics and transcriptomics profile in PCa. They observed significant accumulation of metabolic intermediates in tricarboxylic acid (TCA) cycle in tumor tissues, indicating TCA cycle hyperactivation. Accumulation of these metabolites could damage the mitochondria. The efficient energy production in transforming peripheral zone prostate epithelial cells implies increased oxidative

phosphorylation, and possibly increased mitochondrial reactive oxygen species production (30). We think that elevated De Ritis could be explained by increased aerobic glycolysis, mitochondrial dysfunction and oxidative stress in cancer cells.

We also investigated the association between additional pathological findings and risk of BCR following RP. In a systematic review, PSM has been consistently associated with an increased risk of PSA relapse (31). In our cohort, PSM was an independent predictor factor for BCR. Wu et al. (32) also reported that multifocal PSM had a significant impact on increased BCR risk on univariate analysis and predicting BCR-free survival, in line with our study. A large review has shown that the difference between biopsy GS and prostatectomy GS ranged from 28% to 58% (33). In our study, this rate was 40.4% and upgrading was associated with higher risk of BCR. Upgraded patients should be carefully followed due to increased risk of BCR.

Study Limitations

Our study had some limitations. First of all, it was a retrospective study with relatively few patients. Secondly, the follow-up period might not have been long enough. Lastly, the De Ritis ratio might have been changed with the presence of undetected liver disease or other diseases. Even with further evidence from future investigations, the optimal De Ritis ratio cutoff value for predicting BCR may be proved. It must be validated in large, prospective studies.

Conclusion

Our study suggests that elevated De Ritis ratio could be an independent predictive factor for BCR after RP. Additionally, LVI, EPE, SVI, PSM and upgrading can predict the risk of BCR. The De Ritis ratio can be easily calculated in routine blood tests and is a cost-effective parameter that can be used in clinical practice to predict BCR following RP. In the postoperative period, the association between the De Ritis ratio and BCR may be the subject of another study.

Authorship Contributions

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

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. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29.
2. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1415-24.
3. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy: 15-year John Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28:555-65.
4. Ün S, Türk H, Koca O, Divrik RT, Zorlu F. Factors determining biochemical recurrence in low-risk prostate cancer patients who underwent radical prostatectomy. *Turk J Urol* 2015;41:61-6.
5. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169:517-23.
6. Diblasio CJ, Kattan MW. Use of nomograms to predict the risk of disease recurrence after definitive local therapy for prostate cancer. *Urology* 2003;62:9-18.
7. Kotb AF, Elabbady AA. Prognostic factors for the development of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Prostate Cancer* 2011;2011:485189.
8. Zhang GM, Zhu Y, Ma XC, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio: A predictor of advanced prostate cancer and biochemical recurrence in patients receiving radical prostatectomy. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1473.
9. Gu X, Gao X, Li X, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in prostate cancer: evidence from 16,266 patients. *Sci Rep* 2016;6:22089.
10. Kang M, Oh JJ, Lee S, Hong SK, Lee SE, Byun SS. Perineural Invasion and Lymphovascular Invasion are Associated with Increased Risk of Biochemical Recurrence in Patients Undergoing Radical Prostatectomy. *Ann Surg Oncol* 2016;23:2699-706.
11. De Ritis F, Coltorti M, Giusti G. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis: the transaminase serum activities. *Clin Chim Acta* 1957;2:70-4.
12. Rawson NS, Peto J. An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. A report from the Subcommittee for the Management of Lung Cancer of the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research. *Br J Cancer* 1990;61:597-604.
13. Lee H, Choi YH, Sung HH, et al. De Ritis Ratio (AST/ALT) as a Significant Prognostic Factor in Patients With Upper Tract Urothelial Cancer Treated With Surgery. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:379-85.
14. Bezan A, Mrsic E, Krieger D, et al. The Preoperative AST/ALT (De Ritis) Ratio Represents a Poor Prognostic Factor in a Cohort of Patients with Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 2015;194:30-5.
15. Thornburg JM, Nelson KK, Clem BF, et al. Targeting aspartate aminotransferase in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2008;10:84.

16. Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: evaluation of the surgical technique. *J Urol* 1998;160:2418-24.
17. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012;61:480-87.
18. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;208:969-74.
19. Wang H, Fang K, Zhang J, et al. The significance of De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio in predicting pathological outcomes and prognosis in localized prostate cancer patients. *Int Urol Nephrol* 2017;49:1391-8.
20. Liu H, Zhou H, Yan L, et al. Prognostic significance of six clinicopathological features for biochemical recurrence after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 9:32238-49.
21. Conde VR, Oliveira PF, Nunes AR, et al. The progression from a lower to a higher invasive stage of bladder cancer is associated with severe alterations in glucose and pyruvate metabolism. *Exp Cell Res* 2015;335:91-98.
22. Lindmark G, Gerdin B, Pahlman L, et al. Prognostic predictors in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1219-27.
23. Stocken DD, Hassan AB, Altman DG. Modelling prognostic factors in advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2008;99:883-93.
24. Tan X, Xiao K, Liu W, et al. Prognostic factors of distal cholangiocarcinoma after curative surgery: a series of 84 cases. *Hepatogastroenterology* 2013;60:1892-5.
25. Takenaka Y, Takemoto N, Yasui T, et al. Transaminase Activity Predicts Survival in Patients with Head and Neck Cancer. *PLoS One* 2016;11:164057.
26. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956;123:309-14.
27. Fantin VR, St-Pierre J, Leder P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. *Cancer Cell* 2006;9:425-34.
28. Greenhouse WV, Lehninger AL. Occurrence of the malate-aspartate shuttle in various tumor types. *Cancer Res* 1976;36:1392-6.
29. Shao Y, Ye G, Ren S, et al. Metabolomics and transcriptomics profiles reveal the dysregulation of the tricarboxylic acid cycle and related mechanisms in prostate cancer. *Int J Cancer* 2018;143:396-407.
30. Dakubo GD, Parr RL, Costello LC, Franklin RB, Thayer RE. Altered metabolism and mitochondrial genome in prostate cancer. *J Clin Pathol* 2006;59:10-6.
31. Yossepowitch O, Briganti A, Eastham JA, et al. Positive surgical margins after radical prostatectomy: a systematic review and contemporary update. *Eur Urol* 2014;65:303-13.
32. Wu S, Lin SX, Wirth GJ, et al. Impact of Multifocality and Multilocation of Positive Surgical Margin After Radical Prostatectomy on Predicting Oncological Outcome. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17:44-52.
33. King CR, Long JP. Prostate biopsy grading errors: a sampling problem? *Int J Cancer* 2000;90:326-30.



Urological Complications and Management After Gynecological Operations

Jinekolojik Operasyonlar Sonrası Görülen Ürolojik Komplikasyonlar ve Yönetimi

📧 Bahar Yüksel, 📧 Murat Ekmez*, 📧 Pınar Yalçın Bahat***, 📧 Hazal Atay*, 📧 Cem Dane*, 📧 Ömer Sarılar**, 📧 Faruk Özgör**

Esenler Maternity and Children Health Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, İstanbul, Turkey

* University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, İstanbul, Turkey

**University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Urology, İstanbul, Turkey

***Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, İstanbul, Turkey

Abstract

Aim: We aimed to evaluate the urological complications of gynecologic operations in a tertiary academic center and to evaluate the methods of treatment of these complications.

Methods: Files of all patients, who underwent gynecological surgery between January 2016 and January 2019, were retrospectively reviewed from the hospital database. The patients with urological complications included in the study. Pediatric (<18 years old) patients, who underwent emergency surgery, and patients with incomplete medical records were excluded from the study. American Anesthesia Society score, menopausal status, body mass index (BMI), preoperative hemoglobin level, postoperative hemoglobin level, length of hospital stay and number of previous surgeries were recorded. In addition, the patients with urological complications were evaluated in terms of the indications for surgery, type of surgery, type of urological complication and the way of treatment of the complication.

Results: After 79 patients were excluded according to exclusion criteria, of the 1754 patients who had undergone a gynecological operation, a total of 21 (1.19%) patients had urological complications and the bladder was the most common site of injury (61.9%). The mean age and mean BMI of the patients were 47.8 years and 25.25 kg/m², respectively. Urological complications occurred most commonly during staging surgeries due to ovarian or cervix cancer and during laparoscopic or abdominal hysterectomy due to large fibroids. When all operations were evaluated, bladder injury was the most common urological complication.

Conclusion: Our study showed that urological complications during gynecological operations are rare (1.19%) and the most frequently injured organ is the bladder (61.9%). In addition, the risk of ureteral and renal injury increases in operations performed with the indication of malignancy and visualization of injuries is critical during operation and complication can be managed with variable techniques intraoperatively.

Keywords: Urologic complications, bladder injury, gynecologic operations

Öz

Amaç: Çalışmamızda, üçüncü basamak bir merkezde yapılan jinekolojik operasyonların ürolojik komplikasyonlarını ve bunların yönetimini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Ocak 2016-Ocak 2019 tarihleri arasında üçüncü düzey bir merkezde jinekolojik cerrahi geçirmiş hastaların verileri hastane veri-kayıt sisteminden tarandı. Bunlar içerisinde ürolojik komplikasyon görülen hastalar çalışmaya dahil edildi. Çocuk hastalar (<18 yaşından küçük), acil opere edilen hastalar ve eksik verisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Amerikan Anestezi skoru, menopozal durum, vücut kitle indeksi (VKİ), preoperatif hemoglobin seviyesi, postoperatif hemoglobin seviyesi, hastanede yatış süresi ve daha önce geçirilen operasyonlar kaydedildi. Demografik özellikler, operatif veriler, görülen ürolojik komplikasyonlar ve bunların yönetimi analiz edildi.

Bulgular: Yetmiş dokuz hasta dışlama kriterlerine göre dışlandıktan sonra jinekolojik ameliyat geçiren 1754 hastanın toplam 21'inde (%1,19) ürolojik komplikasyon olduğu ve en sık yaralanan organın mesane (%61,9) olduğu görüldü. Hastaların ortalama yaşı ve VKİ ortalamaları sırasıyla 47,8 yıl ve 25,25 kg/m² idi. Ürolojik komplikasyonlar en sık over kanseri veya serviks kanserine bağlı evreleme ameliyatları sırasında ve büyük fibroidler nedeniyle laparoskopik veya abdominal histerektomi sırasında meydana gelmişti. Tüm operasyonlar değerlendirildiğinde en sık görülen ürolojik komplikasyon mesane yaralanması idi.

Sonuç: Çalışmamız jinekolojik operasyonlar sırasında ürolojik komplikasyonların nadir olduğunu (%1,19) ve en sık yaralanan organın mesane olduğunu göstermiştir (%61,9). Ek olarak, malignite nedeni ile yapılan operasyonlarda üreteral ve böbrek hasarı riskinin de arttığı ve operasyon sırasında yaralanmaların saptanmasının kritik öneme sahip olduğu görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Ürolojik komplikasyonlar, mesane yaralanması, jinekolojik ameliyatlarda

Introduction

Female urinary and genital tracts are closely related anatomically and this anatomical relationship makes them vulnerable to injury during surgery. Advances in gynecologic operation techniques and the growing experience of gynecologists decreased the frequency of urological injuries (1). However, the incidence of urinary tract injury associated with pelvic surgery has been reported to be 0.2%-1%. The increase in the number of recurrent surgeries performed, and factors encountered during surgery such as adhesions and anatomical variations, prevented decrease in number of complications (2).

Urinary tract injuries can be categorized as urethral injuries, bladder laceration, ureteral injuries or any harm to the kidneys. However, due to the different definition of urinary tract injuries and surgeons' reluctance to mention their complications, the exact rate is unknown (3). This also causes confusion in the determination of treatment methods. Lee et al. (4) performed urethral stenting and end-to-end anastomosis for ureteral injuries, but did not define the patient- or injury-based selection criteria. On the other hand, Pal et al. (5) used primary suturing for bladder injuries and achieved 100% success rate in their series.

Urinary complications associated with gynecologic surgery have a widely variable incidence and there are various methods for the management of those complications. Thus, in the present study we aimed to analyze urologic complications occurred during gynecologic operations and discuss the management modalities.

Methods

Study Design

Patients who underwent gynecologic procedures between January 2016 and January 2019 in a tertiary academic center were analyzed retrospectively. Operations with urologic complications were included in the study. Patients' previous medical records, detailed physical examination findings, age, menopausal status, American Society of Anesthesiologists Classification (ASA) scores and body mass index (BMI) were noted. Also, pre- and post-operative hemoglobin levels, length of hospital stay, indications for gynecologic surgery, site of injury and injury management modality were recorded. Pediatric (<18 years old) patients, who underwent emergency surgery, and patients with incomplete medical records were excluded from the study.

Preoperative Assessment and Complication Management

All patients were evaluated by experienced anesthesiologists before the surgery and informed

consent was obtained from each patient. For every patient with suspected urological complication, urology consultation was performed and management of complication was carried out in cooperation between gynecologists and urologists. A detailed physical examination, urine test, serum creatinine analysis and urinary system ultrasonography were performed 1, 3 and 6 months after discharge.

This study was approved by the Ethics Committee of University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital (Ethics Committee no: 574, decision no: 2018574).

Statistical Analysis

The Statistical Package for the Social Sciences for Windows v.23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The numerical data were expressed as mean (\pm standard deviation) or median (interquartile range). The categorical variables were expressed as numbers and percentages.

Results

Records of 1833 patients were reviewed, and 79 patients were excluded from the study due to the exclusion criteria. Out of 1754 patients who underwent gynecological surgery, 21 were found to have urinary complications (1.16%). The mean age and the mean BMI were 47.8 years and 25.25 k/m², retrospectively. Nine patients (42.9%) were premenopausal. The mean difference between the preoperative and postoperative hemoglobin levels was 1.61 g/dL. A total of six patients required blood transfusion (28.5%). Only in one patient who had kidney injury a transient increase in creatinine level was detected and treated with intravenous fluid therapy. Eleven patients had a history of surgery, including hysterectomy, ovarian cystectomy, myomectomy, c-section, cholecystectomy and appendectomy. The mean length of hospital stay was 8.95 days (Table 1).

Indications for gynecologic surgery were variable, including giant myomas in six patients, recurrent surgery in two, abnormal uterine bleeding in four, cervical cancer in two, ovarian cancer or adnexal mass in six and urinary incontinence in one patient. A total of 14 injuries occurred during laparotomy or vaginal surgery and seven injuries, during laparoscopic surgery. All complications occurring during laparoscopic surgery were managed laparoscopically. The bladder was the most commonly injured organ (13 patients, 61.9%). Ureteral injury was observed in six patients. Renal vein injury and urethral injury were detected in one patient (Table 2).

All the 13 bladder injuries were managed by primary suturing intraoperatively and bladder leak test was done for all patients. Also, one urethral laceration was sutured

perioperatively, mesh was removed and, a Foley catheter was inserted and left in place for 5 days. In patients with urethral injuries, three patients were managed by suturing and double-J stent insertion and two patients were treated with end-to-end anastomosis and double-J stent placement. Ureteroneocystostomy was done in one patient with distal urethral injury. One patient with renal vein injury underwent nephrectomy (Table 3).

Discussion

Gynecologists should be aware of frequency, underlying mechanism and management of urological complications occurring during surgery. Although most of urological complications during gynecological operations are not fatal, complications are associated with increased operative time and longer hospital stay, in addition, brings economic burden to health care systems (6). Also, urological complications following gynecological surgery increase the re-admission and re-operation rates (7).

Table 1. Demographic and operative data of patients with urological injuries

Patient number	21
Mean age (years)	47.8±21.4 (range: 23-70)
Menopausal status (non/menopausal)	9/12
Mean BMI patients (kg/m²)	25.25±8.12 (range: 21-31)
ASA score	
1	9
2	8
3	3
4	1
Mean preoperative hemoglobin level	11.49 (range: 6.6-13.8)
Mean postoperative hemoglobin level	9.88 (range: 8.8-12)
Previous surgery history (number)	11 (52.4%)
Gynecologic surgery	
C section	6
Hysterectomy	2
Ovarian cystectomy	1
Myomectomy	1
Non-gynecologic surgery	
Cholecystectomy	1
Appendectomy	1
Mean hospitalization duration (days)	8.95 (range: 2-32)
Mean operation duration (minutes)	177.7 (range: 35-253)
Mean blood transfusion rates	6/21 (28.5%)
BMI: Body mass index, ASA: Acetylsalicylic acid	

Previous reports demonstrated that the bladder was the most commonly injured organ with an incidence of 0.49% (8). Risk factors for bladder injury include previous surgery, radiotherapy, malignancies, history of pelvic inflammatory disease and giant adnexal masses or uterine myomas. Method of bladder injury detection is still not clear, Gilmour et al. (1) claimed that bladder injuries were

Table 2. Preoperative indications, type of surgery performed and injury sites

Operation indication	Number of cases
Giant myomas	6
Ovarian cancer or adnexal mass	6
Resistant abnormal uterine	4
Bleeding	2
Recurrent surgery	
Cervical cancer	2
Urinary incontinence	1
Type of surgery	
Laparotomic or vaginal	
Debulking surgery	5
Wertheim hysterectomy	3
Oophorectomy	2
Type 1 hysterectomy	1
Myomectomy	1
Lymphadenectomy	1
Incontinence surgery	1
Laparoscopic	
Hysterectomy	3
Lymphadenectomy	2
Ovarian cystectomy	1
Myomectomy	1
Injury site	
Bladder	13
Ureter	6
Kidney	1
Urethra	1

Table 3. Type of urinary injuries and repair methods

Type of injury	Repair method	Number of cases
Urethra	Primary repair	1
Bladder	Primary repair	13
	Ureteral stent indwelling	3
	End-to-end anastomosis	2
Ureter	Ureteroneocystostomy	1
	Unilateral nephrectomy	1
Kidney (renal artery injury)	Unilateral nephrectomy	1

more frequent than those detected by the naked eye so intraoperative cystoscopy should be applied to increase detection rates for almost four times. However, that method requires additional equipment and is associated with longer operative time; also, the authors did not clarify the exact indications for cystoscopy. Many surgeons supported that retrograde injection of methylene blue was effective, reliable and easily replicable option for detection of bladder injury by visualization of any leak from the injured part of the bladder (9). After identification, the main goal should be repairing the injury immediately. In our study 13 injuries out of 21 were bladder injury detected by methylene blue injection and all were repaired perioperatively.

Ureteral injuries are the second most common urinary tract injury experienced in gynecological operations with an increased incidence with the use of electro-surgery modalities in both laparoscopy and laparotomy and due to distortion of the anatomy caused by adhesions in gynecologic malignancies. Ureters are anatomically closely related with ovaries and uterine vessels which is the reason of the majority of urethral injuries. Lee et al. (4) reported that 23.9% of all urinary tract injuries were urethral injury in their study. The crucial part for avoiding ureteral injuries is visualization of the ureter by observing the peristaltic contractions. Another option is inserting a double-J catheter as a precaution. Delacroix and Winters (9) suggested that the choice for ureteral stenting was a preference of the surgeon. In our practice, we choose using observation of peristaltic movement instead of ureteric catheter insertion. Based on the location, urethral injuries are managed with indwelling stent placement, end-to-end anastomosis and ureteroneocystostomy. In the present study, seven patients experienced ureteral injury, managed by indwelling stent placement in three, end-to-end anastomosis in two and by ureteroneocystostomy in two patients.

Urethral injuries are rare in gynecologic surgeries but may occur in vaginal operations in patients with changes in pelvic anatomy due to previous operations, difficult vaginal birth and previous radiotherapy. In their study, Taweel and Rabah (10) found no risk of bladder or urethral injury in patients undergoing transobturator tape procedure due to female stress urinary incontinence. In their study including 241 women who underwent transobturator tension-free vaginal tape procedure, Abdel-Fattah et al. (11) reported that the rate of bladder injury and urethral injury was 0.5%. When detected during surgery, primary repair should be the method of choice. In our study, one patient with a distorted vaginal anatomy related to a difficult vaginal delivery had a urethral injury during transobturator tape insertion and underwent an immediate repair.

Kidney injury during gynecologic surgeries is a rare occurrence because the kidneys are located in the upper retroperitoneal region of the abdomen. However, extended surgeries for staging gynecologic malignancies or uterine myomas and endometriosis may require resections in regions close to the renal arteries. In our study, one case with stage 3 ovarian carcinoma had unilateral renal artery injury during paraaortic lymphadenectomy.

Study Limitations

The present study has some limitations. First, the study had a retrospective nature. Also, it was conducted at a single tertiary academic center and included only one-center experience. Additionally, surgeries were performed by several surgeons with different experience which may influence complication rates. Lastly, the present study focused on only intraoperative injuries and short-term results and did not investigate long-term outcomes of urological complications occurring during gynecological operations.

Conclusion

Urological complications associated with gynecological surgery are rare and the bladder is the most common injured organ. Additionally, visualization of injuries is critical during operation and complications can be managed with variable techniques intraoperatively. The results of the present study must be supported by further prospective large-scale studies with longer follow-up durations.

Authorship Contributions

Concept: B.Y. Design: B.Y., F.Ö. Data Collection or Processing: H.A., M.E., C.D. Analysis or Interpretation: F.Ö., Ö.S. Literature Search: B.Y., P.Y.B. Writing: B.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. Gilmour DT, Dwyer PL, Carey MP. Lower urinary tract injury during gynecologic surgery and its detection by intraoperative cystoscopy. *Obstet Gynecol* 1999;94(5 pt 2):883-9.
2. Ozdemir E, Ozturk U, Celen S, et al. Urinary complications of gynecologic surgery: iatrogenic urinary tract system injuries in obstetrics and gynecology operations. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011;38:217-20.
3. Likic IS, Kadija S, Ladjovic NG, et al. Analysis of urologic complications after radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:644.e1-3.
4. Lee JS, Choe JH, Lee HS, Seo JT. Urologic complications following obstetric and gynecologic surgery. *Korean J Urol* 2012;53:795-9.

5. Pal DK, Wats V, Ghosh B. Urologic complications following obstetrics and gynecological surgery: Our experience in a tertiary care hospital. *Urol Ann* 2016;8:26-30.
6. Slack A, Child T, Lindsey I, et al. Urological and colorectal complications following surgery for rectovaginal endometriosis. *BJOG* 2007;114:1278-82.
7. Ostrzenski A, Radolinski B, Ostrzenska KM. A review of laparoscopic ureteral injury in pelvic surgery. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:794-9.
8. Selzman AA, Spirnak JP. Iatrogenic ureteral injuries: a 20-year experience in treating 165 injuries. *J Urol* 1996;155:878-81.
9. Delacroix SE, Winters JC. Urinary tract injuries recognition and management. *Clin Colon Rectal Surg* 2010;23:104-12.
10. Taweel WA, Rabah DM. Trans obturator tape for female stress incontinence: follow-up after 24 months. *Can Urol Assoc J* 2010;4:33-6.
11. Abdel-Fattah M, Ramsay I, Pringle S. Lower urinary tract injuries after trans obturator tape insertion by different routes: a large retrospective study. *BJOG* 2006;113:1377-81.



Does Microvascular Function Play a Role in the Etiology of Bell's Palsy?

Bell's Palsi Gelişimi ve Prognozunda Mikrovasküler Fonksiyonun Rolü Var mıdır?

Arzu Karaman Koç, Hasan Emre Koçak, Bilgen Çakıl Erdoğan*, Hüseyin Avni Ulusoy, Mehmet Yiğitbay, Harun Acıpayam, Kamil Hakan Kaya

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Clinic of Otorhinolaryngology, İstanbul, Turkey

*Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Clinic of Dermatology, İstanbul, Turkey

Abstract

Aim: The aim of our study was to investigate whether systemic microvascular function affects the development and prognosis of Bell's palsy (BP) or not.

Methods: Sixty patients, who were admitted to our hospital between June 2017 and May 2018 and diagnosed with BP, were included as the BP group, and 60 healthy volunteers who came to the hospital for health screening, were included as the control group in our study. The BP group was examined 3 months after the treatment and were divided into two groups according to the House-Brackmann Grading system. Capillary density (CD) and post-occlusive reactive hyperemia (PORH) values were measured by performing videocapillaroscopic examination through the nail fold for microvascular function, and statistical analysis was carried out among the groups.

Results: The video-capillary results revealed that there was no significant difference in CD and PORH values ($p>0.05$). In the complete recovery and incomplete recovery group, the CD and PORH values were not significantly different ($p>0.05$).

Conclusion: To the best of our knowledge, our study is the first study conducted in the literature. Even though the role of specific mechanisms in BP has not been fully understood, there was no significant difference between the BP patients and the healthy subjects and between the recovery and incomplete recovery groups with the capillaroscopic examination. It has been thought that the CD and PORH values were normal in the BP patients and that a microvascular mechanism was not a possible factor for the development and prognosis.

Keywords: Bell's palsy, capillaroscopy, microvascular function, etiology

Öz

Amaç: Çalışmamızın amacı sistemik mikrovasküler fonksiyonun Bell's palsi (BP) gelişimini ve prognozunu etkileyip etkilemediğini araştırmaktır.

Yöntemler: Çalışmaya Haziran 2017 ve Mayıs 2018 tarihleri arasında hastanemize başvuran BP tanısı almış 60 hasta BP grubu olarak ve sağlık taraması için hastaneye gelen 60 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak dahil edildi. BP grubu tedaviden 3 ay sonra muayene edilerek House-Brackmann derecelendirme sistemine göre iki gruba ayrıldı. Mikrovasküler fonksiyon için tırnak yatağından video-kapilleroskopik inceleme yapılarak kapiller dansite (CD) ve post-okluzif reaktif hiperemi (PORH) değerleri ölçüldü ve gruplar arasında istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular: Video-kapilleroskopik sonuçlarda CD ve PORH değeri anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. Tam iyileşme ve tam iyileşme olmayan gruplarında ortalama CD ve PORH değeri anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir.

Sonuç: Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla literatürde yapılan ilk çalışmadır. BP'de spesifik mekanizmaların rolü tam anlaşılmasına rağmen kapilleroskopik inceleme ile BP hastaları ile sağlıklı kişiler arasında ve iyileşen, iyileşmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. BP hastalarında CD ve PORH değerlerinin normal olduğunu ve mikrovasküler bir mekanizmanın gelişim ve prognoz üzerine muhtemel bir faktör olmadığı düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Bell palsi, kapilleroskopi, mikrovasküler fonksiyon, etioloji

Introduction

Bell's paralysis (BP—idiopathic peripheral facial paralysis) is an acute, idiopathic peripheral nerve impairment involving the facial nerve, showing muscle weakness on the same side of the face. It has got its name from Sir Charles Bell who first described the anatomy of the facial nerve in 1821 (1). Although the annual incidence of BP is 20-30 per 100,000 persons, it is higher in patients over 65 years old (59 out of 100,000). Men and women are equally affected by the disease but it is a little bit more common among pregnant women (2).

Despite the abundance of research on the pathophysiology of BP, the exact etiology is still uncertain. From these, the reactivation of latent herpes simplex virus type I and herpes zoster virus is the most commonly accepted cause (3). However, viral infection, ischemic neuropathy, genetic predisposition, autoimmune reactions, and microvascular failure of the vasa nervorum are still the main hypotheses for the causes of BP (4). None of these factors has been proven to be the exact etiologic factor (3,4). There are studies demonstrating the association between BP and vascular injury-related disorders. BP is susceptible to ischemic injury due to lower microvascular vascularization and anastomosis of the labyrinthine segment in the intratemporal part of the facial nerve (5). Moreover, the location of the mental foramen that is the segmental entry of the labyrinthine, along with the facial nerve in the narrowest part of the bone canal and low vascularity have a negative effect on the resolution of inflammation and nerve edema caused by BP. Microvascular injury is an important etiology in the textbooks since this segment does not have collateral vessels (6). However, despite the anatomical evidence, the vascular etiology of BP has still not been clarified explicitly.

Evaluation of systemic microvascular density and reactivity is essential for cardiovascular disease pathophysiology and cardiovascular risk classification (7). Furthermore, cutaneous microcirculation is an accessible and acceptable vascular bed for evaluating systemic microcirculation reactivity (8). Moreover, it has been shown that the cutaneous microvascular reactivity was associated with the function of vascular beds in different regions (9). Capillary density (CD) and reactivity, which is a predictive indicator for vascular diseases, can be measured non-invasively using the videocapillaroscopy method (10).

Although the role of microvascular dysfunction in BP has not yet been proven, this measurement can give us information about the vascular risk and pathophysiology in BP. Therefore, we aimed to investigate the clinical significance of microvascular function that can be determined by nail fold capillaroscopy in the development and prognosis of BP.

Methods

Ethics Committee

Our study was conducted as a prospective case-control study after receiving the approval from the Local Ethics Committee of Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital (ethics committee no: 2017-08).

Participants

Sixty patients, who were admitted to our hospital between June 2017 and May 2018 and diagnosed with BP, were included as the BP group, and 60 healthy volunteers who came to the hospital for health screening, were included as the control group in our study. The BP diagnosis was made in patients with acute-onset, idiopathic, unilateral facial weakness of the seventh cranial nerve. Physical examination, systolic and diastolic blood pressure measurement, microscopic otologic examination, and hematological and biochemical analysis were performed in all patients. Nail fold videocapillaroscopic examinations were performed by a dermatologist. The dermatology physician did not know in which group the patients were included.

Inclusion Criteria

In the BP group, patients, who did not previously receive steroid treatment and were admitted within 7 days from the onset of their complaints and evaluated as idiopathic BP, were included in the study. Patients with no known chronic disease, no evidence of active infection within the last 1 month, no medication use within the last 1 month and no otologic or cardiovascular disease and no surgery history and, who came to the outpatient clinic for health screening, were included in the control group.

Exclusion Criteria

Smokers, patients with comorbid diseases such as chronic cardiovascular, microvascular disease, chronic primary hypertension, Diabetes Mellitus type 1, 2, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, obesity, and metabolic syndrome, patients who have an intracranial mass proven by magnetic resonance imaging, pregnant women and patients with infective, metabolic, central and peripheral nervous system diseases were not included in the study.

Nail Fold Capillaroscopic Evaluation

The microcirculation test was carried out after 20 min rest in the supine position in a quiet environment and at a stable temperature ($23\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 1$). The imaging was performed on the nail fold at the dorsum of the fourth finger of the non-dominant hand while the patient was in a sitting position. The patient's arm was kept at the heart level and a vacuum pad was placed under the arm to prevent mobilization.

The capillaroscopic examination was performed by a dermatologist using a videocapillaryoscopy system with a magnification of 500x (Dino-lite digital microscope AM4113-N5UT, Dino-Lite Europe, Netherlands). The CD was calculated by counting the number of capillaries in a 1 mm² area three times and by taking their arithmetic means. To calculate post-occlusive reactive hyperemia (PORH), a cuff of blood pressure device was applied on the patient's arm from which the measurement was taken, and the blood flow was interrupted for 3 minutes by providing a 50 mmHg higher pressure than the systolic pressure. The PORH measurement was calculated by re-measuring the number of capillaries after 60 seconds (11).

Evaluation of Facial Paralysis

The House-Brackmann (HB) Facial Nerve Grading system was used in the evaluation of facial paralysis (12). The BP group was examined 3 months after the treatment and was divided into two groups according to HB score: those with grade 2 and above as the incomplete recovery group and those with grade 1-2 as the complete recovery group.

Treatment Protocol

All patients received systemic (oral) methylprednisolone (Prednol-L16mg tb[®] and 4mg tb[®], Mustafa Nevzat, İstanbul, Turkey) at the full dose of 1 mg/kg for 3 days, the next days at 8 mg declining doses for 14 days, and 500 mg systemic (oral) valacyclovir (Valtrex-500mg tb[®], Glaxo Smith Kline, UK) three times daily for 7 days.

Statistical Analysis

Mean, standard deviation, lowest and highest median, frequency and ratio values were used in the descriptive statistics of the data. The Kolmogorov-Smirnov test was used to measure the distribution of the variables. The Mann-Whitney U test was used in the analysis of the quantitative data. The Wilcoxon test was used in the analysis of repeated measurements. The chi-square test was used in the analysis of the qualitative data. SPSS Statistics V22.0 software was used in the analyses.

Results

The mean age was 31.7±8.4 years in the BP group and 32.5±8.0 years in the control group. There were 24 females, 36 males in the BP group and 30 males and 30 females in the control group. The patients' age and gender distribution in the BP and control groups were not significantly different ($p>0.05$). The BP group was examined 3 months after the treatment; according to the HB grading system, there were 13 patients with grade 2 and above in the incomplete recovery group and 47 patients with grade 1-2 in the complete recovery group.

Based on the videocapillaroscopic results, the mean CD value was 95.5±7.5 in the BP group and 96.4±7.2 in the control group. The mean PORH value was 95.8±7.5 in the BP group and 96.8±6.7 in the control group. The CD and PORH values were not significantly different between the groups ($p>0.05$) (Table 1).

The mean CD value in the complete recovery and incomplete recovery groups was 95.8±8 and 94.6±5.6, respectively. The mean PORH value in the complete recovery and incomplete recovery groups was 96.7±7.8 and 92.7±5.3, respectively. The mean CD and PORH values were not significantly different between the groups ($p>0.05$) (Table 2).

Discussion

In the case-control study we presented, there is new evidence regarding the role of systemic microvascular function in the prognosis of BP and as far as we know, this is the first study in the literature. The basic findings of the study can be summarized as follows; the capillary density and reactivity showing the microvascular function were observed to be at the same level in the normal population and BP patients. Moreover, the microvascular function was observed to be at the same level between the complete and incomplete recovery groups after the treatment. In line with this data, microvascular dysfunction does not provide evidence as a possible factor in the development and prognosis of BP.

Microcirculation blood flow has an important role in terms of oxygen and nutrition supply to the healthy tissues and organs (13). Capillaroscopy is the best method to monitor microcirculatory changes in healthy subjects and patients (10). Capillary rarefaction (a reduction in the density of capillaries) seems to correlate with end-organ damage as well as supports the correlation between hypertensive myocardial disease and low myocardial capillary density (14). In addition to that, the correlation has been demonstrated between the left ventricular hypertrophy and skin microcirculation independent of blood pressure levels (15). In fact, a reduction in the capillary density at the capillary bed level provokes tissue perfusion damage and causes end-organ damage. It leads to complications in organs such as the eye (retinopathy), brain (lacunar stroke), kidney (microalbuminuria), and heart (heart failure) (16,17). Moreover, the finding of microcirculation dysfunction in patients without cardiovascular disease has been attributed to a poor prognosis (18). In our study, we also found the capillary density and reactivity that show the systemic microvascular function in BP, a vascular hypothesis in the etiology, to be statistically insignificant both in the normal population and in the complete and incomplete recovery groups.

Although the virus has never been isolated from the serum of patients with Bell's palsy, the viral hypothesis has been commonly accepted. (19,20) Thus, the evidence for a viral hypothesis is indirect and is based on clinical observations and changes in viral antibody titers (21). Moreover, although the underlying cause may be viral, the cause of the paralysis itself is controversial; it may be viral neuropathy secondary to viral infection alone or ischemic neuropathy (22). The intratemporal part of the facial nerve is preserved within a bony canal, called the fallopian canal. This section is divided into five segments: meatal segment, labyrinthine segment, geniculate ganglion, tympanic segment and mastoid segment. The lengths of these segments are 13-15 mm, 3-4 mm, 8-11 mm and 10-14 mm, respectively. The narrowest and shortest part of this region is the labyrinthine segment (23). The blood supply of the facial nerve is from different sources. The intratemporal part of the nerve is fed by both the carotid system and the vertebro-basilar system. The meatal segment is fed by the labyrinthine branch of the anterior inferior cerebellar artery, the geniculate ganglion is fed by the petrosal branch of the middle meningeal artery, and the tympanic and mastoid segments are fed by the stylomastoid branch of the posterior auricular artery (24). Among these vessels, there is a broad anastomotic network that surrounds the nerve. However, this anastomosis is weak in the labyrinthine segment. This structure suggests that ischemic attacks in this region may be excessive (25). Therefore, impaired perfusion in the blood flow of the labyrinthine segment may be an important cause for BP. Although it is argued that BP may be associated with

dysfunction in small labyrinthine capillaries, the results of our study do not support this hypothesis.

The fallopian (facial) canal provides a protective pathway for the facial nerve in the temporal bone but also plays an important role in the pathophysiology of the injury (26). Narrow meatal foramen (5) and labyrinthine segment (27) are the regions where facial nerve edema leads to progressive compression, vascular reduction and axonal injury due to inflammatory or traumatic causes. This narrow segment is made even more vulnerable since it is a reservoir area between the terminal arterioles of the vertebrobasilar and external carotid artery systems. While the vertebrobasilar source feeds through the labyrinthine branches of the anterior inferior cerebellar artery, the source of the external carotid artery is composed of the petrosal branch of the middle meningeal artery and the stylomastoid artery branching from the posterior auricular artery (28). The labyrinthine segment is made even more vulnerable by the lack of epineurium and associated vascular plexus which serves as a barrier to injury and provides a rich collateral blood supply. Anatomically, it is suggested that the blood supply to the labyrinthine segment is weak, so this part is very sensitive to ischemic attacks and that ischemic edema develops here (6). Impaired capillary density and reactivity may show microcirculatory damage since the capillary vessels at the labyrinthine segment are terminal-type vascular structure. Thus, the capillary density and reactivity may provide information about the development and prognosis of the disease.

In current studies, the CD value is the number of spontaneously perfused capillaries and has been found to be 16% lower in early-onset coronary artery diseases

Table 1. The statistical analysis of the demographic information and the CD, PORH values of the patients in the BP and control groups

		BP group			Control group			p
		Mean ± SD, (n%)		Median	Mean ± SD, (n%)		Median	
Age		31.7±8.4		31.0	32.5±8.0		34.0	0.373 ^m
Gender	Female	24	40.0%	-	30	50.0%	-	0.274 ^{x²}
	Male	36	60.0%	-	30	50.0%	-	
CD (Capillary/mm²)		95.5±7.5		96.0	96.4±7.2		98.3	0.437 ^m
PORH (Capillary/mm²)		95.8±7.5		96.3	96.8±6.7		98.0	0.354 ^m

BP: Bell's palsy, CD: Capillary density, PORH: Post-occlusive reactive hyperemia, SD: Standard deviation

^mMann-Whitney test/^{x²} chi-square test

Table 2. The statistical analysis of the CD, PORH values in the complete recovery and incomplete recovery groups

		Complete recovery		Incomplete recovery		p
		Mean ± SD	Median	Mean ± SD	Median	
CD (Capillary/mm²)		95.8±8.0	95.5	94.6±5.6	96.5	0.781 ^m
PORH (Capillary/mm²)		96.7±7.8	96.5	92.7±5.3	96.0	0.118 ^m

CD: Capillary density, PORH: Post-occlusive reactive hyperemia, SD: Standard deviation

^mMann-Whitney test

compared with the normal population (29). However, in our study, the CD value did not show a significant reduction in the BP patients compared with the normal population. PORH, an indication of capillary recruitment, is associated with vascular endothelial function and has also been found to be 26% lower in early-onset coronary artery diseases. The PORH value is probably indicative of the release of endothelial vasoconstricting and vasodilating mediators and is a typical characteristic of this microvascular endothelial dysfunction (30). In our study, the CD and PORH values were not significantly different between the groups that responded and did not respond to the treatment and did not provide any evidence for prognosis as an important marker.

Study Limitations

There were a few limitations in our study. The first of these was the subjective assessment of videocapillaryoscopy and the increased likelihood of biased evaluation of the study because of a visible aesthetic facial defect in patients with BP. However, the likelihood of biased evaluation of the study was reduced by the fact that the dermatologist made evaluations without knowing the diagnoses of the patients and did not know the HB grade of facial paralysis after 3 months. A second reason is that the study was conducted only in the Turkish race. It is known that cardiovascular risk factors change in different ethnic and national groups. Despite these limitations, we revealed that the CD and PORH values were the same between the groups that responded and did not respond to the treatment in the BP patients compared with the normal population.

Conclusion

Even though the role of specific mechanisms in BP has not been fully understood, there was no significant difference between the BP patients and the healthy subjects and between the recovery and incomplete recovery groups with the capillaroscopic examination. It has been thought that the capillary density and reactivity values were normal in the BP patients and that a microvascular mechanism was not a possible factor for the development and prognosis.

Authorship Contributions

Concept: H.E.K., A.K.K. Design: H.E.K., A.K.K. Data Collection or Processing: A.K.K., H.A.U., H.A., M.Y. Analysis or Interpretation: H.A.U., B.Ç.E. Literature Search: K.H.K. Writing: H.E.K., A.K.K.

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

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

References

1. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002;122:4-30.
2. Kefalidis G, Riga M, Argyropoulou P, et al. Is the width of the labyrinthine portion of the fallopian tube implicated in the pathophysiology of Bell's palsy: a prospective clinical study using computed tomography. *Laryngoscope* 2010;120:1203-7.
3. Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Doi T, Hato N, Yanagihara N. Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. *Ann Intern Med* 1996;124:27-30.
4. Bibas T, Jiang D, Gleeson J. Disorders of the facial nerve. In: Gleeson M, ed. *Scott-Brown's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. 7th ed. London, England: Edward Arnold Ltd, 2008:3883-6.
5. Proctor B, Nager GT. The facial canal: Normal anatomy, variations and anomalies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982;97:33-61.
6. Francis HW. *Anatomy of the temporal bone, external ear, and middle ear*. Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery 6th Edition, Saunders, 2015, 1977-86.
7. Rizzoni D, Aalkjaer C, De Ciuceis C, et al. How to assess microvascular structure in humans. *High Blood Press Cardiovasc* 2011;18:169-77.
8. Roustit, M, Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34:373-84.
9. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol* 2018;105:370-2.
10. Shore AC. Capillaroscopy and the measurement of capillary pressure. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:501-13.
11. Tibirica E, Souza EG, De Lorenzo A, Oliveira GM. Reduced systemic microvascular density and reactivity in individuals with early onset coronary artery disease. *Microvasc Res* 2015;97:105-8.
12. House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985;93:146-7.
13. Jeong JH, Sugii Y, Minamiyama M, Okamoto K. Measurement of RBC deformation and velocity in capillaries in vivo. *Microvasc Res* 2006;71:212-7.
14. Strauer BE. Significance of coronary circulation in hypertensive heart disease for development and prevention of heart failure. *Am J Cardiol* 1990;65:34-41.
15. Strain WD, Chaturvedi N, Hughes A, et al. Associations between cardiac target organ damage and microvascular dysfunction: the role of blood pressure. *J Hypertens* 2010;28:952-8.
16. De Boer MP, Meijer RI, Wijnstok NJ, et al. Microvascular Dysfunction: A Potential Mechanism in the Pathogenesis

- of Obesity-associated Insulin Resistance and Hypertension. *Microcirculation* 2012;19:5-18.
17. Levy BI, Schiffrin EL, Mourad JJ, et al. Impaired tissue perfusion: a pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus. *Circulation* 2008;118:968-76.
 18. Anderson TJ, Charbonneau F, Title LM, et al. Microvascular function predicts cardiovascular events in primary prevention: long-term results from the Firefighters and Their Endothelium (FATE) study. *Circulation* 2011;123:163-9.
 19. Adour KK, Byl FM, Hilsinger Jr RL, Kahn ZM, Sheldon MI. The true nature of Bell's palsy: analysis of 1000 consecutive patients. *Laryngoscope* 1978;88:787-801.
 20. Adour KK, Bell DN, Hilsinger RL. Herpes simplex virus in idiopathic facial paralysis (Bell's palsy). *JAMA* 1975;233:527-30
 21. Palva T, Hording L, Ylikoski J, Collan Y. Viral culture and electron microscopy of ganglion cells in Meniere's disease and Bell's palsy. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1978;86:269-75.
 22. Fisch U, Felix H. On the pathogenesis of Bell's palsy. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1983;95:532-8.
 23. Curtin HD, Gupta R, Bergeron RT. Embryology, anatomy and imaging of the temporal bone. *Head and Neck Imaging*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2011:1058-96.
 24. Myckatyn TM, Mackinnon SE. A review of facial nerve anatomy. *Semin Plast Surg* 2004;18:5-12.
 25. Mattox DE. *Clinical Disorders of the Facial Nerve*. Cummings Otolaryngology, 1998;170:2617-28.
 26. Francis H. Facial nerve emergencies. In Eisele D, and McQuone S (eds): *Emergencies of the head and neck*. St. Louis: Mosby, 2000. 337-66
 27. Esslen E. *The Acute Facial Palsies*. Berlin: Springer-Verlag, 1977.
 28. Jackson CG. *Facial Nerve Paralysis: Diagnosis and treatment of lower motor neuron facial nerve lesions and facial paralysis*: American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, Inc., 1986.
 29. Ijzerman RG, De Jongh RT, Beijik MAM, et al. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin. *Eur J Clin Invest* 2003;33:536-42.
 30. Serné, EH, Gans RO, ter Maaten JC, Tangelder GJ, Donker AJ, Stehouwer CD. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. *Hypertension* 2001;38:238-42.



Comparison of the Effects of Concha Radiofrequency Ablation Between Patients with and Without Allergic Rhinitis

Alt Konkaya Radyofrekans Uygulamasının Allerjik Rinit Olan ve Olmayan Hastalarda Etkinliğinin Karşılaştırılması

İmran Aydoğdu, Ali Alper Bayram

Bahçelievler State Hospital, Clinic of Otorhinolaryngology, İstanbul, Turkey

Abstract

Aim: To evaluate the effectiveness of radiofrequency (RF) ablation of the inferior turbinates in patients with and without allergic rhinitis.

Methods: A prospective study including 47 patients who underwent radiofrequency ablation. The patients were divided into two groups according to allergic rhinitis status. The sinonasal outcome test-22 (SNOT-22), peak nasal flowmetry and the "Connecticut Chemosensory Clinical Research Center" test were administered in all patients before and after surgery.

Results: Thirty-four patients with allergic rhinitis and 13 without were assessed. Both groups showed a significant improvement in SNOT-22 scores, peak flowmeter results, and olfactory function after the procedure ($p<0.05$). There was no significant difference between the groups for peak flowmeter results and olfactory function ($p>0.05$).

Conclusion: RF ablation has positive effects on nasal airflow, quality of life and olfaction in patients with and without allergic rhinitis. However, it would be useful to note that patient satisfaction would be less in patients with allergic rhinitis.

Keywords: Radiofrequency ablation, allergic rhinitis, smell test, questionnaire, SNOT-22

Öz

Amaç: Çalışmada alt konkaya radyofrekans (RF) uygulamasının allerjik riniti olan ve olmayan hastalarda etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışma alt konkaya RF ablasyon tedavisi uygulanan 47 hasta ile gerçekleştirildi. Hastalar allerjik rinit durumuna göre iki gruba ayrıldı. Hastaların tamamına işlem öncesi ve sonrası sinonasal outcome test-22 (SNOT-22) anketi, "Connecticut Kemosensör Klinik Araştırma Merkezi" koku testi ve nazal akım ölçme yöntemi uygulandı.

Bulgular: Allerjik riniti olan 34 hasta ve olmayan 13 hasta değerlendirildi. Her iki grupta işlem sonrasında SNOT-22 skorlarında, nazal akış ölçer sonuçlarında ve koku alma fonksiyonlarında anlamlı iyileşme görüldü ($p<0,05$). Gruplar arasında nazal flowmetre sonuçları ve koku alma fonksiyonu açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Sonuç: RF ablasyonunun allerjik riniti olan ve olmayan hastalarda nazal hava akımı, yaşam kalitesi ve koku alma üzerine olumlu etkileri vardır. Bununla birlikte, allerjik rinitli hastalarda hasta memnuniyetinin daha az olacağını not etmek faydalı olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Radyofrekans, allerjik rinit, koku testi, anket, SNOT-22

Introduction

Chronic nasal obstruction is among the most common complaints encountered in otorhinolaryngology. Nasal obstruction has a variety of causes, including septum deviation, nasal polyps, nasal tumors, concha bullosa, and inferior turbinate hypertrophy. The most common of these

is inferior turbinate hypertrophy (1). The main causes of inferior turbinate hypertrophy are allergic rhinitis, vasomotor rhinitis, and septum deviation (compensatory hypertrophy).

Allergic rhinitis is an inflammatory disorder of the nasal mucosa, mediated by IgE (2). Although it is not a severe

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: İmran Aydoğdu, Bahçelievler State Hospital, Clinic of Otolaryngology, İstanbul, Turkey

E-mail: imran_aydogdu@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-7125-4978

Received/Geliş Tarihi: 26 November 2019 **Accepted/Kabul Tarihi:** 13 December 2019

©Copyright 2020 by The Medical Bulletin of İstanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2020 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

disease, it negatively affects the patient's quality of life (3), causing symptoms such as nasal obstruction, pruritus, rhinorrhea, and sneezing. The diagnosis is based mainly on the clinical findings. However, skin prick tests or allergen-specific IgE tests may be helpful.

Regardless of the cause, the congestion due to inferior turbinate hypertrophy often resolves with medical treatment (4). Patients with nasal obstruction, who do not benefit from medical treatment, may respond to surgical treatment (5). One such treatment is radiofrequency (RF) ablation. RF ablation of the inferior turbinate is frequently used because of its successful results and low complication rates (6). Many studies have evaluated the improvement in nasal obstruction after RF ablation of the inferior turbinates. However, few studies have evaluated its effects on sense of smell, nasal airflow, and nasal symptomatology. Therefore, this study evaluated and compared the effectiveness of RF ablation of the inferior turbinates in patients with and without allergic rhinitis.

Methods

The study enrolled 47 patients, who underwent RF ablation for nasal obstruction and isolated inferior turbinate hypertrophy, and was approved by the ethics committee of İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital (approval no: 2017/384). All participants provided informed consent. All patients had inferior turbinate hypertrophy and nasal obstruction that had not responded to at least 2 months of topical nasal corticosteroids and systemic antihistamine treatment. Patients were excluded if they had previously undergone septoplasty, sinus surgery, or turbinate surgery, had recurrent rhinosinusitis, radiotherapy, concha bullosa, or choanal atresia, or were using oral steroids. None of the patients were smokers. All patients underwent a complete head and neck examination. Endoscopy was performed with 70° and 0° rigid endoscopes (TELECAM DX II; Karl Storz, Tuttlingen, Germany) and no additional nasal pathology was found in any patient. A detailed history that included age, gender, nasal obstruction, snoring, olfactory function, rhinorrhea, sneezing, and nasal itching was obtained from all patients. The patients were divided into two groups according to their clinical complaints. All patients in the group with allergic rhinitis (group 1) had a history allergic complaints, such as nasal itching, rhinorrhea and sneezing, and a positive skin prick test or a positive screening for immunoglobulin E (IgE). Patients in the non-allergic group (group 2) had no history of allergies, had negative skin prick test and a negative screening for IgE. Clinical diagnosis of allergic rhinitis was based on standard criteria (7).

The sinonasal outcome test-22 (SNOT-22), peak nasal flowmetry, and "Connecticut Chemosensory Clinical Research Center" (CCCRC) test were administered in all patients before and 8 weeks after surgery.

Surgical Technique

All the patients underwent RF ablation of the inferior turbinates performed by the same operator under local anesthesia with topical lidocaine (10 mg/dose) and 3-4 mL of 2% prilocaine hydrochloride injection before RF application. The Gyrus ENT G-1 TCRF™ generator was applied to the hypertrophic lower cone at 500 °C at an average energy of 1.5 Joules, at 75 °C for RF application. When the inferior turbinate was very hypertrophic, RF was applied to the inferior concha at two different points. A paracetamol tablet was given when needed for postoperative pain. All patients were allowed to return to work or home on the same day. The patients were instructed to wash their nasal passages with isotonic saline solution postoperatively. The use of drugs that could affect the results, such as corticosteroids and antihistamines, was restricted.

Obstruction and Smelling Function Assessment

The SNOT-22, validated by Hopkins et al. (8), was used to evaluate sinonasal symptoms. Data were collected using a self-administered questionnaire. The SNOT-22 consists of 22 questions, with each question rated from 0 to 5; low scores indicate better results. At the end of week 8, the results of the SNOT-22 were compared between patients with and without allergic rhinitis.

Peak nasal inspiratory flowmeter measurements were made using a nasal inspiratory flowmeter (Clement Clark International; Harlow, Essex, UK). After strong inspiration, the value obtained was expressed in L/min. The patients in a sitting position, after full exhalation, were asked to inspire strongly from the anesthesia mask placed over their mouth and nose. Of three consecutive measurements with a maximum difference of 10%, the highest measurement was recorded as the final value.

The CCCRC test was performed using a commercially available test kit in an odor-free room under standardized conditions. The CCCRC test is composed of two sections: 1) identification of an odor and 2) detection of the threshold. All steps were carried out for each nasal passage, while the other nasal airway was obstructed. Detection of the threshold was measured with a series of bottles containing nine concentrations of n-butyl alcohol. The maximum concentration of n-butyl alcohol was 4% (bottle 0). Each subsequent bottle contained a three-fold dilution of n-butyl alcohol with deionized water. Each concentration was presented along with a water control in a double-blind, forced-choice paradigm. The threshold was defined

as the dilution at which the butanol bottle was correctly identified in four consecutive trials. Seven olfactory stimuli (baby powder, chocolate, cinnamon, coffee, mothballs, peanut butter, and soap) and three stimuli [ammonia, Vicks Vaporub (Eczacibasi Drug Co., İstanbul, Turkey), and wintergreen] were used to analyze the sensory function of the trigeminal nerve. Olfactory tests were conducted individually and were scored out of 7 (0: worst olfaction; 7: best olfaction) (9).

Statistical Analysis

The pre- and postoperative parameters were compared using SPSS software (ver. 17.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The mean values and standard deviation were calculated. The paired samples t-test was used to compare two dependent groups. The independent samples t-test was used to compare independent groups. The results were evaluated using the 95% confidence interval and the level of significance was accepted as $p < 0.05$.

Results

The study included 47 patients, who complained of nasal obstruction, seen in the Bahçelievler State Hospital Ear, Nose and Throat Clinic: 34 (72.3%) patients with allergic rhinitis (group 1) and 13 patients (27.6%) with non-

allergic rhinitis (group 2). Of the patients, 25 (53.2%) were male and 22 (46.8%) were female. The average patient age was 27.5 years (range: 19-43 years). No statistically significant difference was found between the groups in terms of age and gender.

The SNOT-22 was applied preoperatively and 8-week postoperatively in both groups. In the preoperative and postoperative assessments, the postoperative values were significantly different from the preoperative values in both groups. However, when the two groups were compared, the improvement in the group without allergic rhinitis was significantly higher than in the group with allergic rhinitis (Table 1).

When assessing the nasal airflow of patients preoperatively and postoperatively, a significant increase was seen in nasal airflow in both groups. However, when the two groups were compared, no difference was observed between them (Table 2).

In comparisons of smell function preoperatively and postoperatively, the smell function improved after surgery in both groups. However, when the two groups were compared, no difference was observed between them (Table 3).

Table 1. Evaluation of SNOT-22 questionnaire in patients who underwent radiofrequency ablation

SNOT-22	Pretreatment Mean \pm SD	Posttreatment Mean \pm SD	First-last change \uparrow p
Inferior turbinate hipertrohy with allergic rhinitis	47.87 \pm 10.51	39.67 \pm 9.44	0.009
Inferior turbinate hipertrohy without allergic rhinitis	46.12 \pm 9.47	30.42 \pm 8.98	0.004
*p	0.495	0.034	-

SNOT-22: Sino-nasal outcome test-22, SD: Standard deviation
*Independent t-test, \uparrow Paired samples test, \uparrow p<0.05

Table 2. Comparison of the peak nasal inspiratory flowmeter results of the radiofrequency ablation

PNIF	Pretreatment Mean \pm SD	Posttreatment Mean \pm SD	First-last change \uparrow p
Inferior turbinate hipertrohy with allergic rhinitis	79.33 \pm 24.32	99.56 \pm 27.08	0.012
Inferior turbinate hipertrohy without allergic rhinitis	78.01 \pm 23.90	110.56 \pm 32.84	0.009
*p	0.421	0.211	-

PNIF: Peak nasal inspiratory flowmeter, SD: Standard deviation
*Independent t-test, \uparrow Paired samples test, \uparrow p<0.05

Table 3. The olfactory test results of patients who underwent radiofrequency ablation

Olfactory Test	Pretreatment Mean \pm SD	Posttreatment Mean \pm SD	First-last change \uparrow p
Inferior turbinate hipertrohy with allergic rhinitis	3.11 \pm 0.43	5.01 \pm 0.76	0.002
Inferior turbinate hipertrohy without allergic rhinitis	4.05 \pm 0.60	7.10 \pm 0.62	0.001
*p	0.376	0.465	-

SD: Standard deviation
*Independent t-test, \uparrow Paired samples test, \uparrow p<0.05

Discussion

The prevalence of allergic rhinitis in the community ranges from 9 to 42% (10). However, this rate is expected to be higher in patients complaining of nasal obstruction. Of the 47 patients who participated in our study, 34 (72.3%) had allergic rhinitis, while 13 (27.3%) did not. Allergic rhinitis is a syndrome characterized by symptoms such as nasal obstruction, rhinorrhea, nasal itching, and sneezing. These symptoms result from chronic nasal mucosal inflammation of allergic origin. The symptom that most affects the quality of life in this patient group is nasal obstruction.

Patients complaining of nasal obstruction constitute a significant proportion of all patients with isolated inferior turbinate hypertrophy. Several medical and surgical procedures have been described for correcting inferior turbinate hypertrophy. The ideal approach to inferior turbinate hypertrophy that does not respond to medical treatment is a surgical procedure that removes sufficient tissue volume (11). Numerous surgical procedures have been described for inferior turbinate hypertrophy, including cryosurgery, electrocautery, total or partial excision, and turbinoplasty. Despite satisfactory results, especially with total or partial excision, these interventions are often complicated by hemorrhage and crusting (12,13). Reducing the inferior turbinate volume with RF ablation has become increasingly common and is often preferred because it does not require general anesthesia, can be performed in an outpatient clinic, swiftly clears the symptoms of nasal obstruction, and is repeatable. The only pathology in the nasal cavity in the patients included in our study was inferior turbinate hypertrophy. No patient had septum deviation. We compared patients in terms of their smell function, nasal airflow, and nasal symptomatology preoperatively and postoperatively. All parameters showed improvement in both groups. However, when the two groups were compared in terms of their nasal symptomatology, the improvement in the group without allergic rhinitis was significantly higher than in the group with allergic rhinitis. The surgeon should proceed with caution when managing patients with allergic rhinitis and turbinate hypertrophy. These patients are more likely to be less satisfied after RF ablation compared to patients without allergy.

In the RF treatment of inferior turbinate hypertrophy, early success rates of 86-100% have been reported (14). In 38 patients followed for 20 months, Seeger et al. (15) reported that 69% had a very good improvement and 29% had partial improvement. In a series of patients with inferior concha hypertrophy, Rhee et al. (16) achieved a 100% success rate with two or three RF applications. Many

similar studies emphasize that the success of the process increases with the number of applications. The benefits of the procedure were not limited to nasal obstruction; allergic rhinitis symptoms other than nasal obstruction also improved. At the end of the 8 weeks, 70.5% of the patients complaining of rhinorrhea, nasal itching, and sneezing had partial or complete improvement. None of the preoperative symptoms differed statistically between the patients with and without allergic rhinitis.

The vast majority of reports on RF surgery for inferior turbinate hypertrophy focused on the safety and efficacy of the method. Some of these studies reported minimal complications. In a literature review, Kezirian et al. (17) found minor complications in only nine of 213 patients with inferior turbinate hypertrophy who underwent RF ablation, with a major complication rate of 0%. Harsten (18) reported minor procedural complications in 15% of patients who underwent RF and turbinectomy. The most common complication in these patients was crusting, although one patient complained of a decreased sense of smell. Studies done in many centers emphasize that RF treatment is less likely to have short- and long-term postoperative complications than other surgical techniques (14,19). In our study, short-term bleeding occurred in four patients (8.5%) and no other complications occurred.

Conclusion

RF ablation is effective for inferior turbinate hypertrophy in patients with and without allergic rhinitis, including those with non-obstructive symptoms such as nasal itching, rhinorrhea and sneezing. RF ablation also has positive effects on nasal airflow, quality of life and olfaction in both groups. However, it would be useful to note that patient satisfaction would be less in patients with allergic rhinitis.

Authorship Contributions

Concept: İ.A. Design: İ.A. Data Collection or Processing: A.A.B. Analysis or Interpretation: İ.A. Literature Search: A.A.B. Writing: İ.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. Lai VWS, Corey JP. The objective assessment of nasal patency. *Ear Nose Throat J* 1993;72:395-400.
2. Simons FE. Allergic rhinitis: recent advances. *Pediatric Clinics of North America* 1988;35:1053-74.
3. Nalebuff DJ. Allergic rhinitis. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Philadelphia 1993:765-74.

4. Schmeizer B, Katz S, Vidts G. Long-term efficacy of our surgical approach to turbinate hypertrophy. *Am J Rhinol* 1999;13:199-201.
5. Lippert BM, Werner JA. Treatment of hypertrophied inferior turbinate. *HNO* 2000;48:267-74.
6. Coste A, Yona L, Blumen M. Radiofrequency is a safe and effective treatment of turbinate hypertrophy. *Laryngoscope* 2001;111:894-9.
7. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:5174-334.
8. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol* 2009;34:447-54.
9. Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center *Laryngoscope* 1988;98:83-8.
10. Settipane RA, Charnock DR. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. *Clin Allergy Immunol* 2007;19:23-34.
11. Cavaliere M, Mottola G, Iemma M. Comparison of the effectiveness and safety of radiofrequency turbinoplasty and traditional surgical technique in treatment of inferior turbinate hypertrophy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:972-8.
12. Hol MK, Huizing EH. Treatment of inferior turbinate pathology: a review and critical evaluation of the different techniques. *Rhinology* 2000;38:157-66.
13. Friedman M, Tanyeri H, Lim J, Landsberg R, Caldarelli D. A safe, alternative technique for inferior turbinate reduction. *Laryngoscope* 1999;109:1834-7.
14. Utley DS, Goode RL, Hakim I. Radiofrequency energy tissue ablation for the treatment of nasal obstruction secondary to turbinate hypertrophy. *Laryngoscope* 1999;109:683-6.
15. Seeger J, Zenev E, Gundlach P, Stein T, Muller G. Bipolar radiofrequency induced thermotherapy of turbinatate hypertrophy: Pilot study and 20 months' follow-up. *Laryngoscope* 2003;113:130-5.
16. Rhee CS, Kim DY, Won TB, et al. Changes of nasal function after temperaturecontrolled radiofrequency tissue volume reduction for the turbinate. *Laryngoscope* 2001;111:153-8.
17. Kezirian EJ, Powell NB, Riley RW, et al. Incidence of complication in radiofrequency treatment of the upper airway. *Laryngoscope* 2005;115:1298-304.
18. Harsten G. How we do it: Radiofrequency-turbinectomy for nasal obstruction symptoms. *Clin Otolaryngol* 2005;30:64-6.
19. Jackson LE, Koch RJ. Controversies in the management of inferior turbinate hypertrophy: A comprehensive review. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:300-12.



Evaluation of the Relationship Between Thyroid Dysfunction and Menstrual Migraine in Adult Females

Erişkin Kadınlarda Tiroit Disfonksiyonu ve Menstrüel Migren Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

© Vasfiye Burcu Albay, © Mesude Tütüncü

Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Psychiatric Training and Research Hospital, Clinic of Neurology, İstanbul, Turkey

Abstract

Aim: Menstrual migraine (MM) is a condition linked to sudden estrogen withdrawal, however, changes in vascular system and neurotransmitters and several hormones are thought to be the underlying causes. Thyroid function affects both menstrual cycle and headache, however, the relationship between thyroid hormones and MM is still not clear. The aim of the study was to evaluate the relationship of MM with thyroid stimulating hormone (TSH), T3, and T4.

Methods: Fifty-six patients without MM (group 1), 34 patients with MM (group 2) and 74 controls who had no migraine (group 3) were included in the study. The mean TSH, T3 and T4 levels were compared between the groups. Age, attack frequency (AF), attack period (AP), visual analog scale (VAS) score, Migraine Disability Assessment (MIDAS) grade, and MIDAS score were compared between group 1 and group 2. Correlation analysis was done for TSH, T3, T4 and each of the variables for the groups.

Results: The mean T4 level in group 1, group 2 and group 3 was 1.06 ± 1.74 , 0.91 ± 0.22 and 1.35 ± 1.19 ($p=0.03$), respectively. The mean AF was 5.66 ± 6.37 in group 1 and 3.08 ± 1.81 in group 2 ($p=0.02$).

Conclusion: T4 was significantly lower in patients with MM compared to patients without MM, and this difference became more prominent as compared with controls. We would like to draw attention of our colleagues to the relationship between thyroid function (particularly T4 decline) and MM.

Keywords: Migraine, menstrual migraine, thyroid gland, thyroxine, triiodothyronine

Öz

Amaç: Menstrüel migren (MM) ani östrojen çekilmesine bağlı olduğu kabul edilen ancak altta yatan vasküler sistem, nörotransmitterler ve hormonların eşlik ettiği, karmaşık ilişkilere bağlı bir hastalıktır. Tiroit fonksiyonu hem menstrüasyon siklüsü hem de baş ağrısı ile yakın ilişki içerisindedir. Tiroit fonksiyonu ve MM arasındaki ilişki hala kesin olarak aydınlatılmamıştır. Çalışmamız tiroit uyarıcı hormon (TSH), T3, T4 ve MM arasındaki ilişkinin gösterilmesi amacıyla yapılmıştır.

Yöntemler: MM olmayan 56 hasta (grup 1), MM olan 34 hasta (grup 2) ve 74 baş ağrısız kontrol (grup 3) dahil edildi. TSH, T3 ve T4 hormonlarının ortalama değerleri gruplar arasında kıyaslandı. Yaş, atak sıklığı (AS), atak süresi (AP), vizüel analog skor (VAS), migren dizabilite ölçeği (MIDAS) evresi ve skoru grup 1 ve grup 2 arasında kıyaslandı. Grup 1 ve grup 2 için, TSH, T3, T4'ün her birinin VAS, MIDAS evresi, MIDAS skoru, AS, AP ile tek tek korelasyon analizi yapıldı.

Bulgular: Ortalama T4 seviyesi grup 1'de $1,06 \pm 1,74$, grup 2'de $0,91 \pm 0,22$, grup 3'te $1,35 \pm 1,19$ saptanmıştır ($p=0,03$). T3 ve TSH seviyeleri gruplar arasında anlamlı fark göstermemektedir. AS grup 1'de $5,66 \pm 6,37$, grup 2'de $3,08 \pm 1,81$ bulundu ($p=0,02$).

Sonuç: T4 seviyesi MM hastalarında MM olmayanlara göre anlamlı düşüktü ve bu düşüklük baş ağrısız kontrollerle kıyaslandığında daha da belirginleşmekteydi. Meslektaşlarımızı MM hastalarında tiroit fonksiyonunun (özellikle de T4 düşüşünün) takip konusunda uyarmak istedik.

Anahtar Sözcükler: Migren, menstrüel migren, tiroit bezi, tiroksin, triiodotironin

Introduction

Migraine, which is characterized by moderate to severe, pulsatile and recurrent headaches affecting typically one half of the head, is classified as a primary headache disorder by the International Headache Society (IHS). It is associated with nausea, vomiting and sensitivity to light and sound and smell (1). The disease most often starts at puberty, gets worse during middle age and decreases in severity after menopause (2). The incidence of migraine in Turkey has been reported to be 2.38% (2.98% for women and 1.93% for men) (3). After puberty, the prevalence of migraine in women is 2-3 times higher than in men (4). Female sex hormones have been accused for female dominance in migraine. Several studies revealed that menstrual migraine (MM), which refers to migraine occurring in perimenstrual period (2-3 days before, during or immediately after menstruation), is seen in 7-14% of women with migraine (5,6). Cyclic changes in female sex hormones, in particular sudden withdrawal of estrogen in premenstrual period has been accused in MM hypothesis (7). However, it is known that pathophysiology of MM is much more complex, and hypothalamus-pituitary-ovarian hormones, opioid control of the pituitary-adrenal axis, platelet sensitivity to prostaglandins, arterial vasodilatation and capillary constriction due to serotonin and changes in melatonin secretion play a role in the development of MM (6). As it is difficult to show neuroendocrine changes in migraine, in particular in MM, there are limited studies about the accused etiological factors.

In a study by Facchinetti et al. (8) including nine patients and by Awaki et al. (9) including 11 patients it was found that luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone and prolactin (PRL) were similar between patients and controls whereas thyroid stimulating hormone (TSH) was lower in migraineurs than in controls. Epidemiological studies have shown a potential relationship between plasma thyroid hormones, such as triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4), and migraine but results are contradictory (10). On the other hand, both hyperthyroidism and hypothyroidism may cause menstrual disturbances, ovulation problems and premenstrual syndrome suggesting a relationship between thyroid function and pituitary ovarian axis (11). Also, several studies revealed improvement in migraine attacks after treatment of thyroid dysfunctions (12,13).

Although there is a possible relationship between thyroid function and MM, there have been very few studies about the effect of thyroid hormones on migraine and, to the best of our knowledge, no study about the relationship of TSH, T3 and T4 with MM is present. The purpose of this study was to evaluate the relationship of MM with TSH, T3 and T4.

Methods

Patients

In this cross-sectional study, a total of 90 female patients with migraine without aura aged 18-45 years and 74 similar-aged healthy women who attended neurology outpatient clinics between October 2017 and October 2018 were included. The participants were divided into three groups: patients without MM (group 1), patients with MM (group 2) and healthy controls who had no migraine (group 3).

Migraine without aura and MM were diagnosed according to the IHS and International Classification of Headache Disorders 3rd edition (ICHD-III) beta version. Patients with secondary headache, other primary headaches, other forms of migraine, medication overuse headache, diagnosis and/or treatment of hypothyroidism, hyperthyroidism and euthyroid sick syndrome and other systemic disorders such as anemia, Diabetes Mellitus, hypertension, obesity (body mass index >25), metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome, hepatic or renal failure, psychiatric disorders and those who were pregnant, breastfeeding, postmenopausal or using oral contraceptives and/or other hormonal medicines were excluded. The participants were administered the Beck depression inventory and Beck anxiety inventory and those who were found to have depression and/or anxiety were excluded.

The groups were subjected to blood sampling for analysis of TSH, T3 and T4 levels and other biochemical analyses during their menstrual cycle. Attack frequency (AF) which refers to the number of migraine attacks in a month, attack period (AP) which refers to the duration of each migraine attack in hours, visual analog scale (VAS) score, Migraine Disability Assessment (MIDAS) grade, and MIDAS score were recorded by a neurologist. The patients were divided into three groups according to AF as 0-2 per month, 3-10 per month and >10 per month. They were further divided according to AP into three groups as 0-12 hours, 13-24 hours and >24 hours.

The mean TSH, T3 and T4 levels were compared between group 1, group 2 and group 3. Then, the mean values of age, MIDAS score, MIDAS grade, AF, AP and VAS were compared between the three groups.

Correlation analysis was done for TSH, T3, T4 and each of VAS, MIDAS grade, MIDAS score, AF, AP for both group 1 and group 2.

Ethics

The study was approved by the Local Ethics Committee of Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Psychiatric Training and Research Hospital with the date and number 23.08.2017-29276-51688610. Informed consent was obtained from all migraine patients and controls before the study.

Statistical Analysis

The Statistical Package for the Social Sciences for Windows version 22 was used for data analysis. Parametric variables such as age and TSH, T3 and T4 levels were presented by mean and standard deviations. Chi-square test and, if necessary, Fischer's exact test were used in categorical variables. The non-parametric Mann-Whitney U test was used to compare the instruments of the two groups that were not normally distributed and the normal distributions were compared using the student's t-test. Correlation analysis was evaluated by Spearman's correlation test in non-normally distributed data and Pearson's correlation coefficient in normally distributed data. A p value of less than 0.05, 0.01 and 0.001 was considered statistically significant, statistically highly significant and statistically extremely significant, respectively.

Results

MM was found in 34 (37.8%) patients. The mean age of the patients in group 1, 2 and 3 was 33.4 ± 8.50 , 33.32 ± 8.04 and 33.2 ± 7.9 , respectively ($p=0.93$). There was no significant difference in demographic characteristics between the groups. The mean TSH, T3 and T4 levels in group 1, group 2 and group 3 are given in Table 1. There was no significant difference in the mean TSH ($p=0.09$) and T3 ($p=0.70$) levels between the groups. The mean T4 level in group 1, 2 and 3 was 1.06 ± 1.74 , 0.91 ± 0.22 and 1.35 ± 1.19 , respectively ($p=0.03$). The mean T4 level was significantly lower in patients with MM than in patients without MM, and more prominently than in controls.

The mean VAS was 7 for both group 1 and group 2. The AF was 0-2 per month in 20 (35.7%) patients, 3-10 per month in 31 (55.4%), and >10 per month in five (8.9%) in group 1 whereas 0-2 per month in 15 (44.1%) patients, 3-10 per month in 19 (55.9%), and >10 per month in zero (0.0%) patients in group 2. AP was 0-12 hours in 28 (50.0%) patients, 13-24 hours in 18 (32.1%) and >24 hours in 10 (17.9%) in group 1, whereas 0-12 hours in seven (20.6%) patients, 13-24 hours in 18 (52.9%), and >24 hours in nine (26.5%) in group 2. In group 1, 10 (17.6%) patients had MIDAS grade 1, 15 (26.9%) - grade

2, 16 (28.6%) - grade 3 and 15 (26.9%) - grade 4. In group 2, four (11.8%) patients had MIDAS grade 1, 15 (44.1%) - grade 2, 11 (32.3%) - grade 3 and four (11.8%) - grade 4. Comparison of mean values of MIDAS grade, MIDAS score, AF and AP between group 1 and group 2 is given in Table 2. The only significant difference between the groups was in AF ($p=0.02$).

Correlation between TSH, T3 and T4 levels and each of VAS, MIDAS grade, MIDAS score, AF and AP in group 1 and group 2 is given in Table 3. The only significant correlation was detected between VAS and TSH level in group 1 ($r=+0.43$, $p=0.009$) whereas no other parameters had a significant correlation between each other.

Discussion

MM is defined as migraine without aura occurring during the menstrual window, starting 2-3 days before the onset of menstrual bleeding and lasting until the third day of menstruation, and that occurs in at least two-thirds of menstrual cycles (14). Clinically, MM has been found to be more disabling when associated with migraine chronicity and medication overuse. The prevalence of MM among migraineurs is 42-61% (15). The etiology of MM is sudden estrogen withdrawal in the late luteal phase. Estrogen receptors (ER) such as ER α and ER β are expressed not only in female genital system, but also throughout the central and peripheral nervous systems, particularly in trigeminal pain pathways. Estrogen decline directly affects other neurotransmitters qualitatively and quantitatively, particularly it decreases serotonin and beta-adrenergic receptors, increases sensitivity of dopaminergic receptors, and modulates the anti-nociceptive activity of opioids (16). Although it has been reported that hypothalamic-pituitary-ovarian axis plays major role in the development of MM as rising estrogen during ovulation stimulates alfa1-adrenoreceptors of vascular smooth muscles that increases contraction which may be responsible for the decreased cerebral blood flow and migraine attack, a variety of other hormonal changes are also accused to play a role in MM (6,15). In a study by Nattero and his colleagues, including 10 women, nocturnal aldosterone drop was detected at the onset of MM attack when daily

Table 1. Mean levels of TSH, T3, T4 in group 1, group 2 and group 3

Mean	Group 1 (n=56)	Group 2 (n=34)	Group 3 (n=70)	p
TSH	1.88 \pm 0.97	2.42 \pm 1.73	2.37 \pm 1.56	0.09
T3	3.39 \pm 0.50	3.30 \pm 0.55	3.29 \pm 0.85	0.70
T4	1.06 \pm 1.74	0.91 \pm 0.22	1.35 \pm 1.19	0.03

TSH: Thyroid stimulating hormone; T3: Thyroxine; T4: Triiodothyronine; n: Number

Table 2. Comparison of mean levels of MIDAS grade, MIDAS score, AF, AP between group 1 and group 2

Mean	Group 1 (n=56)	Group 2 (n=34)	p
MIDAS score	16.62 \pm 12.99	12.79 \pm 8.22	0.12
MIDAS grade	2.64 \pm 1.06	2.44 \pm 0.85	0.35
AF	5.66 \pm 6.37	3.08 \pm 1.81	0.02
AP	20.05 \pm 18.03	27.6 \pm 18.95	0.06

MIDAS: Migraine Disability Assessment, AF: Attack frequency, AP: Attack period; n: Number

aldosterone, renin, cortisol, sodium, potassium were all in normal levels. Murialdo et al. (17) reported decreased nocturnal urinary melatonin excretion throughout an ovarian cycle in 12 patients with migraine without aura which may be an evidence of impaired pineal function in migraine. Plasma levels of norepinephrine and dopamine have been reported to be lower in migraine patients during premenstrual period (18). When thyrotropin releasing hormone, LH and insulin were simultaneously loaded to migraineurs and controls PRL was significantly and TSH was non-significantly increased as compared with controls (9). In a study by Rubino et al. (19) including 151 patients and 150 controls, migraine was detected more frequently in patients with subclinical hypothyroidism.

Several studies revealed that there was a strong association between thyroid dysfunction and migraine even if thyroid hormones are higher or lower (20). Enhanced level of thyroid hormones increased oxidative state in tissues where the metabolic rates are higher. Particularly, the fact that they increase lipid per-oxidation, decrease antioxidant enzymatic activities and decrease gamma-aminobutyric acid synthesis in the brain may be a trigger for migraine (21,22). On the other hand, inadequate thyroid function results in slower metabolism, which in turn causes the body to retain fluid and mucin glycoprotein as a result of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and this process eventually causes vasodilatation and swelling of brain tissue, which can result in cerebral hyperactivity causing migraine (23). However, pathophysiological relationship between thyroid dysfunction and migraine and MM is still not clear yet. Recently, it was reported that thyroid receptors (TR) are also present human oocytes and act on ovarian follicles and down regulation of TRs decrease the follicle number and fertility (24). Low levels of thyroid hormones cause

decreased activity of sex hormone binding globulin resulting in decreased plasma concentration of estrogen which is the main hormone accused not just for infertility but also for MM. On the other hand, estrogen may have direct or indirect effects on thyroid gland via receptor-dependent and-independent mechanisms. ER was first reported in human thyroid tissues in 1981 and it has a direct role in thyroid follicular cells and influences the growth and function of the thyroid gland (25). Estrogen can mimic thyroid-binding globulin (TBG) and increase the conversion of T3 (the active form of thyroid hormone) to T4 (the inactive form of thyroid hormone) which means that there is a positive correlation between estrogen and T4 levels and, estrogen dominance may result in symptoms of hypothyroidism (26). According to this information, when estrogen withdrawal occurs in MM, TBG mimicking activity of estrogen decreases, thus, binding T4 level decreases.

To the best of our knowledge, this is the first study investigating the relationship of MM with TSH, T3 and T4. In the current study, alterations in TSH, T3 and T4 levels in patients with MM, patients without MM and healthy individuals and the relationship between TSH, T3, T4 and characteristics of migraine were examined. The patients with MM had significantly lower AF as compared with those without MM whereas their AP were slightly higher suggesting that they have less attacks with longer durations. However, this finding was not correlated with TSH, T3 and T4 levels in patients with MM. The most important finding of the current study is that T4 level was significantly lower in patients with MM than in patients without MM, and this difference became more prominent as compared with controls. T4 decline is compatible with the mechanism of estrogen mimicking activity of TBG whereas there was no difference in terms of T3 between the groups.

Table 3. Correlation between TSH, T3, T4 levels and each of VAS, MIDAS grade, MIDAS score, AF, AP in group 1 and group 2

		TSH		T3		T4	
		r	p	r	p	r	p
Group 1 (n=56)	VAS	+0.43	0.009	-	0.84	-	0.99
	MIDAS grade	-	0.65	-	0.72	-	0.47
	MIDAS score	-	0.89	-	0.57	-	0.51
	AF	-	0.80	-	0.58	-	0.49
	AP	-	0.69	-	0.92	-	0.55
Group 2 (n=34)	VAS	-	0.41	-	0.84	-	0.63
	MIDAS grade	-	0.10	-	0.43	-	0.48
	MIDAS score	+0.32	0.06	-	0.51	-	0.83
	AF	-	0.51	-	0.65	-	0.75
	AP	-	0.29	-	0.95	-	0.68

TSH: Thyroid stimulating hormone; T3: Triiodothyronine; T4: Thyroxine; VAS: Visual analog score; MIDAS: Migraine Disability Assessment; AF: Attack frequency; AP: Attack period

Study Limitations

Absence of autoimmune thyroid antibody analysis and absence of investigation of multiple blood samples at particular times of the menstrual period might be the limitations of this study.

Conclusion

It may be important to pay attention that patients with MM have less AF with longer duration and there is a relationship between thyroid function, particularly T4 decline, and MM. Further studies investigating the complex relationship between thyroid function and MM are warranted.

Authorship Contributions

Concept: V.B.A. Design: V.B.A. Data Collection or Processing: M.T. Analysis or Interpretation: V.B.A., M.T. Literature Search: V.B.A., M.T. Writing: V.B.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. Sprenger T, Goadsby PJ. Migraine pathogenesis and state of pharmacological treatment options. *BMC Med* 2009;7:71.
2. Sacco S, Ricci S, Degan D, Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain* 2012;13:177-89.
3. Baykan B, Ertas M, Karli N, et al. Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. *J Headache Pain* 2015;16:103.
4. Steiner TJ, Scher AI, Stewart WF, Kolodner K, Liberman J, Lipton RB. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity. *Cephalalgia* 2003;23:519-27.
5. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology* 2006;67:2154-8.
6. Benedetto C, Allais G, Ciochetto D, De Lorenzo C. Pathophysiological aspects of menstrual migraine. *Cephalalgia* 1997;17:32-4.
7. Vetvik KG, MacGregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of menstrual migraine: A population-based study. *Cephalalgia* 2014;34:280-8.
8. Facchinetti F, Sances G, Volpe A, et al. Hypothalamus-pituitary-ovarian axis in menstrual migraine: effect of dihydroergotamine retard prophylactic treatment. *Cephalalgia* 1983;3:159-62.
9. Awaki E, Takeshima T, Takahashi K. A neuroendocrinological study in female migraineurs: prolactin and thyroid stimulating hormone responses. *Cephalalgia* 1989;9:187-93.
10. Rainero I, Rubino E, Vicenti C, et al. Prevalence of migraine in subclinical hypothyroidism: a case-control study. *J Headache Pain* 2015;16:A81.
11. Ajmani NS, Sarbhai V, Yadav N, Paul M, Ahmad A, Ajmani AK. Role of Thyroid Dysfunction in Patients with Menstrual Disorders in Tertiary Care Center of Walled City of Delhi. *J Obstet Gynaecol India* 2016;66:115-9.
12. Singh SK. Prevalence of migraine in hypothyroidism. *J Assoc Physicians India* 2002;50:1455-6.
13. Moreau T, Manceau E, Giroud-Baleydier F, Dumas R, Giroud M. Headache in hypothyroidism. Prevalence and outcome under thyroid hormone therapy. *Cephalalgia* 1998;18:687-9.
14. Peterlin BL, Calhoun AH, Balzac F. Men, women, and migraine: the role of sex, hormones, obesity, and PTSD. *J Fam Pract* 2012;61:7-11.
15. Martin VT. New Theories in the pathogenesis of menstrual migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2008;12:453-62.
16. Lee CW, Ho IK. Sex differences in opioid analgesia and addiction: interactions among opioid receptors and estrogen receptors. *Mol Pain* 2013;9:45.
17. Murialdo G, Fonzi S, Costelli P, et al. Urinary melatonin excretion throughout the ovarian cycle in menstrual related migraine. *Cephalalgia* 1994;14:205-9.
18. Fioroni L, Martignoni E, Facchinetti F. Changes in neuroendocrine axes in patients with menstrual migraine. *Cephalalgia* 1995;15:297-300.
19. Rubino E, Rainero I, Garino F, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with migraine: A case-control study. *Cephalalgia* 2019;39:15-20.
20. Lisotto C, Mainardi F, Maggioni F, Zanchin G. The comorbidity between migraine and hypothyroidism. *J Headache Pain* 2013;14:138.
21. Das K, Chainy GB. Thyroid hormone influences antioxidant defense system in adult rat brain. *Neurochem Res* 2004;29:1755-66.
22. Tamijani SMS, Karimi B, Amini E, et al. Thyroid hormones: Possible roles in epilepsy pathology. *Seizure* 2015;31:155-64.
23. Chinitz A, Turner FL. The association of primary hypothyroidism and inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Arch Intern Med* 1965;116:871-4.
24. Saran S, Gupta BS, Philip R, et al. Effect of hypothyroidism on female reproductive hormones. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20:108-13.
25. Santin AP, Furlanetto TW. Role of estrogen in thyroid function and growth regulation. *J Thyroid Res* 2011;2011:875125.
26. Welch KM, Brandes JL, Berman NE. Mismatch in how oestrogen modulates molecular and neuronal function may explain menstrual migraine. *Neurol Sci* 2006;27:190-2.



A Rare Case of Non-resolving Pneumonia: Lipoid Pneumonia

Geç Rezorbe Olan Pnömoninin Nadir Bir Nedeni: Lipoid Pnömoni

● Bilge Yılmaz Kara, ● Songül Özyurt, ● Yavuz Metin*, ● Dilek Karadoğan, ● Ünal Şahin

Recep Tayyip Erdoğan University Faculty of Medicine, Department of Pulmonary Diseases, Rize, Turkey

*Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Faculty of Medicine, Department of Radiology, Rize, Turkey

Abstract

Lipoid pneumonia (LP) is defined as the sum of clinical and radiological abnormalities due to aspiration of oil based foreign materials. There are two kinds of LP defined in the literature. Exogenous LP is associated with aspiration of oily materials into the airways and the lung parenchyma consciously or accidentally as in fire-eater's lung. Endogenous LP is a more complicated situation that occurs when an endogenous lipid material fills the alveolar space without a history of aspiration. It is associated with certain conditions like bacterial pneumonia. The pathogenesis is similar to alveolar proteinosis. We report a case of non-resolving pneumonia finally diagnosed as exogenous LP caused by aspiration of a liquid laxative.

Keywords: Non-resolving pneumonia, lipoid pneumonia, aspiration, laxatives

Öz

Lipoid pnömoni (LP) akciğere yağ bazlı sıvı aspirasyonu sonrası ortaya çıkan klinik ve radyolojik bir tablodur. Literatürde tanımlanmış iki tür LP mevcuttur. Ekzojen LP ateş yiyenlerde olduğu gibi yağlı maddenin hava yolları ve akciğer parankimine istemli olarak ya da kaza sonucu aspirasyonu ile oluşur. Endojen LP ise lipid yapıdaki endojen materyalin aspirasyon öyküsü olmaksızın alveoler boşlukları doldurması ile ortaya çıkan daha ciddi bir tablodur. Endojen LP bakteriyel pnömoni gibi bazı klinik durumlara eşlik eder. Patogenez alveolar proteinozla benzerdir. Burada rezorbe olmayan pnömoninin bir nedeni olarak laksatif aspirasyonuna bağlı ekzojen LP olgusu sunulacaktır.

Anahtar Sözcükler: Geç rezorbe olan pnömoni, lipoid pnömoni, aspirasyon, laksatifler

Case

A 25-year-old female patient was admitted to the hospital with a history of productive cough, dyspnea and loss of appetite for the last two weeks. She was disabled and bedridden due to cerebral palsy since birth. Her parents were responsible for her personal care. On admission, the physical examination revealed cachexia with a body mass index of 14.7 kg/m². Body temperature was 36.7 °C, pulse rate was 86 per minute and arterial blood pressure was 110/70 mmHg. Chest auscultation revealed right-sided coarse crackles more prominent over the middle and lower lung zones. Examination of the abdomen was normal except diffuse tympanism. A chest radiograph showed non homogenous opacities compatible with pneumonia on the right lung field (Figure 1). Biochemical examination including acute

phase reactants was normal. Oral clarithromycin added to intravenous ceftriaxone treatment was started with the diagnosis of community acquired pneumonia. During the hospital stay, the patient's nutritional status was evaluated. Her mother was feeding her orally with ordinary food in semi-liquid form. During these feeding episodes, occasional aspiration was observed by the health staff. After a weak gag reflex was observed during neurological examination, feeding through a nasogastric tube or gastrostomy tube was recommended but the parents refused. After five days of hospitalization, the patient was discharged with oral antibiotherapy. A control chest X-ray obtained at the follow-up visit three weeks after discharge showed little or no change in the opacities. Aspiration episodes did not recur after discharge because the patient's caregivers were well educated to

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Bilge Yılmaz Kara, Recep Tayyip Erdoğan University Faculty of Medicine, Department of Pulmonary Diseases, Rize, Turkey
Phone: +90 505 230 16 64 E-mail: drbilgeyilmaz@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-2690-4932

Received/Geliş Tarihi: 06 June 2019 **Accepted/Kabul Tarihi:** 29 October 2019

©Copyright 2020 by The Medical Bulletin of
İstanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2020 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

avoid aspiration. Thoracic computed tomography (CT) revealed lung infiltrates on the posterior segments of both upper and lower lobes of the right lung (Figure 2). Bronchoscopic examination was normal with no

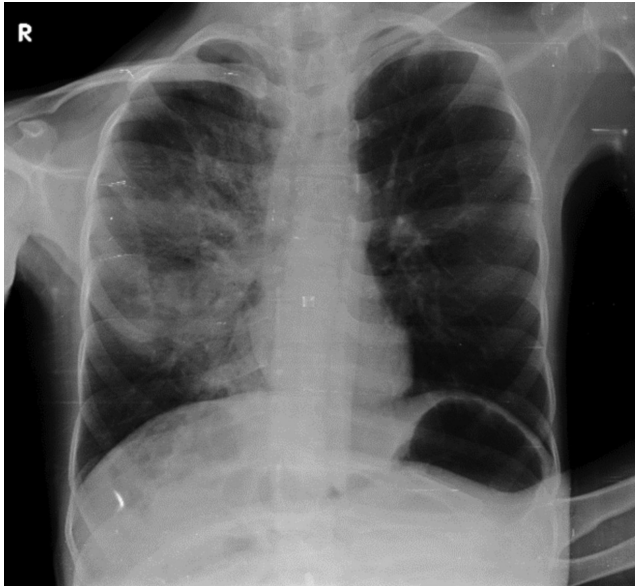


Figure 1. Chest X-Ray of the patient at initial examination showing infiltrates in the right lung

growth on aerobic cultures. Microscopic examination of the lavage fluid was negative for acid-resistant bacilli. A differential diagnosis of non resolving pneumonia was necessary; therefore, the medical history of the patient was deepened. Drug enquiry revealed long-term laxative use for chronic constipation. The clinical status of the patient was attributed to the use of oil-based laxative. Because of witnessed aspiration, a clinical diagnosis of lipoid pneumonia (LP) was made. The responsible laxative was ceased and the patient was scheduled for follow-up examinations.

Informed consent was obtained from the patient’s family for this publication.

Discussion

While making a differential diagnosis of non-resolving pneumonia, patient characteristics must be taken into account. In young patients, benign diseases like tuberculosis and vasculitis are the most common reasons while malignancies like adenocarcinoma with lepidic pattern and interstitial lung disease are more prominent in the elderly. Patients with chronic comorbidities are more prone to have non resolving pneumonia caused by antibiotic-resistant bacteria. Bronchoscopic evaluation with bronchoalveolar lavage (BAL) and mucosal biopsy

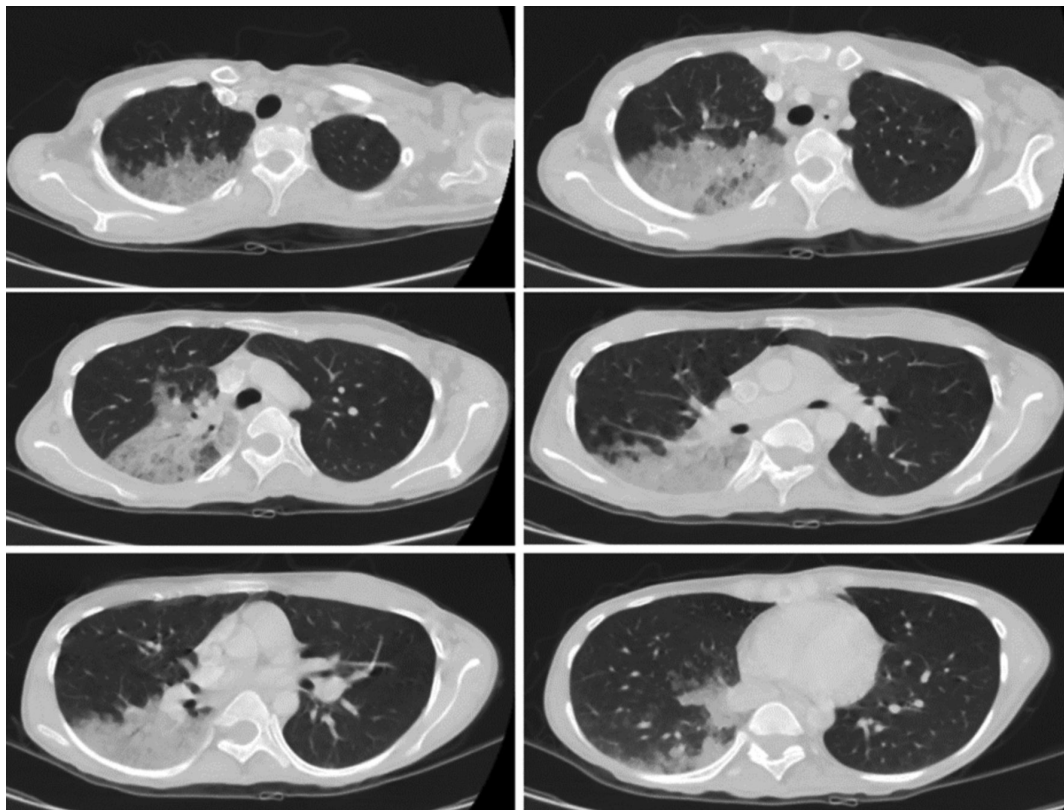


Figure 2. Thoracic computed tomography images obtained at the control visit

are recommended while dealing with non-resolving pneumonia in order to rule out endobronchial pathologies (1). Sometimes only a more careful anamnesis and history taking may be adequate for making the diagnosis as it was in our case (2). In rare cases, sputum cytology may disclose the hidden pathology especially when examined by an experienced cytologist (3), but usually more invasive methods like parenchymal biopsy or necropsy are needed for definitive diagnosis (4).

Lipoid pneumonia is one of the rare diseases causing non-resolving pneumonia. Clinical features may vary depending on the amount of aspirated substance. It may present with clinical features ranging from no symptoms to severe respiratory failure. There is no specific finding or biochemical measurement recommended for LP diagnosis (5). Radiologic findings may include consolidation, ground glass opacities, crazy-paving pattern or mass-like lesions on thoracic CT (6). Cytology may demonstrate numerous lipid-laden macrophages that are positively staining with lipid dyes like Oil red O or Sudan black (7). There are no studies in the literature delineating the best therapeutic options for LP. Antibiotics and systemic corticosteroids as well as therapeutic lavage are recommended (8).

Diagnostic criteria for LP have been reported as follows:

- History of mineral oil or other oil product ingestion
- Compatible radiologic findings
- Presence of intra-alveolar lipids or lipid-laden macrophages on BAL analysis (8).

In our case, we could not show lipid-laden macrophages because there was no suspicion of LP among the differential diagnoses before bronchoscopy. In the absence of a responsible substance or factor highlighted by detailed history taking, the presence of lipid laden macrophages may not be adequate for a precise diagnosis. This underlines the need for a good history in aiding with a focused diagnosis and to help provide prompt treatment (9).

In conclusion; LP is a relatively uncommon disease causing non-resolving pneumonia. It may mimic more common diseases such as pneumonia, pulmonary fibrosis,

and lung cancer. It should be considered a potential diagnosis in patients with non-resolving pneumonia when a proper treatment does not yield expected clinical response.

Authorship Contributions

Concept: B.Y.K., S.Ö., D.K. Design: B.Y.K. Data Collection or Processing: B.Y.K. Analysis or Interpretation: B.Y.K., Y.M., Ü.Ş. Literature Search: B.Y.K. Writing: B.Y.K.

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

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

References

1. Chaudhuri AD, Mukherjee S, Nandi S, Bhuniya S, Tapadar SR, Saha M. A Study on Non-Resolving Pneumonia with Special Reference to Role of Fiberoptic Bronchoscopy. *Lung India* 2013;30:27-32.
2. Simons SO, Braam EAJE, de Boer RC, Looijen-Salamon M, Heijdra YF. Non-resolving pneumonia in patient with obsessive-compulsive disorder. *Thorax* 2014;69:193.
3. Hanrahan L, Chotirmall SH, Nicholson S, O'Riordan D. It is all in the sputum: a case of non-resolving pneumonia. *BMJ Case Reports* 2014;2014:bcr2014207843.
4. Özyurt S, Karataş M, Gümüş A, et al. Lipoid Pneumonia for Two Cases. *Respir Case Rep* 2015;4:160-4.
5. García Latorre R, Rodríguez Díaz R, Barrios Barreto D, Ayala Carbonero A, García Gómez-Muriel MI, Gorospe Sarasúa L. Exogenous Lipoid Pneumonia in Laryngectomy Patients: Radiological Findings. *Arch Bronconeumol* 2015;51:e36-9.
6. Kuroyama M, Kagawa H, Kitada S, Maekura R, Mori M, Hirano H. Exogenous lipid pneumonia caused by repeated sesame oil pulling: a report of two cases. *BMC Pulmonary Medicine* 2015;15:135.
7. Nguyen CD, Oh SS. A Case of Exogenous Lipoid Pneumonia. *Respiratory Care* March 2013;58:e23-e7.
8. Marchiori E, Zanetti G, Mano CM, Hochegger B. Exogenous lipid pneumonia. Clinical and radiological manifestations. *Respir Med* 2011;105:659-66.
9. Ali SK, Bhatti H. A fatty cough. *Lung India* 2016;33:537-9.