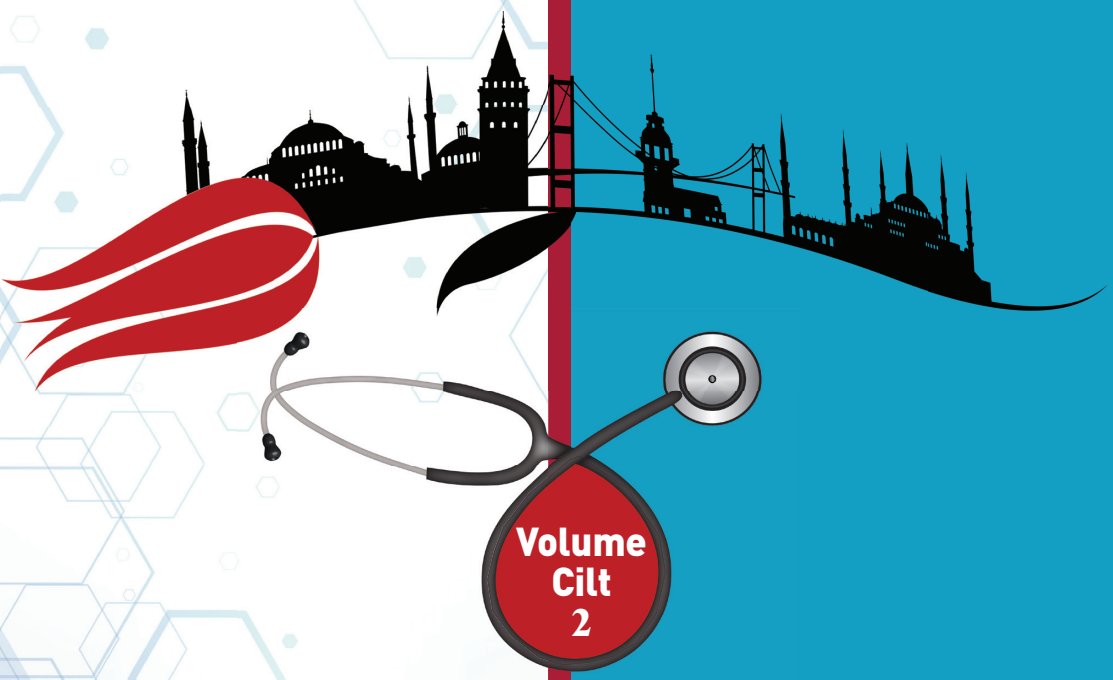
2nd INTERNATIONAL

HIPPOCRATES CONGRESS

ON MEDICAL AND HEALTH SCIENCES



Volume
Cilt
2

Editors / Editörler:

Assoc. Prof. Dr. Meriç ERASLAN

Asst. Prof. Dr. Ayhan GÜLER

28-30 June 2019 / İstanbul

PROCEEDING BOOK /

BİLDİRİ TAM METİN KİTABI

2nd International Hippocrates Congress on Medical and Health Sciences

28-30 June 2019 İstanbul, Turkey

2. Uluslararası Hipokrat Tıp ve Sağlık Bilimleri Kongresi

28-30 Haziran 2019 İstanbul, Türkiye

PROCEEDING BOOK / BİLDİRİ TAM METİN KİTABI

Editors

Assoc. Prof. Dr. Meriç ERASLAN

Asst. Prof. Dr. Ayhan GÜLER

ISBN: 978-605-7736-10-9

Asst. Prof. Dr. Ayhan GÜLER

Publishing Director / Yayın Yönetmeni: Muhammet ÖZCAN

Editors / Editörler: Assoc. Prof. Dr. Meriç ERASLAN, Asst. Prof. Dr. Ayhan GÜLER

Cover Design / Kapak Tasarımı: Hüseyin AZAR

Asos Yayınevi

1st Edition / 1.baskı: July/Şubat 2019

Address / Adres: Çaydaçıra Mah. Hacı Ömer Bilginoğlu Cad. No: 67/2-4/MERKEZ/ELAZIĞ

E-Mail: asos@asosyayinlari.com

Web: www.asosvavinlari.com

İnstagram: https://www.instagram.com/asosvavinevi/

Facebook: https://www.facebook.com/asosvavinevi/

Twitter: https://twitter.com/Asosvavinevi

BOARDS

SUPPORTINGINSTITUTIONS

University Josip Juraj Strossmayer of Osijek, Croatia

Hasan Kalyoncu University, Turkey

President of Organizing Committee

Dr. Goran KrstaCiC, University Josip Juraj Strossmayer of Osijek, Croatia

Organizing Committee

Dr. Aleksandar Vcev, University Josip Juraj Strossmayer of Osijek, Croatia

Dr. Ayhan Güler, Hakkari University, Turkey

Dr. Evşen Nazik, Çukurova University, Turkey

Dr. Meriç Eraslan, Akdeniz University, Turkey

Science and Referee Boad

Dr. Adem Soydan, Bolu Abant İzzet Baysal University, Turkey

Dr. Ahmet Özdemir Kayseri City Hospital, Türkiye

Dr. Aleksandar Vcev, University Josip Juraj Strossmayer of Osijek, Croatia

Dr. Ali Bekraki, Tripoli State Hospital, Lebanon

Dr. Antonija Krstacic, University Josip Juraj Strossmayer of Osijek, Croatia

Dr. Ayhan Güler, Hakkari University, Turkey

Dr. Aykut Ekiyor, Ankara Hacı Bayram Veli University, Turkey

Dr. Ayşe Özdemir, Uşak University, Turkey

Dr. Bahanur Malak Akgün, Ardahan University, Turkey

Dr. Belgin Sırıken, Ondokuz Mayıs University, Turkey

Dr. Beliz Öztok Tekten, Bolu Abant İzzet Baysal University, Turkey

Dr. Bennur Koca, Dokuz Eylül University, Turkey

Dr. Buyancargal Davharbayar, Khovd State University, Mongolia

Dr. Cihangir Doğu, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye

Dr. Derya Gökçınar, University of Health Sciences, Turkey

Dr. Düriye Öztürk, Afyonkarahisar University of Health Sciences, Turkey

Dr. Ekrem Ulcer, Regensburg University, Germany

Dr. Elnur Smajic, Tuzla University, Bosnia and Herzegovina

Dr. Ergün Dağlıoğlu, University of Health Sciences, Turkey

Dr. Esra Ertürk Tekin, Mersin Training and Research Hospital, Turkey

Dr. Evren Atlıhan Gündoğdu, Ege üniversity, Turkey

Dr. Evşen Nazik, Çukurova University, Turkey

Dr. Farid Ljuca, Tuzla Üniversitesi, Bosnia and Herzegovina

Dr. Fatma Başar, University of Health Sciences, Turkey

Dr. Fezail Ismayil Büyükkişi, Azerbaijan Medical University, Azerbaijan

Dr. Filiz Okumuş, Istanbul Medipol University, Turkey

Dr. Goran Krstacic, University Josip Juraj Strossmayer of Osijek, Croatia

Dr. Gökçenur Gökçe, İzmir Katip Çelebi University, Turkey

Dr. Gönül Dönmez, Ankara University, Turkey

Dr. Gürcan Şimşek, University of Health Sciences, Turkey

Dr. Halit Demir, Van Yüzücü Yıl University, Turkey

Dr. Hamit Çelik, Private Erzurum Buhara Hospital, Turkey

Dr. Hasan Yeler, Sivas Cumhuriyet üniversity, Turkey

Dr. Hülya Güven, Dokuz Eylül University, Turkey

Dr. Karlıga Sarbayeva, Akhmet Yassawi üniversity, Kazakhistan

Dr. Kenan Selçuk Tuncay, Medicalpark Private Uşak Hospital, Turkey

Dr. Marinko Zulj, University Josip Juraj Strossmayer of Osijek, Croatia

Dr. Mayra Sersenbayeva, Akhmet Yassawi üniversity, Kazakhistan

Dr. Mehmet Hanifi Okur, Dicle University, Turkey

Dr. Mehmet Karaca, Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Turkey

Dr. Mehmet Top, Havettepe University, Turkey

Dr. Mensura Aseric, Tuzla Üniversitesi-Bosnia and Herzegovina

Dr. Meriç Eraslan, Akdeniz University, Turkey

Dr. Merve Benli, İstanbul University, Turkey

Dr. Mihajlo Sesto, University Josip Juraj Strossmayer of Osijek, Croatia

Dr. Mir Hamid Sleaihan, Islamic Azad University, Iran

Dr. Munevera Becarevic, Tuzla University -Bosnia and Herzegovina

Dr. Munevera Becarevic, Tuzla University -Bosnia and Herzegovina

Dr. Murat Okutucu, Recep Tayyip Erdoğan University, Turkey

Dr. Mustafa Ertan Ay, Mersin University, Turkey

Dr. Müjgan Gürler, Bolu Abant İzzet Baysal University, Turkey

Dr. Naile Esra Saka, Tekirdağ Namık Kemal University, Turkey

Dr. Nermina Hadzigrahic, Tuzla University, Bosnia and Herzegovina

Dr. Nijaz Tihic, Tuzla Üniversitesi-Bosnia and Herzegovina

Dr. Nizami Duran, Mustafa Kemal University, Turkey

Dr. Nuran Ekerbiçer, Manisa Celal Bayar University, Turkey

Dr. Ömer Akgül, Van Yüzüncü Yıl University, Turkey

Dr. Özlem Sinan, Ankara Yıldırım Beyazıt University, Turkey

Dr. Rahib Aliyev, Azerbaijan Medical University, Azerbaijan

Dr. Razbaygul Bolatkızı, Khovd State University, Mongolia

Dr. Reşit Mahmutov, Azerbaijan Medical University, Azerbaijan

Dr. Rüstem Berhan Pirimoğlu, Atatürk University, Turkey

Dr. Salih Maçin, Selçuk University, Turkey

Dr. Seda Falakaloğlu, Afyonkarahisar University of Health Sciences, Turkey, Turkey

Dr. Selmira Brkic - Tuzla Üniversitesi-Bosnia and Herzegovina

Dr. Serhat Sirekbasan, Çankırı Karatekin University, Turkey

Dr. Serikcan Aşimoğlu, Khovd State University, Mongolia

Dr. Sevban Arslan, Çukurova University, Turkey

Dr. Sevim Ercan Kelek, Akdeniz University, Turkey

Dr. Sultan Mehtap Büyüker, Üsküdar University, Turkey

Dr. Şadiye Berna Aykan, Sakarya University, Turkey

Dr. Şeyhmus Yiğit, Diyarbakir Private Sultan Hospital, Turkey

Dr. Şükran Sevimli, Van Yüzücü Yıl University, Turkey

Dr. Yasin Tire, University of Health Sciences, Turkey

Dr. Yonca Yahşi Çelen, Afyon Kocatepe University, Turkey

Dr. Yüksel Kurban, Private Medisis Hospital, Turkey

Dr. Zehra Bozkurt, Afyon Kocatepe University, Turkey

Dr. Zehra Seda Ünal Halbutoğulları, Kocaeli University, Turkey

Dr. Zhanar Yermakhanova, Akhmet Yassawi University, Kazakhistan

KEYNOTE SPEAKERS / Davetli Konuşmacılar

Prof. Viktor Persic, MD, Ph.D
Athlete's heart: adaptation or Cardiomyopathy?
MD. Msc. Elnur Smajic - Asst. Prof. MD. Antonija Krstacic - Assoc. Prof. Goran Krstacic, MD, Ph.D.
Social Media in Cardiology: A Race against Time
Shabnam Asadkarami, Ph.D. - Asst. Prof. Mir Hamid Salehian,Ph.D.
The Effect of Nasm Exercises on Lordosis of Female Students
Asst. Prof. Sanaz Sadry, Ph.D.
The Effect of Different Orthodontic Appliance on The Quality of Life
Asst. Prof. Selvihan Beysel, MD.
Endokrin Hastalıklarda Alternatif Splicing Mekanizmaları

İÇİNDEKİLER

The Importance Of Phytochemicals In Phytotherapy Applicatıons Against Obesity..... 1
The Importance Of Adipokine Indices In Pediatrıc Obesity..... 13
Sinir Sistemi Hastalığı Olan Çocuklarda Tamamlayıcı 23
Ve Alternatif Tedavilerin Kullanımı..... 23
The Application Of Complementary And Alternative Medicine In The Children Who Have Neurological Disorder 23
Evaluating the correlation between Magnetic resonance grade and elastography strain ratios in supraspinatus tendinopathy patients..... 45
Genç İskemik İnme Hastalarının Bir Yıllık Analizi 49
One-year Analysis Of Young Ischemic Stroke Patients..... 49
Yenidoğanlarda kord kanı vitamin b12, folik asit ve ferritin düzeyleri..... 55
Cord blood vitamin B12, folic acid, and ferritin levels in neonates 55
A New Age Index Highly Correlated With Visceral Adiposity As Well As Body Mass Index..... 63
Considerations Of Natural Remedies For Insomnia..... 71
Pankreas Kanserli Hastalarda Hematolojik Parametrelerin (Mean Platelet Volume, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Trombosit/Lenfosit Oranı, Eozinofil ve Lenfosit sayısı) Prognoz - Tedavi Takibinde Kullanılabilirliklerinin Araştırılması..... 81
In Pancreatic Cancer Patients Prognosis and Therapy Follow-Up to Investigate the Usability of the Haematological Parameters (Mean Platelet Volume, Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Platelet/Lymphocyte Ratio, Eosinophil and Lymphocyte Count) 81
Meme Kanseri Olgularında Aksiller Lenf Nodu Kısa Eksen-Uzun Eksen Oranının Kesim Değerinin Belirlenmesinde Usg Ve Mrg Nin Tanısal Değerleri 105
The Role of Bone Marrow Biopsy in the Diagnosis and Staging of the Disease in Patients with Malignant Tumors..... 109
Solunum Sistemi Ve Mikrobiyom: Hastalıkta, Sağlıkta..... 121
Huzursuz Bacaklar Sendromunda Baş ağrısı Prevalansı ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi..... 127
Huzursuz Bacaklar Sendromunda Baş ağrısı Prevalansı ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi..... 131
Primer adrenal yetmezlikte otoimmün poliglandüler sendrom sık değil mi? 135
Effect Of Obesıty On Magnetıc Resonance Imagıng Fındıngs Associated Wıth Medıal Menıscal Injurıes..... 139
Epilepsi Tedavisinde Kullanılan Valproatın Hematolojik Yan Etkileri..... 147
Subskapularis tendon hasarlarında korakohumeral mesafe ile korakoid morfolojisinin önemi, MRG ile değerlendirme 153
Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisinde Eksudatif 157
Enteropatinin Araştırılması..... 157
Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı'nda 01.06.2017-01.06.2019 Tarihleri Arasında Raporlandırılan Olgular..... 163
Assessing The Forensic Reports Documented By Forensic Medicine Department Of Medicine Faculty Of Tekirdag Namik Kemal University Between 01.06.2017 And 01.06.2019 Years 163
Migren Tanılı Hastalarda Çekilen Kraniyal Manyetik Rezonans İncelemelerinin Retrospektif Olarak Beyaz Cevher Lezyonları Açısından Değerlendirilmesi 175
İskemik İnme Geçiren Genç Hastalarda Protombotik Gen Mutasyonları: Klinik Tecrübemiz 177
Prothrombotic Gene Mutations in Young Ischemic Stroke Patients: Our Clinical Experience 177

Pathological Yawning In Patients With Acute Middle Cerebral Artery Infarction: Prognostic Significance And Association With The Infarct Location 187
Akut Orta Serebral Arter İnfarktı Olan Hastalarda Patolojik Esneme: Prognostik Önemi Ve İnfarkt Yeri İle İlişkisi 187
Graves hastalığı tedavisi: üçüncü merkez deneyimi 197
Diyabet Okulunda Verilen Eğitimlerin Diyabet Parametreleri Üzerine Etkisi: Bir Devlet Hastanesi Örneği 201
Diyabet Okulunda Verilen Eğitimlerin Diyabet Parametreleri Üzerine Etkisi: Bir Devlet Hastanesi Örneği 203
Hepatit C Enfeksiyonunun Değişik Evrelerinde Serum Leptin Seviyesi 205
Genç İskemik İnmeli Hastalarda Ekokardiografinin Tanısal Önemi 217
Diagnostic signifinance of echocardiography in young ischemic stroke patients 217
Gonadotoksik Kemoterapi Almış Ve Kür Sağlanmış Çocukluk Çağı Kanser Hastalarında Puberte, Sekonder Seks Karakterleri Ve İnhibin B İlişkisi 225
Relationship Between Inhibin B, Puberty And Secondary Sex Characteristics In Childhood Cancer Survivors 225
Özkıyım Girişiminde Bulunan Gebelerin Değerlendirilmesi 241
Hipertansiyon Hastalarında MPV, Nötrofil/Lenfosit ve MPV/PLT oranı İlişkisi 245
Gestasyonel Diabetes Mellitus İle Serum D Vitamini Düzeyi İlişkisinin Araştırılması 249
Bulantı-Kusma Şikayeti İle Gelen Hastaların Maliyet Analizi 259
2000-2005 Yılları Arasında Kliniğimize Başvuran Nazofarenks Kanserli Hastaların Tedavi Sonuçlarının Geriye Dönük İncelenmesi 263
Endoskopik Akciğer Hacim Azaltıcı Tedavi Uygulanan Hastaların Mikrobiyolojik Sonuçları 269
Investigation of microbiological results of patients undergoing endoscopic lung volume reduction coil therapy 269
İdiopatik Hafif Karpal Tünel Sendromlu Hastalarda Farklı Elektrodiagnostik Çalışmaların Duyarlılığı 275
Auralı-Aurasız Migren Hastalarında Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) Düzeyinin Yeri 283
İntroital Sonografi İle Stres İnkontinansda Posterior Vezikouretral Açı Değerlendirilmesi 289
Hipersensitivite Pnömonisi 295
Tip 2 Diyabetes Melllituslu Hastaların Hastalıklarına Yönelik Tutum Ve Davranışlarının İncelenmesi 301
Purple Bag Sendromu: Olgu Sunumu 307
Beyinde Paramanyetik Madde Birikimi İle Seyreden Nadir Nörogenetik Hastalıklar; Bolu Deneyimi 311
Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2018 Yılı Tam Kan Kullanım Oranlarındaki İyileştirme 320
Improvement in Whole Blood Use Rates in 2018 At Abant İzzet Baysal Faculty of Medicine Education and Research Hospital 320
Masif Kardiyomegalinin Eşlik Ettiği Ölümle Sonuçlanan Metabolik Sendrom Olgusu 325
Detection of Cryptosporidium and Cyclospora in children with diarrhea in Tikrit city-Iraq 329

The Importance Of Phytochemicals In Phytotherapy Applicatıons Against Obesity

Mustafa Metin Donma[1], Orkide Donma[2]

[1] Tekirdag Namik Kemal University, Medical Faculty,

[2] Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Medical Faculty

Abstract

Obesity is characterized by the accumulation of excess fat as triacylglycerols in the adipose tissue. Excess dietary carbohydrates and fats are stored as white adipose tissue (WAT), the main component associated with obesity, which is a severe health problem due to its close relations with many chronic diseases. Obesity-associated diseases are life-treatening if left untreated. Its endocrine function due to hormones secreted from WAT has been well-accepted. Since obesity prevalence is increasing both in adult as well as pediatric populations, the fight against obesity has gained a tremendous importance in recent years. Brown adipose tissue (BAT), which transforms fat into heat, with a much smaller mass, is also being suggested as an endocrine tissue. The activation of brown adipocytes and browning process has been the center of attraction in the management of obesity. Aside from some remedies such as medical treatment and/or bariatric surgery, phytotherapy applications in the form of food-derived molecules such as phytochemicals are also being considered for their preventive and therapeutic roles to fight against obesity. Curcumin, capsaicin, epigallocathechin, anthocyanins, caffeine, quercetin, crocin, berberine are some of the active chemical phytoconstituents, which can be considered as natural antiobesity agents. Phytoconstituents exert antiobesity potentials through different mechanisms. Activation of BAT, inducing beige adipocyte transformation, preventive measures against the accummulation of WAT, regulation of lipid metabolism, pancreatic lipase inhibition are some of these mechanisms. Herbal medicine with the greatest antiobesity potential should be discovered. Phytochemical constituents of plants having phytotherapeutic potential should be handled along with adipokines and batokines. Their interactions with various hormones should also be included into this complicated network to be able to solve this challenging health problem of the new era. It is a topic with particular interest for future investigations.

Key words

Obesity, phytochemicals, phytotherapy

Background

Obesity is a global epidemic affecting all age groups in societies. It is considered a modern disease, being one of the fastest growing pathologies in recent years, according to the World Health Organization. Obesity is both an important global health concern and also a social problem. Its prevalence is being increased throughout the world. It is associated with high morbidity and mortality rates. Obesity can lead to many complications including type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, hypertension, metabolic syndrome,

dyslipidemia, myocardial infarction, certain cancers, sleep apnea, osteoarthritis and stroke. Dietary phytochemicals are of great interest for their health benefits and have been used as natural therapies. Caloric restriction as well as increased physical activity are recommended to manage obesity. However, it is not easy to prevent this severe health problem simply by these measures, because they do not generally produce marked or sustainable weight loss. Actually, treatment is required. There are some medications for the treatment of obesity and overweight. Their side effects and limited efficacy are major concerns. Complementary and alternative treatments for weight loss also include medicinal plants and their active ingredients, acupuncture, homeopathy, and sleep therapy since ancient times. [1,2]

Modern methods of treatment, such as synthetic drugs and bariatric surgery, still have to be improved due to their high costs, significant adverse effects and serious complications. Unfortunately, they are not successful in all cases. The safety of these medications requires further investigations. Therefore, there is an immediate need for some other remedies and/or alternative methods, including phytochemicals in treating obesity to be able to develop new drugs. In this context, the use of plant-based medicinal agents as an alternative therapy has drawn attention. [3-6]

The topics focused on are the effects of phytochemicals on white adipose tissue (WAT), especially the process of adipogenesis and lipogenesis. Scientists have also investigated the role of phytochemicals on energy expenditure of WAT such as lipolysis and fatty acid oxidation. In recent years, it is suggested that beige cells are a kind of brown adipocytes in WAT exhibiting similar thermogenesis as in brown adipose tissue (BAT). Some phytochemicals are capable of converting white adipocytes to beige cells to enhance energy expenditure. Capsaicin from Chilli peppers, ketones from raspberry, catechins from green tea, resveratrol from red grapes are dietary molecules involved in BAT activation and browning processes. BAT and WAT are responsive to diet composition as well as several natural compounds. Within this context, transformation of white adipocytes to brown adipocytes as well as browning process gained importance for the prevention and/or treatment of obesity. However, although they are natural, the safety of phytochemicals and their roles remains questionable. Further investigations are required to prove the antiobesity effectiveness of phytochemicals and their potential to be developed as medicines in fighting obesity. [3,4,7-11]

A wide variety of active compounds isolated from plants, described as phytochemicals can be used for weight loss and for prevention of weight gain within the scope of phytotherapy.

The antiobesity effects are attributed mainly to phenolic compounds. Phenolic compounds (especially flavones, flava¬nols, flavanones, catechins, anthocyanins, iso¬flavones and chalcones), as well as their func¬tional derivatives, are constituents in fruits, legumes, nuts, vegetables and medications. Polyphenols have been suggested to reduce body weight and modify body composition through different mechanisms. [5,12,13]

It is reported that herbal medicine may be a cost-effective intervention in the management of obesity within the scope of phytotherapeutic applications. The use of medicinal plants supports the research and development of obesity phytotherapy. [5,14]

The first records on phytotherapy date back to B.C. Over the years, the use of plants for a wide variety of purposes has been known as Phytotherapy (Phyton and Therapeia, meaning plant and therapy, respectively), which means “treatment of diseases with plants”. Phytotherapy is another alternative during the management of obesity. [1,15]

The action mechanisms of antiobesity medicinal plants and their active constituents causing weight loss can be summarized in such a manner: [4,14,16,17]

- ✓ suppressing appetite and reducing energy intake (ginseng) [18]
- ✓ stimulating thermogenesis and increasing metabolic rate (sea weed, bitter orange, soybean) [19-21]
- ✓ inhibiting pancreatic lipase activity and decreasing the absorption of lipids (mate tea, jasmine tea, green tea) [22-24]
- ✓ preventing adipocyte differentiation, adipogenesis and formation of fat cells in adipose tissues (turmeric, capsicum, garlic) [25-27]
- ✓ increasing lipolysis (cinnamon) [28]

Targeting peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPARγ), as a key regulator of metabolic functions, is another mechanism. For a number of natural compounds in plants, it is demonstrated that antiobesity and antidiabetic effects suppressing adipocyte differentiation and adipogenesis are linked to the activities of PPARs. [29]

It is suggested that consumption of reliable medicinal plant extracts in a single form and at an optimum dosage could be a safe treatment for obesity. However, it should be kept in mind that single and mixed, antiobesity medicinal plant preparations may have a variety of different effects. [4,30]

Herbs involved in phytotherapeutic applications to fight against obesity

Some medicinal plants have recently been examined for the treatment and management of obesity. So far, only a few have shown satisfactory antiobesity properties and gained importance. [2]

Emblica Officinalis

Reductions in body weight gain, body mass index, serum lipids, glucose, insulin as well as leptin levels suggest that aqueous Emblica officinalis extract possesses significant antiobesity potential. [31]

Turmeric

Curcumin derived from turmeric, is a potential agent for treatment and prevention of obesity, which is associated with low-grade inflammation. Low-grade inflammation also contributes to insulin resistance and the development of diabetes. [32]

This polyphenolic compound has been shown to promote browning of WAT in experimental studies. This indicates increased energy expenditure as another mechanism linking curcumin supplementation to reduced fat mass deposition. [32,33]

Studies on curcumin have implicated AMP-activated protein kinase (AMPK) activation and upregulation of fibroblast growth factor 21, both of which have been documented to improve insulin resistance. [32,34-36]

It is suggested that the gut microbial flora can regulate weight gain, obesity, insulin sensitivity and inflammation. Some polyphenols such as curcumin, proanthocyanidins, and resveratrol, function as probiotics to influence the microbiome. [37-39]

Yerba Mate

Yerba mate is a source of phenolic compounds, particularly phenolic acids, caffeoyl

derivatives and some flavonoids such as rutin, quercetin, kaempfool and luteolin, which contribute to hypocholesterolemic effect and weight loss. The main phenolic compound of yerba mate is chlorogenic acid. Yerba mate presented the greatest concentration of polyphenols, followed by red wine and green tea. Yerba mate has a high concentration of polyphenols, at least twice the amount present in green tea. [40-42]

Leptin is involved in the regulation of adipose tissue metabolism. Leptin levels increase with the increase in fat and during disturbances caused by increase in visceral adiposity. Paraoxonase-1 is an antioxidant enzyme closely associated with HDL, promotes the inhibition of LDL oxidation and decreases oxidized lipids in atherosclerotic lesions. [43]

The antioxidant role of Yerba mate and it possible benefits in glycemic metabolism and in the control of body weight are shown. The intake of Yerba mate increased the antioxidant capacity by increasing serum levels of paraoxonase-1 and was positively associated with increased HDL-C, emphasizing the protective role of this plant against atherosclerotic diseases. The reduction in leptin levels caused by Yerba mate was significantly related to reduction of insulin and body mass index. [43]

Hibiscus Sabdariffa

Inhibition of digestive enzymes is one of the most studied mechanisms for the treatment of obesity and its associated diseases. Hibiscus sabdariffa showed high inhibitory activities to pancreatic lipase and α-amylase. It was the most effective pancreatic lipase inhibitor and α-amylase inhibitor of the tested plant extracts and represents a useful agent for the prevention or treatment of obesity. [44]

Mechanisms involved concerning the molecular effects of Hibiscus sabdariffa polyphenols on obesity may also include the regulation of energy metabolism, redox homeostasis and inflammatory pathways, modulation of the signaling pathways, restoration of mitochondrial functionality, transcription factors, hormones and peptides as well as epigenetic modifications. [45]

Soybeans and Soy-Based Foods

Genistein is a phytoestrogen found especially in soybean and soy-based foods. It is a promising compound for the treatment of diabetes or metabolic disorders through the modulation of mitochondrial network. Obesity can lead to pathological growth of adipocytes by inducing inflammation and oxidative stress. Genistein may also be a potential candidate for the treatment of obesity due to its antioxidant properties. The effects caused by genistein were similar to those of adiponectin. Genistein increased the differentiation and browning of human visceral pre-adipocytes, exerted protection against oxidative stress in preadipocytes and white/brown adipocytes through mechanisms related to AMPK-signalling and the modulation of mitochondrial function. [46]

Schisandra Chinensis

Schisandra chinensis displays a variety of beneficial health effects. Its constituents exert antiviral, anticancer, antimicrobial effects and possess antidiabetic as well as antiaging potential. It prevents lipid accumulation and differentiation of preadipocytes, indicating also its antiobesity potential. The fruits of this plant were also reported to reduce hunger, increase vitality, and improve mental health. The role in improving cognitive and behavioural functions,

are closely associated with the antiaging functions of Schisandra chinensis, because many degenerative diseases and defects are age-related. They also demonstrate neuroprotective, hepatoprotective, antiinflammatory, antioxidative, detoxification, immunostimulant activities. Schisandra chinensis is also used for the treatment of insomnia. [47-53]

Cinnamon

A considerable beneficial effect of cinnamon supplementation in the individuals with metabolic syndrome was reported due to significant decreases in blood pressure, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, body weight, body mass index, waist circumference, total adiposity, abdominal adiposity and serum lipid levels as well as significant increases in serum HDL-C levels. Prevalence of metabolic syndrome was also significantly reduced in the cinnamon group. [54]

Green Cardamom

Green cardamom possesses antioxidant and antiinflammatory effects. Green cardamom supplementation could improve some biomarkers related to fatty liver. It has been shown that green cardamom significantly increased Sirtuin1 and also decreased hs-CRP, TNF-α, IL-6, ALT, inflammation and the grade of fatty liver. 55,56 Its supplementation also decreases serum glucose as well as lipid parameters such as glycosylated hemoglobin, insulin, LDL-C, triglyceride levels as well as homeostatic model assessment of insulin resistance, which may be mediated by an increase in serum Sirtuin1 and irisin concentrations in type 2 diabetes mellitus and overweight or obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. [57]

Berberis Vulgaris

The most important compounds identified in Berberis vulgaris (barberry) plant are berberine, oxycodon, palmatine, bervulcine, columbamine, jatrorrhizine, worenine, coptisine, and berbamine. In addition to alkaloids, organic acids such as chelidonic acid, citric acid, malic acid, resin, tannin, pectinic, and mucilagic substances are among the ingredients of barberry. [58]

As far as the pharmacological potential of Berberis vulgaris is considered, its active component, berberine possesses remarkable antidiabetic, hypolipidemic, hypotensive and antiobesity effects against metabolic syndrome. Berberis vulgaris may be a promising agent for modulating different components of metabolic syndrome. However, further clinical trials are required to confirm the therapeutic effectiveness of Berberis vulgaris and berberine. [59]

Berberine modulates gut microbial flora, restores gut barrier, reduces systemic inflammation and improves gut peptides in experimental studies. Berberine use may be an effective strategy for the treatment of obesity and insulin resistance. [60]

Plants with Caffeine as Their Major Constituents

Caffeine (1,3,7-trimethylxanthine) is one of the most commonly consumed stimulants. Coffee (Coffea arabica) and tea (Camellia sinensis) are the primary sources of caffeine. Carbonated soft drinks or colas use kola nut as flavoring agent and caffeine source. Energy drinks contain guarana, green tea and Yerba mate as natural caffeine sources. [61]

Caffeine has been found to influence the energy balance by increasing energy expenditure and decreasing energy intake. Therefore, it can potentially be useful as a body weight regulator. Caffeine improves weight maintenance through thermogenesis and fat oxidation. [62]

Green tea

Green tea has many components such as catechins, caffeine and theanine. It improves lipid profile and decreases body weight. Epigallocathechin-3-gallate is the main phenolic compound in green tea. [63-67]

Caffeine and theanine may be responsible for the suppressive effect of green tea on body weight increase and fat accumulation. It was also shown that catechins and caffeine were synergistic in antiobesity activities. Antiobesity effect of caffeine in green tea may be due to the increases in thermogenesis and fat metabolism. [68]

The combination of caffeine and catechins induced stronger suppressive effect on body weight increase and fat accumulation than caffeine alone. Another study reported that a combination of epigallocathecin-3-gallate and caffeine had remarkable antiobesity effects. Theanine also showed an antiobesity action. The reduction of serum lipid levels may be caused by the catechins and theanine found in green tea. [67,68]

Several beneficial effects of green tea are suggested, however its safe, effective and optimum dosage concerning obesity treatment is still ambiguous. 67 Green tea may be an alternative for patients with obesity, however, routine mass consumption must be avoided.

Saffron

Saffron is a source of polyphenols and carotenoids. Crocetin, crocins and other substances such as safranal, picrocrocin found in saffron possess strong antioxidant properties and are responsible for the medicinal properties of this plant. Antioxidant molecules are known to reduce oxidative stress, inflammation and insulin resistance. Therefore, saffron may fight against obesity complications through several mechanisms. Inhibiting pancreatic lipase, acting as an antioxidant, increasing satiety and stimulating glucose and lipid metabolism are the potential antiobesity effects of saffron. [69]

Antiobesity feature of saffron in patients with coronary arterial disease is promising. Saffron was effective in improving anthropometric indices, some parameters of body composition. Decreases in body mass index, waist circumference and fat mass values, appetite suppressing effects were also noted. [70]

Since there is not sufficient information about the efficacy of saffron as an antiobesity medication, clinical studies should be conducted to demonstrate its potential. [69,70]

Conclusion

Because of the serious adverse effects of antiobesity pharmacotherapy, medicinal plants may serve as the alternative sources of antiobesity medicaments within the scope of antiobesity phytotherapeutic applications for the prevention and treatment of obesity. However, the effects and the mechanisms behind how herbal medicine works as an antiobesity treatment are still controversial. Further botanical, phytochemical, biological, experimental, preclinical, clinical, observational, pharmacological and phytotherapeutic studies for the safety and efficacy of these alternative medicaments should be conducted before they can be recommended for the long-term management of obesity in humans. However, studies related to antiobesity activity for most commonly used herbs that are reported to have potentially therapeutic strategies for weight reduction are rare. Studies concerning the development of phytotherapeutic medicines, with high benefit-to-cost ratio

as well as effica¬cy for obese patients must be conducted. [5,6,30]

A multi¬faceted approach is required for the investigation of antiobesity potentials in phytotherapeutic applications. Herbs with the greatest antiobesity potential should be discovered. Phytochemical constituents of plants having phytotherapeutic potential should be handled along with adipokines and batokines. Their interactions with various hormones should also be included into this complicated network to be able to solve this challenging health problem of the new era. It is a topic with particular interest for future investigations.

References

1.Lucas RR, Pereira FF, Santos Júnior AF, et al. Herbal medicines applied to obesity. Demetra; 2016; 11(2); 473-492.

2.Bahmani M, Eftekhari Z, Saki K, Fazeli-Moghadam E, Jelodari M, Rafieian-Kopaei M. Obesity Phytotherapy: Review of Native Herbs Used in Traditional Medicine for Obesity. J Evid Based Complementary Altern Med. 2016; 21(3): 228-234.

3.TungY-C, Hsieh P-H, Pan M-H, Ho C-T. Cellular models for the evaluation of the antiobesity effect of selected phytochemicals from food and herbs. J Food Drug Analysis 2017; 25: 100-110.

4.Kazemipoor M, Jasimah CW, Radzi WM, Cordell GA, Yaze I. Safety, efficacy and metabolism of traditional medicinal plants in the management of obesity: A review. Int J Chem Eng Appl. 2012;3(4):288-292.

5.de Freitas Junior LM, de Almeida Jr EB. Medicinal plants for the treatment of obesity: ethnopharmacological approach and chemical and biological studies. Am J Transl Res. 2017; 9(5): 2050-2064.

6.Liu Y, Sun M, Yao H, Liu Y, Gao R. Herbal medicine for the treatment of obesity: An overview of scientific evidence from 2007 to 2017. Evid Based Complementary Altern Med. 2017; 2017(Article ID 8943059): 1- 17.

7.Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. J Endocrinol. 2016; 231, R77-R99

8.Kajimura S. Advances in the understanding of adipose tissue biology. Nat Rev Endocrinol. 2017; 13(2): 69-70.

9.Srivastava S and Veech RL. Brown and brite: The fat soldiers in the anti-obesity fight. Front Physiol. 2019; 10:38.

10.Sagayaraj IR, Akılashree S, Brındha Devi P. Induction of brown adipose tissue: a review. Asian J Pharm Clin Res, 2018; 11(5): 472-476

11.Zhang J, Wu H, Shizhan MA et al.Transcription regulators and hormones involved in the development of brown fat and white fat browning: Transcriptional and hormonal control of brown/beige fat development. Physiol Res. 2018; 67: 347-362.

12.Karakaya S. Bioavailability of phenolic com¬pounds. Crit Rev Food Sci Nutr 2010; 44: 453-464.

13.Farhat G, Drummond S, Al-Dujaili EAS. Polyphenols and their role in obesity management: A systematic review of randomized clinical trials. Phytother Res. 2017; 31(7): 1005-1018.

14.Payab M, Hasani-Ranjbar S, Aletaha A, et al. Efficacy, safety, and mechanisms of herbal medicines used in the treatment of obesity. A protocol for systematic review. Medicine. 2018; 97(1(e8825)): 1-5.

15. Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. Farmacognosia da planta ao medicamento. 6a ed. Porto Alegre: UFRGS; 2010. 1104 p.

16. Hasani-Ranjbar S, Larijani B. Medicinal plants as potential new target drugs in endocrine disorders-review article. Iranian J Public Health 2015;43:24-34.

17. Hasani-Ranjbar S, Larijani B, Abdollahi M. A systematic review of Iranian medicinal plants useful in diabetes mellitus. Arch Med Sci 2008;4:285-92.

18. Van Heerden F. Hoodia gordonii: A natural appetite suppressant. J Ethnopharmacol. 2008; 119(3): 434-437.

19.Maeda H, Tsukui T, Sashima T, Hosokawa M, Miyashita K. Seaweed carotenoid, fucoxanthin, as a multi-functional nutrient. Asia Pac J Clin Nutr. 2008; 17(S1): 196-199.

20. Dallas C, Gerbi A, Tenca G, Juchaux F, Bernard FX. Lipolytic effect of a polyphenolic citrus dry extract of red orange, grapefruit, orange (Sinetrol) in human body fat adipocytes.Mechanism of action by inhibition of Camp-Phosphodiesterase. Phytomed. 2008;15(10):783-792.

21.Ishihara K, Oyaizu S, Fukuchi Y et al. A soybean peptide isolate diet promotes postprandial carbohydrate oxidation and energy expenditure in Type II diabetic mice. J Nutr.2003;133(3):752-757.

22.Martins F, Noso TM, Porto VB et al. Maté tea inhibits in vitro pancreatic lipase activity and has hypolipidemic effect on high-fat diet-induced obese mice. Obesity. 2009;18(1):42- 47.

23.Okuda H, Han L, Kimura Y, Saito M, Murata T. Anti- obesity action of herb tea. (Part 1).Effects or various herb teas on noradrenaline-induced lipolysis in rat fat cells and pancreatic lipase activity. Jap J Const Med. 2001;63(1/2): 60-65.

24.Koo SI, Noh SK. Green tea as inhibitor of the intestinal absorption of lipids: Potential mechanism for its lipid-lowering effect. J Nutr Biochem. 2007;18(3):179-183.

25. Ahn J, Lee H, Kim S, Ha T. Curcumin-induced suppression of adipogenic differentiation is accompanied by activation of Wnt/ -Catenin signaling.Am J Physiol-Cell Physiol.2010;298(6): C1510-C1516.

26. Hsu CL, Yen GC. Effects of capsaicin on induction of apoptosis and inhibition of adipogenesis in 3t3-L1 cells," J Agric Food Chem. 2007; 55(5):1730-1736.

27.Ambati S, Yang JY, Rayalam S, Park HJ, Fera MAD, Baile CA. Ajoene exerts potent effects in 3t3 L1 adipocytes by inhibiting adipogenesis and inducing apoptosis. Phytother Res. 2009;23(4):513-518.

28.Sheng X, Zhang Y, Gong Z, Huang C, Zang YQ. Improved insulin resistance and lipid metabolism by cinnamon extract through activation of peroxisome proliferator-activated receptors. PPAR Res. 2008;581348:1-9.

29.Ammazzalorso A, Amoroso R. Inhibition of PPARγ by natural compounds as a promising strategy in obesity and diabetes. Open Med Chem J. 2019; 13:7-15.

30.Kazemipoor M, Cordell GA, Sarker MR, et al. Alternative treatments for weight loss: Safety/risks and effectiveness of anti-obesity medicinal plants. Int J Food Prop. 2015; 18(9): 1942-1963.

31.Nazish I, Ansari SH. Emblica officinalis - Anti-obesity activity. J Compl Integ Med. 2018; 20160051.

32.Jin T, Song Z, Weng J, Fantus IG. Curcumin and other dietary polyphenols: potential mechanisms of metabolic actions and therapy for diabetes and obesity. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2018; 314: E201-E205.

33.Wang S, Wang X, Ye Z et al. Curcumin promotes browning of white adipose tissue in a norepinephrine-dependent way. Biochem Biophys Res Commun. 2015; 466: 247-253.

34. Li Y, Wong K, Giles A et al. Hepatic SIRT1 attenuates hepatic steatosis and controls energy balance in mice by inducing fibroblast growth factor 21. Gastroenterology. 2014; 146: 539-549.e7.

35. Zeng K, Tian L, Patel R et al. Diet polyphenol curcumin stimulates hepatic Fgf21 production and restores its sensitivity in high fat diet fed male mice. Endocrinology. 2017; 158: 277-292.

36. Zhang YJ, Xiang H, Liu J-S, Li D, Fang ZY, Zhang H. Study on the mechanism of AMPK signaling pathway and its effect on apoptosis of human hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells by curcumin. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017; 21: 1144-1150.

37. Anhê FF, Varin TV, Le Barz M et al. Gut Microbiota dysbiosis in obesity-linked metabolic diseases and prebiotic potential of polyphenol-rich extracts. Curr Obes Rep. 2015; 4: 389-400.

38. Bäckhed F, Ding H, Wang T et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci USA. 2004; 101(44):15718-15723.

39. Delzenne NM, Neyrinck AM, Bäckhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. Nat Rev Endocrinol. 2011; 7: 639-646.

40. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham coronary heart disease risk score. Circulation. 2003;108:161-165.

41. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006;3(11):e442.

42. Bixby M, Spieler L, Menini T, Gugliucci A. Ilex paraguariensis extracts are potent inhibitors of nitrosative stress: a comparative study with green tea and wines using a protein nitration model and mammalian cell cytotoxicity. Life Sci. 2005;77(3):345-58.

43.Balsan G, Pellanda LC, Sausen G et al. Effect of yerba mate and green tea on paraoxonase and leptin levels in patients affected by overweight or obesity and dyslipidemia: a randomized clinical trial. Nutr J. 2019; 18(5):1-10.

44.Buchholz T, Melzig MF. Medicinal plants traditionally used for treatment of obesity and diabetes mellitus - Screening for pancreatic lipase and α-Amylase inhibition. Phytother Res. 2016; 30(2): 260-266.

45.Herranz-López M, Olivares-Vicente M, Encinar JA et al. Multi-targeted molecular effects of Hibiscus sabdariffa polyphenols: An opportunity for a global approach to obesity. Nutrients 2017;9(907):1-26.

46.Grossini E, Farruggio S, Raina G, Mary D, Deiro G, Gentilli S. Effects of genistein on differentiation and viability of human visceral adipocytes. Nutrients. 2018; 10 (978): 1-18.

47.Nowak A, Zakłos-Szyda M, Błasiak J, Nowak A, Zhang Z, Zhang B. Potential of

Schisandra chinensis (Turcz.) Baill. in human health and nutrition: A review of current knowledge and therapeutic perspectives.Nutrients. 2019; 11(333):1-20.

48. Panossian A, Wikman G. Pharmacology of Schisandra chinensis Bail.: An overview of Russian research and uses in medicine. J. Ethnopharmacol. 2008; 118: 183-212.

49. Szopa A, Ekiert R, Ekiert H. Current knowledge of Schisandra chinensis (Turcz.) Baill. (Chinese magnolia vine) as a medicinal plant species: A review on bioactive components, pharmacological properties, analytical and biotechnological studies. Phytochem Rev. 2017;16:195-218.

50. Zhang L, Chen H, Tian J, Chen S. Antioxidant and anti-proliferative activities of five compounds from Schisandra chinensis fruit. Ind Crop Prod. 2013; 50: 690-693.

51. Ranouille E, Boutot C, Bony E et al. Schisandra chinensis protects the skin from global pollution by inflammatory and redox balance pathway modulations: An in vitro study. Cosmetics. 2018; 5: 36.

52. Yang BY, Han W, Han H et al. Effects of lignans from Schisandra chinensis rattan stems against A_1-42-induced memory impairment in rats and neurotoxicity in primary neuronal cells. Molecules. 2018;23:870.

53. Yuan R, Tao X, Liang S et al. Protective effect of acidic polysaccharide from Schisandra chinensis on acute ethanol-induced liver injury through reducing CYP2E1-dependent oxidative stress. Biomed Pharmacother. 2018; 99: 537-542.

54.Jain SG, Puri S, Misra A, Gulati S, Mani K. Effect of oral cinnamon intervention on metabolic profile and body composition of Asian Indians with metabolic syndrome: a randomized double-blind control trial. Lipids Health Dis. 2017; 16(113):1-11.

55.Daneshi-Maskooni M, Keshavarz SA, Qorbani M et al.Green cardamom increases Sirtuin-1 and reduces inflammation in overweight or obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. Nutr Metab. 2018;15(63):1-12.

56.Daneshi-Maskooni M, Keshavarz SA, Qorbani M et al. Green cardamom supplementation improves serum irisin, glucose indices, and lipid profiles in overweight or obese nonalcoholic fatty liver disease patients: a double-blind randomized placebo controlled clinical trial. BMC Comp Alter Med. 2019;19(59):1-11.

57.Aghasi M, Koohdani F, Qorbani M et al. Beneficial effects of green cardamom on serum SIRT1, glycemic indices and triglyceride levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. J Sci Food Agric. 2019; 99(8):3933-3940.

58.Zarei A, Changizi-Ashtiyani S, Taheri S, Ramezani M. A quick overview on some aspects of endocrinological and therapeutic effects of Berberis vulgaris L. Avicenna J Phytomed, 2015; 5 (6): 485-497.

59.Tabeshpour J, Imenshahidi M, Hosseinzadeh H. A review of the effects of Berberis vulgaris and its major component, berberine, in metabolic syndrome Iran J Basic Med Sci 2017; 20:557-568.

60.Xu JH, Liu XZ, Pan W, Zou DJ. Berberine protects against diet-induced obesity through regulating metabolic endotoxemia and gut hormone levels. Mol Med Rep. 2017;

15: 2765-2787.

61.Gurley BJ, Steelman SC, Thomas SL.Multi-ingredient, caffeine-containing dietary supplements: History, safety, and efficacy. Clin Ther. 2015; 37(2): 275-301.

62.Harpaz E, Tamir S, Weinstein A, Weinstein Y. The effect of caffeine on energy balance. J Basic Clin Physiol Pharmacol 2017; 28(1): 1-10.

63. Takeo T: Green and semi-fermented teas. In: Willson KC and Clifford MN (ed), Tea: Cultivation to Consumption, Chapman and Hall, London and Tokyo, pp.413-457, 1992.

64. Chowdhury A, Sarkar J, Chakraborti T, Pramanik PK, Chakraborti S. Protective role of epigallocatechin-3-gallate in health and disease: a perspective. Biomed Pharmacother. 2016;78:50-9.

65. Janssens PL, Hursel R, Westerterp-Plantenga MS. Nutraceuticals for bodyweight management: the role of green tea catechins. Physiol Behav. 2016;162:83-87.

66. Nagao T, Hase T, Tokimitsu I. A green tea extract high in catechins reduces body fat and cardiovascular risks in humans. Obesity. 2007;15(6):1473-1483.

67.Nabi BN, Sedighinejad A, Haghighi M et al. The anti-obesity effects of green tea: A controlled, randomized, clinical trial. Iran Red Crescent Med J. 2018; 20(1):e55950.

68.Zheng G, Sayama K, Okubo T, Juneja LR, Ogun I. Anti-obesity effects of three major components of green tea, catechins, caffeine and theanine, in mice. in vivo. 2004; 18: 55-62.

69.Mashmoul M, Azlan A, Khaza'ai H, Yusof BNM, Noor SM. Saffron: A natural potent antioxidant as a promising anti-obesity drug. Antioxidants. 2013; 2: 293-308.

70.Abedimanesh N, Bathaie SZ, Abedimanesh S, Motlagh B, Separham A, Ostadrahimi A. Saffron and crocin improved appetite, dietary intakes and body composition in patients with coronary artery disease J Cardiovasc Thorac Res. 2017;9(4):200-208.

The Importance Of Adipokine Indices In Pediatrıc Obesity

Mustafa Metin Donma[1], Orkide Donma[2]

[1] Tekirdag Namik Kemal University, Medical Faculty,

[2] Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Medical Faculty

Abstract

Obesity is a low-grade inflammatory disease associated with severe and chronic health problems including metabolic syndrome (MetS). Therefore, adipocytes may be involved in this stage and the secreted adipokines exhibit alterations based upon adipose tissue mass. The aim of this study was to determine adipokine levels, and adipokine- as well as body mass index (BMI)-adjusted indices in healthy and morbid obese (MO) children.

Eighty prepubertal children aged 6-to-9.5 years with normal BMI (N-BMI), morbid obese (MO) and MetS participated in the study. Anthropometric measurements were recorded. Body mass index values were calculated. Serum adiponectin, resistin, chemerin and vaspin levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. SPSS for Windows was used for the statistical evaluation of the study data. A p value smaller than 0.05 was accepted as significant.

Body mass index, waist circumference/hip circumference values were significantly higher and head circumference/neck circumference values were significantly lower in MO children compared to those of children with N-BMI. MO and MetS groups did not exhibit any differences in terms of these parameters. Any statistically significant difference could not be detected between children with N-BMI and morbid obesity in terms of serum vaspin and resistin levels. Upon evaluation of BMI-adjusted values of these adipokines, vaspin/BMI and resistin/BMI values were significantly decreased in MO children. In MO group, elevated chemerin/adiponectin and vaspin/adiponectin values were noted. There was no correlation between these two ratios in children with N-BMI, however, strong correlations were found in MO and MetS groups.

In conclusion, it is plausible to think that serum adipokine levels depend on adipose tissue mass. Therefore, based upon this fact, BMI-adjusted adipokine values and/or adipokine-to-adiponectin ratios were more informative than the single determinations of serum adipokine levels during the evaluation of obesity.

Key words

Adipokines, pediatric obesity, body mass index

Background

Obesity is a multidisciplinary disease associated with severe and chronic health problems including cardiovascular diseases, diabetes mellitus, hypertension, metabolic syndrome (MetS) and various cancer types. In recent years, adipose tissue has been accepted as an andocrine organ. It secretes many cytokines called adipocytokines. Adiponectin, leptin and resistin are considered as classical adipocytokines, on the other hand, chemerin, vaspin and

omentin are introduced as new adipocytokines. [1]

They play role in inflammation and various other biological events. Aside from their participation in processes related to inflammation, there are also evidences concerning their involvement in the links between obesity and insulin resistance. [2-4]

Considering obesity as an inflammatory disease, adipocytes may play roles in this stage and secreted adipokine levels may exhibit alterations on the basis of body adipose tissue mass. So far, body mass index (BMI)-adjusted adipokine values and/or adipokine-to-adiponectin ratios were considered in many studies performed on various diseases. 5-10

However, investigations considering morbid obese (MO) children are rare. In this study, the aim was to evaluate serum adipokine levels, adipokine indices and their BMI-adjusted indices in healthy and morbid obese children as well as children with MetS and their preponderance of one over another. In this context, serum resistin, adiponectin, vaspin and chemerine levels will be determined. The ratios of these adipokines to adiponectin as well as to body mass index will be evaluated.

Patients and Methods

Eighty prepubertal children consulted to Namik Kemal University, Medical Faculty Hospital, Department of Pediatrics, Outpatient Clinics were included into the scope of the study. Those with severe congenital abnormality and/or chronic disease were excluded from the scope of the study. Groups 1, 2 and 3 consisted of 30 with normal BMI (N-BMI), 25 morbid obese (MO) ve 25 MetS, respectively. Obesity classification was performed according to World Health Organisation (WHO) criteria. 11 Age- and sex-dependent BMI percentile tables recommended by WHO were used. Children with the percentile values between 15 and 85 were included into Group 1. Group 2 consisted of children, whose percentile values were above 99. Group 3 was composed of MO children with MetS. Metabolic syndrome was diagnosed based upon the criteria suggested by International Diabetes Federation. 12

In MO children having BMI values greater than 99th percentile,

1. Systolic and diastolic blood pressures above 130 and 85 mm Hg, respectively

2. Triacylglycerol and high density lipoprotein cholesterol concentrations above 150 mg/dl and/or below 40 mg/dl, respectively

3. Fasting blood glucose levels above 100 mg/dl were considered as pathological values in terms of MetS.

Besides being MO, children having two pathological values of the above three-criteria-list were evaluated as MetS.

Written informed consent forms were obtained from the parents of the children, who were admitted to the study. The study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee. The study has been carried out within the scope of Helsinki Declaration.

Weights and heights as well as systolic blood pressure, diastolic blood pressure values of the children were measured and recorded. The other anthropometric measurements were obtained. BMI values, waist circumference (C)/hip C and head C/neck C values, diagnostic obesity notation model assessment (D2) index values, BMI-adjusted adipokine values and adipokine-to-adiponectin ratios were calculated. Blood was drawn after 12 h of fasting. Serum adiponectin, resistin, chemerin and vaspin levels were determined by enzyme-linked

immunosorbent assay. SPSS Version 16.0 was used for the evaluation of the data. Mean values of the groups were compared using ANOVA. Correlations tests were performed. The values of parameters were tabulated as percentage and mean±SD. Statistical significance degree was accepted as $p<0.05$.

Results

Mean±SD values for ages of the groups did not differ. Significant differences were detected for BMI, D2 index, waist C/hip C and head C/neck C values of children with N-BMI and morbid obesity with and without MetS ($p<0.05$). These parameters did not differ between MO and MetS groups (Table 1).

Table 1 Obesity indices as well as ratios of groups

Parameters/Groups	Group 1	Group 2	Group3
Age	87.7 ± 11.1	93.2 ± 9.3	90.4 ± 10.9
BMI	15.0 ± 0.8	25.3 ± 3.1*	24.8 ± 3.9*
D2 index	3.0 ± 0.5	11.7 ± 4.0*	10.9 ± 2.6*
WaistC/Hip C	0.89 ± 0.04	0.96 ±0.06*	0.91 ± 0.08*
Head C/Neck C	1.97 ± 0.12	1.70± 0.12*	1.71 ± 0.08*

* $p<0.01$

Serum adipokine values exhibited similar patterns. Any statistically significant difference could not be detected between children with N-BMI and morbid obesity in terms of serum vaspin and resistin levels.

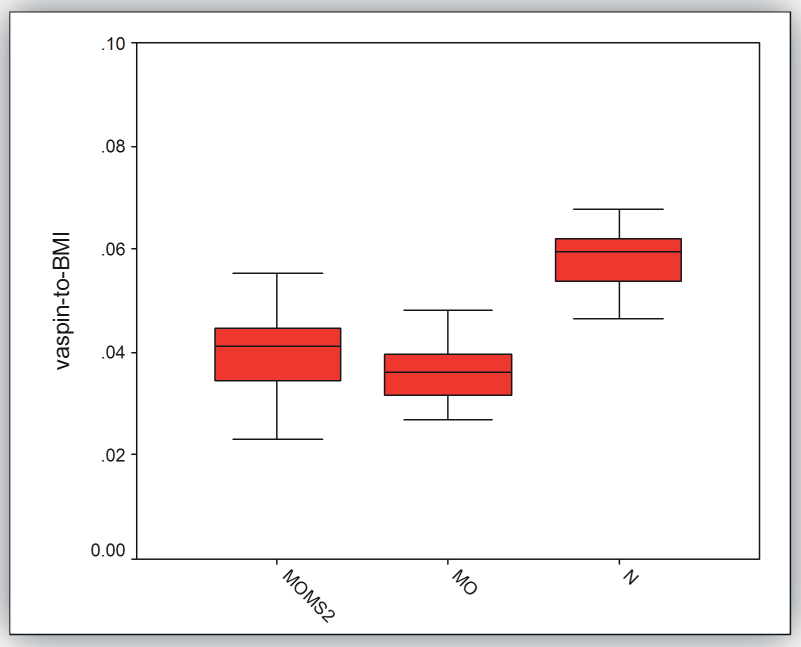
Body mass index-adjusted values of adiponectin, chemerin, resistin and vaspin were shown in Table 2.

Table 2 Values for adipokine-to-body mass index ratios of groups

Parameters/Groups	Group 1	Group 2	Group 3
Adiponectin/BMI	0.84 ± 0.22	0.40 ± 0.12*	0.40 ± 0.14*
Chemerin/BMI	9.58 ± 4.49	8.33 ± 3.19	9.85 ± 2.64
Resistin/BMI	2.12 ± 1.20	1.26 ± 0.83*	1.22 ± 0.58*
Vaspin/BMI	0.06 ± 0.01	0.04 ± 0.01*	0.04 ± 0.01*

* $p<0.01$

Upon evaluation of BMI-adjusted values of these adipokines, adiponectin/BMI, vaspin/BMI and resistin/BMI values were significantly decreased in MO children (Figure 1). However, BMI-adjusted chemerine values did not differ significantly among three groups.



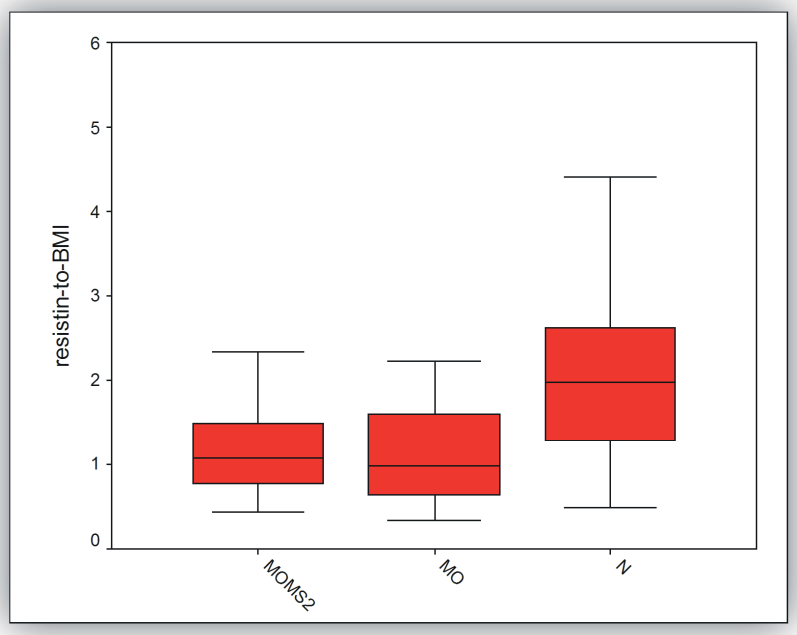
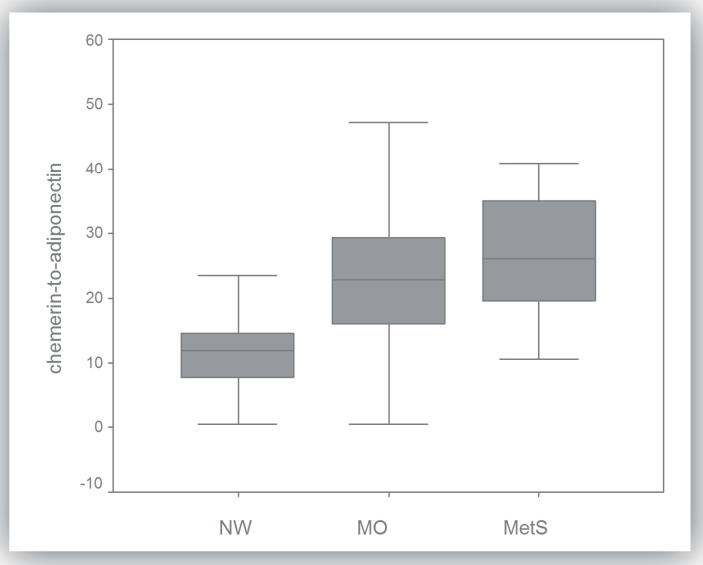


Figure 1. Box-plots drawn for vaspin-to-BMI and resistin-to-BMI values in N, MO and MetS groups.



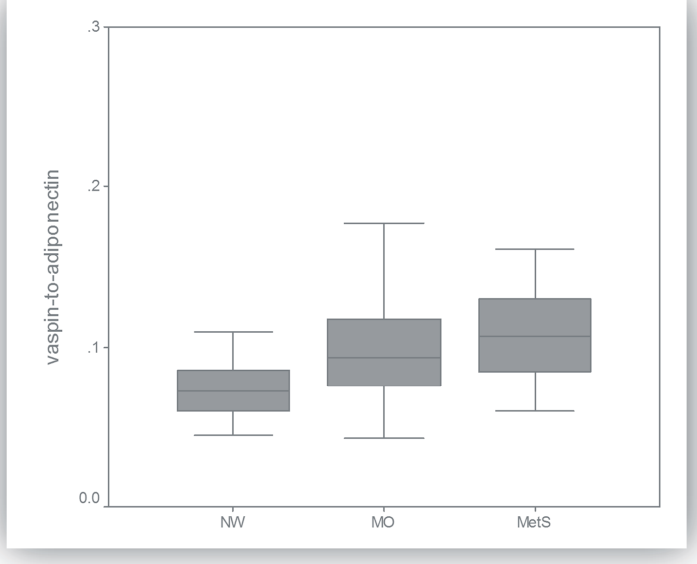
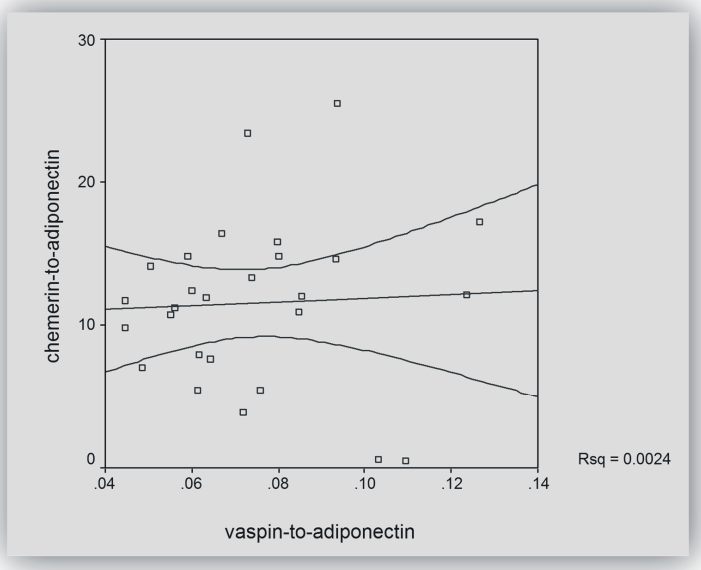


Figure 2. Ratios of chemerin-to-adiponectin and vaspin-to-adiponectin in three groups.

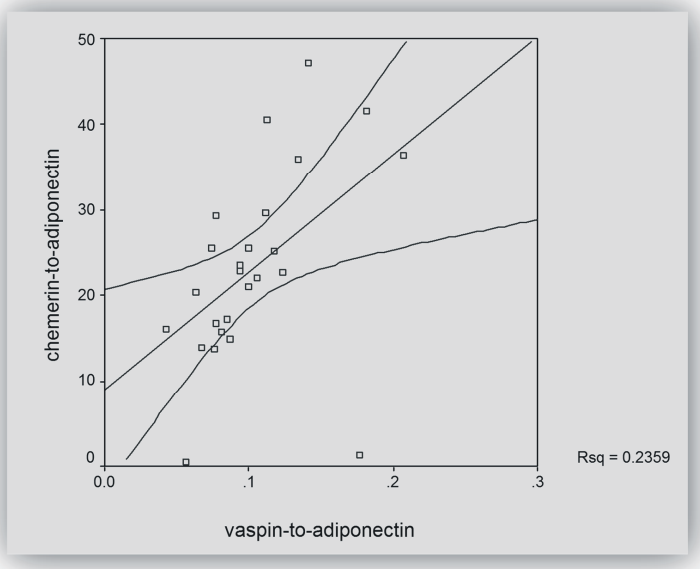
Resistin/adiponectin values were calculated as 2.8±2.3, 3.3±2.0 and 3.3±2.0 in children with N-BMI, morbid obesity and MetS, respectively.

There was no correlation between chemerin/adiponectin and vaspin/adiponectin values in children with N-BMI, however, correlations were calculated as r=0.486; p<0.05 in MO group and as r=0.609; p<0.01 in MetS group (Figure 3).

A.



B.



C.

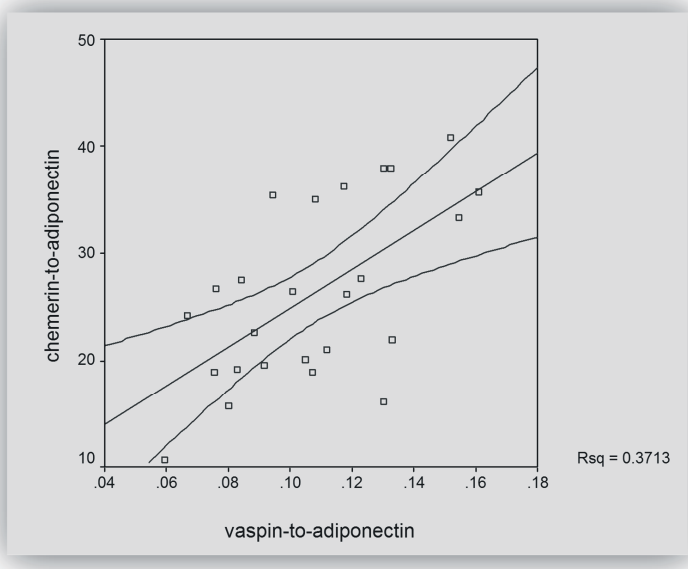


Figure 3. Correlations between chemerin-to-adiponectin and vaspin-to-adiponectin in three groups (A. N-BMI, B. MO, C. MetS)

Considering all the cases participated in the study, a significant correlation existed between resistin/BMI and vaspin/BMI (r=0.271; p=0.016) (Figure 4).

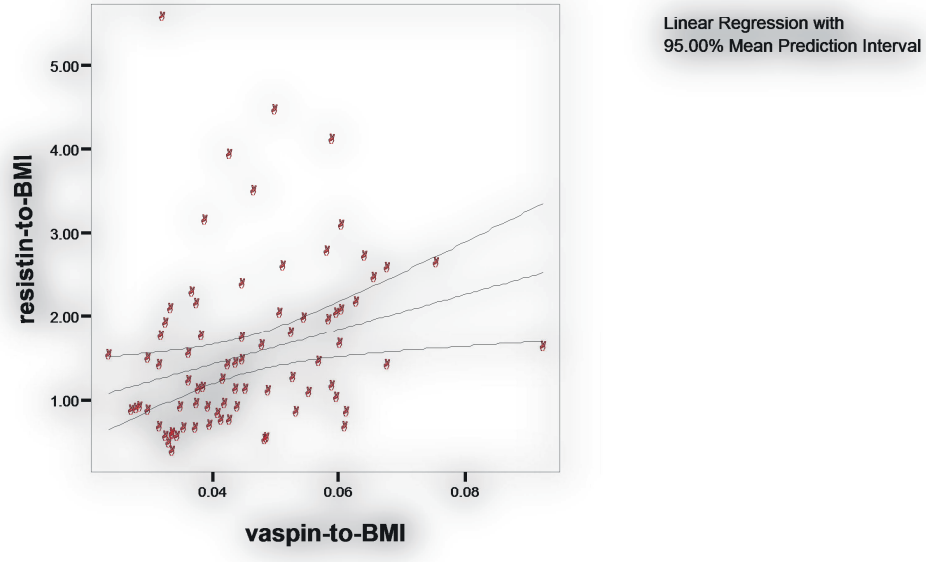


Figure 4. The linear regression line related to the correlation between resistin-to-BMI and vaspin-to-BMI in the study population.

Discussion

Serum adipokine levels depend on adipose tissue mass. Therefore, adipokine concentrations are adjusted for BMI by dividing the measured concentration by BMI. This study evaluated serum adipokine concentrations, as well as adipokine-to-adiponectin and adipokine-to-BMI ratios in normal BMI and MO children with and without MetS. In a study performed on adults, resistin/BMI values were calculated and no difference was found between the values obtained for adult asthmatics and the control group. [5] In our study, statistically significant differences could not be detected between children with N-BMI and morbid obesity in terms of serum vaspin and resistin levels. Upon evaluation of BMI-adjusted values of these adipokines, significant decreases in vaspin/BMI and resistin/BMI values were noted in MO children. Chemerin/BMI was not valuable in discrimination between the groups.

In our study, MO children exhibited significant differences in terms of some certain BMI-adjusted adipokine values and adipokine-to-adiponectin ratios in comparison with those of control group. Altered BMI-adjusted adipokine values among patients with graft-vs-host disease, bipolar disorder as well as children with cystic fibrosis were also reported.[6-10] Adiponectin/BMI ratio was higher in graft-vs-host disease than autologous controls. [6] Leptin/BMI ratio was higher in females with bipolar disorder. [7] In children with cystic fibrosis, significantly increased resistin, resistin/BMI and resistin/adiponectin values were detected in comparison with the values found in healthy children. [8]

In a study performed on the Japanese population, resistin was reported as an adipokine, which was not associated with past weight gain. [9] Our results agreed with the results of this study. We have also found statistically insignificant concentrations of resistin both in MO as well as MetS groups compared to those of children with N-BMI. However, significantly lower resistin/BMI ratios were observed in MO children than healthy controls. A similar pattern was noted also for vaspin as well as vaspin/BMI ratios.

Progranulin-to-adiponectin ratios were also evaluated in pediatric obesity. Correlations between this ratio and vaspin-to-adiponectin were detected in N-BMI, MO and MetS groups in children. [10]

In our study, elevated chemerin/adiponectin and vaspin/adiponectin values were observed in children with morbid obesity in comparison with N-BMI group. No correlation was calculated between these two ratios in N-BMI group. However, strong correlations were found in MO and MetS groups.

No correlation was found between resistin/BMI and vaspin/BMI in individual groups. However, a significant one was detected when all cases were considered. This was an interesting finding related to the mechanisms of action of these two parameters. Considering the fact that resistin and vaspin are positively correlated with BMI and HOMA-IR, they may be new links among some related metabolic disorders. The imbalance in the expression of these adipokines in individual groups may compensate these deviations and may give an integrative appearance when all the cases were combined.

It was concluded that BMI-adjusted adipokine values and/or adipokine-to-adiponectin ratios were more informative than the single determinations of serum adipokine levels during obesity classification.

Acknowledgement

This study was supported by Istanbul University Scientific Research Projects Coordination Unit. BYP-2017-24501

References

1. Gateva A, Assyov Y, Tsakova A, Kamenov Z. Classical (adiponectin, leptin, resistin) and new (chemerine, vaspin, omentin) adipocytokines in patients with prediabetes. Horm Mol Biol Clin Investig. 2018; 34 (1):

2. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. Eur J Endocrinol. 2003; 149(4): 331-335.

3. Yang W, Li Y, Wang JY, Han R, Wang L. Circulating levels of adipose tissue-derived inflammatory factors in elderly diabetes patients with carotid atherosclerosis: a retrospective study. Cardiovasc Diabetol 2018; 17(1): 75.

4. Dimova R, Tankova T. The role of vaspin in the development of metabolic and glucose tolerance disorders and atherosclerosis. Biomed Res Int. 2015; 2015: 823481.

5. Leivo-Korpela S, Lehtimäki L, Vuolteenaho K, et al. Adipokine resistin predicts anti-inflammatory effect of glucocorticoids in asthma. J Inflamm (Lond). 2011; 8: 12.

6. Robak O, Kuzmina Z, Winkler A, Kalhs P, Rabitsch W, Greinix H. Adiponectin and resistin in acute and chronic graft-vs-host disease patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Croat Med J. 2016; 57(3): 255-265.

7. Papadopoulou A, Douzenis A, Christodoulou C, Gournellis R, Papageorgiou C, Markianos M. Body mass index and plasma leptin in psychiatric suicide attempters. Neuro Endocrinol Lett. 2017; 38(5): 375-380.

8. Machura E, Szczepa ska M, wi tochowska E, et al. Evaluation of adipokines in children with cystic fibrosis. Endokrynol Pol. 2018; 69(2): 128-134.

9. Kimura Y, Pham NM, Yasuda K, et al. Association of adulthood weight gain with circulating adipokine and insulin resistance in the Japanese population. Eur J Clin Nutr. 2015; 69(4): 462-466.

10. Donma MM, Donma O. The valuable triad of adipokine indices to differentiate pediatric obesity from metabolic syndrome: Chemerin, progranulin, vaspin. Int J Med Health Sci. 2018; 12(5): 240-244.

11. World Health Organization (WHO). The WHO Child Growth Standarts. Available at: http:// www.who.int /childgrowth/en/. Accessed on June 10, 2016

12. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents-an IDF consensus report. Pediatr Diabetes. 2007; 8(5): 299-306.

Sinir Sistemi Hastalığı Olan Çocuklarda Tamamlayıcı Ve Alternatif Tedavilerin Kullanımı

The Application Of Complementary And Alternative Medicine In The Children Who Have Neurological Disorder

Ramazan Keçeci,[1] Hayriye Nermin Keçeci,[2] Haluk Yavuz[1]

[1] NEÜ Meram Tıp fakültesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları ABD, Konya/Türkiye

[2]SBÜ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları ABD, Konya/Türkiye

ÖZET

Son yıllarda tüm dünyada ve ülkemizde tamamlayıcı ve alternatif tedavi (TAT) yöntemlerine olan ilgi giderek artmaktadır. Bu yöntemlerin etkinliği ispatlanmamış olmasına rağmen özellikle erişkinler tarafından tercih edilmektedir. Buna yönelik çalışmalar da erişkinlere odaklanmıştır. Sinir sistemi hastalığı olan çocuklarda TAT kullanımı ile ilgili araştırmalar enderdir.

Bu çalışmanın amacı; sinir sistemi hastalığı olan çocuklarda tıp dışı alternatif uygulamaların kullanım sıklığını belirlemek ve kullanılan yöntemleri ortaya çıkarmak, uygulanan TAT' ın etkinliğini araştırmak, TAT kullanıcılarının sosyodemografik ve tıbbi özelliklerini belirlemek, konvansiyonel tedaviler ile maliyetini karşılaştırmaktır.

Bu çalışma, Ocak 2011 ile Şubat 2013 tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bölümü'ne başvuran hasta yakınları ile yapıldı. Hasta yakınlarına hazırlanan anket formları yaklaşık 15 dakika süren yüz yüze görüşmelerle uygulanmış olup elde edilen veriler bilgisayar ortamında değerlendirildi. Karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanıldı.

Araştırmamızda 753 hasta değerlendirildi. Hastaların 437'si (%58) en az bir TAT yöntemi kullanmışken, 316 'sı (%42) ise hiçbir tıp dışı alternatif yöntem kullanmamıştır. TAT kullananların 205'i (%46,9) kız, 232'si (%53,1) erkekti. En sık kullanılan yöntem zihin-beden uygulamaları (%55,8) olarak bulundu. Bunu kullanım sıklığına göre biyolojiye dayalı tedaviler (%42,3), girişim ve bedene dayalı tedaviler (%19) ,enerji terapileri (%4,6) ve alternatif tıp sistemleri (%0,5) takip etti.

TAT kullanımı ile ilişkili bulunan etkenler ; babanın eğitim düzeyi, birden fazla sinir sistemi hastalığına sahip olma, polikliniğe birden fazla başvuru sayısı olarak bulunmuştur ($p<0.05$). Hastanın yaşı ve cinsiyeti, anne ve babanın yaşı, annenin eğitim düzeyi, ailenin maddi durumu ile TAT kullanımı arasında istatistiki olarak ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sonuçlardan da anlaşıldığı gibi aileler hastalarına sıkça tıp dışı alternatif yöntemleri kullanmaktadır. Bu konuda ailelerin ve hekimlerin bilgilendirilmesinin, hem duruma ve zamana uygun TAT seçimi, hem de yanlış tercih sebebiyle yaşanan olumsuz etkilerin en aza indirilmesi açısından yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Tamamlayıcı ve alternatif tedavi, çocuk, sinir sistemi hastalığı

ABSTRACT

In recent years, the concern shown against complementary and alternative medicine methods has been increasing all over the World and in Turkey. Although efficiency of these methods have not been proven yet, they are preferred particularly by adults. Studies about this are carried out with adults. Researches on the application of complementary and alternative medicine in children with neurological disorder are rare.

The objective of this research is to determine the frequency of the application of complementary and alternative medicine and display the applied methods, investigate the effectiveness of complementary and alternative medicine, identify social demographic and medical aspect of complementary and alternative medicine receivers and compare the cost of it with traditional treatments in children with neurological disorder.

The study was conducted by between January 2011-April 2013 with the patients' relatives who came to Meram Medicine Faculty Child Neurology Department. The questionnaire prepared for patients' relatives was done by 15 minutes of face to face dialogue and the date was assessed in a computer. Chi-square test was applied in comparisons.

In our research 753 patients were assessed. 437 of these patients (%58) received complementary and alternative medicine at least once, 316 of these patients (%42) have not received complementary and alternative medicine. 205 patients who received complementary and alternative medicine were girl (%46,9), 232 of them were boy. The mostly applied method was mind and body medicine (%55,8). according to how frequently it was applied dietary supplements came second(%42,3), then manipulative and body-based practices (%19), and then energy therapy (%4,6) , and alternative medical systems (%0,5) .

It has been observed that the increase in fathers education level, multiple neural disorder, coming to child neurology clinic more than once are the factors that rise the application of complementary and alternative medicine significantly. ($p<0.05$). There isn't statistical relation between age, gender of the patient, age of parents, their education level , financial status and complementary and alternative medicine

Complementary and alternative medicine is generally applied during learning disability, growth deficiency, epilepsy after paralysis of brain. Families stated that they prefer complementary and alternative medicine to get positive results in terms of the disorder. %47,6 of families who received complementary and alternative medicine mentioned that it is beneficial to disorder, %13,4 thought that their complaints were disappeared, %86,5 sateted that it was basically beneficial to the disorder but their complaints were still continuing. %19,7 stated that they did not get any result, %37,7 mentioned that they were indecisive whether it was beneficial or not.

%98,2 of those families who received complementary and alternative medicine stated that they have not seen any adverse effect, on the other hand %1,8 of those families mentioned that they have seen adverse affect.

Complementary and alternative medicine was applied by one member of family with %79,6 percentage. %64,7 of families stated that the cost complementary and alternative medicine was less than the cost of hospital and doctor, %30,2 of those families declared that its cost was more than that. Doctor was informed about %32,4 patients who received

Complementary and alternative medicine, doctor supported %72,5 of those patients, doctors did not comment on %25,4 of those patients, they got angry with %1,4 of those, they did not support %07 of the patients.

Finally, it has been observed that majority of families who have neural disorder received complementary and alternative medicine. We believe that it would be useful to minimize adverse effects caused by wrong choices, enhance families' and doctors' knowledge and choose the suitable complementary and alternative medicine for the right situation and right time.

Keywords: Complementary and alternative medicine methods, child, Neurological disorder

1. Giriş ve Amaç

Alternatif tıp; tıbbi tedavilerin yerine geçen, bilimsel tıp uygulamaları tarafından kabul edilmeyen her türlü sağlık bakım sistemi olarak tanımlanmaktadır. Tamamlayıcı tıp ile alternatif tıp tanımları birbirinden farklı olup genellikle beraber kullanılan kavramlardır (Özcebe ve Sevencan 2009). Tamamlayıcı tıp, geleneksel tedavilere ilave olarak kullanılan tedavi yöntemleri iken, alternatif tıp ise bilimsel tıbbi tedavilerin yerine kullanılan tedavilerdir (Muslu ve Öztürk 2008). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Milli Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Merkezi (MTATM, ingilizcesi NCCAM) modern tıp dışında her türlü sağlık koruyucu ve tıbbi uygulamayı tamamlayıcı ve alternatif tıp olarak tanımlanmıştır (http://nccam.nih.gov).

Tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) yöntemlerinin kullanımı son yıllarda hem yetişkin hem de çocuklarda giderek artmaktadır. Yetişkinlerde TAT kullanımına ilişkin yeterli veri olmasına rağmen, bu tedavilerin çocuklarda kullanımına ilişkin bilgiler sınırlıdır. MTATM 2007 yılında Amerika'da yaşayan çocukların yaklaşık %12'sinin son bir yıl içinde TAT yöntemlerinden en az birini kullandığını saptamıştır (http://nccam.nih.gov, Muslu ve Öztürk 2008).

Modern tıp tedavilerinin yeterince faydalı olmaması (bilhassa süregen hastalıklarda), modern tıbba ulaşmadaki zorluk, TAT uygulamalarının daha tabii ve yan etkileri daha az olan tedaviler olarak düşünülmesi gibi sebeplerden dolayı TAT kullanımı zamanla yaygınlaşmaktadır (Özcebe ve Sevencan 2009).

TAT uygulamalarına tüm dünyada giderek daha fazla ilgi duyulması sebebiyle, bu uygulamalar ticari olarak da giderek artan ciddi bir iş sahası halini almıştır. 2007 yılında Amerika'daki erişkin nüfusun bu iş sahasına toplam 33,9 milyar dolar para harcadığı belirlenmiştir (http://nccam.nih.gov). Bu sebeple TAT kullanımı ve etkinliği ile ilgili yeni ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sinir sistemi hastalığı olanlarda TAT kullanımı ile ilgili çalışmalar daha çok erişkinlerde yapılmıştır. Bu konuda çocuklarda yapılan çalışmalar ise oldukça azdır (Soo ve ark 2005).

Bu çalışmanın amacı, bölgemizde sinir sistemi rahatsızlığı olan çocuklarda TAT uygulamalarının durumunu (kullanılan yöntemler, yöntemin etkinliği, maliyeti, ailelerin memnuniyeti gibi) öğrenmektir.

2. Genel Bilgiler

Günümüzde birçok insan içinde bulundukları sağlık meseleleri sebebiyle TAT yöntemlerini kullanmaktadır. TAT'ın dünyada giderek yaygınlaşması, konu ile ilgili bilgi

eksikliği sebebi ile 1998 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Milli Sağlık Enstitüsüne bağlı MTATM kurulmuştur. Bu merkezin amacı; TAT uygulamalarının güvenilirlik ve etkinliğini incelemek, etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmış uygulamaların modern tedavilere katılımını sağlamaktır (http://nccam.nih.gov, Ergin ve ark 2011). MTATM' ye göre TAT, şu anda modern tıbbın bir parçası olarak kabul edilmeyen sağlık bakım sistemleri, ürünleri ve uygulamaları grubudur (http://nccam.nih.gov). MTATM, TAT uygulamalarını; zihin-beden uygulamaları, alternatif tıp uygulamaları, biyolojiye dayalı tedaviler, müdahale ve bedene dayalı uygulamalar ve enerji tedavileri olarak beş farklı kümeye sınıflandırılmıştır (Özçelik ve Fadıloğlu 2009, http://nccam.nih.gov) (Tablo 1).

Tablo 1. MTATM'nin TAT Uygulamalarını Sınıflandırması

1. Zihin- beden tıbbı (yoga, biyofeedback, dini yol ile iyileştirme, hipnoterapi, meditasyon, sanat tedavisi)
2. Alternatif tıp sistemleri (akupunktur, ayurveda, geleneksel çin tıbbı, naturopati, homeopati)
3. Biyolojiye dayalı tedaviler (bitki ile tedavi, aromaterapi, özel diyet tedavileri)
4. Müdahale ve bedene dayalı sistemler (Şiropraktik müdahale, masaj, hidroterapi, refleksoloji)
5. Enerji tedavileri (iyileştirici dokunma, elektromanyetik tedavi)

2.1. TAT Uygulamaları

2.1.1. Dini yolla iyileştirme

Dua etme çoğu toplumda iyileştirici bir uygulama olarak kabul edilir. Dua etme şekli dini inançlara göre farklılıklar göstermekle birlikte, ülkemizde yatır ve kutsal mekân ziyareti, muska çok sık olarak karşılaşılan uygulamalardır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, dinle ruh ve beden sağlığı arasında önemli ilişkilerin olduğunu ortaya koymaktadır. İnançlı olma ve dua tedavisinin günümüzde başta kanser olmak üzere ciddi birçok hastalıkta yararlı olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (Köylü 2010).

2.1.2. Akupunktur

Akupunktur, günümüzde vücut üzerindeki özel noktaların çeşitli yöntemlerle uyarılmasını içeren bir dizi işlem olarak tanımlanabilir. Üzerinde en fazla çalışılan akupunktur yöntemi, cildin el veya elektrikli alet aracılığıyla ince, sert metal iğnelerle delinmesine dayanmaktadır (Şahin ve Yılmaz 2012, http://nccam.nih.gov).

Akupunktur'un batı ülkelerinde de ilgi görmesi sebebiyle etki düzeneği tartışılmaya başlanmış ve bu konuda çok çeşitli araştırmalar yapılmıştır. ABD' de 1996'da akupunktur resmen bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir. Ülkemizde de '29 Mayıs 1991'de Resmi Gazetede "Akupunktur tedavi Yönetmeliği" yayınlanmıştır (Kalyon 2007, Eskinazi ve Hoffman 1998).

2.1.3. Bitkilerle Tedavi (Herbalizm, Fitoterapi)

Fitoterapi, bitkileri kullanarak hastaları tedavi etme yaklaşımı olarak tanımlanır. Bitki ürünleri doğal oldukları için sıklıkla güvenli olarak algılanırlar, ancak pek çok bitki yüksek oranda zehirlidir. Diğer tamamlayıcı tıp yöntemlerine göre bitkisel tedaviler yan etkileri

açısından çok daha tehlikelidir (Bent ve Ko 2004).

Tüm dünyada bitki ürünlerini tedavi amacıyla kullanımı yaygın olduğu halde yapılan çalışmalarda elde edilen etkinliklerle ilgili kanıtlar sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda sadece sarımsak, mabed ağacı, bodur palmiye ve sarı kantaron'un etkili olduğuna dair istatiksel anlamlı sonuçlar çıkmıştır. (Şarışen ve Çalışkan 2005). Isırgan otu; bağışıklığı güçlendirmede, üriner sistem hastalıklarında, allerji ve artritte, sarımsak; hipertansiyon ve hiperlipidemide, mâbed ağacı; bunamada, dolaşım düzenleyici olarak, yeşil çay; kanseri önlemede, zayıflamada, kirpi otu; bağışıklık sistemini güçlendirmede, bodur palmiye; prostat büyümesini önlemede, Ginseng; çökkünlükte, idrar söktürücü ve afrodizyak olarak, sarı kantaron; çökkünlüğü önlemede, yaban mersini; idrar yolu enfeksiyonu tedavisinde kullanılmaktadır (Arslan ve Özdoğan 2012).

2.1.4. Balık Yağı

Temel yağ asitleri, omega (ω)-6, omega (ω)-3 yağ asitleri olmak üzere iki gruba ayrılırlar. ω-3 keten tohumu, ceviz ve planktonlar ile yağlı balıklarda bol miktarda bulunur. Keten tohumu ve cevizde alfa-linolenik asit, balık yağlarında ise eikosapentaenoik asit (EPA) ve dekosahegzaenoik asit (DHA) en önemli yağ asitleridir. EPA ve DHA'nın mutlaka dışardan alınması gerekir.

ω-3 yağ asitlerinden olan DHA, insan beynindeki hücrelerin yenilenmesine yardım eder ve beyin ile retina hücrelerinin çoğalmasını sağlar. Bu hücrelerde DHA seviyesinin düşmesi, çökkünlük, hafıza kaybı, şizofreni ve görme bozuklukları gibi sorunların ortaya çıkmasına yol açar (Kaya ve ark 2004).

2.1.5. Masaj tedavisi

Masaj tedavisi iyileştirmek amacıyla vücuttaki yumuşak dokuların tekrarlayan bir şekilde basınç uygulama ve germe yöntemleri ile uyarılmasıdır. Masaj uygulaması ile bası sonucu ciltte bulunan çevresel almaçlar uyarılmakta ve uyaranlar, omurilik yolu ile beyne ulaşmaktadır. Burada hoş bir duygu yanında genel bir rahatlama sağlanmaktadır. Masajın etkisi kan ve lenf dolaşımının hızlanması, kaslarda gevşeme terleme, yağ ve diğer salgı bezlerinde salgı artışı ve damarlarda genişleme şeklinde kendini göstermektedir. Masajın, duygular ve ruhi yönden önemli yararları vardır. Ayrıca ağrı, yorgunluk, bulantı, kanser hastalarında uykusuzluk, kabızlık, gerginlik üzerinde etkilidir (Eyigör 2012).

2.1.6. Hidroterapi (kaplıca, hamam)

Hidroterapi, suyun sıvı, buz ve buhar olarak, sıcak veya soğuk uygulamalar şeklinde sağlığı koruma ve hastalıkları tedavi etme amacıyla kullanımıdır. Mineralli ve termal sular (şifalı sular), şifalı çamurlar ve gazlar gibi unsurların banyo, içme ve soluma şeklinde kullanılması ile yapılan tedavi yöntemidir. SPA (Salus Per Aquam) son zamanlarda yaygınlaşan bir kavramdır. Burada çeşme suyu ve paketlenmiş çamur, yosun ve mineral tuzları gibi SPA ürünleri ile değişik uygulamalar söz konusudur. Burada tedavi ve sağlıklı olmadan çok güzellik ve bakım ön plana çıkmaktadır (Karagülle 2008).Yeni tedavi biçimlerinden olan hidroterapinin etki düzeneği içerisinde damarlarda bölgesel genişleme, bölgesel metabolizmada ve terlemede artma, kas gevşemesi ve ağrı eşiğini arttırarak sinir uçlarında uyuşma oluşturması yer almaktadır (Kocabaş ve ark 2007).

2.1.7. Refleksoloji

Refleksoloji, akupunktur temellerine dayalı olan ve vücutta bulunan hassas noktalara elle özel yöntemlerle baskı yapılmasına dayanan sağaltım şeklidir. Refleksoloji genellikle el ve ayaklara uygulanır. Refleksoloji sıkıntı, endişe, genel gerginliğin azaltılması ve bağışıklık sisteminin güçlendirilmesinde faydalıdır. El ve ayaklar, bedeni dinlendirmek, gerginliği azaltmak, vücut dengesini oluşturmak için önemli araçlardır ve uygulama için kolay bir yoldur. Bu yoldan kişinin kendisini fizik, duygu ve ruh bakımdan iyi hissetmesini sağlar (Ayçeman 2009).

2.1.8. Biyoalan terapi

İyileştirici (terapotik) dokunuş da denir. İyileştirici dokunma, bir hemşire tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntemin uygulayıcıları, sahip olduklarını düşündükleri şifa verici enerjiyi, ellerini diğer kişinin vücuduna değdirerek, ondaki enerji dengesizliklerini belirleyip, iyileştirmeyi amaçlar (Turan ve ark 2010).

2.1.9. Biyoelektromanyetik bazlı tedaviler

Alternatif ya da doğru akım gibi elektromanyetik alanların kullanımını içerir. Beyin felçli hastalarda, otizmde kullanılmaktadır.

2.2. Sinir Sistemi Hastalıkları

2.2.1. Öğrenme Güçlüğü (Zeka Geriliği)

Gelişme geriliğinin çocukluk yaş grubunun %5-10'unu etkilediği düşünülmektedir. Gelişe geriliği; zekâ geriliği, dil ve konuşma geriliği, hareket geriliği, beyin felci, yaygın gelişimsel bozukluk ve duyu engelini (işitme ve görme) kapsamaktadır (Shevell ve ark 2000). Öğrenme güçlüğünün %1-3 sıklıkta olduğu tahmin edilmektedir. Ancak bu oran toplumdan topluma değişebilir. Bunun sebebi zekâ geriliğinin %80-85'ini oluşturan hafif tipinin düşük sosyoekonomik seviye ile ilişkili olmasıdır. Gelişme geriliği beş yaşın altındaki çocuklarda, zekâ geriliği ise beş yaşın üstünde kullanılan terimdir (Shevell ve ark 2003).

Öğrenme güçlüğü olan her birey için özel eğitimci, dil sağaltıcı, davranış sağaltıcı, meslek sağaltıcı ve zekâ geriliğinden etkilenen aileler için sosyal destek sağlayan toplum birimlerini içeren çok yönlü bakımın sağlanması gerekir.

Öğrenme güçlüğü olan çocuklarda yapılmış çalışmalarda alternatif tedavi olarak ise bitki tedavisi, müzik tedavisi, dans tedavisi, akupunktur uygulandığı gösterilmiştir (Chen ve ark 2010).

2.2.2. Serebral Palsi (Beyin Felci)

Beyin felci, yaşamın ilk aylarında beyindeki zedelenme sonucu gelişen ilerleyici olmayan ancak yaşla birlikte değişebilen, hareketi kısıtlayıcı işlev kaybı, duruş ve hareket bozukluğudur (Rosenbaum ve ark 2007).

Fizik tedavi ve iyileştirme, iletişim ve davranış eğitimi, ortapedik bakım ve birçok farklı daldan hekim ekibi ile bu çocukların tedavisine katkı sağlanabilir. Kasların spastisitesi ve sonucunda eklem sertliği gelişimini engellemek için dantrolen sodyum, benzodiazepinler, baklofen ya da cerrahi tedavi seçeneği kullanılır. Botilinum toksini de eklem sertliğinin tedavisinde kullanılmakta ve müspet sonuçlar alınmaktadır (Johnston 2008). Beyin felcinin tedavisinde TAT yöntemlerinden yaygın olarak masaj tedavisi, hidroterapi ve yüksek basınçlı oksijen tedavisi kullanılmaktadır (Hurvitz ve ark 2003).

2.2.3. Epilepsi (Sara)

Belirli işlevi olan bir grup beyin sinirinin ani ve aşırı boşalımına bağlı olarak ortaya çıkan geçici duruma havale (nöbet) denir. Tanımlamada en az bir nöbet geçirmesine ek olarak, beyinde gelecekte nöbet geçirme ihtimalini arttıran bir bozukluğun bulunması da gerekir (Serdaroğlu 2010).

Sara tedavisinde hedef en az yan etki ile, biliş ve davranış meselelerine yol açmayan, hayatın rahatlığını bozmayan nöbet kontrolüdür. Sara önleyici ilaçlar, yağlı yemek tedavisi, vagus sinirinin uyarılması, cerrahi gibi yöntemlerle nöbet kontrolü yapılmaya çalışılmaktadır (Turanlı 2010).

Akupunktur, bitki tedavisi, çeşitli halk ilaçları ve dini iyileştirme gibi yöntemler sarada TAT yöntemi olarak kullanılmıştır. Akupunkturun nöbet sıklığını ve süresini azalttığına dair yapılmış çalışmalar mevcuttur (Kim ve ark 2006, Cheuk ve Wong 2008). Ülkemizde Göker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise sarada sıklık sırasına göre dini iyileştirme, bitki tedavisi ve özel perhiz tedavileri (bal, polen, lavanta, elma ağacı) alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılmıştır (Goker ve ark 2012).

2.2.4. Baş Ağrısı

Baş ağrısı; kafada, kafatası, yüz, yüzdeki yapılar ve yutaktan kaynaklanan ağrı ya da rahatsızlık olarak tanımlanabilir. Bu durum ergenlik döneminde daha sık olmak üzere tüm çocukluk çağında sıkça görülür. Bille ve ark. yedi yaşındaki çocukların %40'ında, 15 yaşında olanların ise %75'inde baş ağrısı olduğunu bildirmişlerdir. Baş ağrısı olan çocuk ve ergenlerin tıbbi değerlendirmesi; ayrıntılı öykü, fizik ve nörolojik inceleme gerektirir (Uysal 2008) .

Migren, gerilim tipi baş ağrısı, süreğen günlük baş ağrılarında ilaç tedavisi, kaygılara yönelik destek ve sıkıntı yönetiminin öğretilmesi önemlidir. Migren tedavisinde belirtilerin şiddetine ve migren tipine göre tedavi planı yapılır. Migrende ağrı tedavisinde ağrı kesiciler, triptanlar, ergotamine tartarat, kusma önleyici ilaçlar tedavide kullanılır. Korumada ise beta bağlayıcılar, kalsiyum kanal bağlayıcıları, seratonin tutamak antikorları, steroid olmayan iltihap önleyiciler, üç halkalı çökkünlük ilaçları, sara ilaçları kullanılabilir.

Petasites (butterbur bitkisi), koenzim Q-10, omega 3, riboflavin gibi vitamin, mineral, diğer bitki maddeleri ve yüksek basınçlı oksijen tedavisi gibi yöntemlerin migrenden koruduğuna dair sonuçları olan çalışmalar mevcuttur (Holland ve ark 2012).

2.2.5. Sinir-Kas Hastalıkları

Hareket birimi, 2. hareket sinir hücresi, onun aksonu, sinir kas kavşağı ve bu hareket sinir hücresinin uyardığı kas lifinden oluşur. Sinir-kas hastalıkları bu birimdeki bozukluğu tanımlar.

Kas hastalıklarının tedavisinde fizik tedavi ve iyileştirme yöntemleri kullanılmaktadır. Tedavide en etkili yöntem idmandır. Ancak egzersiz doğru ve düzenli yapıldığı sürece etkili olur. Gereçler (Ortez, splint) uygulamaları uzuvları korumak, desteklemek, yapamadığı harekete yardımcı olmak veya istenmeyen hareketi engellemek amacıyla kullanılan aletlerdir.

TAT yöntemi olarak ise son yıllarda, kas kuvvetini korumak amacıyla elektrikle uyarı yöntemi denenmektedir. Kaplıca, hamam ve şifalı sular ile sıcak uygulaması, havuz tedavisi (hidroterapi) ve perhiz tedavisi sıkça kullanılan yöntemlerdendir (Nabukera ve ark 2012).

3. Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, bölgemizde sinir sistemi rahatsızlığı olan çocukların TAT yöntemlerinden hangisini kullandığını ve kullanma sıklıklarını belirlemek, yapılan TAT'ın etkinliğini değerlendirmek, tıbbi tedavi ile maliyetini karşılaştırmak ve ayrıca ailelerin demografik özellikleri ve hasta yakınlarının memnuniyetine katkısını öğrenmek amaçlanmıştır.

Çalışma grubu Ocak 2011 ve Nisan 2013 tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü'ne başvuran 18 yaşından küçük sinir sistemi hastalığı olan hastalardan oluşturuldu. Çalışmada elde edilen bilgiler TAT kullanımıyla ilgili hazırlanan anket formlarının hastalara uygulanmasıyla sağlandı. Oluşturulan anket formlarında, hasta ve ailesine ait kişisel bilgiler, hangi sinir sistemi hastalığına sahip olduğu, kullanılan TAT yöntemi ve süresi, TAT uygulama sebebi, TAT'ın fayda zarar durumu, TAT'ın maliyeti ve TAT şeçiminde kimin etkili olduğuna ait sorular yer almaktadır. Anket hasta yakınlarıyla görüşülerek ve her bir hastaya yaklaşık 15 dakika ayrılarak uygulandı.

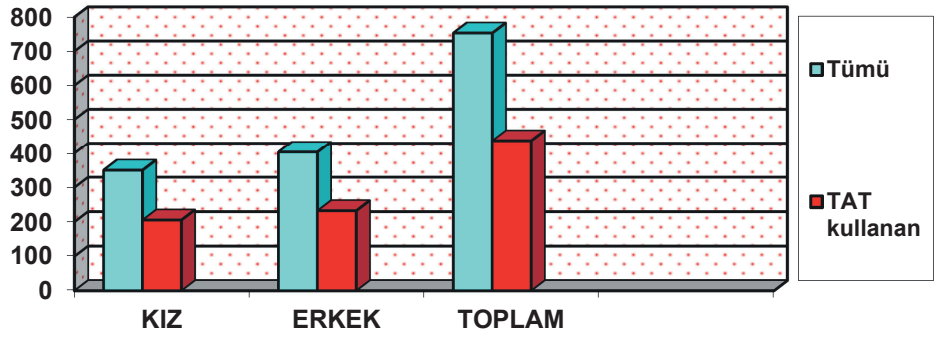
İstatistik inceleme: Çalışmada elde edilen bilgiler bilgisayar ortamınsa SPSS (Statistical Package fot the Social Sciences) istatistik programıyla değerlendirildi. Çıkan sonuçlarda $p<0,05$ anlamlılık sınırı olarak alındı.

4. Bulgular

Çalışmada toplam 753 sinir sistemi hastalığı olan 0-18 yaş arası çocuk değerlendirildi ve bu hastaların yakınlarına hazırlamış olduğumuz anket uygulandı.

Çocukların doğum tarihleri ve çalışma tarihi kaydedildi. Bunlar kullanılarak ay olarak yaşları hesaplandı. Hastaların yaş dağılımı 1-216 ay olup, ankete katılan hastaların ortalama yaşı 94,1 ± 58,1 ay olarak bulundu. Hastaların yaşı ile TAT kullanımı arasında ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

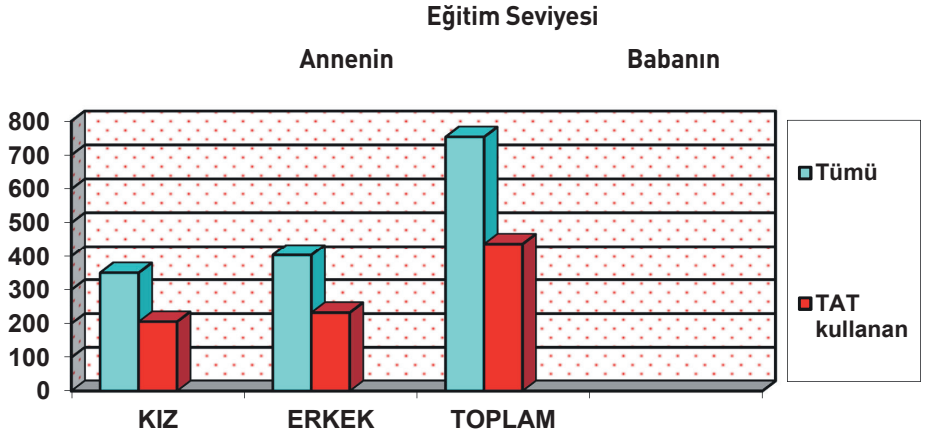
Hastaların 350 'si kız (%46,5), 403'ü (%53,5) erkekti. Erkeklerin 232'si (%57,6) kızların 205'i (%58,6) en az bir TAT yöntemi kullanmış olup, cinsiyet ile TAT kullanımı arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (şekil 1). 753 çocuğun 437'si (%58) en az bir TAT yöntemi kullanmışken, 316 'sı (%42) ise hiçbir tıp dışı alternatif yöntem kullanmamıştır (şekil 1).



Şekil 1: Cinsiyet ve TAT kullanımı ilişkisi

Ankete katılanların ebeveynlerinin anne yaş ortalaması 34,2 (17-54) yıl, baba yaş ortalaması 37,3 (21-65) yıldır. Anne ve babanın yaşı ile TAT kullanımı arasında ilişki bulunmamıştır (p>0,05). Annenin eğitim düzeyi ile TAT kullanımı arasında ilişki bulunmazken (p<0,05), babanın eğitim düzeyi arttıkça TAT kullanım sıklığı artmaktadır (p=0,01) (şekil 2).

Şekil 2: Annenin ve babanın eğitim düzeyi ile TAT kullanımının ilişkisi

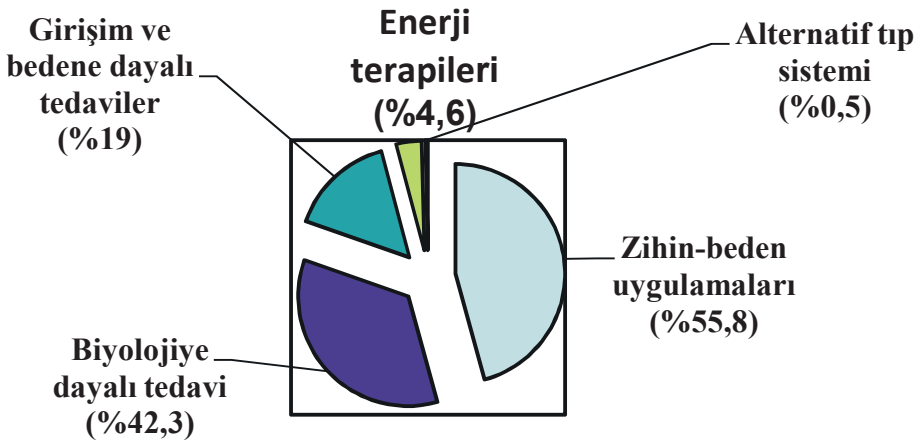


OYD: Okur-yazardeğil
OÖ :Ortaöğretim
YO : Yüksekokul
İÖ : İlköğretim

Ailenin maddi durumları ile TAT kullanımı arasında istatistiki olarak ilişki tespit edilmemiştir (p>0,05).

En sık kullanılan TAT yöntemi 244 (%55,8) uygulama ile zihin-beden uygulamaları olarak bulundu. Zihin-beden uygulamaları içerisinde tercih edilen yöntem her zaman dini iyileştirme olup, dua etme 152'sinde (%62), muska 87'sinde (%35), yatır ziyareti 12'sinde (%5) uygulanmıştır. Bunu kullanım sıklığına göre biyolojiye dayalı tedaviler 185 (%42,3) hastada, girişim ve bedene dayalı tedaviler 83 (%19) hastada ,enerji terapileri 20 (%4,6) hastada ve alternatif tıp sistemleri 2 (%0,5) hastada takip etti (şekil 3, tablo 2) (Not: Bazı hastalar birden fazla yöntem kullanmıştır).

Şekil 3: Tercih edilen TAT yöntemleri dağılımı



Tablo 2: Kullanılan TAT yöntemleri dağılımı

			Sayı	Yüzde
TAT yöntemleri	Alternatif tıp sistemi	-akupunktur	2	0,5
	Zihin beden uygulamaları	-dua	152	62
		-muska	87	35
		-yatır	12	5
	Biyolojiye dayalı tedavi	-bitkiler	63	34
		-özel diyet tedavileri	27	14,5
		-vitamin ve mineraller	121	65,4
		-arı poleni	16	8,6
	Girişim ve bedene dayalı tedaviler	-masaj	81	96,5
		-hidroterapi	3	3,5
	Enerji terapileri	-refleksoloji	16	80
		-terapötik dokunma	2	10
		-biyoelektromanyetikler	2	10

Anket yapılanların hastalıkları sorulduğunda en çok 359 (%47,7) hasta ile sara bildirilmiştir. Daha sonra sırasıyla gelişme geriliği, öğrenme güçlüğü, beyin felci, havale, baş ağrısı, kas hastalığı gelmektedir. En az görüleni ise 25 (%3.3) hasta ile ateşli havaledir. Hastaların 490'ının (%65,1) tek, 263'ünün (%34,9) ise birden çok rahatsızlığı olduğu öğrenildi (tablo 3).

TAT kullanımının hastalığın türüne göre dağılımına bakıldığında en çok TAT kullanım yüzdesi beyin felcine aittir. Beyin felci olan 91 hastanın 74'ü (%81,3) en az bir TAT yöntemi

kullanmıştır. En az TAT kullanım oranı da havale ile başvuran hastalarda görülmüştür. 56 havale hastasının 21'i (%37,5) TAT kullanmıştır (tablo 3).

Tablo 3: Ankete katılanlarda TAT kullanımının hastalığın türüne göre dağılımı

Hastalık Türü	TAT Kullanımı Sayı (%)		Toplam Sayı (%)
	Hayır	Evet	
Beyin felci	17 (18,7)	74 (81,3)	91 (100)
Öğrenme güçlüğü	47 (29,2)	114 (70,8)	161 (100)
Gelişme geriliği	52 (30,8)	117 (69,2)	169 (100)
Sara	137 (38,2)	222 (61,8)	359 (100)
Kas hastalığı	15 (50)	15(50)	30 (100)
Baş ağrısı	30 (55,6)	24 (44,4)	54 (100)
Ateşli havale	14 (56)	11 (44,0)	25 (100)
Havale	35 (62,5)	21 (37,5)	56 (100)
Diğer	56 (40,9)	81 (59,1)	137 (100)
Toplam	316	437	753

Hayır: Hiç kullanmamış veya halen kullanmıyor

Evet: Önceden kullanmış veya halen kullanıyor

Birden fazla sinir sistemi hastalığı tanısı olan hastaların TAT kullanımı, tek tanılı olan hastalara göre istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. (p=0,02).

Hastaların 165'i ilk defa çocuk nöroloji polikliniğine getirilmişti (89'u erkek, 76'sı kız). Çocuk nöroloji polikliniğe birden çok başvuran hasta sayısı ise 588 bulunmuştur. Bunların da 314'ü erkek 274'ü kızdır. Çocuk nöroloji polikliniğine birden çok başvuran hastalardaki TAT kullanımı ile ilk başvuranlar hastaların TAT kullanımı arasında anlamlı bir farklılık görülmektedir. Polikliniğe birden çok kez başvuranların TAT kullanım oranı (%62) ilk kez başvuran hastaların oranından (%38) istatistiki olarak oldukça fazladır (p<0,01) (tablo 4).

Tablo 4 : Polikliniğe bir ve birden fazla gelenlerde TAT kullanımı

Cinsiyet	Çocuk Nöroloji polikliniğine ilk gelişiniz mi? Sayı (%)		Toplam Sayı (%)
	Evet	Hayır	
Erkek	89 (22,1)	314 (77,9)	403 (100)
Kadın	76 (21,7)	274 (78,3)	350 (100)
Toplam	165 (21,9)	588 (78,1)	753 (100)
TAT kullanan	63 (38)	364 (62)	437 (100)

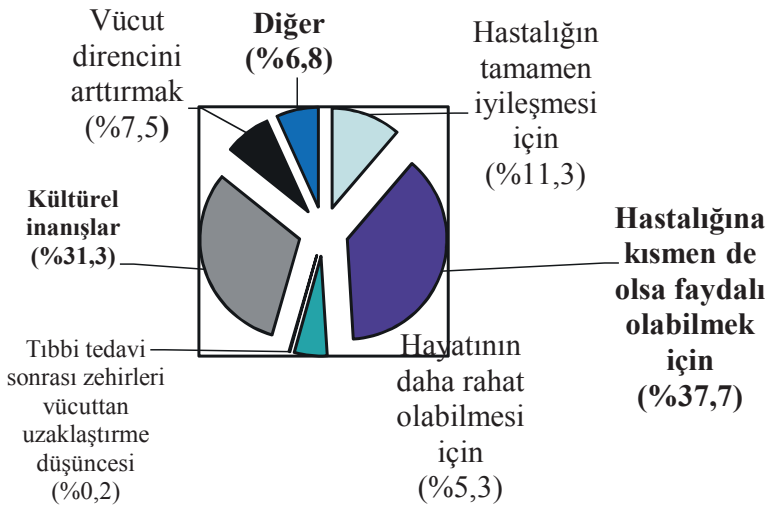
TAT uygulayanların 326'sı (%74.3) halen TAT kullandığını belirtirken, 111'i (%25.7) TAT kullanmayı bıraktığını ifade etmektedir.

TAT uygulayanların 7'si (%1.6) TAT alırken tıbbi tedaviyi bıraktığını ifade ediyorken, 430'u (%98.4) tıbbi tedavi ile birlikte TAT uygulamaya devam ettiğini belirtmektedir.

Araştırmaya katılan hastaların 350'sinde (%80.1) bir tane TAT yöntemi kullandığını belirtmekteyken, 87'sinde (%19.9) birden fazla TAT yöntemi kullanıldığı belirtilmiştir.

En sık görülen TAT uygulama sebebi %37,7'luk oranla "hastalığına kısmen de olsa faydalı olabilmek için" iken, en az görülen TAT uygulama sebebi %0.2 oranı ile "tıbbi tedavi sonrası zehirleri vücuttan uzaklaştırma düşüncesi"dir (şekil 4).

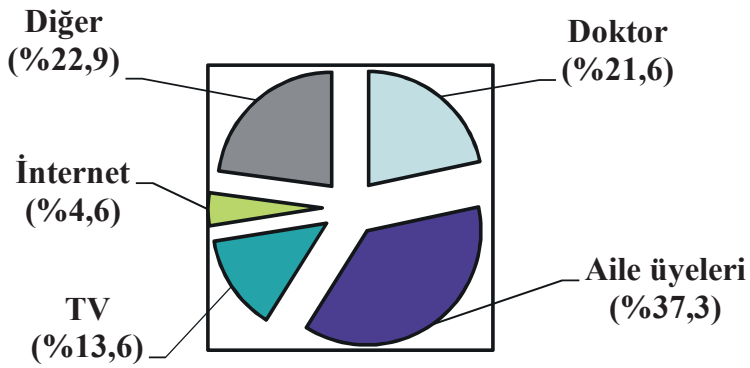
Şekil 4 : TAT kullanma sebebi



Not: Bazı hastaların TAT kullanma sebebi birden fazla seçenekte işaretlenmiştir.

TAT seçiminde %37,3 oranla en çok "aile üyeleri"nden etkilenildiği görülmektedir. Ankette diğer olarak sınıflandırılan %22,9'luk kısım içerisinde ise çevre, komşu, arkadaşlar yer almaktadır. Daha sonra sırasıyla doktor (%21,6) ve TV (%13,6) yer almaktadır. İnternet seçeneği %4,6 oranla TAT seçiminde en az etkiye sahip olan değişkendir (şekil 5).

Şekil 5 : TAT seçimini en çok etkileyenler



TAT uygulanan 437 hastanın 208'inde (%47,6) TAT'ın esas hastalığa faydalı olduğu ve bunların 28'inde (%13,4) şikâyetlerin bu yöntemle geçtiğini düşünülürken, 180'inde (%86,5) esas hastalığa faydalı olduğu fakat şikâyetlerinin devam ettiği belirtilmektedir. 86 (%19,7) hastada esas hastalığa hiç fayda etmediği ifade edilmiştir. 143 (%32,7) hastanın anne ve babası ise esas hastalığa faydası hakkında kararsız olduğunu belirtmiştir (tablo 5).

Tablo 5 : TAT'ın esas hastalığa faydası

TAT'ın esas hastalığa faydası var mı?		Sayı (%)
Evet	**-hastalık düzeldi**	28 (13,4)
	-faydası oldu ama düzelmedi	180 (86,5)
Hayır		86 (19,7)
Fikrim yok		143 (32,7)
Toplam		437 (100)

Hasta sahiplerinin 131'i (%29,8) TAT'ın esas hastalık dışında başka faydaları olduğunu düşünmekteyken, 212'si (%48,7) TAT'ın başka faydalarının olmadığını ifade etti. TAT uygulayanların 94'ünün ise (%21,4) bu konuda herhangi bir fikri yoktu.

Çalışmamıza göre TAT yönteminin faydalı olduğu hastalıklar sıklık sırasına göre şöyle bulunmuştur:

Dua: Baş ağrısında % 100 (3 kişi), kas hastalığında %75 (3 kişi), gelişme geriliğinde % 63,6 (21 kişi), ateşli havalede % 50 (3 kişi), havalede % 46,6 (7 kişi), sarada % 43 (60 kişi), beyin felcinde % 42,1 (8 kişi), öğrenme güçlüğünde % 35,4 (8 kişi).

Muska: Gelişme geriliğinde % 50 (6 kişi), % 50 ile ateşli havale (1 kişi),% 27,2 ile beyin felci (3 kişi),% 23,8 ile sara (15 kişi), gelişme geriliğinde % 16 (4 kişi).

Yatır: Gelişme geriliğinde % 100 (3 kişi), havalede % 100 (1 kişi), sarada % 20 (1 kişi), öğrenme güçlüğünde % 20 (1 kişi).

Bitkiler: Ateşli havalede % 100 (1 kişi), baş ağrısında % 81,8 (6 kişi), gelişme geriliğinde % 53,3 (8 kişi), beyin felcinde % 40 (6 kişi), kas hastalığında % 40 (2 kişi), öğrenme güçlüğünde % 36,3 (8 kişi), sarada % 34,6 (9 kişi).

Özel diyet tedavileri: Gelişme geriliğinde % 66,6 (4 kişi), öğrenme güçlüğünde % 58,3 (7 kişi), beyin felcinde % 57,1 (4 kişi), sarada % 50 (6 kişi), kas hastalığında % 50 (1 kişi).

Vitamin ve mineraller: Gelişme geriliğinde % 63,9 (46 kişi), beyin felcinde %52,3 (11 kişi), öğrenme güçlüğünde % 40 (10 kişi), ile kas hastalığında % 40 (2 kişi), sarada % 47,5 (19 kişi), havalede % 16,7 (1 kişi).

Arı poleni: Öğrenme güçlüğünde % 66,7 (6 kişi), sarada % 66,7 (6 kişi), beyin felcinde % 75 (3 kişi), gelişme geriliğinde % 50 (1 kişi).

Masaj: baş ağrısında %100 (15 kişi), sarada %87,5 (21 kişi), gelişme geriliğinde % 80 (20 kişi), öğrenme güçlüğünde %78,5 (22 kişi), beyin felcinde %76,4 (26 kişi), kas hastalığında %40 (2 kişi).

Hidroterapi: Kas hastalığında %100 (1 kişi).

Terapötik dokunma: Öğrenme güçlüğünde %100 (1 kişi), beyin felcinde %100 (1 kişi).

Refleksoloji: Beyin felcinde % 25 (2 kişi), gelişme geriliğinde % 25 (1 kişi),

Biyoelektromanyetikler: Öğrenme güçlüğünde %100 (2 kişi), beyin felcinde %100 (1 kişi).

Akupunktur: sarada %100 (1 kişi).

Hastalık gruplarına göre en faydalı TAT yöntemleri ise şöyle sıralanmaktadır:

Öğrenme güçlüğü: Biyoelektromanyetikler ile %100 (2 kişi), terapotik dokunma ile %100 (1 kişi), masaj ile %78,5 (22 kişi), arı poleni ile %66,7 (6 kişi), özel diyet tedavisi ile %58,3 (7 kişi), vitamin ve mineraller ile % 40 (10 kişi), bitkiler ile %36,3 (8 kişi), dua ile %35,4 (11 kişi), yatır ile %20 (1 kişi), muska ile %16 (4 kişi), refleksoloji ile % 10 (1 kişi).

Gelişme geriliği: Yatır ile %100 (3 kişi), masaj ile % 80 (20 kişi), özel diyet tedavileri ile % 66,6 (4 kişi), vitamin ve mineraller ile % 63,9 (46 kişi), dua ile % 63,6 (21 kişi), bitkiler ile % 53,3 (8 kişi), muska ile % 50 (6 kişi), refleksoloji ile % 25 (1kişi).

Beyin felci: Biyoelektromanyetikler ile %100 (1 kişi), terapotik dokunma ile %100 (1 kişi), masaj ile %76,4 (26 kişi), özel diyet tedavileri ile % 57,1 (4 kişi), vitamin ve mineraller ile %52,3 (11 kişi), dua ile %42,1 (8 kişi), bitkiler ile % 40 (6 kişi), muska ile %27,2 (3 kişi), refleksoloji ile % 25 (2 kişi).

Sara: Akupunktur ile % 100 (1 kişi), masaj ile %87,5 (21 kişi), arı poleni ile % 66,7 (6 kişi), özel diyet ile % 50 (6 kişi), vitamin ve mineraller ile %47,5 (19 kişi), dua ile % 43 (43 kişi), bitkiler ile %34,6 (9 kişi), muska ile %23,8 (15 kişi), yatır ile % 20 (1 kişi).

Havale: Yatır ile %100 (1 kişi), dua ile % 46,6 (7 kişi), vitamin ve mineraller ile % 16,7 (1 kişi).

Ateşli havale: Bitkiler ile %100 (1 kişi), muska ile %50 (1 kişi), dua ile % 50 (3 kişi).

Baş ağrısı: masaj ile % 100 (15 kişi), dua ile %100 (3 kişi), bitkiler ile % 81,8 (6 kişi).

Kas hastalığı: Hidroterapi ile %100 (1 kişi), dua ile % 75 (3 kişi), özel diyet tedavileri ile % 50 (1 kişi), bitkiler ile % 40 (2 kişi), masaj ile %40 (2 kişi).

Ankete katılanların 431'i (%98.2) TAT'ın sağlığa olumsuz etkileriyle karşılaşmadığını belirtirken, 8'i (%1.8) TAT'ın yan etkileri olduğunu söylemiştir (tablo 6). Yan etkiler olarak ishal, kabızlık, kusma bildirilmiştir. Bunların ikisi kusma birisi ishal ve kabızlık olarak bildirilmiştir.

Tablo 6 : TAT'ın esas hastalık dışında faydası ve sağlığa olumsuz etkisi

	Evet	Hayır	Fikrim yok
Esas hastalığı dışında faydası	131 (%29,8)	212 (%48,7)	94 (%21,4)
Sağlığa olumsuz etkisi	8 (%1,8)	431 (%98,2)	-

Hastaların 347'sininde (%79.6) TAT uygulayıcısının 'aileden birisi', 133'ünün (%30.5) TAT uygulayıcısının 'aile dışından' olarak ifade edildi.. Hastaların 6'sı (%1.4) ise kendi kendine TAT uygulamıştır (mesela baş ağrısında bitki çayı içmek gibi).

TAT uygulayanlardan 283'ü (%64,7) TAT maliyetinin hastane-hekim tedavisinden daha az, 132'si (%30,3) ise TAT maliyetinin hastane-hekim tedavisinden daha fazla olduğunu belirtmiştir. 22'si (%5) de hastane hekim tedavisi ile benzer maliyette olduğunu ifade etmiştir.

TAT uygulanan 437 hastanın 142'sinden (%32,4) hekimin uygulamadan haberdar olduğu bildirilmiştir. Doktorun TAT uygulamasından haberdar olduğunu bildiren hasta sahiplerinin 103'ü (%72,5) doktorunun bu uygulamayı desteklediğini belirtirken, 36'sının (%25,4) doktoru yorum yapmamıştır. İkisi (%1,4) kızmış, biri (% 0,7) desteklemediğini söylemiştir.

5. Tartışma

Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp belirli bir zaman dilimi içinde, belli bir toplum veya kültürdeki politik olarak baskın olan sağlık sisteminin dışında kalan bütün sağlık hizmetlerini, yöntemlerini, uygulamalarını ve buna eşlik eden inançları kapsayan geniş bir sağlık alanıdır. Son yıllarda TAT kullanımı tüm dünyada giderek artış göstermektedir (PANEL 1995). Bu yöntemlerin yaygın olarak kullanılma sebepleri; TAT ürünlerine kolay erişilebilmesi, toplum inancının alternatif tıbbın etkili olduğu yönünde olması, karşılanamayan sağlık gereksinimleri, sosyokültürel özellikler, davranışlar ve tutumlardır (Zollman ve Vickers 1999).

Yapılan çalışmalarda yetişkin toplum kesiminde TAT kullanım sıklığının % 9-65 oranında değiştiği ve bu oranın yıllara göre giderek arttığı tespit edilmiştir (Yavuz ve ark 2007). Çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda TAT uygulamaları % 18,4-95 gibi değişen sıklıkta bildirilmektedir (PANEL 1995, Ernst 2000, Sanders ve ark 2003). Genel çocuk toplumunda TAT kullanım oranı Kanada' da % 54, İrlanda' da % 38, İsviçre' de %58, Hollanda' da %30 olarak bildirilmektedir (Jean ve Cyr 2007, Low ve ark 2008, Zuzak ve ark 2009, Vlieger ve ark 2006). Ülkemizde çocuklarda TAT kullanımını araştıran çok az çalışma vardır. İzmir' de Öztürk ve arkadaşlarının 600 ebeveyn ile yaptığı çalışmada bu sıklık %57 olarak bulunmuştur (Öztürk ve Karayağız 2008). Kırıkkale' de Bülbül ve arkadaşları çalışmaya katılan 477 ebeveynin %27,2' sinin çocukları için TAT yöntemi uyguladığını tespit

etmiştir (Bülbül ve ark 2009). Bu çalışmalar bütün çocuk hastalıklarını içermektedir.

Sinir sistemi hastalığı olan çocuklarda TAT konusunda yapılmış çalışma nadirdir. Kanada' da bir çocuk nöroloji kliniğinde yapılan çalışmada 228 hastanın %46' sında TAT kullanıldığı tespit edilmiştir (Soo ve ark 2005). Aynı şekilde Ürdün' de yapılan benzer çalışmada 176 hasta değerlendirilmiş ve bunların %56' sına TAT uygulandığı belirtilmiştir (Aburahma ve ark 2010). Bizim çalışmamızda ise çocuk nöroloji polikliniğine başvuran 753 hastanın %58'inde (437 hasta) en az bir TAT yöntemi kullanıldığı anlaşılmıştır.

Çocuklarda sinir sistemi rahatsızlığının türüne göre TAT kullanımını araştırdığımızda en çok %81,3 ile beyin felcini sonra %70,8 ile öğrenme güçlüğünü, %69,2 ile gelişme geriliğini tespit ettik. Soo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada baş ağrısı olan çocukların %58'inin, beyin felci olanların %55'inin, saralı olanların ise %39'unun rahatsızlıkları için ebeveynlerinin TAT kullandığı anlaşılmıştır (Soo ve ark 2005). Ekici ve arkadaşları İstanbul'da sara hastalığı olan 202 çocukta yaptığı çalışmada, bunların %95' ine en az bir TAT yöntemi uyguladığını belirtmiştir (Ekici ve ark 2012). Bizim saralı 222 hastamızda bulduğumuz rakam ise %61,8'dir.

TAT kullanımına tesir eden etkenlerden birisi olarak ailenin gelir düzeyi ileri sürülmüştür (Birdee ve ark 2010, Wilson ve Klein 2002, Öztürk ve Karayağız 2008, Bülbül ve ark 2009, Jean ve Cyr 2007, Soo ve ark 2005). Fakat çalışmaların sonuçları birbiri ile uyumlu değildir. Birdee ve arkadaşlarının ABD' de yaptığı çalışmada gelir düzeyi yüksek olanlarda daha sık TAT kullanıldığı ortaya çıkmıştır (Birdee ve ark 2010). Yine aynı ülkede ergenlerde yapılan bir çalışmada ise düşük gelir düzeyi olan ailelerin TAT kullanımının daha fazla olduğunu bulunmuştur (Wilson ve Klein 2002). Yurdumuzda, İzmir ve Kırıkkale' deki araştırmalarda ise ailelerin gelir düzeyi azaldıkça, TAT kullanım sıklığının arttığı tespit edilmiştir (Öztürk ve Karayağız 2008, Bülbül ve ark 2009). Öte yandan bir yayında TAT'ın gelir düzeyinden etkilenmediği bildirilmiştir (Jean ve Cyr 2007). Yukarıda belirtilen çalışmalar bütün çocuk hastalıklarını kapsayan çalışmalardır. Çocuk sinir sistemi hastalıkları ile ilgili Soo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ailelerin sosyodemografik durumunun ve çocuğun yaşam kalitesinin TAT kullanımı üzerine etkisinin olmadığı bulunmuştur (Soo ve ark 2005). Benzer şekilde çalışmamızda da ailenin maddi durumları ile TAT kullanımı arasında istatistiki olarak ilişki tespit edilemedi.

Ailenin eğitim seviyesi de TAT uygulamasını etkileyebilmektedir. Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, anne eğitim düzeyi arttıkça hem kendilerine hem de çocuklarına TAT uygulama sıklığının arttığı bulunmuştur (Öztürk ve Karayağız 2008). Gözüm ve arkadaşlarının Doğu Anadolu bölgesinde yaptığı çalışmada, TAT kullanımının eğitim düzeyi düşük olanlarda ve kadınlarda; Ceylan ve arkadaşlarının İç Anadolu Bölgesi' nde yaptığı çalışmada TAT kullanımının eğitim düzeyi düşük ve kırsal alanlarda daha yüksek olduğu anlaşılmıştır (Gözüm ve ark 2003, Ceylan ve ark 2002). İzmir'de Yavuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise TAT kullanıcılarının evli, yüksek eğitimli, şehirde yaşayan, sağlık güvencesi bulunan, emekli ve ev hanımı kişiler olduğu görülmüştür (Yavuz ve ark 2007). Suudi Arabistan' da yapılan bir çalışmada eğitim düzeyinin düşük olması ile kullanım sıklığının arttığı tespit edilmiştir (Jan ve ark 2009). Çalışmamızda ise annenin eğitim düzeyi ile TAT kullanımı arasında ilişki bulunmazken, babanın eğitim düzeyi arttıkça TAT kullanım sıklığının arttığını gördük. Araştırmamızın bu sonucunun İzmir çalışmasına benzer çıktığını söyleyebiliriz.

TAT kullanımını yaş da etki etkileyebilmektedir. Bazı çalışmalarda çocukluk döneminde

TAT kullanımının yaşla arttığı bulunmuştur (Zuzak ve ark 2009, Davis ve Darden 2003). Özellikle ergen yaşta daha fazla kullanıldığı bulunmuştur (Low ve ark 2008, Birdee ve ark 2010). Çalışmamızda TAT kullanan hastaların çoğunluğunun ilk iki yaşta olduğu bulunmuş yani küçük yaşta daha çok TAT tercih edilmiştir. Bu farklılığın sebebi olarak diğer çalışmaların bütün çocuk hastalıklarını kapsıyor olması, çalışmamızın ise sinir sistemi hastalığı olan çocuklarda yapılması ve bu tür hastalıkların küçük yaşta başlaması olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda en sık kullanılan TAT yöntemi 244 (%55,8) uygulama ile zihin-beden uygulamaları olarak bulundu. Zihin-beden uygulamaları içerisinde tercih edilen yöntem her zaman dini iyileştirme olup, dua etme 152'sinde (%62), muska 87'sinde (%35), yatır ziyareti 12'sinde (%5) uygulanmıştır. Aburahma' nın Ürdün' de bir çocuk nöroloji bölümünde yaptığı çalışmada benzer şekilde TAT yöntemlerinden en sık (% 77,8) Kur'an okumanın uygulandığı bulunmuştur (Aburahma ve ark 2010). Ekici ve arkadaşlarının saralı çocuklarda yaptığı çalışmada da dini iyileştirme (%94,1) en sık kullanılan yöntemdir (Ekici ve ark 2012). Kanada' da bir çocuk sinir hastalıkları kliniğinde yaptığı çalışmada ise en sık manüplatif yöntemler bulunmuş ve bunu perhiz tedavisi, bitkiler, homeopati ve dua/telkinle tedavi takip etmiştir (Soo ve ark 2005). Ülkemizde çocukluk çağı boyunca ailelerin çocuklarına uyguladığı TAT yöntemlerine bakıldığında ise yapılan çoğu çalışmada ilk sırayı biyolojie dayalı tedavilerden bitkiler ve özel diyet tedavileri almaktadır (Taşar ve ark 2011, Bülbül ve ark 2009, Bozkaya AG ve ark 2008).

Çalışmamızda, TAT seçiminde %37,3 oranla en çok "aile üyeleri"nden etkilenildiği görülmektedir. Daha sonra sırasıyla doktor (%21,6) ve TV (%13,6) yer almaktadır. İnternet seçeneği %4,6 oranla TAT seçiminde en az tesire sahip olan etkendir. Çalışmamızın sonucuna benzer şekilde Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TAT uygulamalarının %55' ini aile üyeleri, %17' sini doktor önermiş, %8,5' i televizyon ve internetten bilgi edinmiştir (Öztürk ve Karayağız 2008). Yurtdışında Soo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sosyal çevre ve basın yayın organlarından TAT' ın öğrenildiği görülmektedir (Soo ve ark 2005).

TAT kullanımı hastaların inançlarına, dinlerine, yaşam şekillerine ve kültürlerine göre değişmektedir. Hasta yakınlarının TAT'ı niçin tercih ettiği incelendiğinde, en sık görülen TAT uygulama sebebi %37,7'luk oranla "hastalığına kısmen de olsa faydalı olabilmek için" iken, kültürel inanışlar, hastalığın tamamen iyileşmesi, vücut direncini artırmak, hayatın daha rahat olabilmesi diğer uygulama sebepleridir. En az görülen TAT uygulama sebebi %0,2 oranı ile "tıbbi tedavi sonrası zehirleri vücuttan uzaklaştırma düşüncesi"dir.

Anne ve babalar ekseri bu tür tedavileri kullandıklarını doktordan gizleme eğilimindedir. Bülbül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TAT uygulayanların ancak %21,2'si doktora TAT kullandığını söylemiştir (Bülbül ve ark 2009). Araştırmamızda TAT kullananların % 67,6'sının TAT kullandıklarından doktorun haberinin olmadığı anlaşılmıştır. Ayrıca TAT uygulamasından haberi olan hastaların 103'ü (%72,5) doktorunun bu uygulamayı desteklediğini belirtirken, 36'sının (%25,4) doktoru yorum yapmamıştır.

Çalışmamızda TAT uygulayanların %47,6'sı esas hastalığa faydalı olduğunu düşünürken, bunların %13,4'ü şikâyetlerinin bu yöntemle geçtiğini, %86,6'sı esas hastalığa faydalı olduğunu fakat şikâyetlerinin devam ettiğini belirtmektedir. %19,7'si esas hastalığa hiç fayda etmediğini ifade etmiştir. %32,7'si ise esas hastalığa faydası hakkında fikir sahibi değildir. Soo ve arkadaşlarının çocuk nöroloji kliniğinde yaptığı çalışmada ise TAT uygulayan ailelerin %59'u TAT'ın faydalı olduğunu, %41'i faydalı olmadığını belirtmiştir (Soo ve ark 2005).

TAT yönteminin faydalı olma durumu incelendiğinde şunları tespit ettik:

Çalışmamızda dua yönteminin beyin felçli hastaların %42'sinde, saralıların %43'ünde, baş ağrısı olanların %100'ünde, kas hastalığında ise %75'inde faydalı olduğu bulundu. Konu ile ilgili diğer kaynaklar TAT yönteminin faydalı olma durumundan pek bahsetmemektedir. Sadece Soo ve arkadaşları beyin felci olanların %100'ünün, saralıların % 75'inin dini iyileştirmeden fayda gördüğünü belirtmiştir.

Araştırmamızda masaj yöntemini uygulayan hastalarda baş ağrısı olanların %100'ü, sarası olanların %87'si, beyin felci olanların %76'sı, kas hastalığı olanların %40'ının fayda gördüğü anlaşılmıştır. Bu açıdan Soo ve arkadaşlarının çalışmasına bakıldığında saralıların %75'i, baş ağrısı olanların %100'ü fayda görmüş, kas hastalığı ve beyin felçli olanlar ise hiç fayda görmemiştir.

Çalışmamızda vitamin ve mineralleri kullanan hastalarda, beyin felçli olanların %52'si, saralıların %47'si, kas hastalığı olanların %40'ı fayda görmüşken, Soo'nun yaptığı araştırmada saralıların %50'si, kas hastalığı olanların %100'ü fayda görmüştür. Beyin felçliler bu yöntemden hiç fayda görmemişlerdir. Fakat Soo ve arkadaşlarının çalışmasındaki vaka sayısının her bölümde 1-2 kadar olduğu görülmektedir. Bizim de bazı yöntemlerdeki vaka sayımızın çok az olduğu anlaşılmıştır. Mesela, yatıra götürülen gelişme geriliği olan 3 kişi, havalesi olan 1 kişinin hepsinde aileler fayda gördüğünü belirtmiştir. Bu %100 bir başarı anlamına gelmektedir. Fakat, biz sayı çok az olduğu için bu yöntemin çok faydalı olduğu hükmünü vermenin acele verilmiş bir karar olacağını düşünüyoruz.

Çocuklarda TAT kullanımının yaygınlaşması ile birlikte buna bağlı yan etkilerin görülme oranında artış olmuştur. Çocukların karaciğer ve böbrek işlevleri tam gelişmediğinden yan etkiler erişkinlere göre daha fazla görülebilir (Woolf 2003). Yapılan çalışmalarda bildirilen yan etkiler; bir yenidoğanda vücuda sirke sürülmesi ile oluşan yanık, bir çocukta multivitamin verilmesi sonrası ölümcül hipermagnezemi, iki süt çocuğunda bitkisel çay sonrası çoklu organ yetmezliği, bir çocukta bitkisel ilaç sonrası ensefalapati, doğuştan tortikollisli bir bebekte şiropraktik manipülasyon sonrası kuadripleji, iki hastada kanser tedavisinin köpek balığı kıkırdağı ve diyetle tedavi edilebileceğine inanılması neticesinde tümörün ilerleme göstermesi, papatya çayı sonrası infantil botulizm gelişmesi, sara için kullanılan bir bitkisel ürünün kan fenitoin düzeyini düşürmesi ve bu sebeple nöbetlerin artması, akupunktur tedavisine bağlı doku yaralanması ve enfeksiyondur. TAT yöntemlerinin tıbbi tedaviyi geciktirme, tıbbi tedaviyi bıraktırma veya reddettirme, gereksiz harcamaya yol açma gibi yan etkileri de vardır (Bülbül ve ark 2009, Korkmaz ve ark 2000, McGuire ve ark 2000). Çalışmamızda hasta yakınlarının %98,2'si TAT'ın sağlığa olumsuz etkileri olduğunu düşünmezken, %1.8'i TAT'ın yan etkileri olduğunu söylemiştir. TAT'ın yan etkilerine rastladığını söyleyen 8 kişiye göre bu yan etkiler ishal, kabızlık, kusma ve nöbet sıklığının artması gibi durumlardır.

TAT uygulayanlardan 283'ü (%64,7) TAT maliyetinin hastane-hekim tedavisinden daha az, 132'si (%30,3) ise TAT maliyetinin hastane-hekim tedavisinden daha fazla olduğunu belirtmiştir. 22'si (%5) de hastane hekim tedavisi ile benzer maliyette olduğunu ifade etmiştir. Kanada'da yapılan çalışmada TAT kullanım maliyeti ile hastane hekim tedavisinin ortalama maliyeti arasında belirgin fark izlenmemiştir (Soo ve ark 2005).

Sonuç olarak araştırmamız ve bu konuda yapılan diğer çalışmalar, sinir hastalığı olan çocuklarda TAT'ın büyük ölçüde kullanıldığını göstermiştir. Ayrıca ailelerin yarıya yakını TAT'ın faydalı olduğunu belirtmiştir. İncelememizde bazı TAT gruplarında vaka sayısı çok az

olduğu için, yöntemin yararlı veya yararsız olduğu kararını vermenin zor olduğunu gördük. Bu sebeple konu hakkında ayrıntılı çalışmaların gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca TAT hakkında tıp fakültelerinde eğitim verilmediği için, hekimler buna yabancı kalmakta, ailelere yeterli bilgi verememekte, ailelerce faydalı bulunan bu tedavileri uygulayamamaktadır. Biz, normal tıp eğitimi almış hekimler, istemesek de bu tedaviler yapılmaya devam edecektir. Bu gerçeğin kabul edilmesi ve TAT'ın yan etkilerinden, gereksiz masraflarından ve vakit kaybından kaçınmak için bu konuda hekimlerin bilgilendirilmesinin gerektiğini düşünüyoruz. Fakat bunun için öncelikle TAT konusunda ilmî araştırmaların yapılması gerekmektedir.

6. Kaynaklar

1. Aburahma SK, Khader YS, Alzoubi K, Sawalha N. Complementary and alternative medicine use in a pediatric neurology clinic. Complement Ther Clin Pract. 2010;16(3):117-20.

2. Anbar RD, Zoughbi GG. Relationship of headache-associated stressors and hypnosis therapy outcome in children: a retrospective chart review. Am J Clin Hypn. 2008;50(4):335-41.

3. Ankara Akupunktur ve Tamamlayıcı Tıp Derneği http:// ankaraakupunkturdernegi. org. Erişim tarihi:25.03.2013

4. Arslan D, Özdoğan M. Kanserde bitkisel tedavinin yeri. Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2012;5(1):39-57

5. Ayçeman N. Oryantal tıpta beden temelli uygulamalar. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29(3):95-99

6. Bent S, Ko R. Commonly used herbal medicines in the United States: A Review. The American Journal Of Medicine, 2004;116(4):478-85.

7. Birdee GS, Phillips RS, Davis RB, Gardiner P. Factors associated with pediatric use of complementary and alternative medicine. Pediatrics. 2010;125(2):249-56.

8. Bozkaya AG, Akgün İ, Birgi E, Çinkoğlu A, Göğ K, Karadeniz D. Anne babaların çocuklarında uyguladıkları alternatif tıp yöntemleri. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2008;22(3):129-35.

9. Bülbül SH, Turgut M, Köylüoğlu S. Çocuklarda tıp dışı alternatif uygulamalar konusunda ailelerin görüşleri. Çocuk Sağlığı ve Hast. Derg. 2009; 52(4): 195-202.

10. Chen JY, Lin KC, Chen CY, Chen CL, Liu WY, Liaw MY, et al. Comparison between hospital-based and community-based services for the special health care needs of children with developmental delays. Chang Gung Med J. 2010;33(2):164-73.

11. Cheuk DK, Wong V. Acupuncture for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2008 8;(4):50-62.

12. Defining and describing complementary and alternative medicine. Panel on Definition and Description, CAM Research Methodology Conference, April 1995. Altern Ther Health Med. 1997;3(2):49-57.

13. Ekici B, Tatlı B, Abalı S, Aydınlı N, Özmen M. Application of complementary and alternative medicine in epileptic children at a tertiary pediatric neurology center in Turkey. European Journal of Integrative Medicine. 2012;4(1): 71-75.

14. Ernst E. Prevalence of use of complementary/alternative medicine: a systematic review. Bull World Health Organ. 2000;78(2):252-7.

15. Eskinazi D, Hoffman FA. Progress in complementary and alternative medicine: Contribution of the National Istitutes of Health and Food and Drug Administration. J Altern Complement Med 1998;4(1):459-67.

16. Eyigör S. Masaj tedavisi. Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2012;5(1):81-85.

17. Göker Z, Serin HM, Hesapcıoğlu S, Çakır M, Sönmez FM. Complementary and alternative medicine use in Turkish children with epilepsy. Complement Ther Med. 2012;20(6):441-6.

18. Gözüm S, Tezel A, Koç M. Complementary alternative treatments used by patients with cancer in eastern Turkey. Cancer Nurs. 2003;26(3):230-6.

19. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology. 2012;24;78(17):1346-53.

20. Hurvitz EA, Leonard C, Ayyangar R, Nelson VS. Complementary and alternative medicine use in families of children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2003;45(6):364-70

21. Kalyon TA. Akupunktur tedavisi. Turk J Phys Med Rehab, 2007; 53(1): 52- 57.

22. Karagülle Z. Hidroterapi, SPA, Balneoterapi, Talassoterapi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(1):224-29.

23. Kaya Y, Duyar HA, Erdem ME. Balık yağ asitlerinin insan sağlığı için önemi. E.Ü. Su Ürünleri Dergisi 21 (3-4): 365-370

24. Kim IJ, Kang JK, Lee SA. Factors contributing to the use of complementary and alternative medicine by people with epilepsy. Epilepsy Behav. 2006;8(3):620-4.

25. Kocabaş H, Yılmaz G, Uğurlu H. Fibromiyalji tedavisinde hidroterapi ile amitriptilin etkinliğinin karşılaştırılması. Romatizma 2007; 22(1): 91-6

26. Korkmaz A, Şahiner U, Yurdakök M. Chemical burn caused by topical vinegar application in a newborn infant. Pediatr Dermatol. 2000;17(1):34-6.

27. Köylü M. Ruh ve beden sağlığı ile din ilişkisi üzerine yapılan araştırmaların bir değerlendirilmesi. Ondokuz mayıs üniversitesi ilahiyat fakültesi dergisi 2010,28(1):5-36.

28. Lewis DW. Headaches in children and adolescents. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2007;37(6):207-46.

29. Low E, Murray DM, O'Mahony O, O'B Hourihane J. Complementary and alternative medicine use in Irish paediatric patients. Ir J Med Sci. 2008;177(2):147-50.

30. Muslu GK, Öztürk C. Tamamlayıcı ve alternatif tedaviler ve çocuklarda kullanımı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 62-67

31. National Center for Complementary and Alternative Medicine http://nccam.nih.gov. Erişim tarihi:12/12/2012.

32. Özcebe H, Sevencan F. Çocuklarda tamamlayıcı ve alternatif tıbbı konu alan araştırmaların değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hast. Derg. 2009; 52(1): 183-194.

33. Özçelik H, Fadıloğlu Ç. Kanser hastalarının tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanım nedenleri. Türk Onkoloji Dergisi 2009;24(1):48-52.

34. Özturk C, Karayağız G. Exploration of the use of complementary and alternative medicine among Turkish children. J Clin Nurs. 2008;17(19):2558-64.

35. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. Dev Med Child Neurol Suppl. 2007;109:8-14.

36. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996;61(5):433-43.

37. Sanders H, Davis MF, Duncan B, Meaney FJ, Haynes J, Barton LL. Use of complementary and alternative medical therapies among children with special health care needs in southern Arizona. Pediatrics. 2003;111(3):584-7.

38. Sarışen Ö, Çalışkan D. Fitoterapi: Bitkilerle tedaviye dikkat. Sted, 2005; 14(1); 182- 188.

39. Serdaroğlu A. Epileptik nöbet ve sendromların sınıflandırılması. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. Temel Pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri;2010.S.1246-48.

40. Soo I, Mah JK, Barlow K, Hamiwka L, Wirrell E.Use of complementary and alternative medical therapies in a pediatric neurology clinic. Can J Neurol Sci. 2005;32(4):524-8.

41. Taşar MA, Potur ED, Kara N, Bostancı İ, Dallar Y. Düşük gelir düzeyine sahip ailelerin çocuklarına tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları: Ankara Hastanesi verileri. Türkiye Çocuk Hast. Derg. 2011;5(2):81-8.

42. Taşdemir HA. Mental retardasyon (Zihinsel gerilik). Gökçay E, Sönmez M, Topaloğlu H, Tekgül H, Gürer Y, editörler. Çocuk Nörolojisi. Ankara: Anıl Grup Matbaacılık;2010.S.215-24.

43. Topaloğlu H, Ölmez H. Nöromüsküler hastalıklara yaklaşım. Gökçay E, Sönmez M, Topaloğlu H, Tekgül H, Gürer Y, editörler. Çocuk Nörolojisi. Ankara: Anıl Grup Matbaacılık;2010.S.483-88.

44. Turanlı G. Epilepsi tedavisi. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. Temel Pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri;2010.S.1257-61.

45. Uysal S. Çocuklarda başağrısı. Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2008, 4(4).S.1-7.

46. Woolf AD. Herbal remedies and children: do they work? Are they harmful? Pediatrics. 2003;112(1):240-6.

47. Xu J, Chen Z. Advances in molecular cytogenetics for the evaluation of mental retardation. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2003;15;117C(1):15-24.

48. Yavuz M, İlçe AÖ, Kaymakçı Ş,, Bildik G,Dıramalı A. Meme kanserli hastaların tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini kullanma durumlarının incelenmesi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007;27(1):680-6.

49. Zollman C, Vickers A. ABC of complementary medicine. Users and practitioners of complementary medicine. BMJ. 1999;25:319(7213):836-8.

50. Zuzak TJ, Zuzak-Siegrist I, Simões-Wüst AP, Rist L, Staubli G. Use of complementary and alternative medicine by patients presenting to a Paediatric Emergency Department. Eur J Pediatr. 2009;168(4):431-7.

Evaluating the correlation between Magnetic resonance grade and elastography strain ratios in supraspinatus tendinopathy patients

Deniz Özel

Sağlık Bilimleri University Okmeydanı Hospital Radiology İSTANBUL

Introduction:

Rotator cuff tendinopathies are common disorders and important reason for morbidity. Most commonly involved tendon among them is supraspinatus with a ratio of around 95 %. As a cross-sectional modality, magnetic resonance imaging (MRI) has an excellent soft tissue resolution also advantages, allows multiplanar assessment and lack of radiation. In recent years ultrasonography and elastography are also begun to be preferred modality as in the first line or as a complementary. Strain (or compression) elastography evaluates the elasticity of the underlying tissue by measuring the degree of deformation. Comparing the strain of the target tissue with the strain of the surrounding tissue allows a semiquantitative measurement.

Methods:

Ours was a prospective cross-sectional study, performed over a period of 2 months on 46 consecutive cases (15 males and 31 females) and 52 shoulders (6 bilateral involvement); mean age 55.1 years; age range 22-79 years. The cases had already evaluated with MRI and before the final decision on the report, they evaluated by real-time sono-elastography.

A 1.5 T superconducting magnet with high-speed gradients (Signa Excite, GE Medical Systems, Waukesha, Wisconsin, USA). A dedicated knee coil was used.

MRI grading:

Grade 0: normal

Grade I: increased T2 signal with normal morphology

Grade II: increased T2 signal with abnormal morphology (thickening, or irregularity of the tendon)

Grade III: defined tear (partial thickness)

The images were randomly sorted, and the radiologist was blinded to the MRI findings to avoid bias.

Real-time sono-elastography

Sono-elastography device was Esaote Mylab Seven eHD crystaline (Via Enrico Melen, Genova, ITALY), used the transducer was linear array (3-11 Mhz)

Shoulder ultrasonography was performed, using a standardized protocol, by a radiologist with 4 years of experience in musculoskeletal radiology. Sono-elastography images were obtained by repeatedly compressing the shoulder with the probe. Compression-

decompression cycles were performed before the force and frequency of the probe compression was appropriate monitored by the device.

Results: The average strain ratios of the supraspinatus muscle depending on the MRI grade are shown in the table. Pearson's correlation coefficient between MRI grade and strain ratio was calculated to be -0.79.

MRI grade	Number of cases	The mean strain ratio ± standard deviation
0	7	0,89 ± 0,07
1	19	0,59 ± 0,18
2	16	0,43 ± 0,17
3	10	0,13 ± 0,05

Conclusion: According to our results, supraspinatus elastography strain ratios show a strong correlation with MRI results in tendinopathy patients. Despite MRI is pretended to be the gold standard for muscular and tendon pathologies, it has also some disadvantages such as being expensive, limited for the individuals they have claustrophobia and presence of artefacts from motion and medical instruments. Strain elastography can be an alternative or complementary modality in evaluating.

References:

1. Huegel J, Williams AA, Soslowsky LJ. Rotator cuff biology and biomechanics: a review of normal and pathological conditions. Curr Rheumatol Rep. 2015 Jan;17(1):476

2. Kvalvaag E, Anvar M, Karlberg AC, Brox JI, Engebretsen KB, Soberg HL, Juel NG, Bautz-Holter E, Sandvik L, Roe C. Shoulder MRI features with clinical correlations in subacromial pain syndrome: a cross-sectional and prognostic study. BMC Musculoskelet Disord. 2017 Nov 21;18(1):469

3. https://radiopaedia.org/articles/rotator-cuff-tear-grading

4. Vasishta A, Kelkar A, Joshi P, Hapse R. The value of sonoelastography in the diagnosis of supraspinatus tendinopathy-a comparison study. Br J Radiol. 2019 Mar;92(1095):20180951

5. Lee SU, Joo SY, Kim SK, Lee SH, Park SR, Jeong C. Real-time sonoelastography in the diagnosis of rotator cuff tendinopathy. J Shoulder Elbow Surg. 2016 May;25(5):723-9

6. Demirel A, Baykara M, Koca TT, Berk E. Ultrasound elastography-based assessment of the elasticity of the supraspinatus muscle in impingement syndrome: does elastography has any diagnostic value? Clin Rheumatol. 2018 Jun;37(6):1661-1665

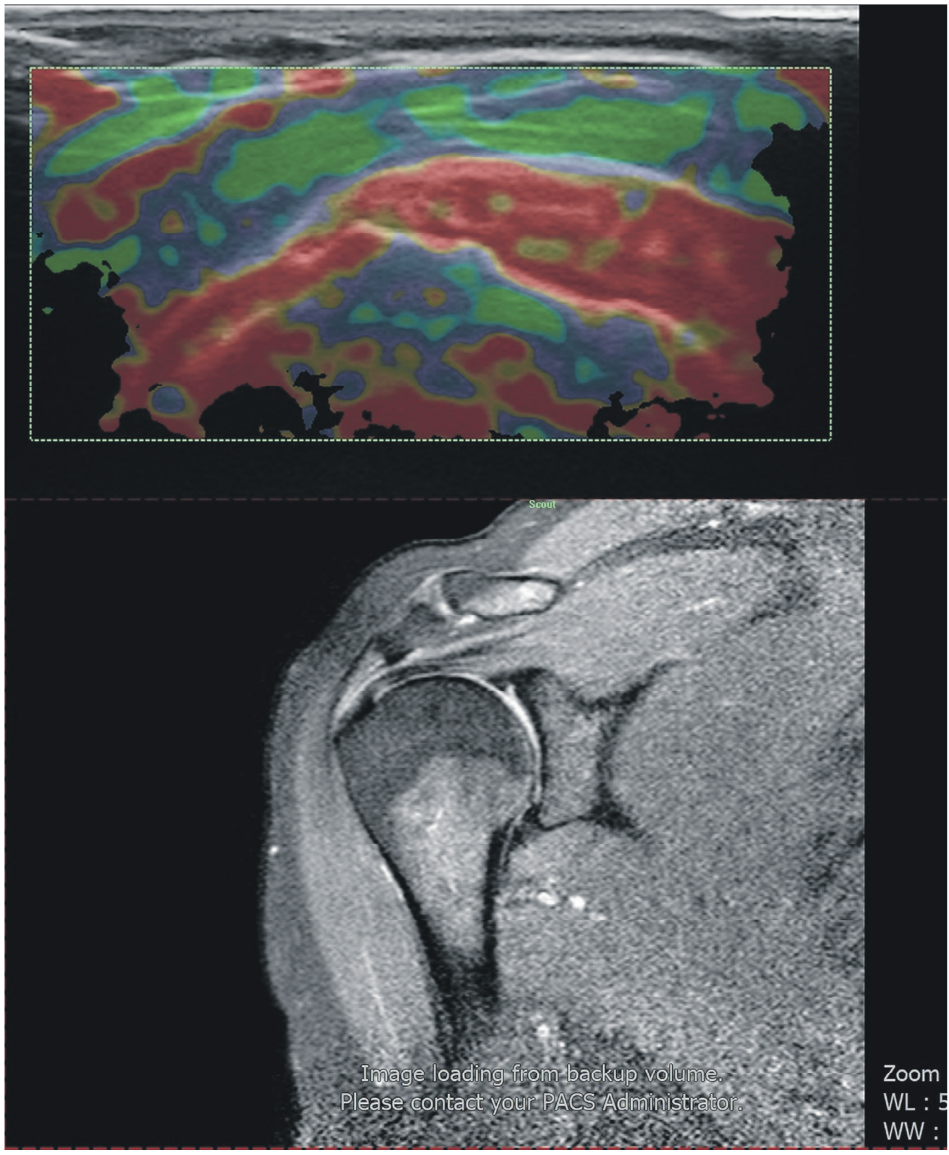


Figure 1. A 37 years old male right shoulder grade 0

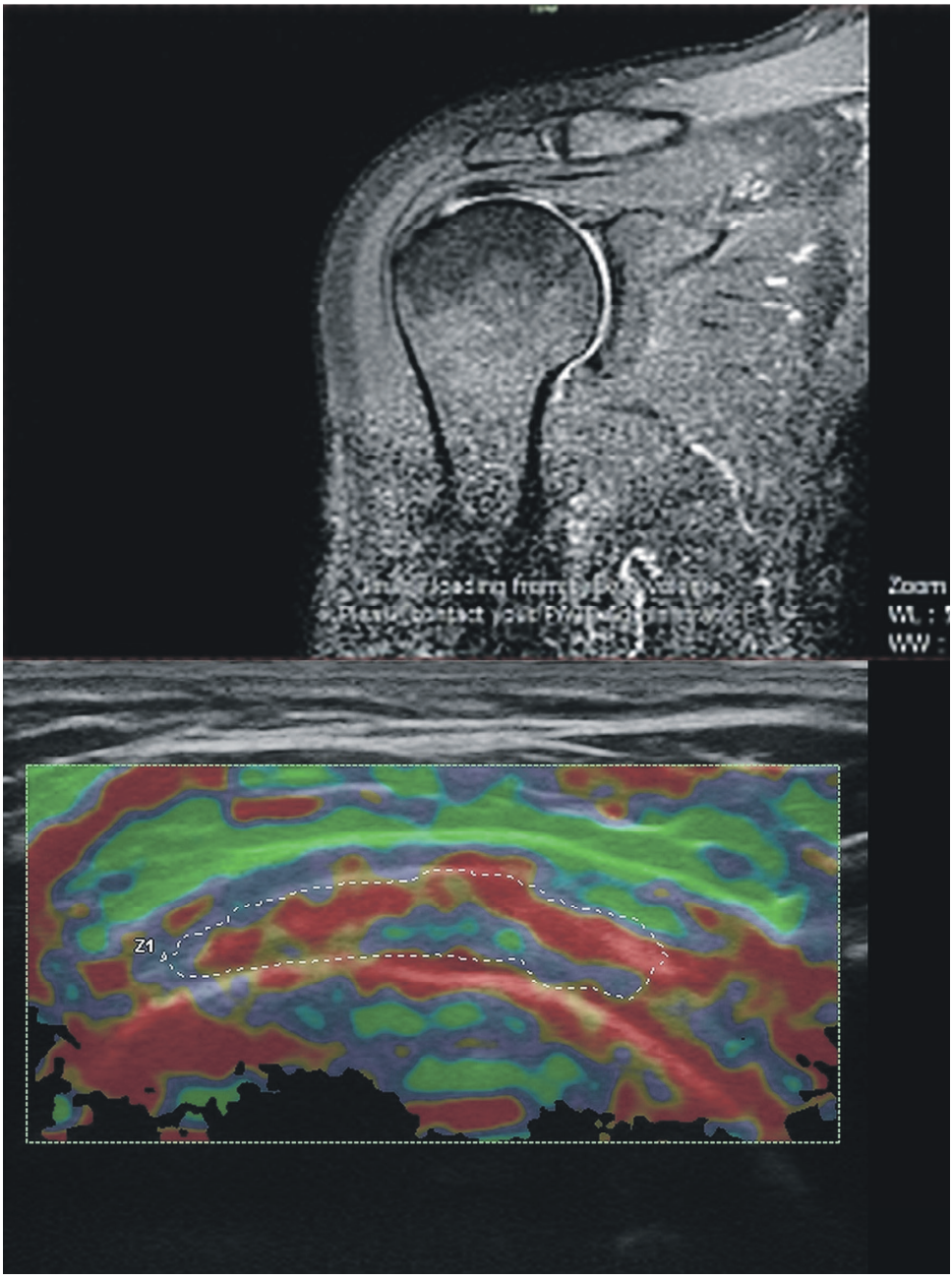


Figure 2. A 46 years old female right shoulder grade 3 (partial tear)

Genç İskemik İnme Hastalarının Bir Yıllık Analizi

One-year Analysis Of Young Ischemic Stroke Patients

Tamer ÇOLAK

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Bolu-Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda, kırk beş yaşın altında olan ve kliniğimizde iskemik inme tanısı alan hastaların inme etiyolojisini, klinik özelliklerini, risk faktörlerini, intravenöz trombolitik tedavi verilme oranını ve sonlanımlarını tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Ocak 2018 ve Aralık 2018 tarihleri arasında hastanemize başvuran, 45 yaş ve altında olan 21 hasta ile tamamlandı. Nörolojik defisiti ve difüzon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemesinde akut diffüzyon kısıtlılığı olan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, başvuru anındaki Ulusal İnme Sağlık Ölçeği (NIHSS) puanları ve intravenöz trombolitik tedavi verilen hasta grupları kayıt edildi. Hastaların verileri hastane otomasyon sistemi üzerinden elde edildi.

Bulgular: Çalışmamız verilerine ulaşılabilen ve 45 yaşın altında olan 21 hasta ile tamamlandı. Hastaların, ortalama yaşı 38,1 ± 6,4 ve 13 (% 61,9)'ü erkekti. Hastaların 19 (%90,5)'u tek taraflı kas güçsüzlüğü ile başvururken, 10 (%67,6) hasta konuşma bozukluğu yakınması ile başvurdu. Risk faktörlerine bakıldığı zaman; 9 (%42,9) hastada sigara kullanım öyküsü mevcutken, 6 (%28,6) hasta daha önceden inme geçirmişti. Semptomların başlangıcından itibaren ilk 4.5 saat içerisinde 10 (%47,6) hasta başvurdu. Hastaların başvuru anındaki NIHSS skoru 10,6 ± 5,7 idi. 7 (%33,3) hastaya intravenöz trombolitik tedavi verildi. Hastaların 17 (%81)'si taburcu edilirken, 4 (%19) hasta yaşamını yitirdi.

Sonuç: Genel inme popülasyonuna oranla genç yaşta görülen iskemik inmelerde başvuru şikayetleri, risk faktörleri ve prognoz değişkenlik gösterir. Hastaneye başvuru süresi ne kadar erkene çekilirse hastaların reperfüzyon tedavisi alma şansları artacaktır.

Anahtar Kelimeler: Genç iskemik inme, inme etiyolojisi, trombolitik tedavi

ABSTRACT

Objective: In our study, we aimed to determine the etiology, clinical features, risk factors, intravenous thrombolytic therapy and outcomes of patients who were under the age of forty-five and were diagnosed with ischemic stroke in our clinic.

Materials and Methods: Our study was completed with 21 patients, 45 years of age or younger, who admitted to our hospital between January 2018 and December 2018. Neurological deficits and diffusion weighted magnetic resonance imaging of the patients were included in the study. The demographic and clinical characteristics of the patients, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores at the time of admission, and patient groups receiving intravenous thrombolytic therapy were recorded. The data of the patients were obtained via hospital automation system.

Results: Our study was completed with 21 patients whose data were available and under 45 years of age. The mean age of the patients was 38.1 ± 6.4 and 13 (61.9%) were male. While 19 (90.5%) of the patients presented with unilateral muscle weakness, 10 (67.6%) patients presented with speech disorder. When looking at risk factors; While 9 (42.9%) patients had a history of smoking, 6 (28.6%) patients had previous stroke. Ten (47.6%) patients presented in the first 4.5 hours after the onset of symptoms. The NIHSS score at the time of admission was 10.6 ± 5.7. 7 (33.3%) patients received intravenous thrombolytic therapy. Seventeen (81%) of the patients were discharged and 4 (19%) of them died.

Conclusion: In patients with ischemic strokes at a young age compared to the general stroke population, complaints, risk factors and prognosis vary. The sooner the admission time to hospital is taken, the better the chance of getting reperfusion therapy.

Keywords: Young ischemic stroke, stroke etiology, thrombolytic therapy

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü inmeyi, beyin damarsal nedenleri dışında başka bir neden olmaksızın, beynin fonksiyonlarının ani kaybına ait belirtilerin yerleşmesi ile karakterize bir klinik tablo olarak açıklamaktadır (1). 45 yaşın altında görülen iskemik inmelere genç iskemik inme denilir ve literatürde insidansı 3,4-11,4 / 100.000 olarak belirtilmektedir (2). Yapılan bazı çalışmalarda, en sık rastlanan etiyolojik neden, 'nedeni bilinmeyen' olarak gösterilirken, bazı çalışmalarda ise kardiyoembolik nedenler öne çıkmıştır (3,4). Son yıllarda uygulanan primer tedavi stratejisi, intravenöz trombolitik tedavi verilerek reperfüzyonun sağlanmasıdır (5). Literatürde semptom başlangıcından itibaren ilk 4.5 saat içerisinde trombolitik tedavinin uygulanabileceği; fakat hastaların sadece % 21 - % 48'inin bu süreç içerisinde hastaneye başvurdukları belirtilmiş olup bu oranın yükseltilmesi gerektiği vurgulanmıştır (6). Çalışmamızda, kırk beş yaşın altında olan ve kliniğimizde iskemik inme tanısı alan hastaların inme etiyolojisini, klinik özelliklerini, risk faktörlerini, intravenöz trombolitik tedavi verilme oranını ve sonlanımlarını tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda, 01.01.2018-31.12.2018 tarihleri arasında akut inme tanısı ile Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi acil servisine başvuran ve akut iskemik inme tanısı alan 18-45 yaş aralığındaki hasta grubu incelendi. Görüntüleme sonrası iskemik inme (İİ) tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hemorajik inme ve geçici iskemik atak tanısı alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, başvuru anındaki Ulusal İnme Sağlık Ölçeği (NIHSS) puanları ve intravenöz trombolitik tedavi verilen hasta grupları kayıt edildi. Hastaların verileri hastane otomasyon sistemi üzerinden elde edildi.

Verilerin istatistiksel analizinde "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0" paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamız verilerine ulaşılabilen ve 45 yaşın altında olan 21 hasta ile tamamlandı. Hastaların, ortalama yaşı 38,1 ± 6,4 ve 13 (% 61,9)'ü erkekti. Semptomların başlangıcından itibaren ilk 4.5 saat içerisinde 10 (%47,6) hasta başvurdu. Hastaların başvuru anındaki NIHSS skoru 10,6 ± 5,7 idi. 7 (%33,3) hastaya intravenöz trombolitik tedavi verildi. Hastaların 17

(%81)'si taburcu edilirken, 4 (%19) hasta yaşamını yitirdi (Tablo 1). Hastaların 19 (%90,5)'u tek taraflı kas güçsüzlüğü yakınması ile başvururken, 10 (%47,6) hasta konuşma bozukluğu ve 1 (%4,8) hasta epileptik nöbet ile acil servise başvurmuştur (Tablo 2). Hastaların başvuru anındaki NIHSS skoru 10,6 ± 5,7 idi. 7 (%33,3) hastaya intravenöz trombolitik tedavi verildi. Trombolitik tedavi verilen hastaların NIHSS skoru 13,2 ± 3,5 iken, trombolitik tedavi verilmeyen grubun NIHSS skoru 9,35 ± 6,3 idi (Tablo 3). Risk faktörlerine bakıldığı zaman; 9 (%42,9) hastada sigara kullanım öyküsü mevcutken, 6 (%28,6) hasta daha önceden inme geçirmişti.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Toplam n (%)
Yaş	38,1 ± 6,4
Cinsiyet	
Kadın	8 (38,1)
Erkek	13 (61,9)
Başvuru süresi	
<4.5 saat	10 (47,6)
> 4.5 saat	11 (52,4)
Tansiyon	
hipertansif	12 (57,1)
normotansif	8 (38,1)
hipotansif	1 (4,8)
Yatış kliniği	
Servis	10 (47,6)
Yoğun Bakım	11 (52,4)
NIHSS	10,6 ± 5,7
Trombolitik	
Uygulanan	7 (33,3)
Uygulanmayan	14 (66,7)
Sonuç	
Taburcu	17 (81)
Ölüm	4 (19)

Tablo 2. Hastaların başvuru şikayetleri

	Toplam n (%)
tek taraflı kas güçsüzlüğü	19 (90,5)
konuşma bozukluğu	10 (47,6)
bilinç kaybı	7 (33,3)
epileptik nöbet	1 (4,8)
baş dönmesi	2 (9,5)
görme bozukluğu	1 (4,8)

Tablo 3. NIHSS ve Trombolitik tedavi ilişkisi

	Trombolitik uygulanan	Trombolitik uygulanmayan	p
n (%)	7 (33,3)	14 (66,7)	0.05
NIHSS	13,2 ±3,5	9,35 ± 6,3	

Tartışma

Ülkemizde inme kaynaklı ölümler kardiyovasküler hastalıklara bağlı olan ölümlerden sonra ikinci sırada gelir. Yaşamaya devam eden hastalarda oluşan yatağa bağlı yaşam, özürlülük hali ve iş gücü kayıpları nedeniyle ciddi sorunlar oluşmaktadır (7). İnmelerde değiştirilebilir risk faktörlerinin azaltılması ile hastalığın gelişme oranı azaltılabilir. Bu nedenle inme nedenli yapılan epidemiyolojik çalışmalarla toplumun sağlık politikasındaki önceliklerin ortaya çıkarılabilmesi sağlanacaktır.

Yapılan çalışmalarda, yaşın artmasıyla birlikte inme sıklığının erkeklerde kadınlara oranla arttığı belirtilmiştir (8). Yapmış olduğumuz çalışmada literatürle benzer şekilde erkek cinsiyetin baskınlığı söz konusudur. Literatürde HT, DM, sigara kullanımı ve dislipideminin genç iskemik inme hastalarında, kendi yaş grubu ile karşılaştırıldığında daha fazla oranda görüldüğü tespit edilmiştir (4). Bizim çalışmamızda da hastaların nerdeyse yarısı sigara kullanmaktaydı. Ayrıca 6 hastanın tekrarlayan inme atağı geçirme öyküsü mevcuttu.

Çalışmamızda, hastaların en sık başvuru şikayetleri sırasıyla; tek taraflı kas güçsüzlüğü ve konuşma bozukluğuydu. Literatürde akut inme tanısı alan hastalarda en sık gözlenen nörolojik muayene bulgularının hemipleji ve hemiparezi olduğu bildirilmiştir (9). Çalışmamızda literatürle benzerdir.

Literatürde semptom başlangıcından itibaren ilk 4.5 saat içerisinde trombolitik tedavinin uygulanabileceği; fakat hastaların sadece % 21 - % 48'inin bu süreç içerisinde hastaneye başvurdukları belirtilmiştir (6). Bizim çalışmamızda, hastaların % 47,6'sı ilk 4.5 saat içinde

acile başvurmuş ve hastaların % 33.3'üne trombolitik tedavi verilmiştir. Sayıya bakıldığı zaman literatürle uyumlu fakat istenenden çok daha azdır.

Sonuç olarak, genel inme popülasyonuna oranla genç yaşta görülen iskemik inmelerde başvuru şikayetleri, risk faktörleri ve prognoz değişkenlik gösterir. Hastaların hastaneye başvuru süresi ne kadar erkene çekilirse hastaların reperfüzyon tedavisi alma şansları artacaktır.

Kaynaklar

1. Ropper AH, Brown RH. Serebrovasküler hastalıklar. İçinde: Çoban O, Bebek N, eds. 8. baskı, Ankara: Güneş Kitapevi, 2006.

2. Groppo E, De Gennaro R, Granieri G, Fazio P, Cesnik E, Granieri E, Casetta I. Incidence and prognosis of stroke in young adults: a population-based study in Ferrara, Italy. Neurol Sci 2012;33:53-58.

3. Dash D, Bhashin A, Pandit AK, Tripathi M, Bhatia R, Prasad K, Padma MV. Risk factors and etiologies of ischemic strokes in young patients: a tertiary hospital study in north India. Journal Stroke 2014;16:173-177.

4. Cerrato P, Grasso M, Imperiale D, Priano L, Baima C, Giraudo M, Rizzuto A, Azzaro C, Lentini A, Bergamasco B. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. Cerebrovasc Dis 2004;18:154-159.

5. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. Ann Neurol 2005;58:688-697.

6. Çetiner, M., S. Canbaz Kabay, and H.E. Aydın, Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi: Kütahya Deneyimleri. Türk Nöroloji Dergisi, 2017. 23(4): p. 193-198.

7. Ozturk, S., Epidemiology and the Global Burden of Stroke-Situation in Turkey. World neurosurgery, 2014. 81(5): p. e35-e36.

8. Kıyan, S., et al., Acil Servise Başvuran Akut İskemik İnmeli 124 Hastanın Geriye Yönelik Bir Yıllık İncelemesi. Akademik Acil Tıp Dergisi, 2009. 8(3): p. 15-20

9. Çığşar G, User NN. Acil servise başvuran akut inmeli hastaların analizi. Kafkas J Med Sci 2015;5:6-12.

Yenidoğanlarda kord kanı vitamin b12, folik asit ve ferritin düzeyleri

Cord blood vitamin B12, folic acid, and ferritin levels in neonates

Ahmet ÖZDEMİR[1]

[1]*Uzman Doktor; Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Kliniği, Kocasinan/KAYSERİ-Türkiye, dr.ozdemir@yahoo.com*

ÖZ

B12 vitamini eksikliği olan annelerden doğan bebeklerde, özellikle yalnız anne sütüyle besleniyorsa, hem doğum öncesinde plasenta yoluyla, hem de doğum sonrası anne sütüyle B12 vitamini alımı yetersiz olduğundan ağır derecede B12 vitamini eksikliği görülebilir. Folik asit ısıya dayanıksız, suda çözünen, özellikle yeşil yapraklı bitkilerde bol bulunan bir vitamindir. Gebelerdeki folik asit eksikliği spina bifida ve anensefali gibi nöral tüp defektleri için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Gebelik demir ihtiyacında 2-3 kat kadar artışa neden olur. Normalde doğumdaki depo, zamanında doğanlarda 6 ayda, erken doğanlarda 3-4 ayda tükenecektir. Çalışmamızda Kayseri ilinde gebelerde ve yenidoğanlarda B12 vitamini, folik asit, demir eksikliği sıklığının ortaya konması, maternal B12 vitamini, folik asit, ferritin düzeyleriyle yenidoğan dönemindeki düzeyler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya alınma ölçütleri; gebelik süresi 37 hafta ve üzerinde olmak ve araştırmaya katılmayı kabul etmek olarak belirlendi. Çalışmaya alınmama ölçütleri; annede kronik hastalık, çoğul gebelik, plasenta dekolmanı, preeklampsi olarak belirlendi. Gebelerin çalışmaya katılmaları için bilgilendirilmiş onamları alındı. Gebelerin yaş, gebelik sayısı, doğum sayısı, gestasyonel haftası, hamilelikte vitamin ve demir ilacı kullanma durumu, sosyoekonomik düzeyi, bebeklerin doğum tartıları, boyları, cinsiyetleri kaydedildi. Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından TSA-2015-6074 proje kodu ile desteklenmiştir. Çalışma kapsamında değerlendirilen 176 gebenin ortalama yaşı 29±0.6 yıl, gebelik sayısı 2.8±1.5 idi. Çalışma grubunun doğum sayısı ortalama 1.6±0.9 olup, doğumların ortalama gebelik haftası 38.1±1.0 hafta idi. B12, folik asit, homosistein ve ferritin düzeylerinin ortalama±standart sapmaları sırasıyla 194.35±46.74pg/mL, 9.37±2.81ng/mL, 6.83±2.14µmol/L ve 60.16±8.64ng/mL saptandı. Takip edilen gebelerin B12 düzeyleri alt sınırda tespit edilmesi, günlük diyetlerinin B12 yönünden yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Aksine folik asit düzeyleri normal sınırlarda saptandı. Ferritin düzeylerinin nispeten normal sınırlarda olması son yıllarda demir desteğinin üzerinde durulmasına dayandığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ferritin, Folik asit, Kordon kanı, Vitamin B12, Yenidoğan

ABSTRACT

Severe vitamin B12 may occur in babies, born of mothers who had the history of B12 deficiency, especially if they are fed on breast milk, since B12 intake is insufficient both in

prenatal period through placenta and in the postnatal period through breastfeeding. Folic acid deficiency in pregnancy is a well-defined risk factor for neural tube defects, spina bifida, and anencephaly. It causes two-threefold increase in iron need in pregnancy. The objectives of our study are firstly to set forth the incidence of vitamin B12, folic acid, iron deficiency in pregnant women and newborns in Kayseri, and secondly to research into the relationship between the maternal B12, folic acid, and ferritin levels and their levels in neonatal period. The inclusion criteria for our study were a gestation of 37 weeks and over, and acceptance of participation in the study. This study has been supported by the Erciyes University Scientific Research Projects unit with the project code of TSA-2015-6074. The mean age of the 176 pregnant women in our study was 29±0.6 year, and the number of their pregnancies was 2.8±1.5. The mean number of the births in the study group was 1.6±0.9 and the mean gestational week of the births was 38.1±1.0 weeks. The mean ± standard deviation of B12, folic acid, homocysteine and ferritin levels were detected to be 194.35±46.74pg/mL, 9.37±2.81ng/mL, 6.83±2.14µmol/L and 60.16±8.64ng/mL, respectively. B12 in the pregnant women monitored being detected at the lower limit suggests that their daily diets were insufficient in B12. On the contrary, their folic acid levels were found within normal ranges. The ferritin levels being found within relatively normal ranges suggests that it was because iron supplementation has been emphasized in recent years.

Keywords: Ferritin, Folic acid, Cord blood, Vitamin B12, Newborn

Giriş

B12 vitamini suda eriyen, başlıca mikroorganizmalar tarafından sentezlenen ve çeşitli türevleri bulunan, kırmızı renkli bir vitamindir. İnsan ihtiyacı olan B12 vitaminini sentez edemez. B 12 vitamini besinlerdeki, özellikle hayvansal gıdalardaki kobalaminden elde edilir. En fazla sığır karaciğeri ve böbreğinde bulunur. B12 vitamini hayvansal gıdaların çoğunda yeterli miktarda bulunduğundan, normal beslenenlerde diyetsel eksiklik nadirdir. Ancak diyetle yeterli alım olmaması halinde B12 vitamini eksikliği görülür (1-3). B12 vitaminin en önemli işlevi folik asitle birlikte hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini desteklemesidir. Eksikliğine en fazla duyarlı olan sistem, hücre çoğalma hızının yüksek olduğu hematopoietik sistem, özellikle eritropoietik seridir. Ayrıca bağırsak epitel hücreleri gibi hızlı çoğalmaları nedeniyle kemik iliğine benzeyen hücrelerin yenilenme ve çoğalmaları için de gereklidir. İkinci önemli etkisi, santral ve periferik sinir sistemindeki bazı normal yapı ve işlevlerin sürdürülmesinin sağlanmasıdır (2).

Bebeklik çağında B12 vitamini eksikliğinin sık görülmesinin nedenlerini araştırmak amacıyla Şanlıurfa'da yapılan bir çalışmada, B 12 vitamini eksikliği sıklığı doğumdan hemen önceki günlerde gebe kadınlarda %72 ve yenidoğan bebeklerde %41 olarak bulunmuştur. Ayrıca anne ve bebek serum B12 vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (4). Süt çocukluğu dönemindeki megaloblastik aneminin en önemli nedeni annelerdeki B12 vitamini eksikliğidir. B12 vitamini eksikliği olan annelerden doğan bebeklerde, özellikle yalnız anne sütüyle besleniyorsa, hem doğum öncesinde plasenta yoluyla, hem de doğum sonrası anne sütüyle B12 vitamini alımı yetersiz olduğundan ağır derecede B12 vitamini eksikliği görülebilir (5, 6). Şanlıurfa'da yapılan bir çalışmada B12 vitamini eksikliği tanısıyla hastanede yatırılan 30 hastanın %83,3'ünün sadece anne sütü ile beslendikleri ve bu bebeklerin %77'sinin anne B12 vitamini düzeyinin düşük olduğunun tespit edilmesi, yenidoğanlardaki B12 vitamini eksikliğinin en önemli sebebinin annelerdeki vitamin

eksikliği olduğunu göstermektedir. Aynı çalışmada, B12 vitamin eksikliğinin çocukların mental ve motor gelişiminde geriliğe yol açtığı ve geç tanı konulduğunda tedavi ile 3 aylık izlemde tam düzelme olmadığı gösterilmiştir (7).

Folik asitin en önemli görevi tek karbon transferi reaksiyonlarında koenzim rolü oynamasıdır. THF biyosentetik reaksiyonlarda çeşitli tek karbonlu üniteleri (metil, metilen, formil veya formimino) taşır. Tek karbonlu bu üniteler serin, metiyonin, glisin, kolin ve pürin nükleotid sentezinde kullanılır (2, 8, 9). İnsanlarda para-aminobenzoik asit sentezlenemediği ve moleküle ilk glutamat grubu eklenemediğinden folik asit vücutta yapılamaz. İnsanlar bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından sentezlenen folik asiti bitkisel ve hayvansal kaynaklı besinlerle alırlar. Besinlerde bol bulunduğundan primer eksikliği nadirdir. Sağlıklı bir bireyin vücudundan 500-200.000 µg folik asit bulunur. Günlük yıkım, idrar ve safra ile kayıpları karşılayabilmek için 50-100 µg/gün folik asit alınması gereklidir. Aksi takdirde dört ay içinde eksiklik bulguları ortaya çıkar (8, 10).

Demir vücuda girişi ve özellikle vücuttan çıkışı oldukça kısıtlı olan bir maddedir; organizmada var olan demir kapalı bir devre içinde tekrar tekrar kullanılır. Demir emilimi başlıca duodenum ve üst jejunum bölgesinde hem ya da ferro şeklinde olmaktadır, buranın asidik ortamı ferro (iki değerli) halindeki demirin emilimine yardımcıdır. Hidroklorik asit, askorbik asit gibi diğer indirgeyici maddeler de emilime yardımcı olurken; fosfatlar, fitatlar, tannat, antiasitler emilimi olumsuz etkiler. "Hem" şekli ise ne mide asiditesinden ne de gıdadaki içeriğinden etkilenmeden emilir (11, 12). Gebelik, emzirme dönemi, büyüme ve demir eksikliği anemisi gibi ihtiyacın arttığı durumlarda demir emiliminin artma özelliği vardır, kısaca demir depoları ile demir emilimi arasında ters orantı bulunmaktadır. Ferrik demir ise ancak mide asidi ile 2 değerli ferro haline indirgendikten sonra emilir. Bütünsel veya kısmi gastrektomi, aklorhidri varlığında ve hızlı barsak geçişlerinde emilim bozuklukları olabilir. Demir bağırsaklardan emilince mukozal hücrelerden kana geçer, transferrin proteini ile ilikteki gelişmekte olan eritrositlere taşınır. İlik, karaciğer ve dalak gibi başlıca retiküloendotelyal hücrelerde depolanır. Demir depolarını demir için kullanıma hazır kaynak olan, birçok hücrede bulunan ferritin ve ağırlıklı olarak makrofajlarda bulunan çözünmeyen hemosiderin oluşturur. Günde yaklaşık 1 mg demir idrar, dışkı, ter ve cilt ile gastrointestinal sistemden dökülen hücrelerle kaybedilir (11, 12).

Çalışmamızda Kayseri ilinde gebelerde ve yenidoğanlarda B12 vitamini, folik asit ve demir eksikliği sıklığının ortaya konması, bu durumun yenidoğan açısından öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Method

Çalışmamız prospektif olarak planlanan Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisine doğum amacıyla başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden 37-42 gebelik haftasında olan 176 adet gebe ve onların 2500 gram üstünde doğan, doğumda komplikasyon gelişmeyen sağlıklı bebekleri alındı. Annede kronik hastalık, çoğul gebelik, plasenta dekolmanı, preeklampsi gelişen gebeler çalışma kapsamı dışında tutuldu. Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından TSA-2015-6074 proje kodu ile desteklenmiştir. Gebelerin yaş, gebelik sayısı, doğum sayısı, gestasyonel haftası, hamilelikte vitamin ve demir ilacı kullanma durumu, sosyoekonomik düzeyi, bebeklerin doğum tartıları, boyları, cinsiyetleri kaydedildi.

B12 vitamini, folik asit ve ferritin için EDTA'sız tüpe alınan örnekler 5000 devirde

5 dakika santrifüj edilip serumları ayrılarak - 80 °C derecede çalışılana kadar saklandı. Yenidoğanların kan örnekleri toplu olarak Erciyes Üniversitesi Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuarı Hormon Biriminde kimyasal immün analiz yöntemi ile çalışıldı. Ayrıca ailelerin sosyoekonomik düzeyi, kırmızı et tüketimi gibi gebelerin B12, folik asit ve ferritin düzeylerini etkileyebilecek faktörler incelendi.

İstatistiksel veri analizinde SPSS v. 22.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanıldı. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak seçildi. Pearson korelasyon analizinde r=0-0,20 arasında çok zayıf bir ilişki olduğu, r=0,20-0,40 arasında zayıf bir ilişki olduğu, r=0,40-0,60 arasında orta düzeyde bir ilişki olduğu, r=0,60-0,80 arasında iyi bir ilişki olduğu, r=0,80-1 arasında ise güçlü bir ilişki olduğu kabul edildi.

Bulgular

Çalışma kapsamında değerlendirilen 176 gebenin ortalama yaşı 29±0.6 yıl, gebelik sayısı 2.8±1.5 idi. Çalışma grubunun doğum sayısı ortalama 1.6±0.9 olup, doğumların ortalama gebelik haftası 38.1±1.0 hafta idi. Gebelerin 15 (%8,5)'i okuryazar değildi. 105 (%59,6)'i ilköğretim, 36 (%20)'sı ortaöğretim, 15 (%8,5)'i yükseköğretim düzeyinde eğitim görmüştü.

Gebelerin demir kullanımı; 15 (%8,8)'inin hiç kullanmadığı, 43 (%24,4)'ünün düzensiz olarak kullandığı, 118 (%66,8)'inin düzenli olarak kullandığı öğrenildi. Gebelerin vitamin kullanımı; 7 (%4,4)'sinin hiç kullanmadığı, 35 (%20)'inin düzensiz kullandığı, 134 (%71,6)'ünün ise düzenli olarak kullandığı öğrenildi.

Kırmızı et tüketimi açısından sorgulandıklarında; 7 gebe (%4) hiç tüketmediğini, 63 gebe (%36) ayda 1-2 kez, 106 gebe (%60) haftada en az bir kez kırmızı et tükettiğini ifade etti. Yenidoğan bebeklerin B12 vitamini, folik asit ve ferritin düzeylerini göstermesi adına kordon kanı değerleri Tablo 1' de verilmiştir.

Tablo 1. Kord kanı vitamin B12, folik asit ve ferritin değerleri

Parametreler	Ortalama±Standart sapma
B 12 vitamini (pg/mL)	194.35±46.74
Folik asit (ng/mL)	9.37±2.81
Homosistein (μmol/L)	6.83±2.14
Ferritin (ng/mL)	60.16±8.64

Eksiklik için alt sınırlar B12 vitamini için 150 pg/mL, folik asit için, 7.0 ng/mL, homosistein için 5.8 μmol/L ve ferritin için 50 ng/mL olup, bu sonuçlara göre kord kanı ortalama B12 vitamini düzeyleri alt sınırda tespit edilirken, aksine folik asit düzeyleri normal sınırlarda saptandı. Ferritin düzeyleri nispeten normal sınırlarda idi.

B12 vitamini, folik asit ve ferritin düzeyleri ile SED arasında istatistiksel yönden anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla r=0,068, r=0,0137, r=0,170; sırasıyla p=0,282, p=0,030, p=0,007). Doğum sayısı (parite) ile B 12 vitamini, folik asit, ve ferritin düzeyleri arasında ilişki saptanmadı (sırasıyla r=0,014, r=-0,02, r=0,015; p=0,829, p=0,757, p=0,816).

Tartışma

Yenidoğanların kobalamin deposu yaklaşık olarak 20-25 mcg dır ve doğum sırasındaki B12 vitamini deposu 6-8 ay süreyle gereksinimi karşılayabilir. Kobalamin eksikliği olan annelerin bebeklerinde ise B12 vitamin deposu yaklaşık 2-5 mcg kadardır. Bu bebeklerde dışarıdan B12 vitamini alımının olmaması durumunda, eksiklik bulguları hayatın ilk birkaç ayı içinde ortaya çıkar. Bizim çalışmamız B12 vitamin eksikliğinin görülmediği dönem olarak bilinen ve yenidoğan dönemini kapsadığından, vitamin B12 eksikliğinin, klinik bulgu vermese bile bu dönemden başlayarak gelişmeye başladığını göstermiş olduğundan, önem arz etmektedir. Ayrıca Kayseri bölgesinde yenidoğanlarda B12 vitamini eksikliğinin sınırda olduğunu, bunun maternal düzeylerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. B12 vitamini ile ilgili literatürdeki çalışmalar anemisi olan hasta çocuklarda vaka sunumu şeklindedir. Çalışmamız bu bölgede ilk kez yenidoğanlardaki düzeyleri ortaya koyması ve fazla sayıda bebekten örnek alınmış olması açısından da önemlidir. Literatüre baktığımızda birçok çalışma yenidoğan ve süt çocukluğu dönemindeki vitamin B12 eksikliğinin en önemli nedeninin annedeki eksiklik olduğu ortaya koymuştur (4, 13, 14). Şanlıurfa bölgesinde Koç ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; bizim çalışmamıza benzer olarak yenidoğanlarda B12 vitamini eksikliği saptanırken, folik asit eksikliği gözlenmemiştir (4). Yenidoğanlarda saptadıkları B 12 vitamini ve folik asit eksikliğinin annelerindeki düzeylerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Böylelikle bizim de üzerinde özellikle durmak istediğimiz gibi, gebelerdeki B 12 vitamini eksikliği önlenerek yenidoğanların düşük depo ile doğmaları ve süt çocukluğu döneminde eksikliğe bağlı geri dönüşümsüz olabilen özellikle nörolojik bulguların gelişmesi önlenebilir. Yetersiz vitamin B12 düzeyleri olan annelerin çocuklarında gelişen süt çocukluğunun megaloblastik anemisi özellikle kalıcı nörolojik sekeller bırakması açısından önemli bir toplum sağlığı problemidir. Gerek beslenme alışkanlıkları gerekse yetersiz ekonomik koşullar nedeniyle vitamin B12 yönünden eksik beslenen annelerde günlük vitamin B 12 miktarlarının diyete eklenmesi ve bu annelerin çocuklarının ek gıdaları yeterli düzeyde almaları sağlanmalıdır.

Gebelikte folat gereksinmesinin artış nedeni hem fetüs hem de gebe kadınlarda doku sentezi gibi fizyolojik değişiklikler olarak bilinmektedir (15). Artan folat gereksinmesinin tek başına diyet ile karşılanması mümkün olmadığından gebelerde folik asit desteği tüm dünyada önerilmektedir (16, 17). İstanbul'da 50 gebede yapılan bir çalışmada gebelerin %72'sinde B 12 vitamini eksikliği saptanırken, hiçbirinde folik asit eksikliği saptanmamıştır. Bu gebelerden doğan yenidoğanların ise %56'sında B 12 vitamini eksikliği, %2'sinde ise folik asit eksikliği saptanmıştır (18). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde folik asit eksikliği saptanmamıştır.

Literatüre baktığımızda kordon kanı ferritin düzeyleri için; Iyer ve ark. (19) 14.8±2 g/dl, Milman ve ark. (20) 16.1±1.4 g/dl, Thavaraj ve ark. (21) 15±0.2 g/dl, Bratlid ve Moe (22) 15.4±1.6 g/dl, Büyükyazı ve ark. (23) 16.2±1.4 g/dl, Özdemir (15) 14.7±2.3 g/dl, Eryılmaz (24) 15.6±1.8 g/dl olarak bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda kordon kanı ferritin ortalama değerini ise 60.16±8.64 ng/ml saptadık.

Gebelikteki demir durumunun fetüs ve yenidoğana etkisi ile ilgili olarak, maternal demir eksikliğinin fetal demir depolarını yetersiz kıldığı, süt çocuğu döneminde demir eksikliği için risk oluşturduğu bildirilmiştir (23). Tam tersine fetal demir depolarının maternal demir durumundan etkilenmediği, anemik ve anemik olmayan annelerin yenidoğanlarının kordon

kanı değerlerinin farklı olmadığını, maternal ve kordon demir durumu arasında ilişki olmadığı da bildirilmektedir (22). Bu farklı durumların varlığı gözönünde bulundurulduğunda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

Çalışmamızda B 12 vitamini, folik asit ve ferritin düzeyleri ile SED arasında istatistiksel yönden anlamlı bir ilişki saptanmadı. Benzer şekilde Erzurum'da yapılan bir çalışmada, ferritin açısından gebelerde eğitim durumuna göre anlamlı fark saptamamıştır (24). Bratlid ve Moe çalışmalarında bizim çalışmamıza benzer şekilde yenidoğan serum ferritini ile doğum tartısı arasında ilişki saptamamışlardır (22).

Sonuç olarak, takip edilen gebelerin B12 düzeyleri alt sınırda tespit edilmesi, günlük diyetlerinin B12 yönünden yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Aksine folik asit düzeyleri normal sınırlarda saptandı. Ferritin düzeylerinin nispeten normal sınırlarda olması son yıllarda demir desteğinin üzerinde durulmasına dayandığını düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Banerjee, DK. and Chatterjea, JB. (1963). Vitamin B12 content of some articles of İndian diets and effect of cooking on it. Br. J Nutr, 17:385.

2. Kayaalp, SO. (1998). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji; Antianemik ilaçlar II: Megaloblastik anemilere karşı kullanılan ilaçlar. Sekizinci basım, Hacettepe -Taş Kitabevi, 2.cilt, Ankara, s:1580-1588.

3. Whitehead, VM. Rosenblatt, DS. Cooper, BA. (1998). Megaloblastic anemia. İn. Nathan DG, Orkin SH, Nathan and Oski's Hematology of İnfancy and Chilhood. (15th ed) W.B.Saunders Co: Philadelphia, pp 385-415.

4. Koç, A. Koçyiğit, A. Soran, M. et al. (2006). High frequency of maternal vitamin B 12 deficiency as an important cause of infantil vitamin B 12 deficiency in Şanliurfa province of Turkey. Eur J Nutr, 45:291-7.

5. Aslinia, F. Mazza, JJ. Yale, SH. (2006). Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. Clin Med Res 4(3):236-41.

6. Schulpis, K. Spiropoulos, A. Gavrili, S. et al. (2004). Maternal - neonatal folate and vitamin B 12 serum concentrations in Greeks and in Albanian immigrants. J Hum Nutr Diet, 17:443-8.

7. Demir N. (2003). 6-24 Ay Arası Çocuklarda B 12 Vitamini Eksikliğinin Nöromotor Gelişim Üzerindeki Etkisi (tez). Şanlıurfa: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi.

8. Reynolds, E. (2006). Vitamin B 12, folic acid, and the nervous system. Lancet Neurol, 5:949-60.

9. Coşkun, T. (2003). Folik Asit. Katkı Dergisi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara,489-98.

10. Lanzkowsky, P. (2005). Megaloblastic anemia. Manuel of pediatric hematology and oncology. 4th ed. Elsevier Academic Press, 47-70.

11. Munoz, M. Villar, I. Garcia-Erce, JA. (2009). An update on iron physiology. World J Gastroenterol, 15(37):4617-4626.

12. Frewin, R. Henson, A. Provan, D. (1997). ABC of Clinical haematology: Iron deficiency anemia. BMJ, 314:360-363.

13. Elvira, M. Adriana, A. Patricia, H. (2002). Relation between total homocysteine and

folate levels in pregnant women and their newborn babies according to maternal serum levels of vitamin B 12. Int J Obstet Gynecol, 109:784-791.

14. McPhee, AJ. Davidson, GP. Leahy, M. et al. (1998). Vitamin B 12 deficiency in a breast fed infant. Arch Dis Child, 63:921-923.

15. Özdemir, ES. (2008). Travaydaki Gebelerin Hemogram, Demir, Total Demir Bağlama Kapasitesi, Ferritin, B 12 Vitamini, Folik Asit Değerleri İle Kordon Kanı Değerlerinin Karşılaştırılması (tez). İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi.

16. Wang, H. Ge, X. Zhu, B. Et al. (2016). Maternal continuing folic acid supplementation after the first trimester of pregnancy ıncreased the risk of large-for-gestational-age birth: a population-based birth cohort study. Nutrients, 8(8), 1-11.

17. Yan, J. Zheng, Y.Z. Cao, L.J. et al. (2017). Periconceptional folic acid supplementation in Chinese women: a cross-sectional study. Bio-medical and Environmental Sciences, 30(10), 737-748.

18. Greenberg, J.A. Bell, S.J. Guan, Y. et al. (2011). Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. Reviews in Obstetrics and Gynecology, 4(2), 52-59.

19. Iyer, PU. Bhargava, M. Kumar, R. et al. (1986). Serum ferritin in normal term newborns and their mothers. Indian Pediatr, 23(3):205-208.

20. Milman, N. Ibsen, K. Christensen, JM. (1987). Serum ferritin and iron status in mothers and newborn infants. Acta Obstet Gynecol Scand, 66:205-11.

21. Thavaraj, VK. Sastry, G. Reddy, V. (1986). Relation between maternal and cord serum ferritin. Indian Pediatr, 23:29-32.

22. Bratlid, D. and Moe, PJ. (1980). Hemoglobin and ferritin levels in mothers and infants at birth. Eur J Pediatr, 134;125-7.

23. Büyükyazı, C. Özkan, A. Bahar, A. et al. (1999). Annedeki demir eksikliğinin yenidoğana etkisi. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi, 4:218-21.

24. Eryılmaz, G. (1996). Erzurum Bölgesinde Miyadındaki Gebelerin Hemoglobin, Serum Ferritin Değerlerinin Bebeklerin Hemoglobin, Serum Ferritin Değerleri İle Bebek ve Plasenta Ağırlıkları Üzerine Etkileri (tez). Erzurum: Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu.

A New Age Index Highly Correlated With Visceral Adiposity As Well As Body Mass Index

Mustafa Metin Donma[1], Orkide Donma[2]

[1] Tekirdag Namik Kemal University, Medical Faculty,

[2] Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Medical Faculty

Abstract

Obesity prevalence is increasing worldwide. Therefore, various attempts to find out new indices for the evaluation and management of obesity are in progress. Body mass index (BMI) is the most widely used parameter as a screening method of obesity. Visceral adiposity, the increased amount of fat around the abdominal organs, is known to be linked with cardiovascular diseases, hypertension and diabetes. The effects of chronological, biological and metabolic ages on different parameters are of great concern in clinical medicine. The aim of this study is to evaluate the association between a new age index and visceral adiposity as well as BMI. Two hundred and eightyseven adults participated in the study. Obesity classification was performed. The values for BMI as well as differences between chronological age (CA) and metabolic age (MA) [CA-MA] were calculated. Groups were defined as underweight (UW), normal (NW), overweight (OW), first level obesity (FLO), second level obesity (SLO) and third level obesity (TLO). The study protocol was approved by the ethics committee. Informed consent forms were taken from the participants. Obesity degree, body fat mass, body fat percentage, metabolic age, visceral adiposity values were determined by bioelectrical impedance analysis technology. Statistical analyses were performed using SPSS. There was no statistically significant differences between CAs as well as MAs of the groups. However, groups significantly differed except UW-NW and SLO-TLO upon consideration of [CA-MA]. Any correlation was not detected between BMI and CA. None was found between obesity degree and MA. There was significant correlations between [CA-MA] and BMI, obesity degree as well as visceral adiposity. In conclusion, this new age index, considering the difference between CA and MA, being highly correlated with BMI and visceral adiposity, would give much more useful information than only CA or MA.

Key words

Chronological age, metabolic age, obesity

Introduction

The prevalence of obesity in pediatric population, middle-age adults as well as in the elderly continues to rise over time. [1] Therefore, natural antiobesity agents and their therapeutic roles in the management of obesity have been reviewed. [2] There is also a need for some parameters and some indices to be able to describe the nature of obesity in an individual. Body composition changes with aging. Therefore, using classifications such as body mass index (BMI) may underestimate adiposity for a given individual. [3-5] Impedance analysis has generally been preferred for the determination of obesity parameters because of the complicated nature of other measurement technics. [3, 6,7]

Chronologic age (CA) is an important risk factor for adverse clinical outcome. Two individuals with the same CA may have different biological aging states, leading to different risk profiles. [8] Biological age (BA), not CA, is reported to be associated with late-life depression. [9] Physiologic age rather than CA is being used for identifying suitable candidates for bariatric surgery. [1]

Metabolic age (MA) is calculated by comparing the individuals's basal metabolic rate (BMR) to the average BMR of the individual's CA group. If MA is higher than CA, it indicates the need to improve the metabolic rate. [10] Low energy diet has a beneficial effect on reducing body mass, BMI as well as MA. [11]

Visceral fat is located deep in the abdominal area, surrounding and protecting the vital organs. [10] Visceral adiposity is one of the important risk factors for cardiometabolic diseases and is a significant predictor of metabolic syndrome. [12,13]

The aim of this study is to make some comparisons concerning the associations between obesity parameters -such as obesity degree, BMI, fat mass, fat percentage, BMR, visceral adiposity- and CA as well as MA. Also, a new age index derived from CA and MA, which will give better associations with some important obesity parameters will be introduced.

Patients and Methods

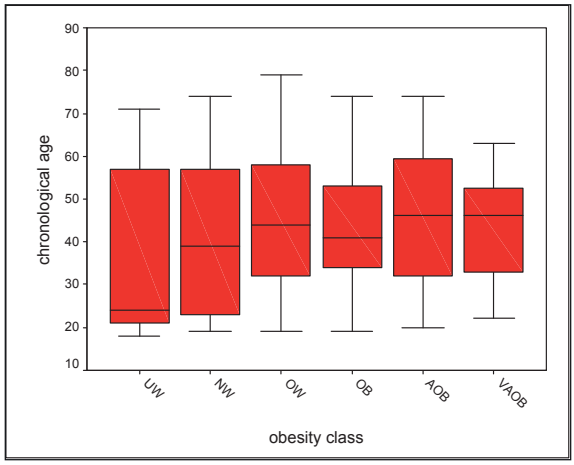
A total of two hundred and eighty seven adults were classified based upon the WHO criteria recommended for obesity. [14] Six groups were defined. Individuals, whose BMI values were below 18.5 kg/m2 was included in underweight (UW) group. Normal weight (NW) cases were defined as those within the range of 18.5-24.9 kg/m^2. Body mass index values of overweight (OW) adults vary between 25.0 kg/m2 to 29.9 kg/m^2. Obese individuals were grouped into three classes; First level of obesity (FLO; 30.0-34.9 kg/m2), second level of obesity (SLO; 35.0-39.9 kg/m^2), and third level of obesity (TLO; above 40 kg/m^2). First level obesity was accepted as obese (OB) individuals. Second and third level obesity include individuals with advance OB (AOB) and very advanced OB (VAOB), respectively. Written informed consent forms were given by the participants. The institutional ethics commitee approved the study protocol. The study was carried out according to Helsinki Declarations.

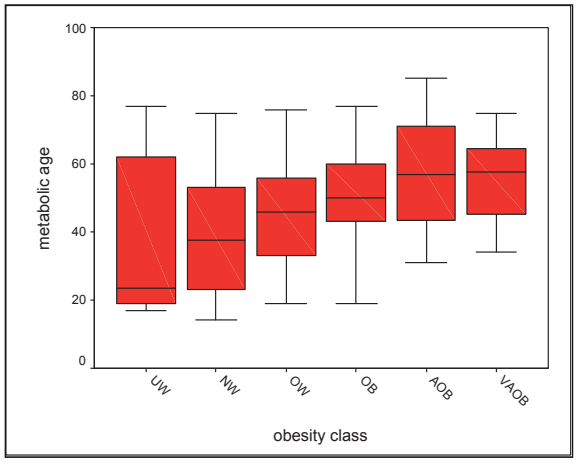
Chronological ages as well as weights and heights of the participants were recorded. Body mass index and [CA-MA] values were calculated. Bioelectrical impedance analysis was used to obtain MA, obesity degree, fat percentage, fat mass, visceral adiposity and basal metabolic rate values. [10]

Data were analyzed by SPSS statistical package program Version 16.0. Mean, standard deviation, median values were calculated. Correlation, regression analyses were performed. Box plot graphics and linear regression lines with 95.0 % mean prediction interval were drawn. Statistical significance value was accepted as p value lower than 0.05.

Results

A total of 287 adults were classified into six groups. There was no statistically significant difference between the groups in terms of CA as well as MA. However, considering [CA-MA values], a significantly decreasing trend was observed going from NW group to VAOB between the groups, except UW-NW and AOB-VAOB (Figure 1).


chronological age
90
80
70
60
50
40
30
20
10
UW
NW
OW
OB
AOB
VAOB
obesity class


metabolic age
100
80
60
40
20
0
UW
NW
OW
OB
AOB
VAOB
obesity class

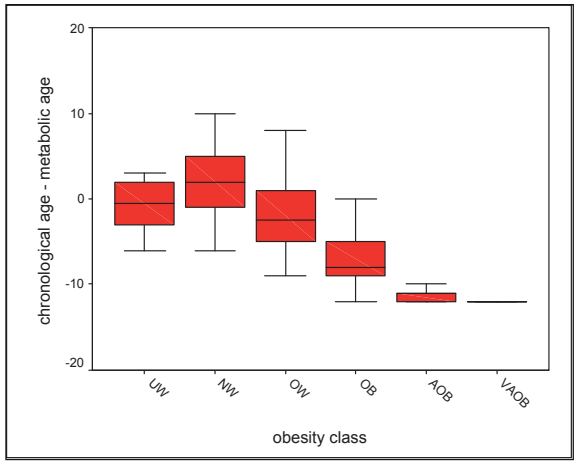
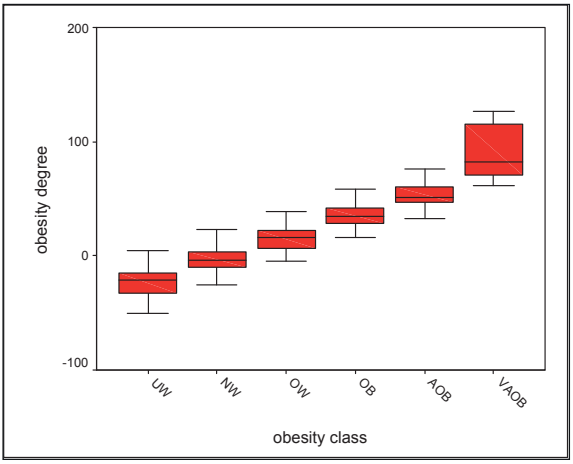
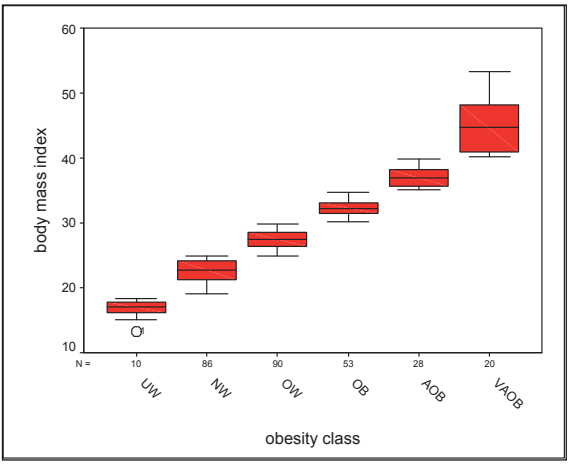
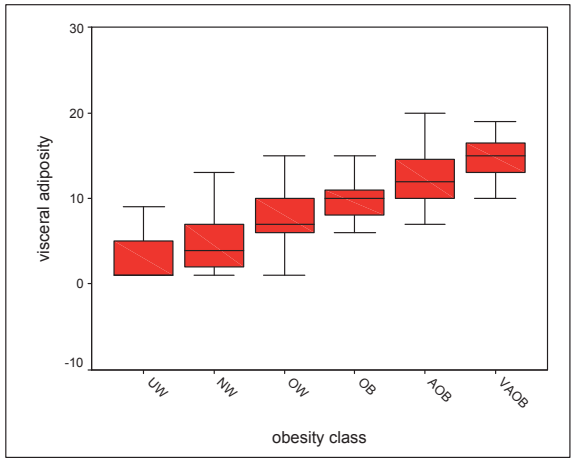

chronological age - metabolic age
20
10
0
-10
-20
UW
NW
OW
OB
AOB
VAOB
obesity class

Figure 1. Box plots of chronological age, metabolic age and the difference between chronological age and metabolic age based upon obesity classes.

In Figure 2, box plot graphics were shown for obesity degree, BMI, fat percentage, visceral adiposity and BMR.







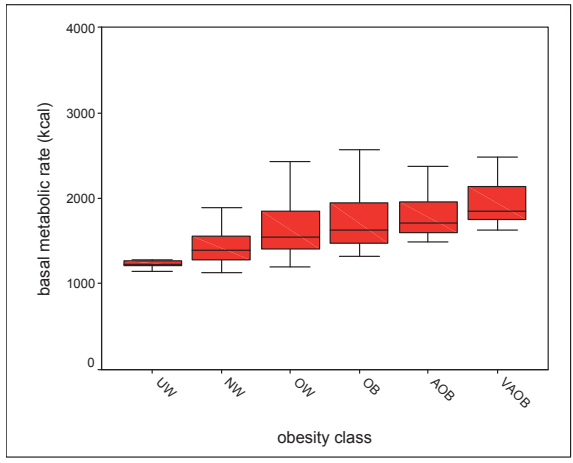


Figure 2. Box plots of body mass index, obesity degree, fat percentage, visceral adiposity and basal metabolic rate based upon obesity classes.

Groups significantly differed from one another upon consideration of BMI, obesity degree, fat mass and fat percentage (p=0.001). Visceral adiposity differed significantly between NW and OW as well as OW and OB. A statistically significant difference was observed between BMR values of NW and OW.

In Figure 3, scatter-plots between CA-MA and BMI, obesity degree, fat percentage were introduced.

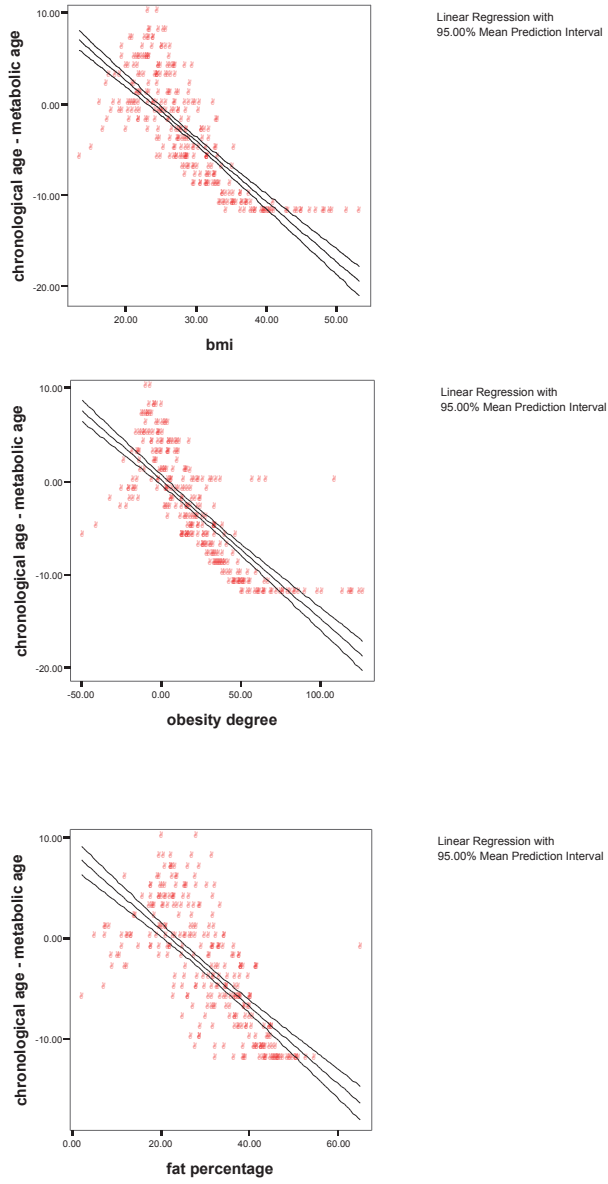


Figure 3. Interactive scatter plots between chronological age – metabolic age and body mass index, obesity degree, fat percentage with linear regression line.

Any significant correlation was not observed between CA and BMI as well as MA and obesity degree. The correlations were calculated for [CA-MA] and BMI (r=-0.774; p=0.001), obesity degree (r=-0.764; p=0.001), fat percentage (r=-0.693; p=0.001), and visceral adiposity (r=-0.400; p=0.001).

Discussion

There are different ways of characterizing the age of an individual. Chronological age is the life-span, an individual survived. Metabolic age score is an informative measurement of

biological age. It measures the way in which physiological systems function. It is the most important component of the ageing process. Biological age can be different from CA. [8,15]

Studies concerning the effects of age on clinical parameters were reported. [16-20] During the classifications of UW, OW or OB boys, the use of growth references for CA led to about 5% of boys being falsely classified as OW. [16] Upon assessment of the relative age effect in fundamental movement skill performance related to sports selection, it has been reported that there is a difference between children born relatively later and children born earlier in the selected year. [17] Centenarians being mostly UW, not OW or OB pointed out the thinness as a contributing factor to longevity. [18] In another study, it has been emphasized that the analysis of both indicators of body adiposity (BMI and waist circumference) must be carried out by biological age rather than by CA. [19] In a study performed to analyze bone mineral density and to assess the impact of obesity using body fat in adolescents, a progressive increase in weight with the advance of CA was noted. Increase in body fat percentage was associated with lower bone mineral density. [20]

In our study, there was a strong positive correlation between obesity degree and visceral adiposity. Body mass index was associated with fat mass and fat percentage. Metabolic age was higher than CA in all groups except NW group. Therefore, the values calculated for the new index [CA-MA] introduced in this study were given as 2,2, -1,8, -7,1,-10,9 and -12,0 for NW, OW, OB, AOB and VAOB groups, respectively. This index was correlated with obesity degree, fat percentage, BMI and visceral adiposity.

In conclusion, this new age index, considering the difference between CA and MA, being highly correlated with BMI and visceral adiposity, would give much more useful information than only CA or MA.

References

1. Batsis JA, Zagaria AB. Addressing obesity in aging patients. Med Clin North Am. 2018; 102(1): 65-85.

2. Karri S, Sharma S, Hatware K, Patil K. Natural anti-obesity agents and their therapeutic role in management of obesity: A future trend perspective. Biomed Pharmacother. 2019; 110: 224-238.

3. Garcia-Rubira JC, Cano-Garcia FJ, Bullon B et al. Body fat and metabolic age as indicators of inflammation and cardiovascular risk. Eur J Preventive Cardiol. 2018; 25(3): 233-234.

4. Chung S. Body mass index and body composition scaling to height in children and adolescents. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2015; 20(3): 125-129.

5. Nuttal FQ. Body mass index. Obesity, BMI and health: A critical review. Nutr Today. 2015; 50(3): 117-128.

6. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular diseases. An update. Circulation. 2012; 126(10): 1301-1313.

7. Wilczynski J, Poirola PJ. Body composition asessment by bioelectrical impedance analysis among patients treated with L-dopa for Parkinson's disease. Med Studies. 2018; 34(2): 120-126.

8. Hertel J, Fiedrich N, Wittfeld K et al. Measuring biological age via metabonomics: The

metabolic age score. J Proteome Res. 2016; 15(2): 400-410.

9. Brown PJ, Wall MM, Chen C et al. Biological age, not chronological age, is associated with late-life depression. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2018; 73(10): 1370-1376.

10. https://tanita.eu

11. Calyniuk B, Grochowska-Niedworok E, Muc-Wierzgon M, Nowakowska-Zajdel E, Osowski M. The effectiveness of the low energy diet in overweight and obese adults. Rocz Panstw Zakl Hig. 2016; 67(2): 137-146.

12. Wander PL, Hayashi T, Sato KK et al. Design and validation of a novel estimator of visceral adipose tissue area and comparison to existing adiposity surrogates. J Diabetes Complicat. 2018; 32(11): 1062-1067.

13. Siervo M, Lara J, Celis-Morales C et al. Age-related changes in basal substrate oxidation and visceral adiposity and their association with metabolic syndrome. Eur J Nutr. 2016; 55(4): 1755-1767.

14. WHO. The World Health Report 1998. A life in the 21st century. A vision for all. Report of the Director-General. World Health Organization, Geneva, 1998. https://www.who.int/whr/1998/en.

15. Carboni M. Try my way... Discover the Piceno. 2017.

16. Mumm R, Hermanussen M, Scheffler C. New reference centiles for boys' height, weight and body mass index used voice break as the marker of biological age. Acta Paediatrica. 2016; 105(10): e459-463.

17. Birch S, Cummings L, Oxford SW, Duncan MJ. Examining relative age effects in fundamental skill proficiency in British children aged 6-11 years. J Strength Cond Res. 2016; 30(10): 2809-2815.

18. Pereira Da Silva A, Matos A, Valente A et al. Body composition assessment and nutritional status evaluation in men and women Portuguese centenarians. J Nutr Health Aging. 2016; 20(3): 256-266.

19. Alvear F, Gomez-Campos R, Urra-Albornoz C, Pacheco-Carrillo J, Cossio-Bolanos MA. Predictors of indicators of body adiposity by chronological and biological age in children and adolescents residing in southern Chile. Rev Esp Nutr Hum Diet. 2017; 21(4): 360-368.

20. Ripka WL, Modesto JD, Ulbricht L, Gewehr PM. Obesity impact evaluated from fat percentage in bone mineral density of male adolescents. Plos One. 2016; 11(9): e0163470.

Considerations Of Natural Remedies For Insomnia

Mustafa Metin Donma[1], Orkide Donma[2]

[1] *Tekirdag Namik Kemal University, Medical Faculty,*

[2] *Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Medical Faculty*

Abstract

Insomnia is a common disorder leading to psychological problems such as anxiety and depression. On the other hand, anxiety, depression, chronic pain, acid reflux, unhealthy life-styles, smoking, certain foods, some medications, and activities may lead to insomnia. Alcohol consumption, caffeine intake, heavy meals close to bed time may also disrupt sleep. Frequent urination at night is a common cause of sleep loss, especially among the elderly. Avoiding bright light and electronics are simple preventive measures. Behavioral therapy, stimulus control, cognitive therapy, relaxation exercises, prescription sleep aids are among treatment options,which may help with insomnia. Orexin antagonists, new class of sleep aids, prevent the action of orexin closely associated with awareness. Melatonin and thyroid hormones are also involved in this discussion. In spite of many medical and psychological treatments, complementary and/or alternative remedies are also being introduced. Particularly herbal agents and natural remedies for sleep are of great concern. Chamomile, ashwagandha, california poppy, kava, lavender, lemon balm, oats, passion flower, schisandra, St. John's Wort, valerian are being suggested as natural remedies useful for sleep. Herbal combinations are also introduced. Antioxidant effects of polyphenols and flavonoids as the main components may be responsible for the anxiolytic activities of some herbs. Mechanisms affecting gamma amino butyrate transaminase as well as monoamine oxidase-A, monoamines, neural communication and calmness are being suggested for the antidepressant and anxiolytic effects of herbs. There is a paucity of data on phytotherapeutic applications for insomnia. Natural remedies may be perceived much safer than prescription therapy, however, risk concerns are being discussed for many supplements. Potential integrative approaches with few complications are being investigated. The need for the good understanding of the safety and efficiency of herbal medicine for insomnia is a stimulus for further investigations to manage this frequently observed health problem.

Key words

Insomnia, phytochemicals, sleep

Background

Insomnia is a very severe sleep problem and affects about one third of the population. Chronic insomnia can rob the individuals of their families, jobs and even their sanity. It impairs the quality of life. There are prescribed medicines used for the treatment of insomnia. They are effective but at the same time exhibit significant adverse effects. Thus, patients are in the need of an alternative treatment to cure this problem. So far, some herbs have been studied for their potential sedative and hypnotic activities. They are expected to improve sleep. Most of them exert their actions on central nervous system with a major influence

on the inhibitory gamma aminobutyric acid (GABA), or serotonin neurological systems. [1-6]

Insomnia medications have been classified into 4 distinct pharmacodynamic groups. They are benzodiazepine receptor agonists, melatonin receptor agonists, selective histamine receptor antagonists, and dual orexin/hypocretin receptor antagonists. [7]

The discovery of the orexin signalling pathway and its role in sleep/wake cycle has led to the development of suvorexant, currently the only orexin receptor antagonist (ORA) approved for the treatment of insomnia in the USA, Japan and Australia, and other ORAs, for treating insomnia. The orexin mechanism differs from the mechanisms of GABAergic treatments. [8]

Orexin receptor antagonists seems to treat insomnia by blocking orexin-mediated wake drive. Antagonists, which are selective for both subtypes (dual ORAs, or DORAs), as well as for either subtype (1-SORAs selective for OX1R, and 2-SORAs selective for OX2R) have been developed. This approach is distinct from most of the currently used insomnia drugs, including traditional benzodiazepines and non-benzodiazepines, which promote sleep by enhancing inhibitory effects of GABA exhibiting a generalized central nervous system depressant effect.[9] With the growing understanding of the importance of sleep and the specific role orexins play in regulating sleep/wake cycle, clear opportunities exist for future treatment of a variety of disorders beyond insomnia. [8,10]

Melatonin has been reported to improve sleep efficiency and it was found that eating melatonin-rich foods could assist sleep. Eggs and fish are higher melatonin-containing animal foods, whereas in plant foods, nuts are with the highest content of melatonin. Some cereals, mushrooms, and germinated legumes or seeds are also rich in melatonin. Its serum concentration significantly increases after the consumption of melatonin containing foods. Melatonin exhibits cardiovascular protection as well as antioxidant, antiinflammatory, anticancer, antidiabetic, antiobese, antiaging and neuroprotective activities. It also enhances immunity, impoves circadian cycle. Therefore, the consumption of melatonin-rich foods not only improves insomnia, but also provides other health benefits. Melatonin deserves further investigations. Foods with high content of melatonin are of great value as functional foods, which would contribute to the prevention and treatment of various diseases including insomnia. [11]

Melatonin may be safe and effective for the treatment of both primary sleep disorders and the sleep disorders associated with neurological abnormalities. There is still uncertainty concerning dosing regimens. The dose of melatonin should therefore be individualised on the basis of multiple factors, including the severity and type of sleep problem and the associated neurological pathology. Therefore, there is a need for further investigations concerning the appropriate doses also in pediatric population. [12]

Insomnia is also very common during childhood (30% of children under 5). It may lead to serious cognitive, emotional and learning problems. It affects the quality of life of both the child and the family. It is suggested that diagnosis must be clinical along with the evaluation of predisposing factors. Complementary tests are used in doubtful cases or when a differential diagnosis is needed. Treatment should always be individualised and start with sleep hygiene and cognitive-behavioral measures. Pharmacological treatment should be as short as possible and be administered at the minimum effective dose during the management of insomnia in children and adolescents. [13]

Insomnia in the elderly is also important. It is associated with severe individual as well

as familial consequences and constitutes a heavy burden to society. It should be treated primarily with cognitive-behavioral therapy. Pharmacologic treatment of insomnia in the elderly is a critical decision-making period. Currently available hypnotic drugs (Z-drugs, benzodiazepines, low-dose doxepin, and suvorexant), all have significant risks in the elderly. Short-term or intermittent use should be considered. Ramelteon appears to be a slightly safer alternative that may slightly improve sleep-onset difficulties, but has no significant effect on sleep maintenance problems. Certainly, for this age group some alternative therapies may also be considered. [14,15]

Insomnia is a condition characterized by difficulties concerning the initiation or maintenance of sleep or by early morning awakening associated with impaired daytime functioning.

Increased cardiovascular activity during the night represents a final common mechanism linking sleep disorders to cardiovascular risk. [16]

Herbs used for the treatment of insomnia

A large number of herbs are being suggested for phytotherapeutic applications recommended for insomnia treatment. Within this context, combinations prepared with the addition of more than one herb were also reported. [17,18] A brief explanation is given for each of the following herbs commonly used during insomnia.

Ashwagandha (Withania somnifera, Indian ginseng, winter cherry)

Main constituents in ashwagandha may contribute to pharmacological treatments for neurological disorders associated with GABAergic signaling dysfunction such as general anxiety disorders, sleep disturbances, muscle spasms, and seizures. [19]

Ashwagandha has been used to induce sleep. Upon investigation of the effects of various components of ashwagandha leaves on sleep regulation, triethylene glycol significantly induced non-rapid eye movement (NREM) sleep in an experimental study. It decreases NREM sleep onset latency and induces physiological sleep. It induces sleep by increasing number of NREM sleep episodes and by decreasing wake episode duration. [19,20]

Sleep regulation has two components: sleep generation and sleep maintenance. First is signified by number or frequency of NREM sleep episodes and the second is reflected in terms of NREM sleep episode duration. [19,20]

Triethyleneglycol increases the frequency of NREM sleep episodes suggesting its potential to generate sleep. It increases NREM sleep by targeting sleep generation mechanisms. Triethylene glycol promotes sleep by increasing the number of shorter episodes of NREM sleep, suggesting that it can generate sleep more frequently, thus increasing total amount of NREM sleep. Triethylene glycol is an active sleep inducing component of ashwagandha leaves and could potentially be useful for insomnia therapy. This small molecule enhances the quality of sleep and may be suggested as a better alternative to currently available drugs, because it promotes physiological sleep. [20]

Lavender (Lavandula angustifolia)

Silexan is an essential oil obtained from Lavandula angustifolia. It has significant anxiolytic and sleep improving properties. Interestingly, these effects are not associated with sedation. Silexan exerts a secondary sleep improving effect almost exclusively through its

anxiolytic action rather than by sedation. [21]

Lavender is a plant with many therapeutic properties. Lavender oil may be an effective choice during the treatment of some neurological disorders. Anxiolytic, mood stabilizing, analgesic, anticonvulsive and neuroprotective properties have been attributed to lavender. Lavender is also suggested as an excellent natural remedy to treat insomnia and improve the sleep quality. [22]

Midlife women with insomnia receiving lavender aromatherapy experienced a significant improvement in the quality of their sleep. However, lavender aromatherapy does not appear to confer benefit on heart rate variability in the long-term. [23]

Lemon Balm (Melissa officinalis)

The leaves of lemon balm, Melissa officinalis are used for their digestive, carminative, antispasmodic, sedative, analgesic, tonic and diuretic properties. It is also used for its antiviral, antioxidant, antiinflammatory, antitumor, anxiolytic, antidepressant, memory improving effects. Melissa officinalis leaf extract treatment improves anxiety disorders, its associated symptoms and insomnia in humans. [24-26]

A combination of Melissa officinalis and Nepeta menthoides Boiss. & Buhse may improve insomnia and its comorbid depression and anxiety. [27]

California Poppy (Eschscholzia californica)

The family Papaveraceae includes more than 100 species of poppy. California poppy (Papaver californicum) has been used for sedation but should not be confused with the opium poppy (Papaver somniferum) or oriental poppy (Papaver orientale).

Alkaloids in California poppy bind to GABA receptors. This appears to be the main mechanism of action for sedative and analgesic effects of this plant. It is one of the most potent herbal sedatives available. [28]

California poppy is the official state flower of California. It is used, both in modern as well as in traditional herbal medicine, for treating anxiety, chronic pain, and insomnia. 28

Chamomile (Matricaria recutita/Matricaria chamomilla, German chamomile)

Chamomile appears to be efficacious and safe for sleep quality and generalized anxiety disorders. [29]

It provides benefits both during daily functions and on sleep measures in adults with chronic primary insomnia. [30]

Upon evaluation of the efficacy of chamomile tea on depression, insomnia and boredom in women following childbirth, it was demonstrated that Chamomile tea may be used to reduce depression and improve sleep problems among postpartum women. [31,32]

Chamomile is one of the most effective herbal remedies for insomnia. Chamomile preparations are consumed to treat in¬somnia and to induce sedation. Chamomile extracts exhibit benzodiazepine-like hypnot¬ic activity. [33,34]

Oats

The nutritional benefits of oats appear to go beyond fiber. Its bioactive compounds with strong antioxidant and antiinflammatory effects suggest that consuming oats may prevent chronic diseases such as cancer and cardiovascular diseases. [35]

Tryptophan from protein sources along with carbohydrates, but not carbohydrate alone, results in significant improvement on measures of insomnia. This combination is found to be effective in significantly reducing time awake during the night. [36]

Carbohydrates before bedtime will boost serotonin synthesis. Therefore, oats are recommended to relieve insomnia problem along with a low caloric intake. [37]

Kava (Piper methysticum, Piperaceae)

Kava is consumed by South Pacific islanders. It is also used to relieve anxiety and insomnia. However, hepatotoxicity can occur as an acute or a chronic form. Inflammation is observed due to the activation of liver macrophages. [38]

Kava has been used to treat anxiety, insomnia, and muscle fatigue in Western countries. Flavokawain B, a major chalcone from kava root, is a potent hepatocellular toxin, inducing cell death. Hepatocellular toxicity of flavokawain B is mediated by induction of oxidative stress and depletion of reduced glutathione. Levels of flavokawain B, a potent reduced glutathione-sensitive hepatotoxin, should be specifically monitored and controlled in kava-containing herb products. [39]

Passion Flower (Passiflora incarnata)

Chronic insomnia is a danger for brain, causing memory loss through the production of reactive oxygen species and inflammation. Insomnia remains the leading cause of sleep disturbance and is a serious public health problem, therefore, precautions should be taken. Patients with Alzheimer's disease are also known to suffer from severe sleep disturbance. Passion flower leads high hippocampal neurogenesis even in inherited sleep-disturbed animals. The increased hippocampal neurogenesis functionally enhanced memory and learning functions by repeated oral passion flower administration. Passion flower appears as a potential therapy for enhancing memory functions and prevention of Alzheimer's disease through its actions on the hippocampus. [40]

Vitexin is a key ingredient in passion flower, which can be considered as a sleep inducer. This medicinal plant has been used as a remedy for anxiety and sleep disorders. Binding to the GABA-site of GABA receptors is one of the clinically relevant mechanism of action. 40

Shortening of sleep latency and increasing the amount of slow wave sleep produced by the extracts of Passion flower suggest that this plant possesses adequate properties to be considered as sleep inducer. These characteristics may be beneficial during the treatment of insomnia patients complaining about problems related to sleep onset. [41,42]

Schisandra Chinensis

Most clinical symptoms of major depressive disorder, such as anxiety, irritability or insomnia, can be effectively treated by current psychopharmacological treatments. However, still some potential alternative treatments using natural sources are needed. The antidepressant-like effects and cognition improvement ability of Schisandra chinensis depends on increased brain derived neurotrophic factor levels by activating TrkB/CREB/ERK and PI3K/AKT/GSK-3β pathways. Schisandra chinensis might be a promising therapeutic agent of depression. [43]

St. John's Wort (Hypericum perforatum)

St. John's wort is a flowering herb used orally for a variety of diseases, such as depression,

anxiety, and sleep disturbances. It has been evaluated for treatment of depressive symptoms and major depressive disorder in adults. For patients, with mild to moderate depression, who do not prefer to use traditional antidepressants, St. John's Wort appears to be a reasonable first-line treatment. [28,44]

The mechanism of action in St. John's Wort is not entirely clear yet. Active compounds in the plant play roles as antidepressants and sleep inducers. St. John's Wort appears to have a significant affinity for GABA receptors. GABAergic neurons induce sleep through inhibition of arousal systems. St. John's Wort interacts with selective serotonin reuptake inhibitors and increases the serotonin levels in the brain. It also contains monoamine oxidase inhibitors. [45]

Valerian (Valeriana officinalis)

Valerian is suggested to be effective in the clinical management of insomnia. It improves the quality of sleep in menopausal women with insomnia. [46]

Valerian also induces sleep and therefore, it is used during the treatment of insomnia. Valerian's mechanism of action is similar to that of benzodiazepines, however, instead of binding to the gamma subunit, it appears to bind to the beta subunit on the GABA-A receptor. Anyway, it has the same effect on chloride movement into the neuron as in the case of GABA binding to the GABA-A receptor, thereby causing a hyperpolarized state. Valerian decreases the removal or metabolism of GABA, thereby allowing GABA to stay longer. Valerian may be useful during the treatment of insomnia, however, there is a need for the well-designed studies to determine its dosage, efficacy and safety. [47-49]

Conclusion

There is a paucity of data on phytotherapeutic applications for insomnia. Natural remedies may be perceived much safer than prescription therapy, however, risk concerns are being discussed for many supplements. Potential integrative approaches with few complications are being investigated. The need for the good understanding of the safety and efficiency of herbal medicine for insomnia is a stimulus for further investigations to manage this frequently observed health problem.

Further studies, which will be conducted should include dosages/doses of standardized preparations of these sleep inducing herbs and also consider standard measures of sleep quality and safety. These studies should focus on the active constituents in the herbs, possible adverse affects, interactions with prescribed drugs as well as with the other herbs.

References

1.National Sleep Foundation. Insomnia. 2019.

2.Singh A, Zhao K. Treatment of insomnia with traditional Chinese herbal medicine. Int Rev Neurobiol. 2017; 135(5): 97-115.

3.Leach MJ, Page AT. Herbal medicine for insomnia: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2015; 24: 1-12.

4.Liu L, Liu C, Wang Y, Wang P, Li Y, Li B. Herbal medicine for anxiety, depression and insomnia. Curr Neuropharmacol. 2015; 13(4): 481-493

5.Romero K, Goparaju B, Russo K, Westover MB, Bianchi MT. Alternative remedies for insomnia: a proposed method for personalized therapeutic trials. Nat Sci Sleep. 2017; 9:

97-108.

6.Palmieri G, Contaldi P, Fogliame G. Evaluation of effectiveness and safety of a herbal compound in primary insomnia symptoms and sleep disturbances not related to medical or psychiatric causes. Nat Sci Sleep. 2017; 9: 163-169.

7.Neubauer DN, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Buttoo K, Monti JM. Pharmacotherapy of insomnia. J Cent Nervous Sys Dis. 2018; 10: 1-7.

8.Herring WJ, Roth T, Krystal AD, Michelson D. Orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia and potential treatment of other neuropsychiatric indications. J Sleep Res. 2019;28:e12782.

9.Roehrs T, Roth T. Insomnia pharmacotherapy. Neurotherapeutics:

J Am Soc Exp NeuroTherapeutics. 2012; 9: 728-738.

10.Savage K, Stough FJC, Sarris J. GABA modulating phytomedicines for anxiety: A systematic review of preclinical and clinical evidence. Phytother Res. 2018;32:3-18.

11.Meng X, Li Y, Li S et al. Dietary sources and bioactivities of melatonin. Nutrients. 2017; 9(367):1-64.

12.Esposito S, Laino D, D'Alonzo R et al. Pediatric sleep disturbances and treatment with melatonin. J Transl Med. 2019; 17(77):1-8.

13.Pin Arboledas G, Soto Insuga V, Jurado Luque MJ et al. Insomnia in children and adolescents. A consensus document. An Pediatr (Barc). 2017;86(165):e1-e11.

14.Abad VC, Guilleminault C. Insomnia in elderly patients: Recommendations for pharmacological management. Drugs Aging. 2018; 35:791-817.

15.Kwon CY, Lee B, Chung SY, Kim JW, Kim SH. Oriental herbal medicine for insomnia in the elderly with hypertension.A systematic review protocol. Medicine. 2018; 97(36):1-5.

16.Silvani A. Sleep disorders, nocturnal blood pressure, and cardiovascular risk: A translational perspective. Autonomic Neurosci: Basic Clin. 2019; 218:31-42.

17.Mun S, Lee S, Park K, Lee SJ, Koh BH, Baek Y. Effect of traditional East Asian medicinal herbal tea (HT002) on insomnia: A randomized controlled pilot study. Integr Med Res. 2019; 8(1): 15-20.

18.Baek Y, Kim H, Mun S, Lee S. Three-component herbal tea alleviates prolonged fatigue and improves sleep quality: A randomized controlled pilot study. Explore. 2018; 14(6): 420-423.

19.Candelario M, Cuellar E, Reyes-Ruiz JM et al.Direct evidence for GABAergic activity of Withania somnifera on mammalian ionotropic GABAA and GABA receptors. J Ethnopharmacol. 2015;171:264-272.

20.Kaushik MK, Kaul SC, Wadhwa R, Yanagisawa M, Urade Y. Triethylene glycol, an active component of Ashwagandha (Withania somnifera) leaves, is responsible for sleep induction. PLoS ONE 2017;12(2): e0172508.

21.Seifritz E, Schläfke S, Holsboer-Trachsler E. Beneficial effects of Silexan on sleep are mediated by its anxiolytic effect. J Psychiatr Res. 2019;115:69-74.

22.Koulivand PH, Ghadiri MK, Gorji A. Lavender and the nervous system. Evidence-Based Compl Altern Med. 2013; 2013(681304): 1-10.

23.Chien L-W, Cheng SL, Liu CF. The effect of lavender aromatherapy on autonomic nervous system in midlifewomen with insomnia. Evidence-Based Compl Altern Med. 2012; 2012(740813):1-8.

24.Miraj S, Azizi N, Kiani S. A review of chemical components and pharmacological effects of Melissa officinalis L. Der Pharmacia Lettre. 2016; 8(6):229-237.

25.Miraj S, Azizi N, Kiani S. A review of chemical components and pharmacological effects of Melissa officinalis L. J Evidence-Based Compl Altern Med. 2017; 22(3): 385-394.

26.Cases J, Ibarra A, Feuille`re N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of Melissa officinalis L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. Mediterr J Nutr Metab. 2011; 4:211-218.

27.Ranjbar M, Firoozabadi A, Salehi A et al. Effects of herbal combination (Melissa officinalis L. and Nepeta menthoides Boiss. & Buhse) on insomnia severity, anxiety and depression in insomniacs: Randomized placebo controlled trial. Integr Med Res. 2018; 7(4):328-332.

28.Meolie AL, Rosen C, Kristo D et al. Oral nonprescription treatment for insomnia: an evaluation of products with limited evidence. J Clin Sleep Med. 2005;1(2):173-187.

29.Hieu TH, Dibas M, Surya Dila KA et al. Therapeutic efficacy and safety of chamomile for state anxiety, generalized anxiety disorder, insomnia, and sleep quality: A systematic review and meta-analysis of randomized trials and quasi-randomized trials. Phytother Res. 2019; 33(6): 1604-1615.

30.Zick SM, Wright BD, Sen A, Arnedt JT. Preliminary examination of the efficacy and safety of a standardized chamomile extract for chronic primary insomnia: A randomized placebo controlled pilot study. BMC Compl Altern Med. 2011; 11(78): 1-8.

31.Miraj S, Alesaeidi S. A systematic review study of therapeutic effects of Matricaria recuitta chamomile (chamomile). Ephysician. 2016; 8(9): 3024-3031.

32.Chang SM, Chen CH. Effects of an intervention with drinking chamomile tea on sleep quality and depression in sleep disturbed postnatal women: a randomized controlled trial. J Adv Nurs. 2016; 72(2): 306-315.

33.Khodadadi S. Herbal medication to cure insomnia. J Prev Epidemiol. 2016;1(1):e02.

34.Srivastava JK, Shankar E, Gupta S. Chamomile: A herbal medicine of the past with bright future. Mol Med Report. 2010;3:895-901.

35.Sang S, Chu Y. Whole grain oats, more than just a fiber: Role of unique phytochemicals. Mol Nutr Food Res. 2017;61(7):1600715.

36.Hudson C, Hudson SP, Hecht T, MacKenzie J. Protein source tryptophan versus pharmaceutical grade tryptophan as an efficacious treatment for chronic insomnia. Nutr Neurosci. 2005;8(2):121-7.

37.Wurtman JJ. Chasing away insomnia with a bowl of oatmeal. Psychology Today. Sussex Publishers, Posted Nov 11, 2014.

38.Rowe A, Zhang LY, Ramzan I. Toxicokinetics of kava. Adv Pharmacol Sci. 2011; 2011(326724):1- 6.

39.Zhou P, Gross S, Liu JH, et al. Flavokawain B, the hepatotoxic constituent from kava root, induces GSH-sensitive oxidative stress through modulation of IKK/NF-kappaB and

MAPK signaling pathways. FASEB J. 2010;24(12):4722-4732.

40.Kim GH, Lim K, Yang HS et al. Improvement in neurogenesis and memory function by administration of Passiflora incarnata L. extract applied to sleep disorder in rodent models. J Chem Neuroanat. 2019; 98:27-40.

41.Guerrero FA, Medina GM. Effect of a medicinal plant (Passiflora incarnata L) on sleep. Sleep Sci. 2017;10(3):96-100.

42.Traub M. Passionflower: An overview of the research and clinical indications. Gaia Herbs. Professional Solutions. 1-13, 2012.

43.Yan T, He B, Wan S et al. Antidepressant-like effects and cognitive enhancement of Schisandra chinensis in chronic unpredictable mild stress mice and its related mechanism. Nature. Sci Rep. 2017; 7(6903): 1-15.

44.Kligler B, Teets R, MD, Quick M. Complementary/Integrative Therapies That Work: A Review of the Evidence. Am Fam Physician. 2016;94(5):369-374.

45.Butterweck V. Mechanism of action of St John's Wort in depression:What is known? CNS Drugs 2003; 17(8):539-562.

46.Taavoni S, Ekbatani N, Kashaniyan M, Haghani H. Effect of valerian on sleep quality in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled clinical trial. Menopause. 2011;18(9):951-955.

47. Evidence-Based Medicine Consult. The mechanism of action for Valerian (Valeriana officinalis) in the treatment of insomnia., 2015.

48.Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehling W. Valerian for sleep: A systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2006;119(12): 1005-1012.

49.Nunes A, Sousa M. Use of valerian in anxiety and sleep disorders: What is the best evidence? Acta Med Port. 2011; 24(Suppl 4): 961-966.

Pankreas Kanserli Hastalarda Hematolojik Parametrelerin (Mean Platelet Volume, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Trombosit/ Lenfosit Oranı, Eozinofil ve Lenfosit sayısı) Prognoz - Tedavi Takibinde Kullanılabilirliklerinin Araştırılması

In Pancreatic Cancer Patients Prognosis and Therapy Follow-Up to Investigate the Usability of the Haematological Parameters (Mean Platelet Volume, Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Platelet/Lymphocyte Ratio, Eosinophil and Lymphocyte Count)

Fatih ÇÖLKESEN [1], Hüseyin KORKMAZ [2], Levent KEBAPÇILAR[3], Özlem ATA[4]

[1] Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, İmmünoloji ve Alerji BD, KONYA

[2]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji BD, KONYA

[3]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Endokrinoloji BD, KONYA

[4]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji BD, KONYA

Hipokrat2-66 - PRESENTATION TYPE /SUNUM TÜRÜ: Oral Presentation / Sözlü Sunum

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda proinflamatuar belirteçlerin inop pankreas kanserinde prognostik önemini ve tedavi takibinde kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık. Pankreas kanseri gibi tromboza yatkınlık oluşturduğu bilinen bir malignitede, venöz tromboemboli ile eozinofil ve MPV değerlerinin ilişkisini irdelemek istedik.

Yöntem: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji bölümüne Ocak 2010-Şubat 2015 tarihleri arasında başvurmuş , inop pankreas kanseri tanısı almış ve en az 3 kür kemoterapi almış 128 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı ve hastaların kemoterapi öncesinde bakılmış olan hemogram parametreleri aynı sayıda sağlıklı kontrol grubunun hemogram parametreleri ile kıyaslandı. Hastalara pankreas kanseri tanısı konulduğu zaman (kemoterapi başlamadan önce) ve en az 3 kür kemoterapi aldıktan sonra bakılmış olan NLO, TLO, MPV ve lenfosit sayıları kıyaslandı. NLO için <3 ve ≥ 3 değerleri, TLO için <150 ve ≥ 150 değerleri, MPV için < 9 fL ve ≥ 9fL, Lenfosit için <1.5 x 103/mL ve ≥ 1.5 x 103/mL değerleri referans alındı. Medyan genel sağkalım Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Pankreas kanseri tanısı aldıktan sonra, tedavi veya izlem sürecinde venöz tromboemboli geçirmiş olan hastaların tromboz anı eozinofil değeri ve MPV değeri, aynı hastaların kemoterapi öncesi ve sonrası bakılmış olan eozinofil değeri ve MPV değeri ile kıyaslandı.

Bulgular: Pankreas kanserli 128 hastanın sistemik inflamasyon markerları ve median survi arasındaki ilişki şöyle bulundu: KT öncesinde bakılan değerlerde; NLO <3 ve NLO ≥ 3 olanlarda median survi sırasıyla 17 ay ve 9.7 ay bulundu (p=0.013; hazard ratio (HR)= 1.686). TLO <150 ve ≥ 150 olanlarda median survi sırasıyla 17 ay ve 10.4 ay bulundu (p = 0.004; HR = 1.843). MPV <9 ve ≥ 9 olanlarda ise median survi sırasıyla 15.1 ay ve 13.6 ay bulundu (p= 0.202 ; HR= 1.309) . Lenfosit <1.5 x 103/mL ve ≥ 1.5 x 103/mL olanlarda median survi sırasıyla 10.4 ay ve 15.6 ay bulundu(p = 0.164; HR = 0.744). KT sonrasında bakılan değerlerde; NLO <3 ve NLO ≥ 3 olanlarda median survi sırasıyla 21.8 ay ve 10.4 ay bulundu (p=0.0001; HR= 2.166). TLO <150 ve ≥ 150 olanlarda median survi sırasıyla 20.6 ay ve 10.4 ay bulundu (p = 0.001; HR =2.075). MPV <9 ve ≥ 9 olanlarda ise median survi sırasıyla 18.3 ay ve 11.4 ay bulundu(p= 0.01 ; HR = 1.710) . Lenfosit <1.5 x 103/mL ve ≥ 1.5 x 103/mL olanlarda median survi sırasıyla 11.4 ay ve 20.6 ay bulundu (p = 0.012 ; HR = 0.577). Kemoterapi öncesinde bakılmış olan eozinofil değerinin pankreas kanseri progrese olanlar ile regrese veya stabil hastalığı olanlar arasında anlamlı farklılığa sahip olmadığı görüldü (p=0.054) Tromboz anında bakılmış olan eozinofil ve MPV değerleri,aynı hastaların KT öncesi ve sonrasında bakılmış eozinofil değerlerinden istatiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu (0,33 ± 0,32 ve 10,59 ± 1,77 - 0,16 ± 0,27 ve 8,73 ± 1,51- 0,14 ± 0,17 ve 8,89 ± 1,63 p=0.0001).Kontrol grubu ile hastaların KT öncesi hemogram parametreleri kıyaslandığında ise NLO, MPV değerleri kontrol grubu değerlerine göre anlamlı şekilde yüksek,eozinofil ve lenfosit değerleri ise anlamlı şekilde düşük bulundu(NLO: 3,5 ± 3,34 - 1,93 ± 0,72 p=0.0001, MPV: 8,79 ± 1,57 - 7,05 ± 1,02 p=0.0001, Eozinofil: 0,18 ± 0,17 - 0,2 ± 0,12 p=0.038, Lenfosit: 1,8 ± 0,84 - 2,4 ±0,8 p=0.0001).Hasta grubunun TLO kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen arada istatiksel açıdan önemli farklılık saptanmadı (177 ± 111 - 136 ± 49 p=0.096).

Sonuç: Bizim bulgularımıza göre kemoterapi öncesinde ve sonrasında bakılmış olan NLO, TLO ve Lenfosit değeri pankreas kanserinin prognozunu ve survisini belirlemede, tedavi takibi ve izlemde yararlı olabilecek parametrelerdendir. Lenfosit sayısı survi ilişkisi sadece kemoterapi öncesi dönemde anlamlı bulunmamış, ancak aynı dönemde bakıldığında prognozla ilişkili olduğu belirlenmiştir. MPV değerleri kemoterapi öncesinde değil fakat sadece kemoterapi sonrasında bakıldıklarında pankreas kanseri tedavi takibi ve izleminde, prognoz ve survisini belirlemede yararlı olabilirler. Eozinofil değerinin, kemoterapi öncesi ve sonrasında pankreas kanserinin prognoz ve survi tayininde yaralı olabilecek bir markır olmadığı saptanmıştır. Pankreas kanserli hastalarda gelişen venöz tromboemboli hadiselerinde, eozinofil ve MPV değerlerinin önemli markırlar olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: biyomarker ; inflamasyon ; kanser ; kemoterapi ; pankreas ; prognoz ; tromboz

SUMMARY

Aim: The aim of this study was to investigate the prognostic significance of systemic inflammation-based factors: neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR), mean platelet volume (MPV), eosinophil and lymphocyte count in patients with advanced pancreatic cancer, investigate the relationship between eosinophil count and MPV values with venous thromboembolism in this group.

Methods: Data were collected retrospectively for advanced 128 inoperable pancreatic

cancer patients treated (received at least 3 cycles of chemotherapy) between January 2010 and February 2015 at the Selcuk University Medical School Hospital, Medical Oncology Department and the hemogram parameters of the patients prior to chemotherapy were compared with the same number of healthy controls. Once diagnosed with pancreatic cancer (before starting chemotherapy) and after the patients received at least 3 cycles of chemotherapy, which was analyzed and compared NLR ,PLR,MPV and lymphocyte count. The ratios were dichotomised as <3 versus ≥3 for NLR ,<150 versus ≥150 for PLR, <9 fL versus ≥ 9 fL for MPV and <1.5 x 103/mL versus ≥ 1.5 x 103/mL for lymphocyte count. Median overall survival was assessed using the Kaplan-Meier method. After receiving the diagnosis of pancreatic cancer treatment or follow-up period of patients who have had venous thromboembolism, eosinophil count and MPV values of during trombosis were compared with the same patients before and after chemotherapy values of eosinophils and MPV.

Results: Data were evaluable for 128 patients. Median survivals based on the inflammation-based prognostic markers evaluated were: Looking at the data before chemotherapy; NLR <3 versus ≥3 = 17 months versus 9.7 months respectively (p=0.013; hazard ratio (HR)= 1.686). PLR <150 versus ≥150 = 17 months versus 10.4 months respectively (p = 0.004; HR = 1.843). MPV <9 versus ≥9=15.1 months versus 13.6 months respectively (p= 0.202 HR= 1.309). Lymphocyte count <1.5 x 103/mL versus ≥ 1.5 x 103/mL =10.4 months versus 15.6 months respectively(p = 0.164; HR= 0.744).

Looking at the data after chemotherapy; NLR <3 versus ≥3 = 21.8 months versus 10.4 months respectively(p=0.0001; HR = 2.166). PLR <150 versus ≥150 = 20.6 months versus 10.4 months respectively (p = 0.001; HR =2.075). MPV <9 versus ≥9=18.3 months versus 11.4 months respectively (p= 0.01 ; HR= 1.710). Lymphocyte count <1.5 x 103/mL versus ≥ 1.5 x 103/mL =11.4 months versus 20.6 months respectively (p = 0.012 ; HR = 0.577). Eosinophil values were checked before chemotherapy, there were no significant differences between the groups of patients with pancreatic cancer progression and regression(p=0.054). Patients who have had venous thromboembolism, eosinophil and MPV values of during trombosis were statistically significantly higher than the same patients before and after chemotherapy values of eosinophils and MPV (0,33 ± 0,32 and 10,59 ± 1,77 - 0,16 ± 0,27 and 8,73 ± 1,51 - 0,14 ± 0,17 and 8,89 ± 1,63 p=0.0001). Hemogram parameters of the patients before starting to chemotherapy were compared with the healthy controls hemogram parameters. NLR and MPV values were significantly higher in pancreatic cancer patients compared to the control group, but eosinophil and lymphocyte counts were significantly lower than control group (NLR: 3,5 ± 3,34 versus 1,93 ± 0,72 p=0.0001, MPV: 8,79 ± 1,57 versus 7,05 ± 1,02 p=0.0001, Eosinophil: 0,18 ± 0,17 versus 0,2 ± 0,12 p=0.038, Lymphocyte: 1,8 ± 0,84 - 2,4 ±0,8 p=0.0001). Although pancreatic cancer patients PLR values were higher than control group there was no statistically significant difference between the two groups PLR values(177 ± 111 versus 136 ± 49 p=0.096).

Conclusions: Our findings suggest that before and after chemotherapy, the NLR, PLR values and Lymphocyte count determination of prognosis and survival of pancreatic cancer, one of the parameters that may be useful for monitoring treatment and follow-up. There was no significant relationship between the number of lymphocyte and survival in the period just prior to chemotherapy, but was determined to be associated with prognosis in the same period. MPV values not before but only after chemotherapy may be useful for monitoring

treatment and follow-up, determination of prognosis and survival of pancreatic cancer. Eosinophil count is not a significant marker before and after chemotherapy, determination of pancreatic cancer prognosis and survival. Finally MPV and eosinophil values may be important markers in pancreatic cancer patients with venous thromboembolic events.

Key words: biomarker; cancer; chemotherapy; inflammation; pancreas; prognosis; trombus

GİRİŞ ve AMAÇ

Pankreas kanseri tüm dünyada görülen kanserler arasında en malignlerinden birisidir. Pankreas kanserli hastaların survisi değerlendirildiğinde %20 sinden daha azının 1 yıl, %5 inden daha azının 5 yıl olarak bulunmuştur.(German ve ark 2011).

Kronik inflamasyon, pankreas kanseri etyolojisinde yer alan nedenlerden biridir. Pankreas kanseri, diğer gastrointestinal sistem kanserleri ile kıyaslandığında lenfopeni ile ilişkisi en belirgin olan kanserdir. Pankreas kanserli hastalarda görülen lenfosit sistem ve immun sistem arasındaki denge - koordinasyon bozukluklarının kötü prognoz ve tümör progresyonunda etkili olabileceği düşünülmüştür (Martin ve ark 2014). Clark EJ ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada pankreas kanserinde preoperatif lenfosit sayısının yüksek olmasının prognozu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (Clark ve ark 2007). Nötrofiller extrasellüler matrikste remodellinge yol açarak tümör gelişimini başlatıp, metastazında rol oynarlar. Reaktif oksijen ürünleri, nitrik oksit ve arjinaz salınımını düzenleyerek T hücre yanıtını baskılarlar(Kemal ve ark 2014).Kanser hastalarında pro-inflamatuar sitokinlerin (IL-1,IL-2 ve IL-6) megakaryositleri uyararak trombosit salınımını artırdıkları gösterilmiştir.Yüksek miktardaki trombosit sayıları kanser hastalarında abartılı sistemik inflamatuar yanıtın göstergesi olabilir, bu kötü prognoz göstergesidir.Nötrofillere benzer şekilde trombositler de PDGF, Platelet Factor- 4, TGF-B, VEGF ve trombospondin gibi çeşitli büyüme faktörlerinin salınımından sorumludur.Bu faktörler ise mitojen aktivasyonu, tümör hücrelerinin proliferasyonu,tümör hücrelerinin birbiriyle birleşip tümör kitlesinin büyümesi ve metastazında görev alırlar. Sonuç olarak trombositlerin tümör anjiyogenezi ve invazyonunda rol aldığı yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur (Martin ve ark 2014). MPV, hematolojik analizlerde kolayca çalışılan ve trombosit aktivasyonu ile fonksiyonlarının göstergesi olan bir parametredir. MPV değeri yüksek olan yani çapı daha büyük olan trombositlerin,küçük olanlara göre metabolik açıdan daha aktif ve enzimatik açıdan daha zengin oldukları gösterilmiştir.(Mangalpally ve ark 2010).MPV değerinin trombosit aktivitesinin göstergesi olduğunu kanıtlayan çalışmalarda venöz tromboembolisi olan hastaların MPV değeri kontrol grubuna göre istatiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Breakkan ve ark 2009).Yeni tanı kanser hastalarının MPV değerinin normal populasyona göre daha yüksek olduğu ortaya konmuştur(Li ve ark 2014). Kanserli hastalarda operasyon öncesi yüksek olan MPV değerlerinin operayon sonrası (tümör rezeksiyonu sonrası) normale döndüğü gösterilmiştir. Bu durum kanser hastalarında MPV değerinin erken tanı ve prognozla ilişkili olabileceğini göstermiştir (Li ve ark 2014). Pankreas kanseri, venöz tromboemboli riski yüksek olan kanserlerdendir. (Khorana ve Connolly 2009). Eozinofil-tromboz ilişkisini açıklamak için birçok hipotez öne sürülmüştür. Bunların arasında en çok kabul görenleri, eozinofil kaynaklı doku faktörü salınımı, eozinofil peroksidaza bağlı endotel hasarı, eozinofilik katyonik proteine bağlı trombosit aktivasyonu ve aggregasyonudur (Cugno ve ark 2014).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Selçuk Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'nun 10.02.2015 tarihli 2015/47 numaralı onayı aldıktan sonra gerçekleştirildi. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine 2010-2015 yılları arasında başvurmuş olan inoperable pankreas ca tanılı hastaların dosyaları geriye dönük tarandı.Çalışmamızın dışlama kriterlerine uyan 128 hastanın tanı anındaki (kemoterapi öncesi) ve 3 kür kemoterapi sonrasındaki nötrofil/lenfosit oranı, MPV, trombosit/lenfosit oranı ve eozinofil değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların kemoterapi öncesindeki nötrofil/lenfosit oranı, MPV, trombosit/lenfosit oranı, eozinofil değerleri benzer yaştaki sağlıklı kişilerin değerleri ile de karşılaştırıldı.Pankreas kanseri tanısı aldıktan sonra venöz tromboemboli geçirmiş olan hastaların tromboz anı eozinofil değeri ve MPV değeri,aynı hastaların kemoterapi öncesi ve sonrası bakılmış olan eozinofil değeri ve MPV değeri ile kıyaslandı.Hastaların tümör sınıflaması 2010 yılında modifiye edilen The American Joint Committee on Cancer (AJCC)'nin belirlemiş olduğu TNM sınıflamasına göre yapıldı. Tümörün evresi ve lenf nodu tutulum durumu histopatolojik değerlendirme baz alınarak değerlendirildi. Çalışmamızda inoperable pankreas kanseri tanılı hastaların verilerini kullandığımız için Evre III (Lokal ileri unrezektable) ve IV (metastatik) pankreas kanseri olan hastalar çalışmamızın hasta populasyonu oluşturuyordu.İnoperable pankreas kanseri tanımı ESMO ve NCCN'nin İnoperabilite Kriterlerinde konsensusuna göre yapıldı.(Seufferlein ve ark 2012).Progresyon, regresyon ve stabil hastalık tanımları RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterlerine göre yapıldı. (Therasse ve ark 2000).

ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

Pankreas kanseri opere edilmiş olanlar, aktif enfeksiyonu olanlar,kronik hepatiti veya enfeksiyonu olanlar, kan tahliline bakılmadan önceki 15 gün içinde G-CSF kullanmış olanlar, venöz tromboemboli tanısından önce antikoagülan ve/veya antiaggregan ilaç kullananlar, kortikosteroid içeren ilaç kullananlar, bilinen otoimmün hastalığı olanlar, DM si olanlar,koroner arter hastalığı olanlar,MI öyküsü olanlar, SVO öyküsü olanlar, inflamatuar barsak hastalığı veya çölyak hastalığı öyküsü olanlar, tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar,böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, akut veya kronik miyeloproliferatif hastalık,MDS, ITP, Kemik iliği aplazisi ve trombosit fonksiyon bozukluğu öyküsü olanlar, kronik karaciğer hastalığı olanlar, romatolojik hastalık öyküsü olanlar , anti-TNF ve hastalığı modifiye edici ilaç (DMARD) kullananlar, pankreas kanserli hasta grubunda venöz tromboemboliyi pankreas kanseri tanısı almadan önce geçirmiş olanlar, kontrol grubunda venöz tromboemboli öyküsü olanlar,aktif veya kronik alerjik hastalığı olanlar, parazitozu olanlar, gebeliği olanlar ve sigara içenler çalışmaya alınmamıştır.

İSTATİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, medyan (minimum ve maksimum değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve varyans analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. Bağımlı grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ve iki eş arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test

varsayımları sağlanmadığında ise Friedman Testi ve Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise ki kare analizi ile incelenmiştir. Ayrıca değişkenlerin tanısal performas incelemesi için ROC analizi yöntemi kullanılmıştır. Sağkalım analizlerinde, Kaplan Meier eğrileri kullanılarak bağımsız grupların sağkalım farklılıkları için Logrank yöntemi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Toplam 128 inoperable pankreas kanserli hasta ve 128 kontrol grubu çalışmaya alındı. Sonuçlara cinsiyetin ve yaşın etkisinin ortadan kaldırılması için kadın-erkek sayıları aynı alındı ve yaş ortalamaları bakımından da farklılık olmamasına dikkat edildi(Tablo1.).

Tablo 1. Hasta ve Kontrol Grubunun Sayılarının ve Yaş Ortalamalarının Cinsiyetler Arasındaki Dağılımı

	Hasta	Kontrol	p
Kadın (n)	47 (%36,7)	47 (%36,7)	
Yaş	62,38 ± 9,79	62,85 ± 9,48	0,814 α
Erkek (n)	81 (%63,3)	81 (%63,3)	
Yaş	62,58 ± 9,05	61,92 ± 9,04	0,646 α
Toplam (n)	128 (%100)	128 (%100)	
Yaş	62,50 ± 9,29	62,26 ± 9,18	0,834 α

p <0,05 anlamlılık düzeyi, α: iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (independent samples t test)

Tablo 1. deki verilere göre hasta ve kontrol grubunun genel yaş ortalamaları, kadınların ve erkeklerin kendi aralarındaki yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,834; 0,814 ve 0,646).

Tablo 2. Pankreas Kanserli Hastalar ve Kontrol Grubu Bulgularının Kıyaslanması

	Hasta (n=128)	Kontrol (n=128)	
	Ortalama ± std. sapma	Ortalama ± std. sapma	p
Yaş	62,50 ± 9,29	62,26 ± 9,18	0,834 *α
Neu Kt Öncesi	4,86 ± 1,75	4,35 ± 1,05	0,017*α
	Medyan (min - maks)	Medyan (min - maks)	
Lym Kt Öncesi	1,7 (0,18 - 4,5)	2,45 (1 - 3,9)	0,0001*β
Mpv Kt Öncesi	8,85 (6 - 13,1)	6,8 (5,9 - 11)	0,0001*β
Eoz Kt Öncesi	0,13 (0 - 1,35)	0,19 (0 - 0,64)	0,038*β
Neu/Lym Kt Öncesi	2,77 (0,67 - 33,3)	1,8 (0,8 - 4,3)	0,0001*β
Plt/Lym Kt Öncesi	139 (51 - 716)	132 (58 - 288)	0,096 β

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur; değişkenlerin dağılım durumuna göre parametrik [α: iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (independent samples t test)] ve non-parametrik [β: Mann Whitney U testi] testler kullanılmıştır. α: Ortalama ± Std.Sapma, β: Medyan (min - maks) değerler verilmiştir.

Tablo 2. de hasta ve kontrol gruplarının bulgularına göre inceleme yapıldığında; Yaş, hasta ve kontrol grupları arasında istatiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,834). Pankreas kanserli hastaların kemoterapi öncesi laboratuar parametreleri ile kontrol grubunun laboratuar parametreleri kıyaslandığında; Mpv KT öncesi değeri hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek(p=0,0001), Neu/Lym oranı KT öncesi ölçümü hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek görülmüştür(p=0,0001). Lym KT öncesi değeri hasta grubunda anlamlı şekilde düşük(p=0,0001), Eozinofil KT öncesi değeri hasta grubunda anlamlı şekilde düşük(p=0,038) bulunmuştur. Plt/lym oranı ise hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir. (p=0,096)

Tablo 3. Pankreas Kanserli Hastaların Kemoterapi Öncesi ve Sonrası Verilerinin Kıyaslanması

Değişken	KT Öncesi	KT Sonrası	
	Ortalama±Std.Sapma	Ortalama ± Std.Sapma	p
MPV	8,79 ± 1,57	8,6 ± 2	0,249 γ
	Medyan (min - maks)	Medyan (min - maks)	
LYM	1,7 (0,18 - 4,5)	1,3 (0,17 - 4,2)	0,0001*δ
EOZ	0,13 (0 - 1,35)	0,1 (0 - 2,5)	0,0001*δ
Neu/Lym	2,77 (0,67 - 33,3)	3,29 (0,83 - 23,42)	0,007 *δ
Plt/Lym	139 (51 - 716)	168 (60 - 1540)	0,001 *δ

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur; değişkenlerin dağılım durumuna göre parametrik [γ:iki eş arasındaki farkın önemlilik testi (paired samples t test)] ve non-parametrik [δ:wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi] testler kullanılmıştır. : Ortalama ± Std.Sapma, δ: Medyan (min - maks) değerler verilmiştir.

Tablo 3. de tüm kişilerde ölçülen değerlerin KT öncesi ve sonrası değerlerine bakıldığında; LYM EOZ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş, Neu/Lym ve Plt/Lym oranlarında istatistiksel olarak anlamlı yükseliş görülmüştür.

Tablo 4. Pankreas Kanserli Hastaların Progrese , Regrese ve Stabil Hastalığı Olanların Verilerinin Kemoterapi Öncesi ve Sonrasında Karşılaştırılması

	PROGRESYON (n=66)	REGRESYON ve STABİL (n=62)	
	Ortalama ± std. sapma	Ortalama ± std. sapma	Gruplar arası p
Mpv KT Öncesi	8,65 ±1,46	8,94 ± 1,68	0,305 α
Mpv KT Sonrası	9,83 ±1,4	7,3 ± 1,68	0,0001* α
Grup içi p	0,0001* γ	0,0001* γ	
	Medyan (min - maks)	Medyan (min - maks)	Gruplar arası p
Lym KT Öncesi	1,3 (0,18 - 4)	2,15 (1 - 4,5)	0,0001* β
Lym KT Sonrası	0,9 (0,17 - 2,2)	1,65 (0,7 - 4,2)	0,0001* β
Grup içi p	0,0001* δ	0,0001* δ	
Eoz KT Öncesi	0,11 (0 - 0,72)	0,15 (0 - 1,35)	0,054 β
Eoz KT Sonrası	0,1 (0 - 2,5)	0,1 (0 - 0,6)	0,503 β
Grup içi p	0,106 δ	0,0001* δ	

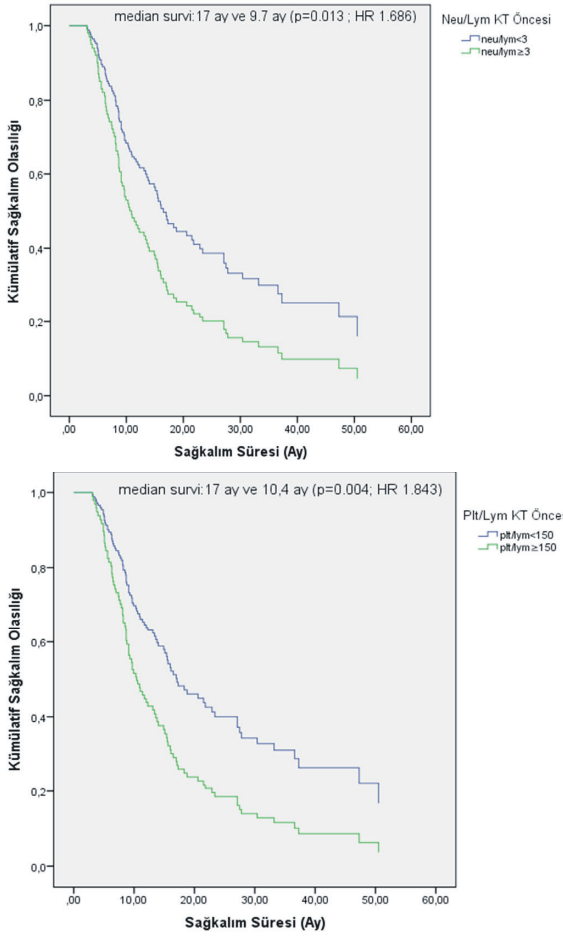
Neu/Lym KT Öncesi	3,57 (0,9 - 33,3)	2,1 (0,67 - 7)	0,0001* β
Neu/Lym KT Sonrası	4,71 (1,3 - 23,42)	1,97 (0,83 - 5)	0,0001* β
Grup içi p	0,0001* δ	0,161 δ	
Plt/Lym KTÖnc	197 (52 - 716)	110 (51 - 575)	0,0001* β
Plt/Lym KT Snr	235 (107 – 1540)	116 (60 - 530)	0,0001* β
Grup içi p	0,001* δ	0,137 δ	

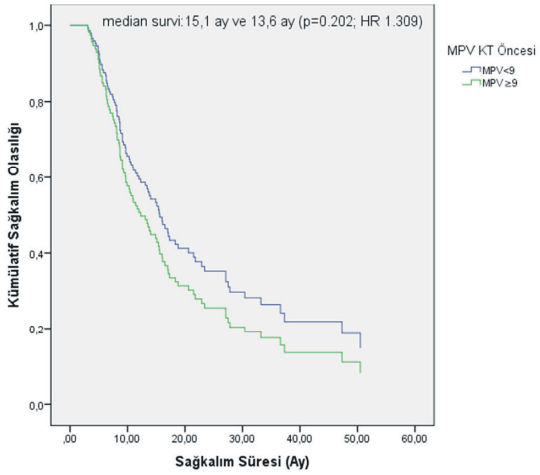
*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur; değişkenlerin dağılım durumuna göre parametrik [α: iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (independent samples t test), γ:iki eş arasındaki farkın önemlilik testi (paired samples t test)] ve non-parametrik [β: Mann Whitney U testi ve δ:wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi] testler kullanılmıştır. α - γ : Ortalama ± Std.Sapma, β - δ : Medyan (min - maks) değerler verilmiştir.

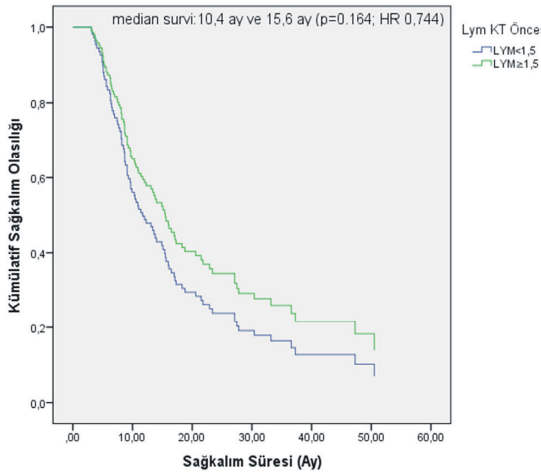
Lenfosit ortalama değerleri açısından KT öncesi ölçümlerde de KT sonrası ölçümlerde de prognoz durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür.Hem KT öncesi hem de KT sonrası bakılan ortalama lenfosit değerleri regresyon-stabil hastalık grubunda,progresyon grubuna göre istatiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,0001).MPV değerleri açısından KT öncesi ölçümlerde prognoz durumlarına göre anlamlı farklılık görülmemişken(p= 0,305), KT sonrası ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür(p=0,0001) . KT sonrasında bakılan MPV değerleri ortalaması, progresyon grubunda istatiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.Eozinofil değerleri açısından KT öncesi ölçümlerde de sonraki ölçümlerde de prognoz durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir(p=0,054 ve p=0,503).Neu/Lym değerleri açısından KT öncesi ölçümlerde de sonrası ölçümlerde de prognoz durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür(p=0,0001 ve p=0,0001).Progresyon grubunda Neu/Lym değeri ortalaması, regresyon ve stabil hastalık grubuna göre istatiksel olarak anlamlı

şekilde daha yüksek bulunmuştur.Plt/lym değerleri açısından KT öncesi ölçümlerde de KT sonrası ölçümlerde de prognoz durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür (p=0,0001 ve p=0,0001). Progresyon grubunda Plt/Lym değeri ortalaması, regresyon ve stabil hastalık grubuna göre istatiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Progresyon grubunda KT öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında: Lym, MPV, Neu/Lym, Plt/Lym değerlerinde istatiksel açıdan anlamlı olarak farklı görülmüştür. Lym değerinde düşme, diğer değerlerde ise yükselme görülmüştür. Eozinofil değerleri ise istatiksel açıdan anlamlı bir değişim göstermemiştir. Regrese ve stabil hastalık grubunda KT öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında: Lym, MPV, Eoz değerlerinde istatiksel açıdan anlamlı olarak farklılık görülmüştür. Tüm değişkenlerde düşme görülmüştür. Neu/Lym, Plt/Lym değerleri ise istatiksel açıdan anlamlı bir değişim göstermemiştir.

Pankreas kanserli 128 hastanın sistemik inflamasyon markerları ve median survi arasındaki ilişki Kaplan-Meier analizi ile aşağıdaki şekilde bulundu:







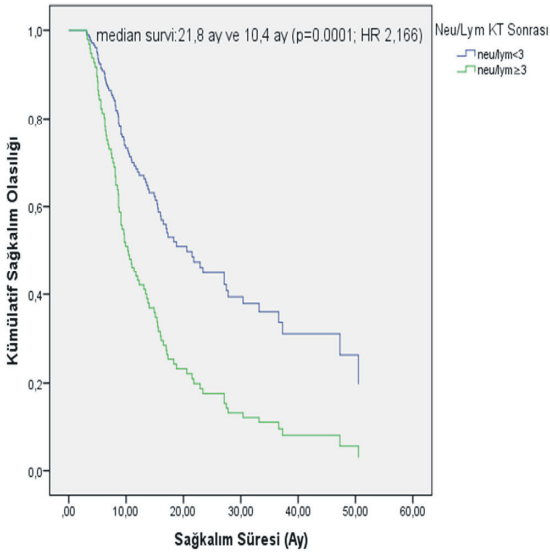
KT öncesinde bakılan değerlerde;

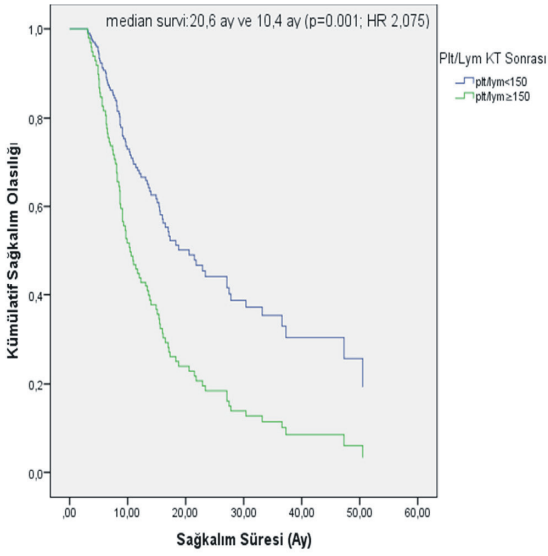
NLO <3 ve NLO ≥ 3 olanlarda median survi sırasıyla 17 ay ve 9.7 ay bulundu (p=0.013; HR= 1.686).

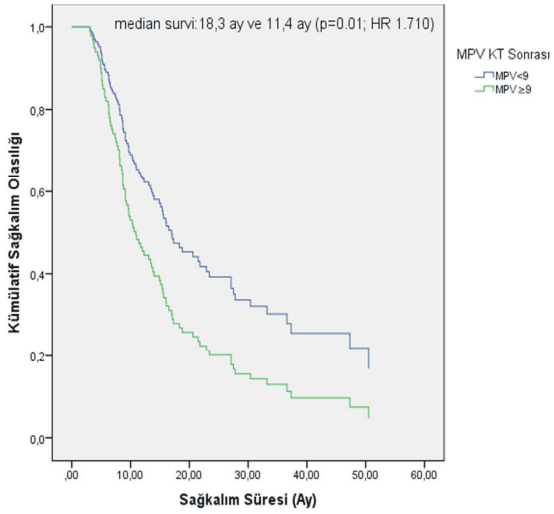
TLO <150 ve ≥ 150 olanlarda median survi sırasıyla 17 ay ve 10.4 ay bulundu(p = 0.004;HR = 1.843).

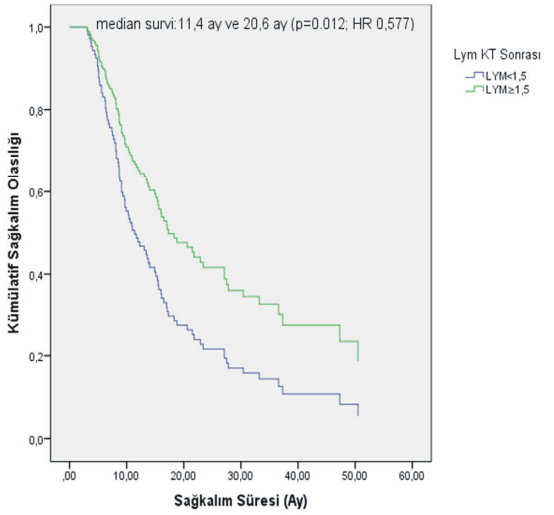
MPV <9 ve ≥ 9 olanlarda ise median survi sırasıyla 15.1 ay ve 13.6 ay bulundu(p= 0.202 ; HR= 1.309) .

Lenfosit <1.5 x 103/mL ve ≥ 1.5 x 103/mL olanlarda median survi sırasıyla 10.4 ay ve 15.6 ay bulundu(p = 0.164; HR = 0.744).


median survi:21,8 ay ve 10,4 ay (p=0.0001; HR 2,166)
Neu/Lym KT Sonrası
neu/lym<3
neu/lym≥3
Kümülatif Sağkalım Olasılığı
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
,00
10,00
20,00
30,00
40,00
50,00
60,00
Sağkalım Süresi (Ay)


median survi:20,6 ay ve 10,4 ay (p=0.001; HR 2,075)
Plt/Lym KT Sonrası
plt/lym<150
plt/lym≥150
Kümülatif Sağkalım Olasılığı
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
,00
10,00
20,00
30,00
40,00
50,00
60,00
Sağkalım Süresi (Ay)





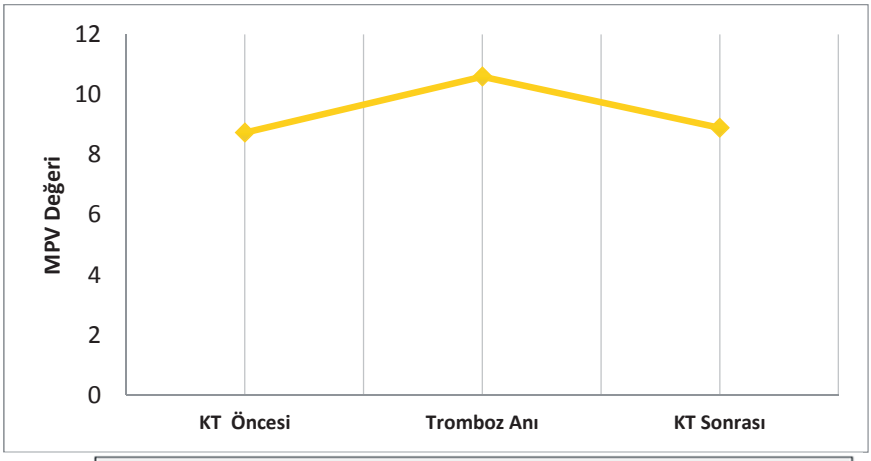
KT sonrasında bakılan değerlerde;

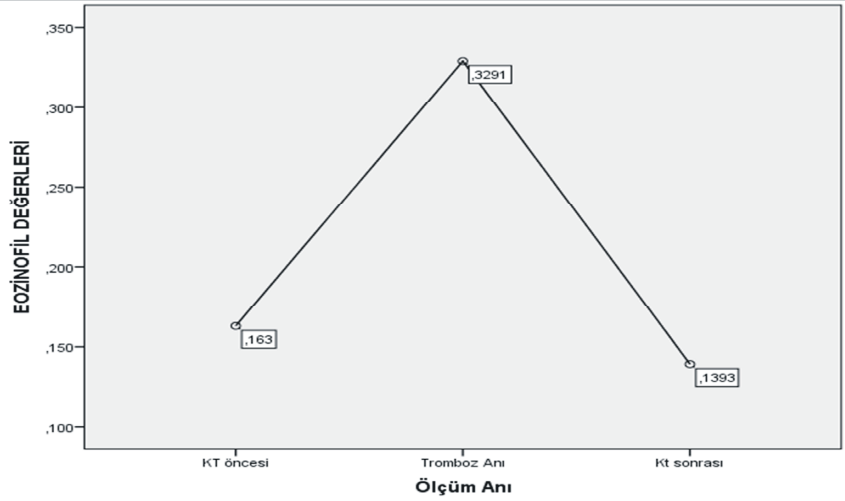
NLO <3 ve NLO ≥ 3 olanlarda median survi sırasıyla 21.8 ay ve 10.4 ay bulundu (p=0.0001; HR= 2.166).

TLO <150 ve ≥ 150 olanlarda median survi sırasıyla 20.6 ay ve 10.4 ay bulundu (p = 0.001; HR =2.075).

MPV <9 ve ≥ 9 olanlarda ise median survi sırasıyla 18.3 ay ve 11.4 ay bulundu(p= 0.01 ; HR = 1.710) .

Lenfosit <1.5 x 103/mL ve ≥ 1.5 x 103/mL olanlarda median survi sırasıyla 11.4 ay ve 20.6 ay bulundu (p = 0.012 ; HR = 0.577).





Tromboz anında bakılmış olan eozinofil ve MPV değerleri, aynı hastaların KT öncesi ve sonrasında bakılmış eozinofil ve MPV değerlerinden istatiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

	Eozinofil		**MPV**	
Tromboz anı:	0,33 ± 0,32	ve	10,59 ± 1,77	
KT Öncesi:	0,16 ± 0,27	ve	8,73 ± 1,51	(p=0.0001)
KT Sonrası:	0,14 ± 0,17	ve	8,89 ± 1,63)	

TARTIŞMA

Nötrofillerin, T lenfositler ve B lenfositlerin, trombositlerin; tümör inflamasyonu ve immunolojisinde önemli bir role sahip oldukları gösterilmiştir (Schreiber ve ark 2011). Lenfositler antitümöral immunitenin, nötrofil ve trombositler protümoral inflamasyonun temsilcileridir (Ownby ve ark 1983, Fidler 2003, Mallappa ve ark 2013, Kemal ve ark 2014,). KT sonrasında nötrofil,trombosit, lenfosit sayılarında düşme olması,ancak lenfosit sayısındaki düşmenin göreceli olarak daha fazla olması, kemoterapinin genel olarak tümörün inflamatuar

mikroçevresini ve immuniteyi baskıladığını, ancak protümöral inflamatuar durum ile antitümöral immün durum arasındaki dengede antitümöral immun durumu biraz daha fazla baskıladığı varsayımını çıkarabiliriz(Ma ve ark 2010, Shiao ve ark 2011).

Bu bilgilerden yola çıkarak hemogram gibi hastalarda rutin olarak çalışılan bir testin inflamasyon-kanser ilşkisini konu alan çalışmalarda kullanılması kaçınılmazdı (Cheng ve ark 2015).Çeşitli kanser türlerinde inflamasyon-kanser ilişkisi araştırılmış, serolojik proinflamatuar markerlar olan nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/ lenfosit oranı (TLO), ortalama trombosit hacmi(MPV), eozinofil sayısı ve lenfosit sayısı birçok kanser tipinde prognoz ve survi ile ilişkili bulunmuştur(Clark ve ark 2007, Li ve ark 2014, Martin ve ark 2014).

Pankreas kanserinde NLO ve TLO' nun prognostik önemini araştırdığımız çalışmamızda, bu markerlar ile ilgili tartışmaya yakın zamanda yayınlanmış iki tane meta-analize yer vererek devam etmek istiyorum. Cheng H. ve arkadaşlarının Temmuz 2015 de Scientific Reports da yayınladıkları makalede, NLO nun pankreas kanserinin prognozundaki rolünü inceleyen 2007-2014 yılları arasında yayınlanmış 9 adet çalışmanın meta-analizi yapılmıştır. Bu çalışmalarda toplam 2035 pankreas kanserli hastanın verileri incelenmiş, NLO cut-off değeri bu çalışmalarda 2-5 değerleri arasında alınmıştır.Çalışmaların tamamında tedavi öncesi NLO değerine bakılmış, çalışmaların meta-analizi sonucunda artmış NLO değerinin aynı bizim çalışmamızda olduğu gibi daha kısa survi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. NLO nun pankreas kanserli hastaların survisini belirlemede önemli bir marker olabileceği kanaatine varılmıştır (Cheng ve ark 2015).

Templeton AJ ve arkadaşlarının Temmuz 2014 de yayınladıkları bir çalışmada değişik solid tümör tiplerinde TLO-survi ilişkisini incelemiş 20 adet çalışmanın(3 tanesi pankreas ca ile ilgili) meta-analizi yapılmıştır. 20 adet çalışmada toplam 12.754 hastanın verileri incelenmiştir. Çalışmalar referans aldıkları TLO değerlerine göre Grup 1 ve Grup 2 şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Grup 1 de TLO için 150-300 arasında cut-off değer almış 12 çalışma, Grup 2 de ise TLO yu <150, 150-300, >300 şeklinde sınıflandırıp çalışmaya almış 8 çalışma incelenmiştir. Grup 1 de yüksek TLO düzeyinin pankreas, koleraktal, gastroözofageal, hepatosellüler ve over kanserinde kötü survi ile ilşkili olduğu gösterilmiş, ancak meme kanserinde bu ilişki gösterilememiştir. Grup 2 de ise bu ilişki sadece kolorektal kanserde gösterilebilmiştir. Grup 2 de referans olarak 2 adet pankreas kanseri çalışması alınmıştır .Grup 1 de TLO nun hastalığın survisini belirlemedeki etkinliğinin, metastatik olanlarda erken evre hastalığa göre daha güçlü olduğu gösterilmiştir (Templeton ve ark 2014).

Bu meta-analizlerden de anlaşılacağı üzere NLO nun kanser hastalarının prognozunu göstermede önemli bir belirteç olduğu konusunda literatürdeki çalışmalarda görüş birliği varken, TLO konusunda aynı durumdan bahsedebilmemiz imkansızdır.

Clark EJ ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılan bir çalışmada pankreas kanserinde preoperatif lenfosit sayısının yüksek olmasının prognozu olumlu yönde etkiledeği gösterilmiştir.Preoperatif lenfosit sayısı $> 1.5 \times 10^9$/litre olanlarda median survi 14,3 ay , $< 1.5 \times 10^9$/litre olanlarda median survi 8,8 ay bulunmuştur. Çalışmamızda da lenfosit cut-off değeri 1.5 x103/mL alınmış, KT öncesinde ve sonrasında lenfosit sayısı $< 1.5 \times 10^3$/ mL ve $\geq 1.5 \times 10^3$/mL grupların survileri karşılaştırılmıştır.KT öncesinde lenfosit sayısı-survi ilişkisi Clark ve arkaşlarının çalışmasının sonuçlarına benzer şekilde; lenfosit sayısı < 1.5 x103/mL olan grubun median survisi 10.4 ay bulunmuşken, $\geq 1.5 \times 10^3$/mL olan grubun median survisi 15.6 ay bulunmuştur.KT sonrasında ise aradaki survi farkı artmış,lenfosit

sayısı < 1.5 x10^3 /mL olan grubun median survisi 11.4 ay bulunmuşken, ≥ 1.5 x10^3/mL olan grubun median survisi 20.6 ay bulunmuştur.KT sonrasında gruplar arası survi farkının bariz şekilde artmasının sebebi kemoterapinin protümöral inflamatuar durum ile antitümöral immün durum arasındaki dengedeki rolüne bağlanmıştır.Daha önce kemoterapinin hastalarımızda tümörün inflamatuar mikroçevresini ve hastanın immunitesini baskıladığını belirmiştik.Ancak kemoterapi sonrası genel hasta populasyonunda lenfosit sayısı ortalamasındaki düşme oranı daha fazla olduğu için hasta immunitesini biraz daha fazla baskıladığı öngörüsünde bulunmuştuk. KT sonrasında lenfosit sayısı < 1.5 x10^3 /mL olan 75 hasta(kemoterapi öncesinde bu sayı 49 idi), lenfosit sayısı ≥ 1.5 x10^3/mL olan 53 hasta olduğu için kemoterapinin immuniteyi her hastada aynı düzeyde baskılamadığını göstermiş olduk.Kemoterapi sonrasında anti-tümör yanıtın temel hücresi lenfosit değerinin halen ≥ 1.5 x10^3/mL olmasının, kemoterapinin etkisiyle inflamatuar tümör mikroçevresinde baskılanma olduğu için, protümöral inflamatuar durum ile antitümöral immün durum arasındaki dengenin antitümöral immun durum lehine bozulmasına neden olduğunu ve bunun gruplar arasında survi farkını artırdığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda literatürdeki lenfosit sayısı-kanser survisi arasındaki ilişkiyi irdeleyen diğer çalışmalardan farklı olarak lenfosit sayısı-pankreas kanseri prognozu arasındaki ilişkiyi de irdelemek istedik.Lenfosit sayısı ile pankreas kanseri prognozu arasında olumlu bir birliktelik olduğu kanaatine vardık.Kemoterapi öncesi bakılmış olan lenfosit sayısı ≥ 1.5 x103/mL olan hastalardan (n=79), 29 hastanın (%36,71) pankreas kanseri progrese olurken, 50 hastanın (%63,29) pankreas kanseri regrese olmuştur. Kemoterapi sonrası bakılmış olan lenfosit sayısı ≥ 1.5 x10^3/mL olan gruptan(n=53), 14 hastanın (%26,42) pankreas kanseri progrese olurken, 39 hastanın (%73,58) pankreas kanseri regrese olmuştur.Kemoterapi sonrası lenfosit sayısı ≥ 1.5 x10^3/mL olan hastaların sayısı azalmış olmasına rağmen(79-53), bu grup içindeki hastalığı regrese olanların oranı 10 birim artmıştır(%63-%73).Bunun nedeniyle ilgili görüşümüzü lenfosit sayısı-survi ile ilgili bölümde belirtmiştik. Lenfosit sayısı < 1.5 x10^3/mL olan hasta grubunda benzer oranlarla hastalığı progrese olanların ağırlıkta olduğunu gözlemledik. Lenfosit sayısının pankreas kanserinin prognoz ve survisinde oldukça önemli bir biyomarker olduğunu yaptığımız çalışma ile kanıtlamış olduk.

MPV, hematolojik analizlerde kolayca çalışılan ve trombosit aktivasyonu ile fonksiyonlarının göstergesi olan bir parametredir.MPV değeri yüksek olan yani çapı daha büyük olan trombositlerin, küçük olanlara göre metabolik açıdan daha aktif ve enzimatik açıdan daha zengin oldukları gösterilmiştir (Mangalpally ve ark 2010).

Büyük trombositler daha fazla granül içerir, Tx A2, ADP gibi vazoaktif ve protrombotik maddeleri daha fazla sentezlerler. Hacimleri daha büyük olan trombositlerin daha aktif oldukları için vasküler yatakta trombüs oluşumunu kolaylaştırdıkları yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir (Park ve ark 2002).

Çalışmamızda, hastanemizde tüm hastaların hemogram ölçümlerinde antikoagülan olarak EDTA kullanıldığı ve MPV ölçüm tekniği olarak empedans yöntemi kullanıldığı için ,yani tüm hemogram ölçümlerinde aynı yöntem uygulandığı için, hasta ve kontrol grupları arasında MPV değerlerinde farklılığa yol açacak teknik sıkıntılardan etkilenilmedi. Böylece MPV ölçümlerinde standardizasyonu sağladık.Ayrıca hasta ve kontrol grubu seçimi yapılırken MPV değerini etkileme ihtimali olan DM, MI ve koroner arter hastalığı öyküsü olanlar, SVO ve stroke öyküsü olanlar,böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar,tiroid fonksiyon bozukluğu

olanlar ,aktif enfeksiyonu olanlar,antikoagülan ve antiaggregan kullananlar,pankreas ca tanısı almadan önce venöz tromboemboli öyküsü olanlar,kontrol grubunda tromboembolik hadise öyküsü olanlar,trombosit fonksiyon bozukluğu,kemik iliği aplazisi,MDS, ITP gibi rahatsızlıkları olanlar, çölyak, inflamatuar barsak hastalığı olanlar,kronik hepatiti , kronik karaciğer hastalığı olanlar, romatolojik hastalık öyküsü olanlar çalışmaya alınmamıştır.

MPV-kanser ilişkisini incelemiş literatürde birçok yayın mevcuttur.Karateke A. ve arkadaşlarının endometrium kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada, endometrium kanserli hastaların MPV değeri endometrial hiperplazisi olan hastalar ve kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (Karateke ve ark 2015).Çalışmamızda da pankreas kanserli hastaların kemoterapi öncesi ortalama MPV değerleri kontrol grubu ortalama MPV değerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (8,79 ± 1,57 - 7,05 ± 1,02 p=0,0001).

MPV ile ilgili bulduğumuz sonuçları destekleyen başka bir çalışmada Baldane S. ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmada papiller tiroid karsinomlu hastaların preoperatif MPV değerlerinin benign guatrı olan hastaların ve kontrol grubunun MPV değerinden yüksek olduğu bulunmuştur. Operasyon sonrası papiller tiroid kanserli hastaların MPV değerleri istatiksel olarak anlamlı şekilde düşmüş ve benign guatrı olan hastaların MPV değeriyle neredeyse aynı olmuştur (Baldane ve ark 2015).MPV yüksekliğine neden olan tümör yükü operasyonla ortadan kalktığı için,MPV değerleri operasyon sonrası normale dönmüştür. Çalışmamızda ise inoperable pankreas kanserli hastaların verilerinden yararlandığımız için tüm hastalarda operasyon sonrasında olduğu gibi tümör yükünün ortadan kalkma durumunun olması beklenemezdi.Ancak hastalar, kemoterapi sonrası pankreas kanseri progrese olanlar ve regrese olanlar-stabil hastalık grubu olarak iki gruba ayrıldığında; progresyon grubunda KT öncesi ortalama MPV değerine göre KT sonrası ortalama MPV değerinde anlamlı şekilde artış varken (8,6 ±1,46 ve 9,8 ±1,4 p=0.0001), regresyon ve stabil hastalık grubunda ise ortalama MPV değerinde KT sonrasında ,KT öncesine göre anlamlı şekilde düşme vardır (8,94 ± 1,68 ve 7,3 ± 1,68 p=0.0001). Baldane ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, pankreas kanseri regrese olan grupta da tümör yükü azaldığı için regresyon grubu ortalama MPV değeri kontrol grubu ortalama MPV değerine yakın bir değer bulunmuştur (7,3 ± 1,68 ve 7,05 ± 1,02).

MPV-pankreas kanseri survisi arasındaki ilişkiyi incelediğimiz çalışmamızda;

KT öncesi bakılmış MPV değerleri incelendiğinde MPV < 9 ve ≥ 9 olanlarda median survi sırasıyla 15.1 ay ve 13.6 ay bulunmuştur .KT sonrası bakılmış MPV değerleri incelendiğinde ise MPV < 9 ve ≥ 9 olanlarda median survi sırasıyla 18.3 ay ve 11.4 ay bulunmuştur. Kemoterapi sonrası gruplar arası survi farkının artmasının nedeni, özellikle regresyon grubunda tümör yükünün ve dolayısıyla MPV değerinin azalması ile açıklanabilir. Tümör yükü azaldığı için doğal olarak surviye katkısı olumlu yönde olacaktır.

Pankreas kanserinin tromboemboli ile ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. MTHFR gen polimorfizminin pankreas kanserli hastalarda daha sık görüldüğü ve pankreas kanserli hastalardaki venöz tromboembolik hadiseler ile ilişkili olabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Liu ve ark 2012). Çalışmamızda venöz tromboemboli geçirmiş hastaların MPV değerine üç dönemde: KT öncesi, KT sonrası ve venöz tromboemboli teşhis edildiği anda bakıldı ve kıyaslamaları yapıldı. Tromboz anında bakılan MPV değerleri, hem KT öncesi ölçülen değerlere göre hem de KT sonrası ölçülen değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek görüldü (8,73 ± 1,51, 8,89 ± 1,63, 10,59 ± 1,77 p=0,0001).

VTE ile MPV arasındaki ilişkinin incelendiği ilk prospektif çalışma olan Tromso çalışmasında bizim bulgularımızı destekleyen sonuçlara ulaşılmıştır.Bu çalışmada 25.923 hasta ortalama 10.8 yıl süreyle izlenmiş ve bu süre zarfında hastaların trombosit sayıları ve MPV nin VTE gelişimi üzerine etkisi incelenmiştir. İzlem sırasında 445 hastada VTE gelişmiş, bu VTE ataklarının 186'sı (%42) altta yatan risk faktörü olmaksızın, kalan 259'u (%58) altta yatan risk faktörlerinin varlığında gelişmiştir. Hastalar MPVdeğerlerine göre; MPV<8.5 fL, MPV=8.5-9.4 fL ve MPV≥9.5 fL olacak şeklinde üç gruba ayrılarak değerlendirilmiş. Sonuçta; MPV<8.5 fL olan gruba göre MPV≥9.5 fL olan grupta total VTE riskinin 1.3 kat (%95 güven aralığı 1.0-1.7); altta yatan risk faktörü olmaksızın VTE gelişme riskinin 1.5 kat (%95 güven aralığı 1.0-2.3) arttığı bulunmuştur. Hastaların trombosit sayıları ile VTE gelişim riski arasında ise herhangi bir ilişki saptanmamıştır (Breakkan ve ark 2009).

Çalışmamızda eozinofil değeri-pankreas kanseri prognozu arasındaki ilişkiyi araştırmak istedik. Progresyon ve regresyon-stabil hastalık grubunda KT öncesi dönemde bakılan eozinofil değerleri arasında istatiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,054). KT sonrası eozinofil değerlerine bakıldığı zaman ise progresyon grubunda eozinofil değerinin arttığı, ancak bu artışın istatistiki öneminin olmadığı gözlendi(p=0,106). Regresyon-stabil hastalık grubunda ise KT sonrası bakılan eozinofil değerinin istatistiksel açıdan anlamlı şekilde düştüğü gözlendi (p=0,0001). Ancak KT öncesi dönemde progresyon grubunun ortalama eozinofil değerinin, regresyon-stabil hastalık grubunun ortalama eozinofil değerinden daha düşük çıkması (0,15 ± 0,13 ve 0,2 ± 0,21 p=0,054) istatiksel olarak anlamlı değil gibi görünse de, p değeri de anlamlılık değeri olan p<0.05 değerine çok yakın bir değer çıktığı için klinik olarak anlamlı kabul edilebilecek bir bulgu olabilir. Daha geniş populasyonlu çalışmalarda anlamlı çıkma ihtimali yüksektir. Bu yüzden regresyon grubunda KT sonrası eozinofil değeri düşmüş olsa bile, KT öncesinde progresyon grubunun eozinofil değeri regresyon grubunun eozinofil değerinden daha düşük olduğu için eozinofil-pankreas kanseri prognozu arasında direk bir ilişkinin varlığından söz etmek elimizdeki verilerle imkansızdır. Tüm pankreas kanserli populasyonun KT öncesi eozinofil değeri ortalaması,KT sonrasında anlamlı şekilde düşmüştür(0,18 ± 0,17 ve 0,15 ± 0,25 p=0,0001). Ancak tüm populasyonun (progresyon grubu(n=66) + regresyon-stabil hastalık grubu (n=62)) ortalaması alındığı için bu veriyi de prognoz takibinde kullanmak doğru değildir.Hastaların KT öncesi bakılmış eozinofil değerleri ortalamasının, kontrol grubunun eozinofil değeri ortalamasından düşük çıkması (0,18 ± 0,17 ve 0,2 ± 0,12 p=0,038) da bizim görüşümüzü destekleyen bir veridir. Zaten literatürde bu konuyla ilgili yapılmış çalışmalarda da ortak bir görüşe varılamamıştır. Konunun aydınlığa kavuşabilmesi için daha çok deneysel ve ileri moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır.

Eozinofil-venöz tromboemboli arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmamızda venöz tromboemboli geçiren hastaların tromboz anı eozinofil değerleri ortalaması, KT öncesi ve sonrası ortalama eozinofil değerlerinden istatiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (0,16 ± 0,27 ve 0,14 ± 0,17 ve 0,33 ± 0,32 p=0,0001).

Eozinofiller, Th-2 immun cevapta rol alırlar ve inflamasyon bölgesinde çoğalarak sitokinlerin, lipit mediyatörlerin ve toksik granüler proteinlerin salınımını sağlarlar. Bu şekilde inflamasyonu artırıp doku hasarına neden olurlar. Eozinofil-tromboz ilşkisi ile ilgili birçok hipotez öne sürülmüştür; endotel hasarı, trombosit aktivasyonu ve koagulasyona neden olmak gibi. Eozinofiller granüllerinde eozinofil peroksidaz, eozinofil katyonik

protein, majör basic protein gibi bir çok toksik protein içerirler. Eozinofil peroksidaz, endotel hasarı yaparak, eozinofil katyonik protein ve majör basic protein ise trombosit aktivasyonu ve aggregasyonuna neden olarak trombüs oluşumuna neden olabilirler. İdiyopatik hipereozinofilik sendrom, Churgh-Strauss sendromu ve büllöz pemfigoid gibi eozionofili ile giden durumlarda trombotik hadiselerin gelişme riskinin arttığı, bunun sebebi olarak da eozinofiller tarafından salınımı düzenlenen doku faktörünün tromboz gelişim riskini artırması gösterilmiştir (Cugno ve ark 2014).

Eozinofiller, inflamasyon ağının gelişimi sırasında trombüs oluşumu ve ilerlemesinden sorumlu olan CD 40 ligandın ekspresyonundan da sorumludurlar (Gauchat ve ark 1995). Eozinofiller, koagülasyonun ana mediyatörü olan doku faktörünün depolanması ve salınımını sağlayarak koagülasyon kaskadını aktive edebilirler (Moosbauer ve ark 2007). Ayrıca eozinofilik katyonik protein, trombomoduline bağlanarak, trombin bağımlı protein C aktivasyonunu engeller (Slungaard ve ark 1993) ve heparan sülfata bağlanarak, antitrombin-III ün trombini nötralize etmesi için gerekli olan yapısal değişimi önler (Fredens ve ark1991). Sonuç olarak trombüs oluşumuna yatkınlık oluşturur. Eozinofilik katyonik protein, heparinin antitrombin-III e bağlanmasını engeleyerek ,tromboz tedavi ve profilaksi sinde etkisinin azalmasına neden olabilir (Samsoon ve ark 1992).Bu görüşü destek leyen başka bir yayın da iskemik barsak hastalığı gelişen, eozinofilisi olan 21 yaşında bir kadın hastada heparin profilaksisine rağmen tekrarlayan portal ven ve splenik ven trombüslerinin gelişmesini konu edinen case-reporttur (Ames 2011).

Literatürde eozinofili-trombus birlikteliğini konu edinmiş geniş populasyonlu hasta çalışmalarından ziyade, birçok case-report vardır. Eozinofil-trombus arasındaki ilişkiyi gösterebilmek için hasta-kontrol gruplarının olduğu geniş populasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızın bu konuda fayda sağlayacağını düşünüyoruz.

İnflamasyonun tümör oluşumundaki etkisi bilinmesine rağmen aynı zamanda tümörlere karşı immun sistemi aktifleyebilir ve kanser tedavisinde kullanılabilir (Dougan ve Dranoff 2009). Bu konuda ileride yapılacak çalışmaların kanser tedavisinde çığır açacak değişikliklere yol açacağını düşünüyoruz.

SONUÇ ve ÖNERİLER

1-Nötrofil/Lenfosit oranının ≥3 olması pankreas kanserli hastalarda daha kısa survi ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.

2- Trombosit/Lenfosit oranının ≥ 150 olması pankreas kanserli hastalarda daha kısa survi ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.

3-MPV ≥ 9 olması pankreas kanserli hastalarda daha kısa survi ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.Ancak kemoterapi sonrası bakıldığında istatiksel açıdan anlamlılık saptanmıştır.Kemoterapi sonrasında bakılmış MPV değeri pankreas kanseri progrese olanlarda artmış, regrese olanlarda azalmıştır.Dolayısıyla pankreas kanserli hastalarda tümör yükünün bir göstergesi kabul edilmiştir.

4-Lenfosit sayısının ≥ 1.5 x 103/mL olması pankreas kanserli hastalarda daha uzun survi ve iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur.Kemoterapi öncesinde bakıldığında survi ilişkisi istatiksel açıdan anlamlı bulunmamış fakat prognoz ile anlamlı ilişki bulunmuştur. Kemoterapi sonrasında bakıldığında ise hem survi hem de prognoz ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır.

5- Eozinofil sayısının kemoterapi öncesi ve sonrasında pankreas kanseri prognoz ve survisi ile ilişkili olmadığı bulunmuştur.

6-Pankreas kanserli hastalarda gelişmiş olan venöz tromboemboli hadiselerinde hastaların tromboz anı eozinofil sayısı ve MPV değeri ,kemoterapi öncesi ve sonrasında bakılmış değerlerinden yüksek bulunmuştur.Bu parametreler pankreas kanserli hastalarda gelişebilecek venöz tromboemboli hadiselerinde tanı ve tedavi takibinde klinik yararı olabileceğini düşündüğümüz,kolay ulaşılabilir olan ve rutinde çalışılan belirteçlerdendir.

7-NLO, TLO ve Lenfosit sayısı pankreas kanserli hastaların prognozununu belirlemede ve tedavi takibinde kullanılabilecek olan,çalışılması için ekstra bir çaba gerektirmeyen,hemogram testlerinde rutin olarak çalışılan ve klinik olarak yararı olabileceğini düşündüğümüz parametrelerdendir.MPV ise özellikle kemoterapi sonrasında tümör yükünün bir ifadesi olarak tedavi takibinde kullanılabilecek bir belirteçtir.

KAYNAKLAR

Ames PR., Recurrent abdominal thrombosis despite heparin thromboprophylaxis in a patient with transient eosinophilia. Clin Appl Thromb Hemost. 2011 Apr;17(2):229-31. doi: 10.1177/1076029609343450.

Baldane S, Ipekci SH, Sozen M, Kebapcilar L. Mean platelet volume could be a possible biomarker for papillary thyroid carcinomas. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(7):2671-4.

Breakkan S K, Mathiesen E B, Njolstad I, Wilsgaard T, Stormers J, Hansen B. (2009) Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: The Tromso study. Journal of Thrombosis and Haemostasis; 8:157-162

Cheng H, Long F, Jaiswar M, Yang L, Wang C, Zhou Z. Prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis.Sci Rep. 2015 Jul 31; 5:11026. doi: 10.1038/srep11026.

Clark EJ, Connor S, Taylor MA, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Preoperative lymphocyte count as a prognostic factor in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. HPB (Oxford) 2007;9:456-460

Cugno M, Marzano AV, Lorini M, Carbonelli V, Tedeschi A , Enhanced Tissue Factor Expression by Blood Eosinophils from Patients with Hypereosinophilia: A Possible Link with Thrombosis.(2014), PLoS ONE 9(11): e111862. doi:10.1371/journal.pone.0111862

Dougan M, Dranoff G. Immune therapy for cancer. Annu Rev Immunol 2009;27:83-117. [PubMed:19007331]

Fredens K, Dahl R, Venge P: In vitro studies of the interaction between heparin and eosinophil cationic protein. Allergy 1991, 46:27-29

Gauchat JF, Henchoz S, Fattah D, Mazzei G, Aubry JP, et al. (1995) CD40 ligand is functionally expressed on human eosinophils. Eur J Immunol 25: 863-865

German RR, Fink AK, Heron M, Stewart SL, Johnson CJ, et al. The accuracy of cancer mortality statistics based on death certificates in the United States. Cancer Epidemiol. 2011;35:126-31

Karateke A, Kaplanoglu M, Baloglu A. Relations of Platelet Indices with Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2015; 16(12): 4905-8.

Kemal Y, Yucel I, Ekiz K, Demirag G, Yilmaz B, Teker F, Ozdemir M., Elevated serum

neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios could be useful in lung cancer diagnosis.Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(6):2651-4.

Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. J Clin Oncol. 2009;27:4839-47.

Li JY, Li Y, Jiang Z, Wang RT, Wang XS. Elevated mean platelet volume is associated with presence of colon cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(23):10501-4.

Liu XM, Liu FH, Tang Y, Li Q (2012). MTHFR C677T polymorphism and pancreatic cancer risk: a meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev, 13, 3763-6.

Ma Y, Kepp O, Ghiringhelli F, Apetoh L, Aymeric L, Locher C, Tesniere A, Martins I, Ly A, Haynes NM, et al. 2010. Chemotherapy and radiotherapy: Cryptic anticancer vaccines. Semin Immunol 22: 113-124.

Mallappa S, Sinha A, Gupta S and Chadwick SJD. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio >5 is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer. Colorectal Dis. 2013 Mar;15(3):323-8. doi: 10.1111/codi.12008.

Mangalpally KK, Siqueiros-Garcia A, Vaduganathan M (2010). Platelet activation patterns in plateletsize sub-populations: differential responses to aspirin in vitro. J Thromb Thrombolysis, 30, 251-62.

Martin HL, Ohara K, Kiberu A, Van Hagen T, Davidson A and Khattak MA, Prognostic value of systemic inflammation-based markers in advanced pancreatic cancer, Internal Medicine Journal 2014,676-682

Moosbauer C, Morgenstern E, Cuvelier SL, Manukyan D, Bidzhekov K, Albrecht S, Lohse P, Patel KD, Engelmann B: Eosinophils are a major intravascular location for tissue factor storage and exposure. Blood 2007, 109:995-1002.

Park Y, Schoene I, Harris W. (2002). Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodolojical issues. Platelets; 13 (5-6): 301-306

Samsoon G, Wood ME, Knight-George AB, Britt RP: General anaesthesia and the hypereosinophilic syndrome: severe postoperative complications in two patients. Br J Anaesth 1992, 69:653-656

Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ (2011). Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science, 331, 1565-70

Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, et al. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 Suppl 7: 33.

Shiao SL, Ganesan AP, Rugo HS, Coussens LM, Immune microenvironments in solid tumors: new targets for therapy. Genes Dev. 2011 Dec 15;25(24):2559-72. doi: 10.1101/gad.169029.111

Slungaard A, Vercellotti GM, Tran T, Gleich GJ, Key NS: Eosinophil cationic granule proteins impair thrombomodulin function. A potential mechanism for thromboembolism in hypereosinophilic heart disease. J Clin Invest 1993, 91:1721-1730.

Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, Seruga B, Ocaña A, Tannock IF, Amir E. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis.Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.

2014 Jul; 23(7):1204-12. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0146. Epub 2014 May 3

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 205-216.

Yazdığınız metni buraya kopyalayın ve düzenleylin. Sayfanın ebatlarını değiştirmeyiniz

Meme Kanseri Olgularında Aksiller Lenf Nodu Kısa Eksen-Uzun Eksen Oranının Kesim Değerinin Belirlenmesinde Usg Ve Mrg Nin Tanısal Değerleri

Betül DURAN ÖZEL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal SUAM Radyoloji Kliniği

Giriş ve amaç

Lenf nodu tutulumu ve tümör büyüklüğü meme kanserinin prognozunda en önemli faktörler olup bireysel tedavi kararları için kritik öneme sahiptir (1,2). Tarihsel olarak, aksiller lenf nodu diseksiyonu, lenf nodu tutulumunun teşhisi için bir referans standart olarak kabul edilmiş, ancak lenfödem, parestezi ve hareket kısıtlaması gibi yan etkiler nedeniyle, birincil evreleme yöntemi olarak sentinel lenf nodu biyopsisi ile yer değiştirmiştir (3,4). Önceki çalışmalarda radyolojik yöntemlerle lenf nodlarında malignite riski ve biyopsi endikasyonunu belirleme kriterleri tanımlanmıştır. Bu kriterler, lenf nodunun uzun ekseninin boyutu, korteks kalınlığı, yağlı hilus varlığı, kısa eksen-uzun eksen oranı ve vaskülaritenin değerlendirilmesini içerir. Ancak, kısa eksen-uzun eksen oranı için kesin olarak belirlenmiş bir kesim değeri yoktur (5,6).

Çalışmamızın amacı, bu parametre için cut-off değerlerini tanımlamak ve lenf nodlarının değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi (USG) yöntemlerinin tanısal etkinliğini incelemektir.

Gereç ve yöntem

Çalışma Nisan 2019 da Radyoloji kliniği verileri kullanılarak retrospektif olarak yapıldı. Meme kanseri tanısı alan her olgunun USG ve MRG de aksiller lenf nodu kısa eksen-uzun eksen oranı belirlendi. Biyopsi sonuçları üzerinden kesim değeri hesaplandı.

Kesim değerleri hesaplamasında ROC (Reciever Operator Characteristics Curve) analizi ve Microsoft excel paket program kullanıldı.

Bulgular

Çalışmamıza katılan olgu sayısı 43 kadın 1 erkek olmak üzere 44 idi. Ortalama yaş 51.4; yaş aralığı 27-74 arasında idi. Çalışmaya katılan olguların primer kitle patolojik tanısı ve sentinel lenf nodu biyopsi sonuçları Tablo a da gösterilmiştir.

USG için kesim değeri: 0.59, MRG için kesim değeri: 0.6 olarak belirlendi. Karşılık gelen duyarlılık ve özgüllük değerleri USG için %51.7 ve % 73.3, MRG için % 47 ve % 50 olarak belirlendi. Tanısal doğruluk USG için %59,1 ve MRG için %54,8 olarak hesaplandı (Tablo b)

Tartışma ve sonuç

Çalışmamızda her iki modalite için birbirine yakın kesim değerleri elde edilmiştir ve bu değer yaklaşık 0.6 dır. Benzer çalışmalarda oval şekilli olmayan ve kısa eksen-uzun eksen oranı 1'e yakın lenfadenopatilerde malignite oranı daha yüksek bulunmuştur. Tanısal etkinlik değerlendirildiğinde bu parametrenin saptanmasında USG nin özgüllük ve

duyarlılık, dolayısı ile tanısal doğruluğunun daha yüksek olduğu görülmektedir.

USG gerçek zamanlı bir incelemedir ve operatör, transduser manevraları ile en uygun kısa eksen-uzun eksen değerlendirmesi yapma olanağına sahiptir. Ayrıca aksiller lenf nodlarının genellikle yüzeyel yerleşimli olmaları ve bu lokalizasyonda yüksek frekanslı transduserlerle oldukça yüksek kalitede görüntüler elde edilebildiği dikkate alınırsa sonuçlar şaşırtıcı olmamalıdır. Elde ettiğimiz duyarlılık ve özgüllük değerlerinin göreli düşük olması tek radyolojik kriter ile ön tanıya ulaşmanın zorluğunu bir kere daha göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Alvarez, S, Anorbe, E, Alcorte, P, et al. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. Am J Roentgenol. 2006; 186: 1342-8.

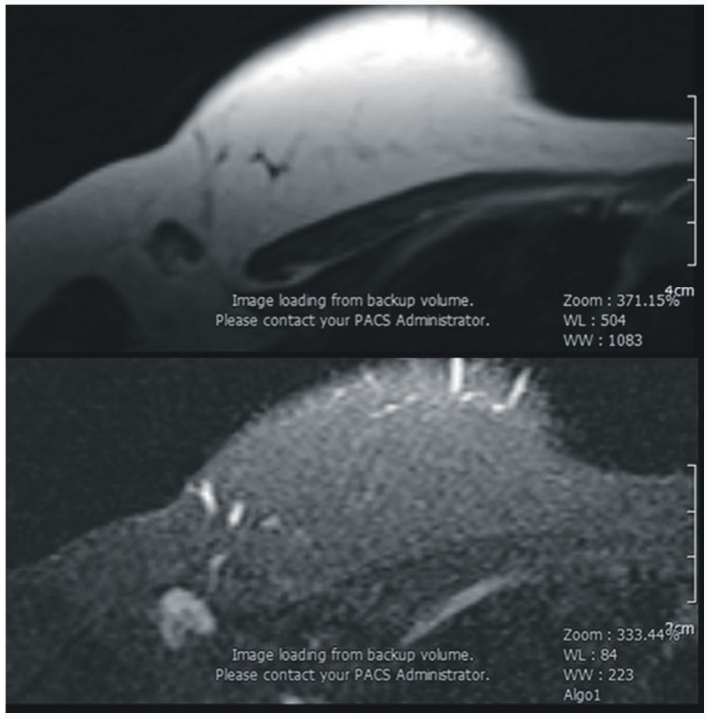
2. Antonio, GF, Fraile, M, Gimenez, N, et al. Use of axillary ultrasound, ultrasound-fine needle aspiration biopsy and magnetic resonance imaging in the preoperative triage of breast cancer patients considered for sentinel node biopsy. Ultrasound in Med & Biol. 2011; 37: 16-22

3. Purushotham, AD, Upponi, S, Klevesath, MB,et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2005; 23(19): 4312-21.

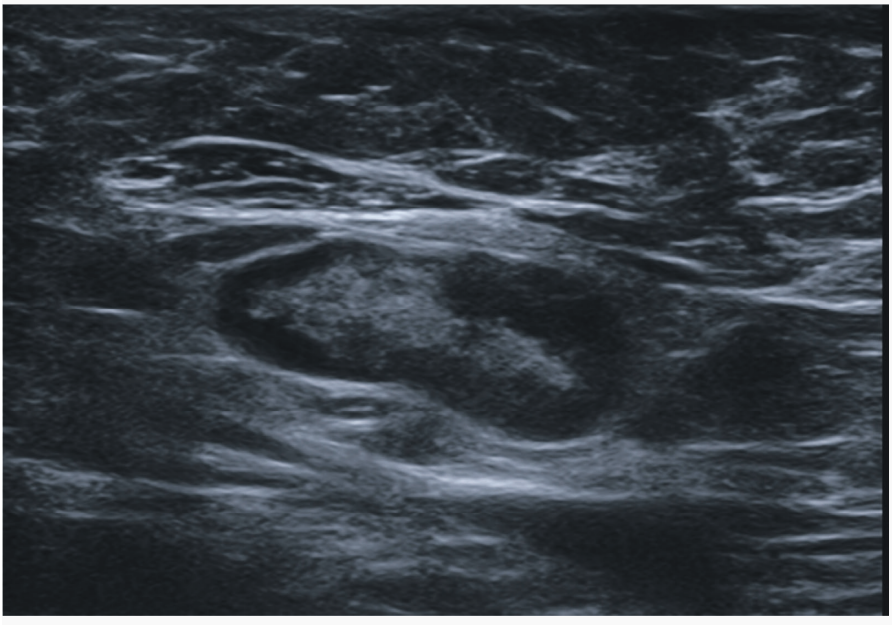
4. Gentilini, O and Veronesi, U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSouND). Breast. 2012; 21(5): 678-81.

5. Amitai Y, Menes T, Aviram G, Golan O. Do All Women With Abnormal Sonographic Axillary Lymph Nodes Need a Biopsy? Can Assoc Radiol J. 2016 May;67(2):173-8

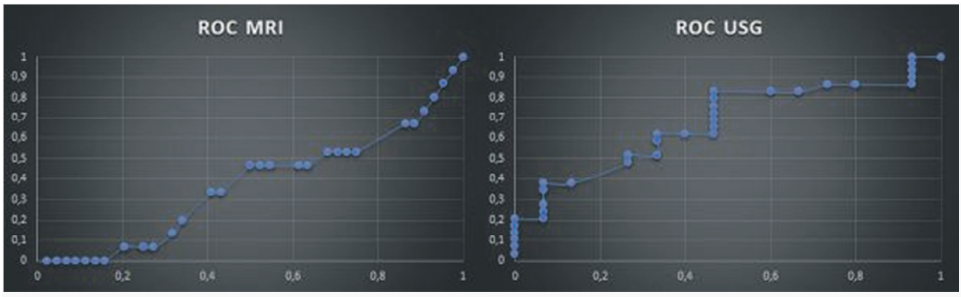
6. Özel D, Özel BD. Evaluation of diagnostic value of conventional and color Doppler ultrasound with elastography strain ratios in differentiation between benign and malignant lymph nodes. Pol J Radiol 2018; 83: e32-e36



Resim1: 62 y kadın, MRG de sferik ama reaktif lenf nodu



Resim 2: İnvaziv duktal karsinom tanılı 48 y kadın hastada oval formda ancak histopatolojik sonucu metastatik tutulum olan aksiller LAP



Sırasıyla MRG ve USG için ROC eğrileri

Tablolar :

Tablo a. Çalışmaya katılan olguların kitle ve lenf nodu biyopsi sonuçları

Primer kitle histopatolojik tip	Sayı	Yüzde
İnvaziv duktal karsinom	29	66
İnvaziv lobuler karsinom	5	11,4
Mixt karsinom	4	9,1
Duktal karsinoma in situ	3	6,8
İnvaziv mikropapiller karsinom	2	4,5
Apokrin karsinom	1	2,2
Lenf nodu tanı		
Metastatik tutulum	28	63,6
Reaktif	15	34,1
Granülomatöz lenfadenit	1	2,2

Tablo b. USG ve MRG için kısa-uzun eksen oranı kesme değeri ve tanısal parametreler

Modalite	Kesme değeri	Duyarlılık	Özgüllük	Tanısal değer
USG	0,59	51,7	73.3	59.1
MRG	0,6	47	50	54.8

The Role of Bone Marrow Biopsy in the Diagnosis and Staging of the Disease in Patients with Malignant Tumors

The manuscript is extracted from a PhD thesis of Ataturk University.

Aynur Arslan

MD. Internal Medicine Department, Istinye State Hospital, Istanbul, Turkey.

Abstract:

Background: Cancer is the second cause of death in the community after heart and vascular diseases (Siegel, 2017). 1 out of every 5 deaths is caused by cancer in Turkey (TUİK, 2017).

Early diagnosis and early initiation of appropriate treatment protocol affects the prognosis positively (Fitzmaurice et al., 2016). We investigated the role of bone marrow biopsy (BMB) in the diagnosis and in the staging of solid tumors.

Materials and Methods: 45 patients who were diagnosed with solid cancer or thought to have malignancy but could not be diagnosed by other methods were included in the study in Atatürk University Medical Faculty Internal Medicine, Pulmonology, Urology and Gynecology Clinics. 4 cases were excluded from the study for various reasons. 16 of the patients were female (%39.02) and 25 were male (%60.98) and the mean age was 56.5±15.0 years (16-95 years).

BMB from spina iliaca posterior superior was performed unilaterally before treatment by using jamshidi biopsy needle.

All specimens were stained with hematoxylin and eosin. Silver stain was also applied to the specimens which fibrosis shown.

The mean± standard deviation was used in the statistics. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy were used to evaluate the value of BMB.

There isn't any conflict of interests. Clinical Research approval was received and World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects were applied in this study.

Results

Adenocarcinoma metastasis was detected in 3 of the 41 patients (7.30%). One of these was prostate cancer, primary originate of the other 2 cases could not be detected. And that case with prostate cancer took stage IV identification.

Conclusions:

BMB can be considered as a method that can be applied when there is a problem in the diagnosis in metastatic tumors whose primary focus is undetectable and staging of cancer patients.

Keywords: bone marrow biopsy, malignant tumors, metastasis

INTRODUCTION

Background: Cancer is the second cause of death in the community after heart and vascular diseases (Siegel, 2017). 1 out of every 5 deaths is caused by cancer in Turkey (TUİK, 2017).

Early diagnosis and early initiation of appropriate treatment protocol affects the prognosis positively (Fitzmaurice et al., 2016).

The main method in the choice of treatment is based on histopathological diagnosis and staging of the disease (Haskell, 1990). Malignant diseases can be metastasized to bone marrow as well as to other organs. Tumor cells in cancer-infiltrated bone marrow are similar to cells in the primary lesion. The diagnosis of early and subclinical metastasis of the disease is an advantage. Although metastases may be predicted, further investigations are required in most cases. Bone metastases can be diagnosed early with bone scintigraphy, but no information about histological structure can be obtained. In fact, bone scintigraphy of patients with bone marrow biopsy (BMB) can be false negative (Brown, Laorr, Greenspan, & Stadalnik, 1994). Histopathological examinations should be performed for definitive diagnosis of metastasis.

In this study, we investigated the role of BMB in the diagnosis of the disease in patients with suspected malignant tumors and in the staging of patients whose diagnosis has been confirmed.

Materials and Methods: 45 patients who were diagnosed with solid cancer or thought to have malignancy but could not be diagnosed by other methods were included in the study in Atatürk University Medical Faculty Internal Medicine, Pulmonology, Urology and Gynecology Clinics. 4 cases were excluded from the study for various reasons (Two patients were diagnosed as lymphoma by bone biopsy. One person was diagnosed with alveolar cyst by other methods. In one case, the biopsy material was inadequate). 16 of the patients were female (%39.02) and 25 were male (%60.98) and the mean age was 56.5±15.0 years (16-95 years).General characteristics of cases in our study group is shown in Table 1.

The history of all cases was obtained and their physical examination was performed. Complete urinalysis, routine hematological and biochemical tests, radiographic, endoscopic and ultrasonographic examinations were performed and staging was performed according to TNM before BMB was performed (Amin et al., 2017).

BMB from spina iliaca posterior superior was performed before treatment (radiotherapy or chemotherapy). BMB was applied unilaterally.

BMB is an invasive procedure. After skin cleansing with Povidone Iodide, local anesthesia (1% lidocaine, using 3 ml) was applied to the skin, subcutaneous tissue and various points on the cortical bone with 25 G needle. After waiting 3-5 minutes, the procedure was started. The jamshidi biopsy needle was advanced to reach the bone. Then the stylet is withdrawn and the needle is advanced by clockwise and counter clockwise rotational movements allowing the material to be removed from the osseous tissue, then slowly withdrawn. Because the ends of the jamshidi needles terminated narrowly, the obturator was inserted from the incisor of the cannula into the mouth of the cannula and the material was removed from the cannula's mouth without being crushed. A 0.5-3.5-cm-long bone marrow specimen was obtained by entering the spina iliaca posterior superior with the Jamshidi needle. The material was sent to the pathology laboratory in 10% formol solution. After the procedure,

the skin was closed with sterile tape and the patients were kept under observation for 1 hour. After the procedure, none of the patients had clinically detectable bleeding.

All specimens were stained with hematoxylin and eosin. Silver stain was also applied to the specimens which fibrosis shown.

The mean± standard deviation was used in the statistics. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy were used to evaluate the value of BMB.

There isn't any conflict of interests. Clinical Research approval was received and World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects were applied in this study.

Results

Of the 45 patients, 41 were rolled in the study. Adenocarcinoma metastasis was detected in 3 of the 41 patients. One of these was prostate cancer, primary originate of the other 2 cases could not be detected. Bone marrow metastasis rates was found 7.3%.

Distribution of the cases according to the organ from which malignancy originates are shown in Table 2. Bone marrow findings are shown in Table 3. Table 4 shows the distribution of bone marrow findings in cases according to diagnosis. Table 5 shows the distribution of bone marrow findings according to disease duration.

When the results of BMBwere examined, the evaluation was done as follows:

True negative: Those who were diagnosed with Stage 0, I, II, III according to TNM and no metastasis was detected in BMB (23 cases).

False positive: Metastasis were detected in the bone marrow, although there was no metastasis anywhere (None).

True positive: Those who were diagnosed with Stage IV according to TNM and metastasis was detected. in BMB(Three cases).

False negative: Those who were diagnosed with Stage IV according to TNM and no metastasis was detected in BMB (15 cases).

According to this, the status of BMB in reflecting other metastases other than bone marrow was found as follows:

Specificity: 23/23 + 0 = 1 % 100

Sensitivity: 3/3 + 15 = 0.166 % 16

Positive predictive value: 3/3 + 0 = 1 % 100

Negative predictive value: 23/23 + 15 = 0,605 % 60

The accuracy was 3 + 23/41 = 0.634 % 63.

Discussion:

A total of 45 patients underwent a BMB. Most of these cases were diagnosed by other methods and were hospitalized for staging and to determine the appropriate treatment method. Others were those who were hospitalized with suspicion of malignancy but not yet diagnosed. Two of the patients in the second group were excluded because they were diagnosed with lymphoma by BMB. One person was diagnosed with alveolar cyst by other methods. In one case, the biopsy material was inadequate. The frequency of insufficient bone marrow material was 2.2 %.

Bone marrow metastasis rates was found 7.3%. We performed bone marrow biopsy unilaterally. Brunning et al. compared bilateral and unilateral bone marrow biopsy in 54 patients to examine bone marrow metastases. When bone marrow biopsy was performed unilaterally, metastasis was detected in 36% of the cases, and a second biopsy showed 11-12% additional positive results. If there is infiltration of 5% or more by malignant cells in the marrow, it can be detected by morphological examination (Brunning, Bloomfield, McKenna, & Peterson, 1975). In the literature, it is seen that biopsy results advance the stage to stage IV in 25% of the cases when bilateral BMB was done (Rothstein, 1993).

Contreras et al. detected fibrosis (87%), and myelosclerosis (67%) as other morphological changes in patients who diagnosed bone marrow metastasis by BMB (Contreras E, Ellis LD, 1972). In that group of patients, 74% had anemia. Malignancies that metastasized to the bone marrow, respectively were breast (30%), prostate (28%), genitourinary (10%), and gastrointestinal (10%). In our study 34% had anemia.

In a study from Hacettepe University, of the 53 patients who were found metastatic carcinoma by BMB, the primary organs were 26.8% prostate, 16% breast, 5.7% nasopharynx, 3.8% parotid, 1.9% stomach, 1.9% colon cancer (Usubütün, A, Gedikoğlu, G, 1992). In a study performed by Mehdi et al, metastasis from solid tumors in BMB is most common in prostate cancer with 36% (Mehdi & Bhatt, 2011).

Kılıçkap et al found bone marrow metastasis 1.9%. 28.8% of these were breast, 23.3% were lungs and 6.8% were prostate (Kiliçkap et al., 2007).

In a study performed at Uludağ University, the most common histological subtype was diagnosed as adenocarcinoma in 19 patients as non-hematological malignancy with BMB in a period of 9 years (Ozkalemkas et al., 2005).

In our study, adenocarcinoma metastasis was detected in 3 of the 41 patients (7.30%). One of these was prostate cancer, primary originate of the other 2 cases could not be detected. And that case with prostate cancer took stage IV identification.

Li et al. applied bone marrow biopsy to 35 patients who were diagnosed with small cell lung cancer and calculated the sensitivity of bone marrow biopsy as 50%, specificity 100% and accuracy for metastasis 86% (LI, MAUGHAN, MILES, & WRAIGHT, 2007). In our study, none of the 6 patients with a diagnosis of lung cancer were found to have bone marrow metastasis.

Hamid et al found that the sensitivity was 40%, the specificity was 100%, the positive predictive value was 100% and the negative predictive value was 64.7% by bone marrow biopsy in neoplastic diseases (Hamid, 2009).

In our study, sensitivity was 16%, specificity was 100%, positive predictive value was 100%, negative predictive value was 60% and accuracy for metastasis was 63%.

In a study of 19 cases with newly diagnosed small cell lung cancer, Widding et al. performed bilateral bone marrow biopsy (Widding, Stilbon, Hansen, Hansens, & Rossing, 1990). They found bone marrow metastasis in 3 cases. In a study to investigate the role of bone marrow biopsy in staging of small cell lung cancer, metastasis was detected in 8 out of 71 patients. 6 of these patients had diffuse metastases. In two, the prevalence of the metastases was diagnosed by bone marrow biopsy. In this case, bone marrow biopsy made a 3% change in staging. There was no significant difference in hematological parameters and

mean life time between patients with and without metastasis. Unilateral bone marrow biopsy was shown to be effective in showing metastases in metastatic patients. In some patients with no metastasis detected by other means, bone marrow biopsy has shown metastasis and bone marrow biopsy can take place in the staging of malignancies (Franciosi V, Bisagni G, Ceci G, Boni C, De Lisi V, Di Blasio B, Lottici R, Passalacqua R, 1989). In another study, 88 bone marrow biopsies of small cell lung cancer patients were retrospectively evaluated and it was seen that, biopsy did not contribute much to staging, determining treatment and evaluating prognosis (ten Velde GP, Kuypers-Engelen BT, Volovics A, 1990). Milleron et al. showed that bone marrow biopsy has an important role in the staging of bronchial cancer and histopathological diagnosis based on metastases. Bilateral bone marrow biopsy revealed 18% metastasis in patients diagnosed with bronchial cancer (Milleron, B, Mayaud C, Akoun, 1989). Bone marrow involvement has a prognostic importance in the treatment of small cell lung cancer. If bone marrow biopsy is performed unilaterally, metastasis may be seen in 15-30% of cases (Trillet et al., 1989). Perrin-Resche et al. Performed bone marrow biopsy in 48 cases diagnosed as small cell lung cancer and 5 cases showed positive results (Perrin-Resche, Bizais, Buhe, & Fiche, 1993). In our study, none of the 6 cases with lung cancer had bone marrow metastasis. The reason for detecting bone marrow metastasis in a small number of cases may be the fact that 56% of the patients were diagnosed with early stage malignities. If bone marrow biopsy is performed bilaterally, or if the presence of metastasis at the site of biopsy is detected by imaging methods prior to procedure, the detection rate of bone marrow metastasis will increase.

Singh et al. 's study found that in a series of 96 cases, the most common bone marrow metastasis seen in breast carcinomas (Singh, G, Krause, JR, Breitfeld, 1977). In a study performed by Landy, bone marrow biopsy was performed together with bone scintigraphy in 622 patients with primary or metastatic breast cancer, and the positive biopsy rate was 31% in patients with scintigraphy positive, whereas this rate decreased to 10% in negative ones. According to the statistics, the risk of death was significantly higher in the biopsy-positive cases than in the negative ones (Landys, 1982). Ingle et al. performed bone marrow aspiration and biopsy in 116 patients with primary and metastatic breast cancer. No bone marrow metastasis was detected in 33 of these patients without any other organ metastasis. A total of 83 patients with metastatic disease had bone marrow tumors. The hematologically significant difference between the marrow positive and negative groups was at hemoglobin levels. Hemoglobin was found to be less than 12 g/dl in 54% of cases with positive bone marrow biopsy, while negative was 14%. Leukocyte count was normal in 42% of positive cases and 71% in negative cases. In our study, no metastasis was detected in any of the 4 cases diagnosed with breast cancer. The hemoglobin and leucocyte averages of the three cases who were found to have bone marrow metastasis as a result of BMB were as follows in our study: 6.8 g/dl and 8433/mm^3. In newly diagnosed cases, bone marrow biopsy is not expected to give positive results.

In our cases, 5 patients had fibrosis in different rates, except for 3 patients with bone marrow metastasis (1 of them was hypocellular with increased fibrous tissue;1 normocellular, showing mild fibrosis; 1 mild fibrosis and hypoplasia; 1 minimal fibrosis and 1 mild fibrosis). With the silver stain applied to these cases, fibrosis was shown in more detail.

Bone marrow was hypercellular in a 64 years old male who had sigmoid colon adenocarcinoma.

Bone marrow was hypocellular in 2 cases. One of them was a 63 years old patient with gastric adenocarcinoma, and the other one was a 70 years old patient with bladder cancer.

Bone marrow metastasis by malignancies may be focal. With bone marrow biopsy, the volume of tissue taken from iliac crest is very small compared to all bone marrow mass. A positive tumor diagnosis with BMB suggests that cancer cells spread intensely to the skeleton and other tissues and that mortality is high. Furthermore, the presence of myelofibrosis, myelosclerosis and necrosis suggests metastasis. Preparations containing necrotic tissue should be carefully examined for tumor cells that may be involved in necrosis (Hoagland, 1995).

Tumor cells in the bone marrow infiltrated with cancer are seen as similar to the cells in the primary lesion. Therefore, it is important to think and apply BMB in metastatic tumors that cannot be diagnosed pathologically by other techniques.

Malignant tumors that most frequently metastasis to bone marrow are breast, prostate and small-cell anaplastic carcinomas of the lung. In these diseases, bone marrow infiltration can be detected at the onset of the disease.

Cause of anemia in cancer patients may be the replacement of bone marrow with tumor cells. For this reason, anemia and thrombocytopenia are the most frequent changes in bone marrow metastasis.

Conclusions:

BMB can be considered as a method that can be applied when there is a problem in the diagnosis in metastatic tumors whose primary focus is undetectable and staging of cancer patients. In clinically newly diagnosed malignancies, BMB is not expected to give positive results.

Since patients with bone marrow metastases are considered to be stage IV, it is concluded that there is no need for additional methods for staging in these patients.

Acknowledgements: There was no conflict of interest.

References

Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., … Winchester, D. P. (2017). The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA: A Cancer Journal for Clinicians. https://doi.org/10.3322/caac.21388

Brown, B., Laorr, A., Greenspan, A., & Stadalnik, R. (1994). Negative bone scintigraphy with diffuse osteoblastic breast carcinoma metastases. Clinical Nuclear Medicine. https://doi.org/10.1097/00003072-199403000-00005

Brunning, R. D., Bloomfield, C. D., McKenna, R. W., & Peterson, L. A. (1975). Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphoma and other neoplastic diseases. Annals of Internal Medicine.

Contreras E, Ellis LD, L. R. (1972). Value of the bone marrow biopsy in the diagnosis of metastatic carcinoma. Cancer., 29(3), 778-783.

Fitzmaurice, C., Allen, C., Barber, R. M., Barregard, L., Bhutta, Z. A., Brenner, H., … CJ, M. (2016). Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. JAMA Oncology. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688

Franciosi V, Bisagni G, Ceci G, Boni C, De Lisi V, Di Blasio B, Lottici R, Passalacqua R, C. G. (1989). Bone marrow biopsy in the staging of small cell lung cancer. Tumori, 31(75), 576-9.

Hamid, G. A. (2009). Comparison of bone marrow aspiration and bone marrow biopsy in neoplastic diseases. The Gulf Journal of Oncology.

Haskell, C. M. (1990). Cancer Treatment (3rd ed.). Philadelphia: WB Saunders Company.

Hoagland, H. (1995). Myeloproliferative diseases. In Manual of clinical hematology (2nd ed., p. 206). Boston: Little, Brown and Company.

Kiliçkap, S., Erman, M., Dinçer, M., Aksoy, S., Harputluo lu, H., & Yalçin, Ş. . (2007). Bone marrow metastasis of solid tumors: Clinicopathological evaluation of 73 cases. Turkish Journal of Cancer.

Landys, K. (1982). Prognostic value of bone marrow biopsy in breast cancer. Cancer, 1(49), 513-518.

LI, D. J., MAUGHAN, T. S., MILES, K. A., & WRAIGHT, E. P. (2007). Bone marrow scintigraphy in small cell carcinoma of the lung. Nuclear Medicine Communications. https://doi.org/10.1097/00006231-199401000-00006

Mehdi, S. R., & Bhatt, M. L. B. (2011). Metastasis of solid tumors in bone marrow: A study from northern India. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. https://doi.org/10.1007/s12288-011-0069-z

Milleron, B, Mayaud C, Akoun, G. (1989). Bilan d'extension du cancer bronchique. La Presse Medicale, 18, 1387-1389.

Ozkalemkas, F., Ali, R., Ozkocaman, V., Ozcelik, T., Ozan, U., Ozturk, H., … Tunali, A. (2005). The bone marrow aspirate and biopsy in the diagnosis of unsuspected nonhematologic malignancy: A clinical study of 19 cases. BMC Cancer. https://doi.org/10.1186/1471-2407-5-144

Perrin-Resche, I., Bizais, Y., Buhe, T., & Fiche, M. (1993). How does iliac crest bone marrow biopsy compare with imaging in the detection of bone metastases in small cell lung cancer? European Journal of Nuclear Medicine. https://doi.org/10.1007/BF00209001

Rothstein, G. (1993). Origin and development of the blood and blood-forming tissues. In L. J. Lee RG, Bithell TC, Foerster J, Athens JW (Ed.), Wintrobe's Clinical Hematology (8th ed., pp. 66-67). Philadelphia: Lea&Febiger.

Siegel, R. (2017). Cáncer Statistics. Ca Cáncer Journal. https://doi.org/10.3322/caac.21387.

Singh, G, Krause, JR, Breitfeld, V. (1977). Bone marrow examination for metastatic tumor. Cancer., 40(5), 2317-2321.

ten Velde GP, Kuypers-Engelen BT, Volovics A, B. F. (1990). Examination of bone marrow biopsy specimens and staging of small cell lung cancer. Eur J Cancer., 26(11-12), 1142-1145.

Trillet, V., Revel, D., Combaret, V., Favrot, M., Loire, R., Tabib, A., … Brune, J. (1989). Bone marrow metastases in small cell lung cancer: Detection with magnetic resonance imaging and monoclonal antibodies. British Journal of Cancer. https://doi.org/10.1038/bjc.1989.225

TUİK. (2017). Türkiye ölüm nedeni istatistikleri (p. 24).

Usubütün, A, Gedikoğlu, G, R. Ş. (1992). Metastatik kemik iliği lezyonları. In Ulusal

patoloji kongresi program ve bildiri özetleri. Girne.

Widding, A., Stilbon, I., Hansen, S. W., Hansens, H. H., & Rossing, N. (1990). Scintigraphy with nanocolloid Tc 99m in patients with small cell lung cancer, with special reference to bone marrow and hepatic metastasis. European Journal of Nuclear Medicine. https://doi.org/10.1007/BF00998176

Figures and Tables with Captions

Number of patients	**Male**	25 (%60.98)
	Female	16 (%39.02)
Average age (years)		56.5 ± 15.0
Age range (years)		16-95
Mean disease duration (months)		13.3 ± 9.4 (1-72)
Mean hemoglobin		12.3 ±3.0 (5.2-18.1)
Average leukocyte (/ mm^3)		7107.3 ± 2090.8 (1300-11300)
Average sedimentation rate (mm / h)		29.7 ± 26.1 (1-100)

Table 1 General characteristics of cases in our study group

Organ	**Number of Cases**	**%**
Lungs	6	14.6
Breast	4	9.8
Esophagus	2	4.9
Stomach	8	19.5
Colon	1	2.4
Pancreas	2	4.9
Liver	5	12.2
Bladder	4	9.8
Thyroid	1	2.4

Kidney	1	2.4
Prostate	2	4.9
Cervix	1	2.4
Over	2	4.9
Primary site of unknown cancer	2	4.9
TOTAL	41	100.00

Table 2 Distribution of cases in the study group according the organ from which malignancy originates.

Finding of bone marrow	**Number of cases**	**%**
Normocellular (NS)	30	73.00
Metastasis of adenocarcinoma	3	7.30
Hypocellular	2	4.87
Hypocellular. showing increased fibrous tissue	1	2.43
NS. showing mild fibrosis	1	2.43
Mild fibrosis and hypoplasia	1	2.43
Minimal fibrosis	1	2.43
Moderate fibrosis	1	2.43
Light hypercellular	1	2.43

Table 3 Bone marrow findings in cases

Bone marrow findings	Pulmonary	GIS	GUS	Other	Total
Normocellular (NS)	5	13		4	30
Metastasis of adenocarcinoma	-	-		2	3
Hypocellular	-	1		-	2
Hypocellular with increased fibrous tissue	-	1		-	1
NS, showing mild fibrosis	1	-		-	1
Mild fibrosis and hypoplasia	-	1		-	1
Minimal fibrosis	-	1		-	1
Moderate fibrosis showing	-	-		1	1
Light hypercellular	-	1		-	1

Table 4 Distribution of bone marrow findings in cases according to diagnosis

Bone marrow findings	0-6 months	7-12 months	13 months and up	Total
Normocellular (NS)	21	3	6	30
Metastasis of adenocarcinoma	1	1	1	3
Hypocellular	1	-	1	2
Hypocellular showing increased fibrous tissue	1	-	-	1
NS, showing mild fibrosis	-	-	1	1
Mild fibrosis and hypoplasia	1	-	-	1
Minimal fibrosis	-	-	1	1
Moderate fibrosis showing	-	-	1	1
Light hypercellular	1	-	-	1

Table 5 Distribution of bone marrow findings according to disease duration

Solunum Sistemi Ve Mikrobiyom: Hastalıkta, Sağlıkta…

Canan GÜNDÜZ GÜRKAN

Biruni Üniversite Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, İstanbul

ÖZ

İnsan vücudunda ve ağırlıklı olarak da intestinal sistemde bulundukları bilinen mikroorganizmaların metagenomik yaklaşımlar aracılığıyla, kültüre gerek kalmadan izole edilmeye başlanması ile beraber, mikrobiyomu konu alan çok sayıda çalışma yürütülmeye başlanmıştır. Yakın döneme kadar steril olarak tanımlanan solunum yolları nedeniyle başlarda akciğer İnsan Mikrobiyom Projesi kapsamına alınmamakla beraber, izleyen süreçte, vücuttaki mikroorganizmaların %14'ünün akciğerde yer aldığı anlaşılmıştır. İntestinal mikrobiyotayla yakın ilişkili olan akciğer mikrobiyotasının immun sistem ile yakın ilişkili olduğu belirtilmiştir. Mikrobiyota oluşum ve gelişim sürecinin prenatal dönemden başladığı; ve doğum süreci, beslenme, çeşitli mikroorganizma maruziyetine zemin hazırlayan çevresel etmenler, günlük alışkanlıklar ve iklim gibi pek çok faktörden etkilendiği saptanmıştır. Biyoçeşitliliğinin alerji ve astım gelişimine karşı koruyucu olduğu izlenmiştir. Sağlıklı bireyler arasında bile farklılık gösteren mikrobiyotanın solunumsal hastalıklara bağlı değişimi de kaçınılmazdır. İleri evre KOAH ve bronşektazide mikrobiyota çeşitliliği azalmış ve mikroorganizma yükü artmış olarak izlenmiştir. Antibiyotik kullanımının da biyoçeşitliliği olumsuz yönde etkilediği, sitokinlerin üretiminde bozulmalara yol açtığı ve uzun süreli tüberküloz tedavisinde görüldüğü gibi kalıcı disbiyozis ile sonuçlanabileceği saptanmıştır. Diğer yandan hem sağlıklı hem solunumsal hastalıklara sahip bireylerde sağlam bir immuniteyi sağlamak imkansız değildir. KOAH ve kistik fibrozis gibi, hastalık ağırlığının mikrobiyota çeşitliliğinde etkili olduğu hastalıklara yönelik primer olarak hastalık kontrolünü sağlamak ve gerekli önlemleri almak önerilmektedir. Diğer yandan, çocukluktan itibaren bir takım önlemler (vajinal doğum, anne sütü ile beslenme, 1 yaşa kadar antibiyotikten kaçınmak ve uygun çevre) yanı sıra probiyotik içeren diyet uygulamaları ve fekal transplantasyon gibi önerilen yöntemlerle immun sistemi güçlendirirken solunumsal hastalıklardan korunmak da mümkün olabilecektir.

Anahtar kelimeler: akciğer, mikrobiyom, mikrobiyota

Giriş

İnsan Mikrobiyom Projesi ve "non-steril" akciğer…

İnsan vücudunda ve ağırlıklı olarak da intestinal sistemde bulundukları bilinen mikroorganizmaların teknolojik gelişmelerle beraber saptanabilir hale gelmesi bilimde çığır açmış ve büyük çalışmalar ışığında "mikrobiyom ve mikrobiyata" terimlerini sık duyar olmamıza neden olmuştur. Mikrobiyata, belirli bir bölgede bulunan tüm (bakteriyel, viral, fungal) mikroorganizmaları tanımlamaktadır. Mikrobiyom ise, mikrobiyotanın barındırdığı mikroorganizmaların (genleriyle birlikte) ve etkileştikleri çevrenin toplamını temsil eder.

İnsan Genom Projesi ardından 2007'de National Institute of Health (NIH) tarafından başlatılan İnsan Mikrobiyom Projesi kapsamında, insan vücudunda mikroorganizmalardan

zengin 5 farklı bölgeden (burun, ağız, deri, gastrointestinal sistem ve ürogenital sistem) toplanan toplam 11,700 örneğin mikrobiyomunun DNA dizilimi belirlenmiştir. Metagenomik yaklaşım aracılığıyla, kültüre gerek kalmamış, ekstrakte edilen DNA topluluğunu kompozisyonu 16S rRNA geninin amplifikasyonu ve dizilenmesiyle saptanır hale gelmiştir (Proctor LM, 2011).

Alt solunum yollarındaki mukus katmanı, silendirik epitel doku ve makrofajların fagositer aktiviteleri nedeniyle steril olarak kabul edilmesine ve her hangi bir mikroorganizma saptanmasının patolojik olarak tanımlanmasına neden olmuştur (Thorpe JE et al, 1987). Bu nedenle İnsan Mikrobiyom Projesi'nde kapsam dışı tutulan akciğer; Amerikan Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan enstitüsünün HIV infekte olan ve olmayan kişilerde akciğer mikrobiyomunu incelediği çalışma ile dikkat çekmeye başlamıştır. Alt solunum yollarında çok sayıda mikroorganizma varlığına işaret eden veriler, akciğerin steril olmadığını göstermiştir (Charlson ES et al, 2011). Bununla beraber, akciğer mikrobiyomu konusunda akla gelen yeni bir takım sorulara yanıt bulmayı hedefleyen çalışmalar yürütülmeye başlanmıştır.

İnsan vücudundaki mikroorganizmaların %14'ünün solunum yollarında olduğu bildirilmiştir. Akciğer mikrobiyomunun ana kaynağının ağız mikrobiyomu olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı gönüllülerin akciğerlerinden alınan örneklerde bulunan tüm DNA'nın dizisinin saptanması sonucunda filum düzeyinde Proteobacteria (Gram negatif), Firmicute (Gram pozitif), ve Bacteroidetes en sık saptanmıştır. Cins düzeyinde Pseudomonas, Streptococcus, Prevotella, Fusobacteria ve Veillonella'ya ek olarak daha az miktarda da Haemophilus ve Neisseria gibi enfeksiyon oluşturma potansiyeli olan bakterilerin bulunduğu saptanmıştır (Beck JM et al, 2012).

Mikrobiyomlar neden farklı?

İntestinal sistemde olduğu gibi akciğer epitel dokusundaki mikrobiyotanın immun sistem ile yakından ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Mikroorganizmaların havayolu mukozasının bağışıklık cevabını belirlemede büyük öneme sahip olduğu; hatta çocukluk döneminde bir takım mikroorganizmalarla karşılaşmanın astım ve alerjiye yönelik koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır. "Hijyen hipotezi" olarak da anılan bu durumda, Th1/Th2 dengesizliği olduğu düşünülmektedir. Çocukluk çağında evcil hayvanlarla bir arada bulunmanın astım ve alerji gelişimini önleyici olabileceğini savunan bir takım çalışmalar da mevcuttur (Bach J, 2002). Antibiyotik kullanımına bağlı olarak değişen barsak mikrobiyotasının da alerji gelişimi için zemin hazırladığı izlenmiştir (Beck JM et al, 2012). Bireylerin mikrobiyomunun prenatal dönemden itibaren gelişmeye başladığı bildirilmektedir. Prenatal dönemde barsak, oral kavite ve vajinasından translokasyon; perinatal dönemde vajinal yol aracılığıyla bakterilerin vertikal geçişi ve postnatal dönemde anne sütünün ve anneyle bebeğin ten temasının sağlıklı bir bebekteki mikrobiyomun oluşmasında önemli olduğu anlaşılmıştır. Yenidoğan döneminde az olan mikrobiyom biyoçeşitliliğinin zamanla arttığı ve 3 yaşında erişkin ile aynı olduğu bildirilmektedir (Dietert R, 2014).

Akciğer mikrobiyomunun değişken olmasında, bireyin yaşam tarzının, genetik yapısının, fizyolojisinin, patobiyolojisinin, çevresinin, bağışıklık sisteminin ve toplumdaki geçici mikroorganizmaların rolü olduğu bildirilmiştir. Farklı iklim bölgelerinde yaşayan insanların akciğer mikrobiyomunun da farklı olduğu gösterilmiştir. Günlük alışkanlıkların değişmesiyle biyoçeşitliliğin azalıyor olmasının modern toplumda giderek artan inflamatuar barsak hastalığı, obezite ve metabolik sendrom gibi durumlara yol açtığı düşünülmektedir.

Ayrıca, akciğerin farklı hastalıklarına sahip olan bireylerin akciğer mikrobiyomunun da farklı olduğu izlenmektedir (Blaser et al, 2009).

Astım ve mikrobiyota

Barsak ve solunum mikrobiyota komponentlerinin astım riskini ya da stabilitesini belirlemede önemli olduğu belirtilmektedir. Çocukluk döneminde bakteriyel maruziyet zenginliğini sağlayacak yaşam alanlarının, evcil ve çiftlik hayvanları; düşük atopi ve astım sıklığı ile ilişkili bulunmuştur. Sezeryan doğum, hazır mama ile beslenme (Clostridium difficile hakimiyeti ile ilişkili) ve erken dönemde antibiyotik kullanımı ise tam tersine allerji ve astım için yatkınlık ile ilişkilidir. Sanayileşmiş ülkelerde allerjik havayolu hastalık sıklığında artış izlenmesi çevresel faktörlerin önemini vurgulamaktadır (McLoughlin et al, 2011). Kötü beslenme alışkanlıklarının ve antibiyotik kullanımının da tetikleyici unsurlar olduğu belirtilmiştir (Huffnagle GB, 2010). Astım ile bakteriyel enfeksiyon varlığı sık görülmemekle beraber yapılan mikrobiyom çalışmaları astımlı hastalarda Haemophilus türlerinin hakim durumda olduğunu göstermiştir. Ayrıca, Danimarka'da 321 çocuğun incelendiği bir çalışmada Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis ve Haemophilus influenzae türlerinin izlendiği çocukların 5 yaşında astım gelişimi açısından riskli olduğu izlenmiştir (Bisgaard H et al, 2007). Ağır astım olgularından alınan solunum örnek analizlerinde de, kontrol grubuna kıyasla Proteobacteria türü yüksek oranda saptanmıştır (Huang et al, 2011).

KOAH ve mikrobiyota

Havayolu obstrüksiyonunun tamamen geri dönüşümlü olmadığı, yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili KOAH'ta, sigara bırakılmasına rağmen hastalık sürecinin devam ediyor olması ve semptomların arttığı alevlenme dönemlerinde yangının da artıyor olması, KOAH ile inflamatuar sürecin yakın ilişkili olduğunu göstermektedir (Martinez F et al, 2006). İleri KOAH'lılarda, hafif KOAH'lı ve sigara içen sağlıklı kişilere göre bakteri çeşitliliği azalmıştır. Mikrobiyal çeşitliliğin azalması buna karşın patojenik mikrobik yükün artması alevlenmelerle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, azalmış oksijenin anaeropların hakim hale gelmesiyle de ilişkili olduğu belirtilmiştir. Sigara içen sağlıklı bireylerde Pseudomonas, Streptococcus, Prevotella, Fusobacteria, Haemophilus, Veillonella ve Porphyromonas etkenleri izlenirken; ağır KOAH olgularında ağırlıklı olarak Pseudomonas, Haemophilus ve Stentrophomonas varlığı dikkat çekmiştir (Huang YJ et al, 2010). Ağır olgulardaki bakteriyel çeşit azlığı, antibiyotik kullanımı ile de ilişkilendirilmektedir. Farklı KOAH alevlenme fenotipleri (viral/bakteriyel) yanı sıra alevlenme sırasında kullanılan steroid ve antibiyotiklerinde mikrobiyotaya etkisi olduğu belirtilmektedir (Wang Z et al, 2016). Her alevlenme ile beraber solunum fonksiyon kaybının artıp KOAH'ın da ağırlaşması nedeniyle alevlenmeleri azaltmaya ve en uygun şekilde tedavi yaklaşımı sergilemeye yardımcı olacak veriler önemli olacaktır.

Kistik fibrozis ve mikrobiyota

Kistik fibroziste kronik enfeksiyonlar ve inflamatuar süreç yüksek mortalite ve morbidite ile sonuçlanmaktadır. Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, ve Burkholderia cepacia türlerinin akciğeri kolonize ettiği ve sık sık enfeksiyona yol açtığı bilinmektedir. Son yıllarda bu hastalarda yapılan tüm DNA incelemeleri, bu türlere ek olarak 60'dan fazla bakteri türünün bunlara eşlik ettiğini göstermiştir. KOAH ile benzer şekilde kistik fibrozis olgularında da hastalık ağırlaştıkça mikrobiyotada tür çeşitliliğinde azalma izlenmiştir. Ağır olgularda Pseudomonas ve Burkholderia hakimiyeti dikkat çekmiştir (Guss AM, 2011).

Atak dönemlerinden bağımsız olarak uzun süreli antibiyotik kullanımı da tür çeşitliliğinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (Tunney MM et al, 2011).

Solunum yolu enfeksiyonları

Akut bakteriyel pnömoniler yönelik germ-free ve antibiyotik verilen farelerin incelendiği çalışmalarda, germ-free farelerin Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae ve Klebsiella pneumoniae türlerindeki bakterilere karşı daha sensitif olduğu izlenmiştir. Antibiyotik alan farelerin ise S. pneumoniae ve K. pneumoniae türlerine daha açık olduğu ve ayrıca akciğerin immunitesine katkıda bulunan bir takım sitokin ve mediatör (GM-CSF, IL-17A) üretme mekanizmasında bozukluk dikkat çekmiştir (Brown RL et al, 2017). Normal mikrobiyotanın üst solunum yolu transferi ya da fekal transplantasyon yolu ile regüle edilmesinden sonra tedaviye cevap alınabildiği izlenmiş. İntranazal IL-17A ve (NOD)-like receptor uygulamalarının da enfeksiyon kontrolünde etkin olabileceği izlenmiş (Brown RL et al, 2017).

Sağlıklı bireylerle akciğer tüberkülozu olan hastaların solunum örnekleri karşılaştırıldığında, tüberküloz grubundaki tür çeşitliliğinin az olduğu izlenmiş (Luo M et al, 2017). Hastalık ağırlığına bağlı olarak tedavi süresinin uzatıldığı durumların ise kalıcı olabilecek disbiyotik durum ile sonuçlanabileceği belirtilmiş (Wipperman MF et al, 2017).

Tedavi önerileri

KOAH ve kistik fibrozis gibi, hastalık ağırlığının mikrobiyota çeşitliliğinde etkili olduğu hastalıklara yönelik primer olarak hastalık kontrolünü sağlamak ve gerekli önlemleri almak önerilmektedir. Diğer yandan, çocukluktan itibaren bir takım önlemler (vajinal doğum, anne sütü, 1 yaşa kadar antibiyotikten kaçınmak ve uygun çevre) yanı sıra probiyotik içeren diyet uygulamaları ve fekal transplantasyon gibi önerilen yöntemlerle immun sistemi güçlendirirken solunumsal hastalıklardan korunmak da mümkün olabilecektir.

Sonuç

Steril olmadığı kanıtlanmış akciğerde, hem sağlıklı kişilerde, hem de belli hastalık durumlarında mikrobiyotanın büyük öneme sahip olduğu ve değişkenlik gösterdiği izlenmiştir. Bununla birlikte, mikrobiyotada meydana gelen değişimlerden yola çıkarak hastalıkların ataklarının ön görülebilmesi ve hastalık progresyonu ile ilişkili olabilecek belli grup mikrobiyotanın tanımlanmasına yönelik geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Proctor LM (2011). The Human Microbiome Project in 2011 and beyond. Cell Host Microbe. 10:287-91.

2. Thorpe JE, Baughman RP, Frame PT, Wesseler TA, Staneck JL (1987). Bronchoalveolar lavage for diagnosing acute bacterial pneumonia. J Infect Dis. 155:855-61.

3. Charlson ES, Bittingger K, Haas AR, et al (2011). Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. Am J Respir Crit Care Med. 184:957-63.

4. Beck JM, Young VB, Huffnagle GB (2012). The Microbiome of the Lung. Transl Res. 160(4): 258-266.

5. Bach J (2002). The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. N Engl J Med. 347:911-920.

6. Dietert, RR. (2014), The Microbiome in Early Life: Self Completion and Microbiota

Protection as Health Priorities. Birth Defects Res B. 101: 333-340.

7. Blaser MJ, Falkow S (2009). What are the consequences of the disappearing human microbiota? Nat Rev Microbiol. 7: 887-894.

8. McLoughlin RM, Mills KH (2011). Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma. J Allergy Clin Immunol. 127:1097-107; 1108-9.

9. Huffnagle GB (2010). The microbiota and allergies/asthma. PLoS Pathogens. 6:e1000549.

10. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al (2007). Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. N Engl J Med. 357:1487-95.

11. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al (2011). Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. J Allergy Clin Immunol. 127:372-81.

12. Martinez F, Han M, Flaherty K, et al (2006). Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive ulmonary disease. Expert Rev Anti Infect Ther. 4:101-24.

13. Huang YJ, Kim E, Cox MJ, et al (2010). A persistent and diverse airway microbiota present during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. OMICS. 14:9-59.

14. Wang Z, Bafadhel M, Haldar K et al (2016). Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. European Respiratory Journal Apr. 47 (4) 1082-1092.

15. Guss AM, Roeselers G, Newton IL, et al (2011). Phylogenetic and metabolic diversity of bacteria associated with cystic fibrosis. Isme J. 5:20-9.

16. Tunney MM, Klem ER, Fodor AA, et al (2011). Use of culture and molecular analysis to determine the effect of antibiotic treatment on microbial community diversity and abundance during exacerbation in patients with cystic fibrosis. Thorax. 66:579-84.

17. Brown, RL, Sequeira RP, Clarke TB (2017). The microbiota protects against respiratory infection via GM-CSF signaling. Nature Communications. 8: 1512.

18. Luo M, Liu, Y, Wu P, et al (2017). Alternation of gut microbiota in patients with pulmonary tuberculosis. Frontiers in Physiology. 8: 822.

19. Wipperman MF, Fitzgerald DW, Juste MAJ, et al (2017). Antibiotic treatment for tuberculosis induces a profound dysbiosis of the microbiome that persists long after therapy is completed. Scientific Reports. 7: 10767.

Huzursuz Bacaklar Sendromunda Baş ağrısı Prevalansı ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi

R.Gökçen Gözübatık Çelik[*], Mecbure Nalbantoğlu[**]

[*]*Prof Dr Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Bölümü, İstanbul*

[**]*Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı,İstanbul*

GİRİŞ:

Huzursuz bacak sendromu (HBS), sensorimotor bir rahatsızlık olup, hareketsizlik sırasında ekstremitelerde ortaya çıkan dizestezi veya rahatsızlık duygusu şeklinde tarif edilir. HBS tanısı klinik olarak konulur, Uluslararası Huzursuz Bacaklar Calışma Grubu (UHBCG) tarafından standardize kriterler onerilmiştir (1). Sendromun esansiyel kriterleri; 1- Parestezi ve dizestezinin eşlik ettiği bacakları hareket ettirme isteği, 2- Motor huzursuzluk, 3- İstirahatte (yatma ya da oturma) semptomların kotuleşmesi ya da ortaya cıkması ve hareket ettirme ile kısmi gecici rahatlama, 4- Semptomların akşam - gece saatlerinde şiddetlenmesi şeklinde belirlenmiştir. Prevalansı %5 ile %15 arasında bildirilmiştir (2). Huzursuz bacaklar sendromu genel olarak ortra/ileri yaşta ve kadınlarda daha sık (yaklaşık 2 kat) izlenir. Erken yaşta başlayanlar genellikle hastalığın ailesel formula ilişkilidir (3).

Etyopatolojisinde bozulmuş bir dopaminerjik sistem sorumlu olup, bu nedenle akatizi ve noktürnal motor dalgalanmaların ortaya çıktığı bilinmektedir. HBS, Uyku bozuklukları; obstrüktif apne sendromu, beyin tümörleri, epilepsi, inme,travma, multipl skleroz, dejeneratif ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilidir (4,5,6).

AMAÇ:

Uyku bozukluklarının başağrısı (BA) ataklarını tetiklediği bilinmektedir. Ancak uyku bozukluğu nedenlerinin başağrısı hastalarındaki demografik özellikleri, prevalansı, mekanizması ve tedavisi ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Biz bu çalışma ile uyku bozukluğuna neden olan HBS'de BA prevalansını ve baş ağrısı özelliklerini belirlemeyi ve bu durumun yaşam kalitesi üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

METOD:

Hastanemiz Nöroloji polikliniğinde HBS tanısı alan 18 yaş üstü 62 hasta ve 45 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. HBS değerlendirme ölçeği, HBS şiddet skalası, BA-şiddeti için VAS ağrı skalası uygulandı. Uyku apne kliniği(OSAS)/şüphesi olanlar çalışmaya alınmadı. Demografik veriler, baş ağrısı/HBS şiddeti özelliklerini içeren form ile hastalar değerlendirildi. Ayrıca tüm katılımcılara SF36 Yaşam kalitesi ölçeği uygulandı. Sonuçlar SPSS 18 ile değerlendirildi.

SONUÇLAR:

39'u kadın toplam 62 hasta ve 24'ü kadın 45 kontrol çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 31±10.21yıldı (min:18; max44 yıl). Demografik özellikler açısından kontrol grubu ve hasta grubu benzer özellikler taşımaktaydı. 62 hastanın 51'inde (%82.2) baş ağrısı

mevcuttu. Kontrol grubunda baş ağrısı sıklığı %26,6 olarak hesaplandı (12/45) (p=0.002). HBS hastalarındaki baş ağrısı en sık bifrontal bölgede ve öğleden sonra ortaya çıkmaktaykenı (%62,7: 32/51), diğer lokalizasyonlar ise sırasıyla tepede (n:14), tüm başa yayılan nadiren tek taraflı olarak(n:5) tespit edildi. Vizüel analog scale (VAS) ile değerlendirilen baş ağrısı şiddetine bakıldığında da kontrol grubuna göre HBS'li hastalarda daha yüksek puan aldıkları dikkati çekti (p=0.000).

Laboratuar bulguları açısından değerlendirildiğinde 62 hastanın 21'inde demir eksikliği anemisi saptandı. HBS ve anemisi olan bu hastalarda sadece HBS olan veya kontrol grubundaki baş ağrısı olan hastalara göre daha şiddetli BA- VAS skorları elde edildi.

Huzursuz bacaklar sendromu hastalarındaki BA özelliğinin, özellikle öğleden sonra her iki frontal bölgede zonklayıcı karakterde olduğu dikkati çekti (p≤0.005). HBS şiddeti ile BA şiddeti pozitif korele ve anlamlı idi (p≤0.005). Yaşam kalite skorları SF 36 yaşam stilleri ölçeği ile değerlendirildi. HBS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha düşük skor izlenmiş olup (p≤0.005), BA olanlarda bu skorlar en düşük bulundu (p≤0.005). Hem HBS'nin hem de neden olduğu baş ağrısının hastaların hayat kalitesini olumsuz yönde etkilediği ortaya koyuldu.

TARTIŞMA:

Huzursuz bacaklar sendromu uyku kalitesini bozan ve baş ağrısının ikincil etyolojisinde rol oynayan bir hastalıktır. Anemi ile birlikteliği olası baş ağrısının şiddetini arttırır. Çalışmamızda en dikkat çekici bulgu HBS hastalarındaki baş ağrısının zamanı ve lokalizasyonu idi. Uyku apne sendromunun neden olduğu baş ağrısı lokalizasyonundan farklı olarak HBS olan olguların baş ağrısı daha çok bifrontal lokalizasyonda ve öğleden sonra ortaya çıkmaktaydı.

Ek olarak, hastaların yaşam kalitelerini negatif yönde etkileyen HBS'nin, birlikte olduğu baş ağrısı nedeniyle yaşam kalite skorlarını negatif yönde etkilediği tespit edilmiştir. Literatüre bakıldığında migren ve gerilim tipi baş ağrılarının huzursuz bacaklar sendromu ile beraber görülebildiği ve depresif semptomlar ortaya çıkararak hayat kalitesini etkilediği bildirilmiştir (7)

Özetle, sekonder baş ağrısı etyolojileri arasında huzursuz bacaklar sendromu ve/veya anemi birlikteliğinin akla gelmesi, HBS-BA birlikteliği durumunda BA tedavisinde HBS'nin de tedavi edilmesi gerekliliği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR:

1. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J;Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations,and epidemiology. A report from the restless leg syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the national Institutes of Health. Sleep Med 2003;4:101-119.

2. Sudhansu Chokroverty. Restless Legs syndrome.Sleep Disorders. Neurology In Clinical Practice TheNeuroloical Disorders.Third Edition. Chapter 72;1799-1801.

3. Rothdach AJ, Trekwalder C, Haberstock J, et al. Prevalance and risk factors of restless legs syndrome in elderly population: the MEMO study. Neurology, 2000;54:1064-1068.

4. Carskadon MA. Evaluation of excessive daytime sleepiness. Neurophysiol Clin 1993;23:91-100.

5. Ozcan TA., Meral H., Ozcan H. The Prevalence and Awareness of Restless Legs Syndrome in Students at Ordu University. NPA Doi: 10.4274/npa.y6550.

6. Gulser N, Ozturk L., Top MŞ., Asil T.,Balci K., Celik Y. The Relationship Between Restless Legs Syndrome and Insomnia for the Staff in Shift. NPA DOI: 10.4274/npa.y6198

7. Çetinkaya Y.,Yilmaz NÇ., Türkoğlu R., Gencer M.,Tireli H. Gerilim Tipi Baş Ağrısı Olan Anemili Hastalar ile Huzursuz Bacak Sendromu Birlikteliğinin Araştırılması. Journal of Neurological Sciences [Turkish] 2009; 26:(3); 305-310.

Huzursuz Bacaklar Sendromunda Baş ağrısı Prevalansı ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi

R.Gökçen Gözübatık Çelik[*], Mecbure Nalbantoğlu[**]

[*]*Prof Dr Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Bölümü, İstanbul*

[**]*Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı,İstanbul*

GİRİŞ:

Huzursuz bacak sendromu (HBS), sensorimotor bir rahatsızlık olup, hareketsizlik sırasında ekstremitelerde ortaya çıkan dizestezi veya rahatsızlık duygusu şeklinde tarif edilir. HBS tanısı klinik olarak konulur, Uluslararası Huzursuz Bacaklar Calışma Grubu (UHBCG) tarafından standardize kriterler onerilmiştir (1). Sendromun esansiyel kriterleri; 1- Parestezi ve dizestezinin eşlik ettiği bacakları hareket ettirme isteği, 2- Motor huzursuzluk, 3- İstirahatte (yatma ya da oturma) semptomların kotuleşmesi ya da ortaya cıkması ve hareket ettirme ile kısmi gecici rahatlama, 4- Semptomların akşam - gece saatlerinde şiddetlenmesi şeklinde belirlenmiştir. Prevalansı %5 ile %15 arasında bildirilmiştir (2). Huzursuz bacaklar sendromu genel olarak ortra/ileri yaşta ve kadınlarda daha sık (yaklaşık 2 kat) izlenir. Erken yaşta başlayanlar genellikle hastalığın ailesel formula ilişkilidir (3).

Etyopatolojisinde bozulmuş bir dopaminerjik sistem sorumlu olup, bu nedenle akatizi ve noktürnal motor dalgalanmaların ortaya çıktığı bilinmektedir. HBS, Uyku bozuklukları; obstrüktif apne sendromu, beyin tümörleri, epilepsi, inme,travma, multipl skleroz, dejeneratif ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilidir (4,5,6).

AMAÇ:

Uyku bozukluklarının başağrısı (BA) ataklarını tetiklediği bilinmektedir. Ancak uyku bozukluğu nedenlerinin başağrısı hastalarındaki demografik özellikleri, prevalansı, mekanizması ve tedavisi ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Biz bu çalışma ile uyku bozukluğuna neden olan HBS'de BA prevalansını ve baş ağrısı özelliklerini belirlemeyi ve bu durumun yaşam kalitesi üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

METOD:

Hastanemiz Nöroloji polikliniğinde HBS tanısı alan 18 yaş üstü 62 hasta ve 45 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. HBS değerlendirme ölçeği, HBS şiddet skalası, BA-şiddeti için VAS ağrı skalası uygulandı. Uyku apne kliniği(OSAS)/şüphesi olanlar çalışmaya alınmadı. Demografik veriler, baş ağrısı/HBS şiddeti özelliklerini içeren form ile hastalar değerlendirildi. Ayrıca tüm katılımcılara SF36 Yaşam kalitesi ölçeği uygulandı. Sonuçlar SPSS 18 ile değerlendirildi.

SONUÇLAR:

39'u kadın toplam 62 hasta ve 24'ü kadın 45 kontrol çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 31±10.21yıldı (min:18; max44 yıl). Demografik özellikler açısından kontrol grubu ve hasta grubu benzer özellikler taşımaktaydı. 62 hastanın 51'inde (%82.2) baş ağrısı

mevcuttu. Kontrol grubunda baş ağrısı sıklığı %26,6 olarak hesaplandı (12/45) (p=0.002). HBS hastalarındaki baş ağrısı en sık bifrontal bölgede ve öğleden sonra ortaya çıkmaktaykenı (%62,7: 32/51), diğer lokalizasyonlar ise sırasıyla tepede (n:14), tüm başa yayılan nadiren tek taraflı olarak(n:5) tespit edildi. Vizüel analog scale (VAS) ile değerlendirilen baş ağrısı şiddetine bakıldığında da kontrol grubuna göre HBS'li hastalarda daha yüksek puan aldıkları dikkati çekti (p=0.000).

Laboratuar bulguları açısından değerlendirildiğinde 62 hastanın 21'inde demir eksikliği anemisi saptandı. HBS ve anemisi olan bu hastalarda sadece HBS olan veya kontrol grubundaki baş ağrısı olan hastalara göre daha şiddetli BA- VAS skorları elde edildi.

Huzursuz bacaklar sendromu hastalarındaki BA özelliğinin, özellikle öğleden sonra her iki frontal bölgede zonklayıcı karakterde olduğu dikkati çekti (p≤0.005). HBS şiddeti ile BA şiddeti pozitif korele ve anlamlı idi (p≤0.005). Yaşam kalite skorları SF 36 yaşam stilleri ölçeği ile değerlendirildi. HBS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha düşük skor izlenmiş olup (p≤0.005), BA olanlarda bu skorlar en düşük bulundu (p≤0.005). Hem HBS'nin hem de neden olduğu baş ağrısının hastaların hayat kalitesini olumsuz yönde etkilediği ortaya koyuldu.

TARTIŞMA:

Huzursuz bacaklar sendromu uyku kalitesini bozan ve baş ağrısının ikincil etyolojisinde rol oynayan bir hastalıktır. Anemi ile birlikteliği olası baş ağrısının şiddetini arttırır. Çalışmamızda en dikkat çekici bulgu HBS hastalarındaki baş ağrısının zamanı ve lokalizasyonu idi. Uyku apne sendromunun neden olduğu baş ağrısı lokalizasyonundan farklı olarak HBS olan olguların baş ağrısı daha çok bifrontal lokalizasyonda ve öğleden sonra ortaya çıkmaktaydı.

Ek olarak, hastaların yaşam kalitelerini negatif yönde etkileyen HBS'nin, birlikte olduğu baş ağrısı nedeniyle yaşam kalite skorlarını negatif yönde etkilediği tespit edilmiştir. Literatüre bakıldığında migren ve gerilim tipi baş ağrılarının huzursuz bacaklar sendromu ile beraber görülebildiği ve depresif semptomlar ortaya çıkararak hayat kalitesini etkilediği bildirilmiştir (7)

Özetle, sekonder baş ağrısı etyolojileri arasında huzursuz bacaklar sendromu ve/veya anemi birlikteliğinin akla gelmesi, HBS-BA birlikteliği durumunda BA tedavisinde HBS'nin de tedavi edilmesi gerekliliği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR:

1. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J;Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations,and epidemiology. A report from the restless leg syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the national Institutes of Health. Sleep Med 2003;4:101-119.

2. Sudhansu Chokroverty. Restless Legs syndrome.Sleep Disorders. Neurology In Clinical Practice TheNeuroloical Disorders.Third Edition. Chapter 72;1799-1801.

3. Rothdach AJ, Trekwalder C, Haberstock J, et al. Prevalance and risk factors of restless legs syndrome in elderly population: the MEMO study. Neurology, 2000;54:1064-1068.

4. Carskadon MA. Evaluation of excessive daytime sleepiness. Neurophysiol Clin 1993;23:91-100.

5. Ozcan TA., Meral H., Ozcan H. The Prevalence and Awareness of Restless Legs Syndrome in Students at Ordu University. NPA Doi: 10.4274/npa.y6550.

6. Gulser N, Ozturk L., Top MŞ., Asil T.,Balci K., Celik Y. The Relationship Between Restless Legs Syndrome and Insomnia for the Staff in Shift. NPA DOI: 10.4274/npa.y6198

7. Çetinkaya Y.,Yilmaz NÇ., Türkoğlu R., Gencer M.,Tireli H. Gerilim Tipi Baş Ağrısı Olan Anemili Hastalar ile Huzursuz Bacak Sendromu Birlikteliğinin Araştırılması. Journal of Neurological Sciences [Turkish] 2009; 26:(3); 305-310.

Primer adrenal yetmezlikte otoimmün poliglandüler sendrom sık değil mi?

Zafer PEKKOLAY[1]

Dr.Öğretim üyesi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Endokrinoloji/Diyarbakır/ Türkiye

Özet

Amaç: Primer adrenal yetmezlikli hastalarda otoimmün poliglandüler sendrom sıklığı literatürde tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu çalışmada üçüncü basamak bir endokrinoloji merkezinde takip edilen primer adrenal yetmezlik tanılı hastaların otoimmun poliglandüler sendrom sıklığı ve tipleri araştırılacaktır.

Metod: Üçüncü basamak endokrinoloji merkezinde primer adrenal yetmezlik nedeniyle takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Otoimmün poliglandüler sendrom komponentleri ve tipleri açısından hasta verileri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 23(Kadın/Erkek:15/8)(%65,2/%34,8) hasta dahil edildi. Ortalama yaş 35,55±11,79(20-65) saptandı. Primer adrenal yetmezlikle beraber otoimmün hastalık yüzdesi %44 izlendi. En sık gözlenen antikor pozitifliği Anti-TPO(8/23: %34,7) olarak bulundu. Otoimmün poliglandüler sendrom tip 2 yüzdesi %39,1 , otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 yüzdesi %4,3 olarak bulundu. 13 hastada(%56.5) herhangi bir antikor tespit edilmedi.

Sonuç: Bizim toplumumuzda primer adrenal yetmezlikli hastalarda otoimmün hastalık sıklığı daha azdır ve daha çok otoimmün poliglandüler sendrom tip 2 olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: adrenal yetmezlik, poliglandüler sendrom, otoimmun

Giriş:

Primer adrenal yetmezlik hayatı tehtid eden nadir bir adrenal korteks hastalığıdır. Glukokortikoid, mineralokortikoid ve adrenal androjen eksikliği ile karakterizedir. Ciddi halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, hiperpigmentasyon, ortostatizm ve tuz açlığı ana semptomlarıdır. Günümüzde en sık etyoloji otoimmün adrenal korteks yıkımıdır (1).

Primer adrenal yetmezliğin yıllık insidansı milyonda 4-6, prevelansı milyonda 90-140 kadardır (2).

Otoimmun poliglanduler sendrom (OPS) birden fazla endokrin glandında otoimmuniteye bağlı destrüksiyon sonucu yetmezlik gelişmesi olarak tanımlanır (3).

OPS tip 1'de mükokütanöz kandidiazis, hipoparatiroidi ve addison üçlüsünden en az ikisi mevcuttur. OPS tip 2'de ise addison, tip 1 diyabetes mellitus, otoimmün tiroidit üçlüsünden en az ikisi bulunmalıdır (4).

Primer adrenal yetmezlikli hastalarda OPS sıklığı literatürde tam olarak aydınlatılamamıştır.

Bu çalışmada üçüncü basamak endokrinoloji merkezinde takip edilen primer adrenal

yetmezlik tanılı hastaların otoimmun poliglandüler sendrom sıklığı ve tipleri araştırılacaktır.

Materyal-metod: 1 Ocak 2005-31 Mayıs 2019 tarihleri arasında üçüncü basamak erişkin endokrinoloji merkezine başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Primer adrenal yetmezlik tanısıyla takip edilen hastalar seçildi. Yaşları <18 ve >65 olan, otoimmün primer adrenal yetmezlik dışındaki adrenal yetmezlik hastaları çalışmaya alınmadı. Bu hastaların ilk başvuru sırasındaki fizik muayene özellikleri kayıt altına alındı. Addison, tip 1 diyabetes mellitus, hipotiroidi, hipoparatiroidi, mükokütanoz kandidiazis, çölyak, graves, alopesi, vitiligo gibi otoimmün hastalıklar açısından dosyaları incelendi. ACTH, kortizol, parathormon, TSH, serbest T3, serbest T4, anti-TPO, çölyak paneli, antiparietal antikor, en son takiplerindeki sodyum, potasyum değerleri, aldıkları tedaviler kaydedildi.

Verilerin istatistiki analizleri yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 23(Kadın/Erkek:15/8)(%65,2/%34,8) hasta dahil edildi. Ortalama yaş 35,55±11,79(20-65) saptandı. Ortalama ACTH düzeyi: 1260,86±434,86(55-2000)pg/ml, ortalama kortizol düzeyi 0,65(0,1-2,98) mcg/dl saptandı. DHEA- S düzeyi tüm hastalarda belirgin düşük saptandı. En sık gözlenen antikor pozitifliği Anti-TPO(8/23: %34,7) olarak belirlendi. 2 hastada Tip 1 diyabetes mellitus, 2 hastada graves hastalığı, 2 hastada çölyak hastalığı, 2 hastada antiparietal hücre antikoru pozitif saptandı. 1 hastada hipoparatiroidi, mükokütanöz kandidiazis, adrenal yetmezlik, çölyak ve antiparietal antikor pozitifliği izlendi. Otoimmün poliglandüler sendrom tip 2 yüzdesi %39,1 , otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 yüzdesi %4,3 olarak bulundu. 13 hastada(%56.5) herhangi bir antikor tespit edilmedi(Tablo 1).

Tablo 1: Primer adrenal yetmezlikli hastalar

n: 23 (K/E:15/8)	**OPS tip 1**	**OPS tip 2**	**Antikor negatif**
hasta dağılımı	1	9	13
yüzde	%4.3	%39.1	%56.5

Tartışma: Bu çalışmamızda primer adrenal yetmezlik tanılı hastaların en fazla yüzde 44'inde bir otoimmün hastalığın eşlik ettiğini ve bu birlikteki en sık hastalığın otoimmüntiroidit olduğunu belirledik. Bu bulgu otoimmün poliglandüler sendrom tip 2'nin bizim toplumumuzda sıklığının bir göstergesi olabilir.

Primer adrenal yetmezlikli hastalarda otoimmün hastalık birlikteliği %50-60 civarındadır (5). Bizim çalışmamızda otoimmün hastalık yüzdesi yaklaşık %44 olarak bulundu. Literatür ile olan farklılık toplumumuzun genetik yapısı ile ilgili olabilir.

Otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 Tip 2 ye göre daha nadir olarak görülmektedir (6). Çalışmamızda otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 sıklığı Tip 2'nin 1/7 si oranındaydı. Verilerimiz literatür tarafından destekleniyordu.

Primer adrenal yetmezlik daha çok kadınlarda ve otuzlu yaşlarda gözlenmektedir. Otuz yaşından önce ise erkek baskınlığı mevcuttur (7). Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak en sık kadınlarda görüldü. Hastalarımızın ortalama yaşını 36 olarak bulduk. Bu bulgu literatür ile aynı yaşları kapsıyordu.

Retrospektif dizayn edilmesi ve az sayıda hasta içermesi çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak bizim toplumumuzda primer adrenal yetmezlikli hastalarda otoimmün hastalık sıklığı daha azdır ve daha çok otoimmün poliglandüler sendrom tip 2 olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kaynaklar:

1-Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. Lancet. 2014 Jun 21;383(9935):2152-67.

2-Løvås K, Husebye ES. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. ClinEndocrinol (Oxf) 2002; 56: 787-91.

3-Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. Autoimmun Rev. 2014 Feb;13(2):85-9.

4-Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. N Engl J Med. 2018 Mar 22;378(12):1132-1141.

5-Myhre AG, Undlien DE, Løvås K, et al. Autoimmune adrenocortical failure in Norway autoantibodies and human leukocyte antigen class II associations related to clinical features. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:618.

6-Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kampe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrinesyndrome type I. J InternMed. 2009;265:514-29.

7-Bensing S, Hulting AL, Husebye ES, Kämpe O, Løvås K. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Epidemiology, quality of life and complications of primary adrenal insufficiency: a review. Eur J Endocrinol. 2016 Sep;175(3):R107-16.

Effect Of Obesity On Magnetic Resonance Imaging Findings Associated With Medial Meniscal Injuries

Volkan KIZILGÖZ

Assistant Professor of Radiology

Kafkas University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Kars, Turkey

Abstract

Purpose: The aim of this study was to determine the relationship between obesity and the findings associated with medial meniscal tears.

Materials and Methods: Magnetic resonance (MR) images of the knee of 77 patients who had undergone arthroscopy and confirmed to have medial meniscal tear arthroscopically were reevaluated with regard to the findings associated with medial meniscal injury. These patients were categorized according to their body mass indexes of ≥30 and < 30 kg/m^2, representing obese and nonobese patient groups, respectively. Chi-square tests were used to determine the relationship between obesity and the findings [chondral injuries of the patellofemoral joint (CI-PFJ) and the femorotibial joint (CI-FTJ), anterior cruciate ligament (ACL) injuries, posterior cruciate ligament (PCL) injuries, medial collateral ligament (MCL) injuries, lateral collateral ligament (LCL) injuries, bone marrow edema (BME), joint effusion (JE), muscle or tendon (MT) injuries] associated with medial meniscal tears.

Results: Knee JE was the most frequent associated finding. The frequency of CI-FTJ and MCL injuries and BME was significantly higher in obese patients than in nonobese individuals ($p < 0.001$, $p = 0.003$, $p < 0.001$ respectively) with meniscal tears. The odds ratios for CI-FTJ, MCL injuries, and BME were 7.383, 5.654, and 8.287, respectively.

Conclusion: Obesity has a significant effect on the occurrence of chondral injuries of the femorotibial joint, medial collateral ligament injuries, and bone marrow edema associated with medial meniscal tears.

Introduction

Meniscal tears result in time lost from work and disability. In addition, surgical treatment is known to increase the long-term risk for ostreoarthritis.[1-4] A better understanding of the underlying mechanisms of meniscal tears can aid in diagnosing injuries of the meniscus and the associated knee disorders.[5,6]

The menisci are fibrocartilaginous structures located between the tibia and the femur on both lateral and medial sides of the knee joint. During the knee joint movement, they distribute the axial force and reduce shock and friction.[7,8] Meniscal tears are known to be associated with athletic activities.[9,10] The literature indicates that weight and height have an influence on the injuries of the knee joint among athletes.[11] A body mass index (BMI) >25 kg/m^2 was reported to be an important risk factor for degenerative meniscal tears by some authors.[12]

The aim of this study was to determine the relationship between obesity and each of the associated knee injuries, including the injuries of the "patellofemoral and chondral surface,

anterior cruciate ligament (ACL), posterior cruciate ligament (PCL), medial collateral ligament (MCL), lateral collateral ligament (LCL), bone marrow edema (BME), joint effusion (JE), and tendon or muscle," in patients with medial meniscal injuries.

Materials and Methods

This cross-sectional study was approved by our institutional ethics committee, and the need for an informed consent was waived by the ethics committee due to the study design of this research. Magnetic resonance (MR) images of 113 consecutive patients who underwent arthroscopic surgery between January 2015 and November 2017 in our university hospital were reevaluated. Patients with knee deformities and a history of inflammatory arthritis or previous surgery were excluded from the study. To analyze the results of the adult population, patients younger than 18 years of age were also excluded. Patients who had a longer time interval of more than 7 days between the injury and the MR imaging were also excluded to confirm the clear images of BME in the early stage of the trauma and to exclude secondary injuries after admission to the hospital. Thus, knee MR images of 77 patients (44 males and 33 females) with medial meniscal injuries were reevaluated according to the associated pathologies of the knee joint with meniscal injuries.

The weight and height required for calculating BMI were obtained from the patient files, the arthroscopic results of the patients were acquired from patient records, and the MRI assessments were done using the knee MR images of the patients in the picture archiving and communication system (PACS).

Knee MR examinations were performed using a 1.5 T MRI device (Magnetom Essenza Siemens, Erlangen, Germany) equipped with an 8-channel knee coil. The routine MR imaging protocol included T1-weighted sagittal images with repetition time (TR): 515 ms, time of echo (TE): 14 ms, and slice thickness (ST): 3.5 mm; sagittal proton density weighted (PDW) slices with TR: 2670 ms, TE: 24 ms, and ST: 3.5 mm; coronal PDW images with TR: 2350 ms, TE:26 ms, and ST: 3.5 mm; and axial PDW images with TR: 2500 ms, TE: 25 ms, and ST: 3.5 mm. The mean time interval between the injury and the MR imaging was 1.4 days (range: 1-7 days).

Chondral injuries of both the patellofemoral joint (CI-PFJ) and the femorotibial joint (CI-FTJ) were classified according to the International Cartilage Repair Society classification system[13] as shown in Table 1. In the evaluation of injuries of the anterior cruciate ligament (ACL), the posterior cruciate ligament (PCL), the medial collateral ligament (MCL), and the lateral collateral ligament (LCL), grade 0 represented "normal," grade 1 represented "normal integrity of the ligament with any abnormal signal on MRI," grade 2 represented "partial disruption of the ligament with increased signal on PDW images, indicating partial rupture," and grade 3 represented "total rupture of the ligament". Bone marrow edema (BME) and joint effusion (JE) were classified as "positive" and "negative" based on the presence or absence of these findings. Muscle or tendon (MT) injuries were classified as follows: grade 0 (a patient with no muscle or tendon injury), grade 1 (a patient with normal integrity but with increased signal of any muscle or ligament MRI), grade 2 represented "partial disruption of the muscle or tendon with increased signal on PDW images, indicating partial rupture," and grade 3 represented "total rupture of the muscle or tendon". If there was more than one injured muscle or tendon, the highest grade was considered for classification of the patient with regard to MT injuries.

After the MR imaging interpretations, the patients were classified as "nonobese" and "obese" according to their BMI values using the classification system of the World Health Organization for obesity. Patients with BMI <30 kg/m^2 were considered as "nonobese," and those with BMI ≥30 kg/m2 were considered as "obese" according to this classification system.

Table 1: International Cartilage Repair Society classification system[13]	
Cartilage defect	MRI finding
Grade 0	Normal
Grade 1	Normal contour with abnormal increased signal
Grade 2	Superficial erosion or ulceration of <50%
Grade 3	Partial-thickness defect of >50% but <100%
Grade 4	Full-thickness cartilage loss

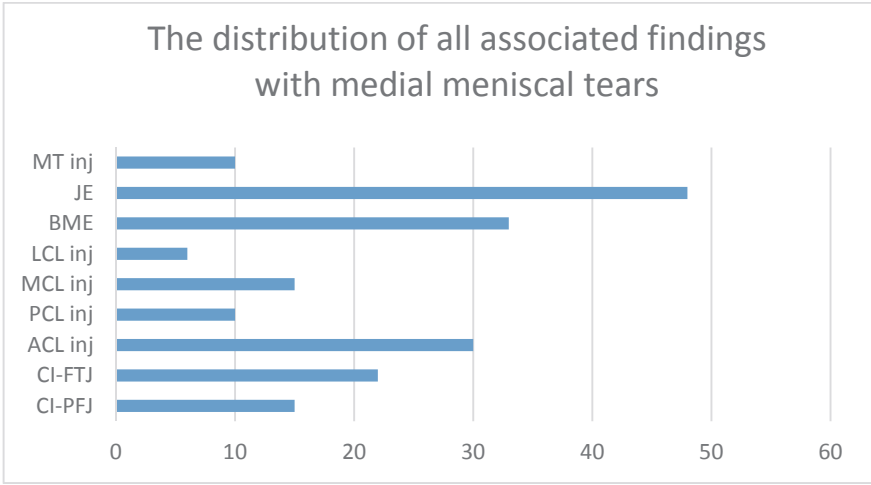
After data collection, all statistical calculations were performed using IBM SPSS statistics for Windows V.20 (IBM Corp). The relationship between BMI and each associated finding was calculated using chi-square tests. In addition, logistic regression analysis (backward logistic regression) was performed to determine the associated findings that exhibited a statistically significant difference between obese and nonobese individuals in the chi-square test to calculate the odds ratios. In all statistical analyses, p values <0.05 were considered to indicate a significant difference.

Results

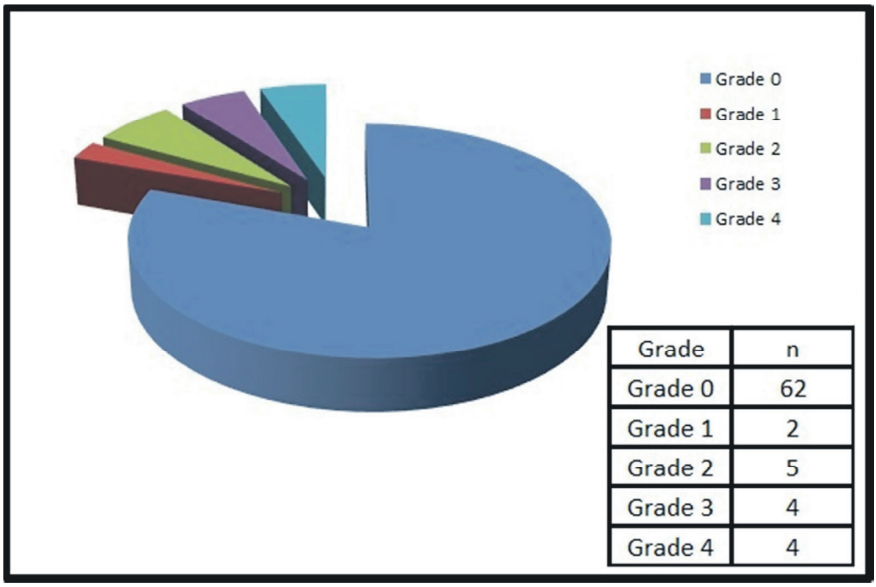
The median age of the patients with BMI <30 kg/m^2 was 40 years (range: 16-64 years), and that of patients with obesity was 49 years (range: 28-62 years).

JE was the most common associated finding among all other associated findings (Graphic 1). MRI examination indicated JE in the majority of these patients with medial meniscal injuries (n = 48). BME (33 of 77) and ACL injury (30 of 77) were the other frequent findings in these patients.

The distribution of chondral injuries of the patellofemoral joint and the femorotibial joint according to the International Cartilage Repair Society classification system is shown in Graphic 2 and Graphic 3, respectively.

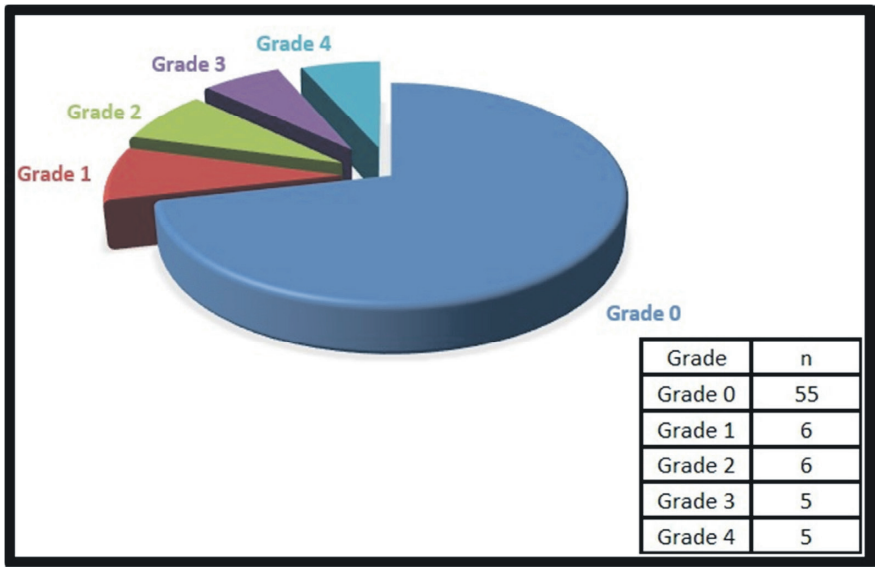


Graphic 1: The distribution of all findings associated with medial meniscal tears (MR imaging demonstrated more than one associated finding in some of the patients).



Grade	n
Grade 0	62
Grade 1	2
Grade 2	5
Grade 3	4
Grade 4	4

Graphic 2: The distribution of cartilage injuries of the patellofemoral joint in patients with medial meniscal injury.



Graphic 3: The distribution of cartilage injuries of the femorotibial joint in patients with medial meniscal injury.

Chi-square tests indicated that the frequency of chondral injuries of the femorotibial joint, MCL injuries, and BME was significantly higher in obese patients than in nonobese individuals (Table 2).

Table 2: Chi-square test results indicating the significance of differences between normal and obese individuals with regard to the findings associated with medial meniscal injury

Gender and associated finding	Gender differences, normal and injured groups	Nonobese n(%)	Obese n(%)	*Total n(%)	x^2	*p*
Gender	Female	20 (60,6)	13 (39,4)	33 (42,9)	3,314	0,069
	Male	35 (79,5)	9 (20,5)	44 (57,1)		
CI-PFJ	Normal	47 (75,8)	15 (24,2)	62 (80,5)	2,989	0,084
	Injury	8 (53,3)	7 (46,7)	143 (19,5)		
CI-FTJ	Normal	46 (83,6)	9 (16,4)	55 (71,4)	14,057	**0,001**
	Injury	9 (40,9)	13 (59,1)	22 (28,6)		
ACL inj	Normal	33 (70,2)	14 (29,8)	47 (61,0)	0,087	0,768
	Injury	22 (73,3)	8 (26,7)	30 (39,0)		
PCL inj	Normal	49 (73,1)	18 (26,9)	67 (87,0)		0,459
	Injury	6 (71,4)	4 (28,6)	10 (13,0)		
MCL inj	Normal	49 (79,0)	13 (21,0)	62 (80,5)	9,016	**0,003**
	Injury	6 (40,0)	9 (60,0)	15 (19,5)		
LCL inj	Normal	53 (74,6)	18 (25,4)	71 (92,2)		0,052
	Injury	2 (33,3)	4 (66,7)	6 (7,8)		
BME	Negative	39 (88,6)	5 (11,4)	44 (57,1)	14,896	**0,001**
	Positive	16 (48,5)	17 (51,5)	33 (42,9)		
JE	Negative	22 (75,9)	7 (24,1)	29 (37,7)	0,448	0,503
	Positive	33 (68,8)	15 (31,2)	48 (62,3)		
MT inj	Normal	47 (70,1)	20 (29,9)	67 (87,0)		0,715
	Injury	8 (80,0)	2 (20,0)	10 (13,0)		

*represents the percentage of the values in column, **CI-PFJ:** Chondral injury of the patellofemoral joint, **CI-FTJ:** Chondral injury of the femorotibial joint, **ACL inj:** Anterior cruciate ligament injury, **PCL inj:** Posterior cruciate ligament injury, **MCL injury:** Medial collateral ligament injury, **LCL inj:** Lateral collateral ligament injury, **BME:** Bone marrow edema, **JE:** Joint effusion, **MT inj:** Muscle or tendon injury

For patients with medial meniscal injury in this study, the logistic regression analysis demonstrated that obese individuals had 7.383 times more risk of developing an associated chondral injury of the femorotibial joint than nonobese patients. The odds ratios for MCL injuries and BME were 5.654 and 8.287, respectively, for obese individuals with medial meniscal tears compared with nonobese patients (Table 3).

Table 3: Logistic regression analysis of CI-FTJ, MCL, and BME differences between obese and nonobese patients with meniscal injury

	B	SE	Wald	Sig.	Odds Ratio	95% CI (Lower–Upper value)
	CI-FTJ					
Obese	1,999	0,566	12,455	0,001	7,383	2,432-22,408
Nonobese	1,00 (reference)					
	MCL injuries					
Obese	1,732	0,612	8,000	0,005	5,654	1,702-18,779
Nonobese	1,00 (reference)					
	BME					
Obese	2,115	0,589	12,889	0,001	8,287	2,612-26,291
Nonobese	1,00 (reference)					

CI-FJJ: Chondral injury of the femorotibial joint, **MCL:** Medial collateral ligament injuries, **BME:** Bone marrow edema, **B:** Coefficient, **SE:** Standard error, **Wald:** Wald statistic, **Sig:** Significance level, **CI:** Confidence interval

Discussion

This study revealed that obesity has an effect on some of the findings associated with medial meniscal injuries. The frequencies of chondral injuries of the femorotibial joint, medial collateral ligament injuries, and bone marrow edema, which were diagnosed in the same knee MR image of patients with medial meniscal tears, were significantly higher in obese patients than in nonobese individuals.

An earlier study by Ford et al reported that higher BMI values were significantly associated with the need for a meniscal surgery. In addition, the authors found that the age-adjusted odds ratios were higher in females with a BMI ≥25.0 kg/m^2 and in males with a BMI ≥27.5 kg/m^2.[14]

Roemer et al suggested that knees without osteoarthritis but with meniscal injury exhibited joint effusion to a significantly higher degree than knees without meniscal injury, and in addition, this association persisted for knees without cartilage damage.[15]

Sonin et al investigated the injury patterns associated with PCL injuries. They found that medial meniscal tears were slightly more common than lateral meniscal injuries (35% and 28%, respectively).[16]

Furthermore, Lee et al suggested that there was a high association with cartilage defects of the medial femoral condyle and medial meniscal root tears.[17] Another study by Haviv et al revealed that higher BMI values with isolated medial meniscal tears and unremarkable radiographies may predict more advanced chondral lesions during arthroscopy in middle-aged patients.[18]

In the present study, there were no specific age groups and only adult population aged >18 years was included. Joint effusion, bone marrow edema, and anterior cruciate ligament injuries were the most frequent findings associated with medial meniscal tears. The frequencies of chondral injuries of the femorotibial joint, medial collateral ligament injuries,

and bone marrow edema were significantly higher in obese patients than in nonobese patients with medial meniscal tears.

Obesity not only influences the occurrence of the findings associated with medial meniscal injuries, but it might also present a difficulty for performing surgical procedures. The majority of authors agree that a higher BMI can influence both the arthroscopic procedure and its outcomes. Some authors have accepted obesity as an important patient characteristic that must be taken into consideration for planning, performing, and assessing the results of knee arthroscopy.[19]

This study has some limitations. Because the purpose of this study was to determine the relationship between "the presence" of the associated MR findings and obesity in patients with medial meniscal tears, "the degree of the associated injury" was underestimated. To reveal the exact relationship between the severity of each associated injury and BMI values, further investigations with larger sample sizes are needed. Second, the MR images were interpreted by one radiologist and studies with multiple reviewers would have an opportunity to indicate the reliability of the results, which provides data to calculate intraclass coefficient values. Third, age was significantly different between "obese" and "nonobese" patients in this study. Hence, inclusion of age groups might provide more specific data about each of the associated findings in patients with medial meniscal tears. These factors should also be considered before generalizing the results of this study to the entire population.

In conclusion, the results of this study suggest that obesity plays an important role in chondral injuries of the femorotibial joint, medial collateral ligament injuries, and the presence of bone marrow edema associated with medial meniscal injuries. Being a modifiable risk factor for injuries associated with medial meniscal tears, obesity must be prevented as it might become one of the reasons for undesirable outcomes in the healing process of these patients.

References

1. Roos H, Laurén M, Adalberth T, Roos EM, Jonsson K, Lohmander LS. Knee osteoar¬thritis after meniscectomy: prevalence of radiographic changes after twenty-one years, compared with matched controls. Arthritis Rheum. 1998; 41: 687-693.

2. Englund M. The role of the meniscus in osteo¬arthritis genesis. Rheum Dis Clin North Am. 2008; 34: 573-579.

3. Baker P, Coggon D, Reading I, Barrett D, McLar¬en M, Cooper C. Sports injury, occupational physical activity, joint laxity, and meniscal dam¬age. J Rheumatol. 2002; 29: 557-563.

4. Englund M, Roos EM, Lohmander LS. Impact of type of meniscal tear on radiographic and symp¬tomatic knee osteoarthritis: a sixteen-year fol-lowup of meniscectomy with matched controls. Arthritis Rheum. 2003; 48: 2178-2187.

5. Knottnerus JA, Buntinx F. The Evidence Base of Clinical Diagnosis: Theory and Methods of Diagnostic Research. 2nd ed. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2009.

6. Hegedus EJ, Cook C, Hasselblad V, Goode A, McCrory DC. Physical examination tests for as¬sessing a torn meniscus in the knee: a system¬atic review with meta-analysis. J

Orthop Sports Phys Ther. 2007; 37: 541-550.

7. Chivers MD, Howitt SD. Anatomy and physical examination of the knee menisci: a narrative review of the orthopedic literature. J Can Chiropr Assoc. 2009; 53: 319-333.

8. Walker PS, Erkman MJ. The role of the menisci in force transmission across the knee. Clin Orthop Relat Res. 1975; 184-192.

9. Strickland JW. Philosophy of the treatment of athletes. Clin Sports Med. 1995; 14: 285-288.

10. Chen E, Maffulli N, Chan KM. Knee injuries produced by recreational sports follows a different pattern than casual injuries. Bull Hosp Jt Dis. 1998; 57: 74-79.

11. Grace TG, Sweetser ER, Nelson MA, et al. Isokinetic muscle imbalance and knee-joint injuries. J Bone Joint Surg. 1984; 66: 734-740

12. Snoeker BAM, Bakker EWP, Kegel CAT, Lucas C. Risk factors for meniscal tears: a systematic review including meta-analysis. J Orthop Sports Phys Ther. 2013; 43: 352-367

13. Brittberg M, Winalski CS. Evaluation of cartilage injuries and repair. J Bone Joint Surg Am. 2003; 85: 58-69

14. Ford GM, Hegmann KT, White GL Jr, Holmes EB. Associations of body mass index with meniscal tears. Am J Prev Med. 2005; 28: 364-368

15. Roemer FW, Guermazi A, Hunter DJ, Niu J, Zhand Y, Englund M, Javaid MK, Lynch JA, Mohr A, Torner J, Lewis CE, Nevitt MC, Felson DT. The association of meniscal damage with joint effusion in persons without radiographic osteoarthritis: the Framingham and MOST osteoarthritis studies. Osteoarthritis Cartilage 2009; 17, 748-753.

16. Sonin AH, Fitzgerald SW, Hoff FL, Friedman H, Bresler ME. MR imaging of the posterior cruciate ligament: normal, abnormal, and associated injury patterns. Radiographics. 1995; 15: 551-561

17. Lee YG, Shim J-C, Choi YS, Kim JG, Lee GJ, Kim HK. Magnetic resonance imaging findings of surgically proven medial meniscus root tear: tear configuration and associated knee abnormalities. Comput Assist Tomogr. 2008; 32: 452-457

18. Haviv B, Bronak S, Thein R. Correlation between body mass index and chondral lesions in isolated medial meniscus tears. Indian J Orthop. 2015; 49: 176-180

19. Tilinca M, Pop TS, Bătagă T, Zazgyva A, Niculescu M. Obesity and knee arthroscopy - a review. Journal of Interdisciplinary Medicine. 2016; 1: 13-18

Epilepsi Tedavisinde Kullanılan Valproatın Hematolojik Yan Etkileri

Pınar Yılmazbaş[1], Nesrin Şenbil[2]

[1] *MD. PhD. SBÜ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği*

[2] *Prof Dr Yüksek İhtisas Üniversitesi Koru Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği*

ÖZET

Valproat yaygın olarak kullanılan, tedavi dozlarında hematolojik ve hematolojik olmayan yan etkilere sahip antiepileptik bir ilaçtır. Bu çalışmada; tedavi dozunda kullanılan valproatın bilinen hematolojik yan etkilerinin (trombositopeni, lökopeni, anemi, makrositoz) ilaç kullanım süresi, dozu ve serum seviyesi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çocuk Nöroloji Polikliniği tarafından epilepsi tanısı takip edilen ve en az 3 aydır valproat kullanmakta olan hastalar çalışma evrenini oluşturmuştur. Hastaların tedavi alma süreleri, kullandıkları valproat dozları, hemogram ve serum valproat düzeyleri dosyalarından kaydedilmiştir. Valproat dışında ilaç kullanan, başka bir sistemik ve/veya hematolojik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya kriterlerini karşılayan 112 hastadan 80'inin serum valproat düzeyi ve hemogram sonuçlarına ulaşılabildi. Hastaların 30'u(%37.5) kız idi. Yaş ortalamaları 8.2 ± 4.8 yıl(1-16 yıl), tedavi süreleri ortalaması 19.93±16.4 ay (3ay-10yıl) idi. Valproat kullanım dozu 20-60 mg/kg/gün arasında değişmekte idi. Hastaların 34(%42)'ünde en az bir hematolojik yan etki geliştiği saptandı. Bu yan etkiler makrositoz (%18,7), trombositopeni (%17,5), lökopeni (%12,5) ve anemi (%7,5) idi. Trombositopeni ile valproat kullanım süresi arasında ilişki yok iken, ilaç kullanım dozu ve serum seviyesi ile anlamlı ilişki saptandı. Makrositoz ile sadece serum valproat seviyesi arasında ilişki saptandı. Lökopeni ve anemi ile valproat kullanım süresi, dozu ve serum seviyesi arasında ilişki saptanmadı.

Epilepsi tedavisinde kullanılan valproatın hematolojik yan etkilerinin nadir olmadığı, bu yan etkilerin önceden tahmin edilemeyeceği görülmektedir. Bu nedenle hastaların takibinde tam kan sayımı değerlendirilmesinin yeterli olacağı ve yan etkiler açısından ailelerin bilgilendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Valproat, Epilepsi, Trombositopeni, Anemi

ABSTRACT

Valproate is a commonly used antiepileptic drug with hematologic and nonhematologic side effects at therapeutic doses. The aim of this study was to investigate the relationship between the known hematological side effects of valproate and duration, dose and serum levels of this drug.

The study population consisted of patients with epilepsy followed by Pediatric Neurology Polyclinic who had been using valproate for at least 3 months. Duration of treatment, valproate doses, hemogram and serum valproate levels of patients were recorded from their files. Patients with other systemic and /or hematological diseases and who were taking drugs

other than valproate were not included in the study. Serum valproate levels and hemogram results were obtained in 80 of 112 patients who met the criteria. Thirty of them (37,5%) were female. The mean age was 8.2 ± 4.8 years (1-16 years) and the mean duration of treatment was 19.93 ± 16.4 months (3 months-10 years). Valproate use dose ranged from 20 to 60 mg/kg day. At least one hematologic side effect was detected in 34 (42%) patients. These side effects were macrocytosis (18.7%), thrombocytopenia (17.5%), leukopenia (12.5%) and anemia (7.5%). There was no correlation between thrombocytopenia and valproate using time, but a significant correlation was found between dose and serum levels. There was a relationship between macrocytosis and serum valproate level only. No correlation was found between leukopenia and anemia and valproate usage time, dose and serum levels. It is seen that the hematological side effects of valproate used in the treatment of epilepsy are not uncommon, and these side effects are unpredictable. Therefore, it was concluded that complete blood counts should be sufficient in the follow-up of the patients and families should be informed about the side effects.

Keywords: Vaproate, Epilepsia, Trombositopenia, Anemia

GİRİŞ

Valproat; pek çok nöbet tipinde etkili olan ve sık kullanılan bir antiepileptik ilaçtır. Valproatın tedavi dozlarında hematolojik ve hematolojik olmayan yan etkileri gözlenmektedir. Hematolojik yan etkiler; trombositopeni, lökopeni, anemi, kemik iliği supresyonu, makrositoz, kanama zamanında uzama, trombosit fonksiyon bozukluğu, myelodisplastik sendrom ve hemoglobin F seviyelerinde yüksekliktir (1,2,3) Trombositopeni en sık görülen hematolojik yan etkisi olup genellikle doz bağımlı ve geçicidir. Yüksek valproat plazma seviyeleri ile trombositopeni arasında korelasyon görülmektedir. Trombositopeni doz azaltılması ile birkaç gün içerisinde düzlemeye başlar. Faklı çalışmalarda valproata bağlı olarak trombositopeni gelişme insidansı %5-40 arasında bildirilmiştir (4,5,6).

Makrositoz valproat tedavisi alanlarda görülebilen, doz bağımlı olmadığı düşünülen bir yan etkidir. Makrositozun düzelmesi ilacın kesilmesinde aylar sonrasını bulabilir (7,8). Ayrıca valproat tek bir seri hücreyi veya tüm seri hücrelerini etkileyen kemik iliği depresyonu ve myelodisplaziye neden olabilmektedir. Valproatın kemik iliği üzerine baskılayıcı etkisi ilacın bırakılması ile geriler ancak düzelme döneminde destek tedavisi gerekebilir (9,10). Valproat tedavisi sırasında geçici lökopeni görülebilmektedir ve çalışmalarda %15-26 oranında geliştiği gösterilmiştir (11,12).

Bu çalışmada; epilepsi tedavisinde kullanılan valproatın dozu, serum seviyesi ve kullanım süresi ile hematolojik yan etkiler arasındaki ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Dr Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniği tarafından epilepsi tanısı takip edilen ve en az 3 aydır valproat kullanmakta olan hastalar çalışma evrenini oluşturdu. Hastaların valproat kullanım dozları, valproat kullanma süreleri, hemoglobin düzeyi (Hb), beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve serum valproat düzeyleri dosyalarından kaydedildi. Valproat dışında ilaç kullanan, başka bir sistemik ve/veya hematolojik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tam kan sayımı Pentra 80 caunter cihazında çalışıldı. Trombosit sayısı için alt sınır

150000/mm3 olarak alındı, normal Hb değerleri 10.5-15 g/dl, beyaz küre sayısı:5100-15000 hüc/ul, MCV: 76-90.1 mikro mm3 arası değerler normal olarak kabul edildi.

Hastaların valproat kullanma süresi, kullandıkları valproat dozu ve serum valproat seviyeleri ile trombositopeni, anemi, lökopeni ve makrositoz arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 12 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Valproat kullanım süresi, dozu ve serum seviyesi ile anemi, lökopeni, trombositopeni ve makrositoz arasındaki ilişkiyi araştırmak için Mann-Whitney U testi uygulandı. P<0.05 saptanan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Yaş ve cinsiyet için nonparametrik testler kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya kriterlerini karşılayan 112 hastadan tedavi olarak sadece valproat kullanan ve serum valproat düzeyi ve hemogram sonuçlarına ulaşılabilen 80 hasta dahil edildi. Hastaların 30'u(%37.5) kız idi. Yaş ortalamaları 8.2 ± 4.8 yıl(1-16 yıl), tedavi süreleri ortalaması 19.93±16.4 ay (3ay-10yıl) idi. Valproat kullanım dozu 20-60 mg/kg/gün arasında değişmekte idi.

Hastaların 34(%42)'ünde en az bir hematolojik yan etki geliştiği saptandı. Bu yan etkiler makrositoz (%18,7), trombositopeni (%17,5), lökopeni (%12,5) ve anemi (%7,5) idi.

Hastaların 14'ünde(%17,5) trombositopeni saptandı. Trombositopeni ile valproat kullanım süresi arasında ilişki yok iken kullanım dozu ve serum seviyesi ile anlamlı ilişki saptandı (Tablo 1).

Tablo 1: Trombosit sayısı ile valproat kullanım dozu, süresi, serum seviyesi arasındaki ilişki

	Hasta Sayısı	Ortalama valproat kullanım süresi(ay)	Valroat dozu (mg/kg/gün)	Valproat serum seviyesi (mikro gr/ml)
Trombosit sayısı <150000/mm3	14	20.6	29.6	99.3
Trombosit sayısı >150000/mm3	66	19.8	22.5	65.9
p		0.176	<0.001	<0.001

Hastaların 15'inde (%18.7) makrositoz saptandı ve makrositoz ile sadece serum valproat seviyesi arasında ilişki saptandı.

Tablo 2: Makrositoz ile valproat kullanım dozu, süresi, serum seviyesi arasındaki ilişki

	Hasta Sayısı	Ortalama valproat kullanım süresi(ay)	Valroat dozu (mg/kg/gün)	Valproat serum seviyesi (mikrogr/ml)
MCV<90 mikro mm3	65	19.7	23.8	67
MCV>90 mikro mm3	15	21	23.7	92.4
p		0.532	0.587	<0.001

Hastaların 10'unda lökopeni (%12) ve 6 hastada anemi (%7.5) saptandı. Lökopeni ve anemi ile valproat kullanım süresi, dozu ve serum seviyesi arasında ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada tekli antiepileptik ilaç olarak valproat kullanan 80 hastanın %42'sinde en az bir hematolojik yan etki geliştiği, valproata bağlı hematolojik yan etkilerin nadir olmadığı saptanmıştır. Diğer taraftan bu gelişen yan etkilerin büyük oranda klinik olarak ciddi sorunlara yol açmadığı görülmüştür. Diğer çalışmalar ile uyumlu olarak en sık görülen hematolojik yan etki makrositoz olmuştur (12,13). Çalışmamızda makrositoz ile serum valproat seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ancak makrositoz nedeni ile doz azaltılmasına gerek görülmemiştir.

İkinci sıklıkta görülen yan etki olan trombositopeni %17.5 oranında saptanmış en düşük trombosit sayısı 33000/mm3 olarak ölçülmüştür. Trombositopeni gelişen hastaların hiçbirinde kanama diyatezi gelişmemiş ve trombosit süspansiyonu verilmesine gerek duyulmamıştır. Hastaların 2'sinde valproat dozu çok yüksek saptanmıştır (194 ve 187 mikrogr/ml) ve bu hastaların tedavilerine valproat dışında bir ilaç ile devam edilmiştir. Diğer 12 hastanın tedavi dozlarında %20'lik azaltma yapılmış, 7'sinin 1 hafta sonraki, 5'inin de 2 hafta sonraki kontrollerinde trombosit sayılarının normale döndüğü görülmüştür. Azaltılmış valproat dozlarında hastalarda nöbet tekrarı da olmadığından tedavilerine azaltılmış dozlar ile devam edilmiştir. Trombositopeni ile valproat kullanım süresi arasında bir ilişki olmadığı için hastalarda tedavi esnasında herhangi bir zamanda gelişebileceği ve bunun öngörülemeyeceği görülmektedir. Diğer çalışmalar ile uyumlu olarak valproat kullanım dozu ve serum seviyesi ile trombositopeni arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (6, 8, 14).

Lökopeni saptanan hastalarda bu yan etki kullanım süresi, dozu ve serum seviyesinden bağımsız olduğu görülmüştür. Daha önceki çalışmalarda lökopeninin geçici olduğu gösterilmiştir (15,16).

Bizim hastalarımızda da lökopeni hayatı tehdit edecek düzeyde bulunmamış, hastaların ilaç dozu değiştirilmemiştir. Hastalar beyaz küre sayıları yükselene kadar takip edilmiş ve lökopeninin geçici olduğu görülmüştür.

Valproata bağlı gelişen anemi valproatın DNA metabolizmasına toksik etkisi ile gelişmektedir ve daha önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi öngörülememektedir (11, 17, 18). Çalışmamızda anemi ile valproat kullanım süresi, dozu ve serum seviyesi ile ilişki saptanmamıştır. Ancak derin anemi gelişen bir hasta destek tedavisi için yatırılarak takip edilmiş ve tedavisi diğer bir antiepileptik ilaç ile değiştirilmiştir.

Valproat kullanımı sırasında hematolojik yan etkiler geliştiğinde izlenecek yol hakkında fikir birliği yoktur. Genel yaklaşım trombositopeni geliştiğinde tedavi dozlarında küçük azaltmalar (%10-25) yapılması, yan etkiler ortadan kalktıktan sonra nöbet kontrolü varsa aynı dozda devam edilmesi, nöbet kontrolü yoksa tekrar aynı doza çıkılması şeklindedir (12). Ciddi anemi gelişen hastalarda hastanın yakından takibi, kemik iliği baskılanması varsa valproatın kesilerek başka bir antiepileptik ile tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (19). Bizim hastalarımızda da trombositopeni geliştiğinde doz azaltılması yeterli olmuştur. Derin kemik iliği baskılanması gelişen bir hastada ise tedaviye diğer bir antiepileptik ile devam edilmiştir.

Valproat kullanımı esnasında hastalara ne kadar sıklıkta tetkik yapılması gerektiği ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Üç ay ara ile hemogram ve karaciğer fonksiyonlarına

bakılmasını önerenler olduğu gibi daha uzun aralıklarda bakılmasının önerenler yayınlar da bulunmaktadır (8, 19, 20). Valproat tedavisi esnasında hematolojik yan etkilerin önceden tahmin edilemediği için 6 ay ara ile hastanın takibi ve hemogram kontrolü yapılmasının yeterli olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle mental motor retarde hastalar olabileceği de düşünülerek ailelerin valproatın yan etkileri konusunda bilgilendirilmesi ve bu yan etkiler geliştiğinde doktoru ile temasa geçmesinin hayatı tehdit edebilecek komplikasyonların gelişimini önleyebileceği düşünülmektedir.

SONUÇ

Epilepsi tedavisinde kullanılan valproatın hematolojik yan etkilerinin nadir olmadığı, bu yan etkilerin önceden tahmin edilemeyeceği görülmektedir. Bu nedenle hastaların takibinde tam kan sayımı değerlendirilmesinin yeterli olacağı ve yan etkiler açısından ailelerin mutlaka bilgilendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1) Aicardi J. Epilepsi and other seizure disorders in disease of the nervous system in childhood. Aicardi J(ed), 2nd edition. London, Mac Keith Press, 1998;575-623

2) Shorvon S, Antiepileptic Drugs In: Handbook of epilepsi treatment. Shorvon S (ed), Oxford, Blackwell Science, 2000: 146-151.

3) Amitai M et all. Effects of long-term valproic acid treatment on hematological and biochemical parameters in adolescents psychiatric inpatients: a retrospective naturalistic study. Int Clin Psychopharmacol. 2015 Sep;30(5):241-8

4) Massimilliano B, Marta S,Andrea B, Carlo A. The Risk of Thrombocytopenia During Valproic Acid Therapy: A Critical Summary of Available Clinical Data. Drugs in R&D, March 2018, Volume 18, Issue 1, pp1-5.

5) Yoko Ohtsuka, Rumi Amano et all. Treatment of Intractable Childhood Epilepsy with Hidh Dose Valproate. Epilepsia, 1992; 33(1); 158-164

6) Delgado M.R. Rielo A.R., Wills J, Browne R, Roach S. Trombositopenia Secondary to High Valproate Levels in Children with Epilepsy. J Child Neurol, 1994;9;311-314

7) Davis R.B., Sunder T.R., Barakat H.A., May.R., Valproate Alters the Membrane Phospholipids of Erythrocytes. Epilepsia. 1991; 32 (Suppl 3); 11-2.

8) Ronald B., May and Theodore R. Sunder. Hematologic Manifestations of Long Term Valproate Therapy. Epilepsia, 1993; 34(6):1098-1101.

9) Acharya S, Bussel JB. Hematologic Toxicity of Sodium Valproate. J Pediatr Hematol Oncol. 2000;22(1); 62-65.

10) Ganick D.J., Sunder T., Finley J.L.; Severity Hematologic Toxicity of Valproic Acid. A Report of Fair Patients., Am. J. Pediatr Hematol Oncol, 1990; 12; 80-85.

11) Barr D, Copeland SA, Stockwell ML. Valproic Acid and Immun Trombocytopenia. Archives of Disease Childhood 1982; 57: 681-684.

12) May R, Sunder TR. Hematologic Manifestations of Long-Term Valproate Therapy. Epilepsia, 1993;34(6);178-184.

13) Özkara C., Dreifuss F.E., Apperson H.C., Changes in Red Blood Cells With Valproate Therapy. ACTA Neurol Scord, 1993; 88-210-212.

14) Joern A. Zeller, Stefan Schlesinger, Uwe Runge and C. Kessler. Influence of Valproate Monothreapyon Platelet Activation and Hematologic Values. Epilepsia, 40(2):186-189, 1999.

15) Suchitra Acharya, James Bussel. Hematologic Toxicity of Sodium Valproate. Journal of Pediatric Hematology-Oncology 22(1):62-65. Jan/Feb 2000.

16) Symon DNR, Russel G. Sodium Valprote and Neutopenia. Arc Dis Child 1983; 58:235

17) Mac DougallLC. Pure red cell aplasia associated with sodium valproate therapy. JAMA 1982;247:53-54.

18) Dorothy J, Ganick MD. Severe Hematologic Toxicity of Valproic Acid. The Am Journal Of Pediatric Hematology/Oncology 12(1):80-85,1990.

19) Kishi T, Fujita N, Kana Guchi H, Islimac M, Watanabe K, Tanaka Y, Bone Marrow Supression Induced by High Dose Valproic Acid. Arc Dis Child 1994; 71;153-155.

20) Krystal S, Bottom, Denise M Adams. Trilinage Hematopoetic Toxicity Associated with Valproic Acid Therapy. Journal of Pediatric Hemaology/Oncology 19(1):73-76. 1997.

Subskapularis tendon hasarlarında korakohumeral mesafe ile korakoid morfolojisinin önemi, MRG ile değerlendirme

MD. TUBA SELÇUK CAN

1- Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji-2-İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yüksek Okulu

drtubas@gmail.com

GİRİŞ VE AMAÇ

Rotator manşet patolojilerinin travmatik ve nontravmatik birçok sebebi olup bunların bir bölümü intrensek bir bölümü ise ekstrensek mekanizmalar sonucu oluşur. Subakromiyal ve subkorakoid sıkışmalar ekstrensek sebeplerin başında gelir (1). Daha çok supraspinatus (SpS) ve infraspinatus (İS) tendon patolojilerine eşlik eden subakromiyal sıkışma ile ilgili literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Buna karşılık anterior rotator manşet patolojileri ve bunlara ilişkin morfolojik değişkenlere yönelik çalışmalar nadirdir. Subskapularis (SS) tendonuna olan ilginin artmasıyla birlikte rotator manşet patolojilerinde SS tendon hasarının da oranı son yıllarda artmış ve günümüzde rotator manşet patolojilerinin yaklaşık %31-37'sini SS tendon patolojileri oluşturur olmuştur (2-4). Bu çalışmada SS tendon ve kasının korakoid çıkıntı ile olan yakın anatomik ilişkisi nedeniyle korakoid morfolojisinin ve korakohumeral mesafenin (KHM) SS hasarlarındaki önemini saptamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2019- Mayıs 2019 tarihleri arasında kliniğimize rotator manşet patolojisi ön tanısı ile Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) için refere edilen 214 hastanın MR görüntüleri retrospektif olarak tarandı. SS tendon patolojisi bulunan 72 hasta ve SS tendon hasarı bulunmayan aynı sayıda hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm MR tetkikleri 1.5 Tesla cihaz (Achieva, Philips Medical Systems, Best, and The Netherlands) ile kliniğimizde önceden belirlenmiş olan standard omuz MRG protokolünde yüzeyel omuz koili kullanılarak yapıldı (Tablo 1).

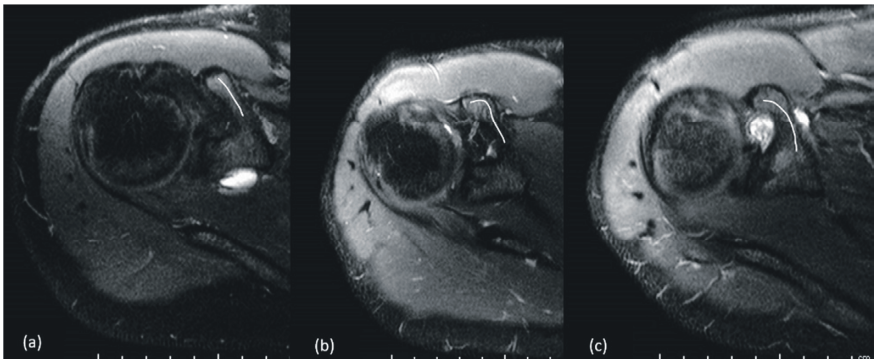
Tablo 1: Omuz MRG protokolü

Sekans	Düzlem	TR (ms)	TE (ms)
T1A	Koronal oblik	500-700	12-24
YB-T2A	Koronal oblik	2600-3000	50-80
YB-PD	Koronal oblik	2600-3000	20-30
T2-SPAIR	Sagittal	2600-3000	20-30
YB-PD	Aksiyel	2600-3000	20-30

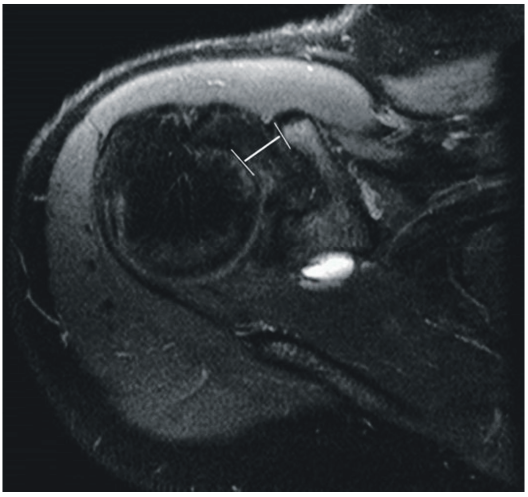
(T1A: T1-ağırlıklı, YB-T2A: yağ baskılı T2-ağırlıklı, YB-PD: yağ baskılı proton dansite, ms: milisaniye)

Görüntüleme parametreleri; görüntü alanı, 18-20 cm; matriks, 256x182 piksel; kesit kalınlığı, 4 mm; kesit aralığı, 0.3mm şeklinde idi. Tüm hastalar supin pozisyonda, kola hafif eksternal rotasyon yaptırılarak incelendi.

MR görüntüleri radyolojik değerlendirme sistemi PACS (Infinitt Healthcare, South Korea) üzerinde alanında 5 yılı aşkın deneyimi olan uzman radyolog tarafından değerlendirildi. Korakoid morfolojisi ve KHM aksiyel YB-PD kesitler üzerinde değerlendirildi. Korakoid morfolojisi üç farklı kategoride değerlendirildi; tip 1: düz, tip 2: distal uçta osteofit içeren, tip 3: kanca şeklinde (5) (Şekil 1). KHM aksiyel planda korakoid çıkıntının posterior korteksi ile humerus başı korteksi arasındaki en dar mesafe olarak (1) ölçüldü (Şekil 2).



Şekil 1: Korakoid morfolojileri. (a): Tip1 (b): Tip 2, (c): Tip 3:



Şekil 2: Korakohumeral mesafe ölçümü

BULGULAR

Çalışmadaki hasta grubunun yaş ortalaması 42.3±6.7 kontrol grubunun yaş ortalaması ise 45.3±5.2 idi. SS patolojisi oranı %33.6 (n=72) idi. SS patolojisi bulunan hastaların 51'ünde (%70.9) tendinozis bulunurken 21 hastada (%29.1) parsiyel yırtık mevcuttu. SS tendinozisi bulunan 28 hasta Tip 1, 19 hastada Tip 2 ve 4 hastada Tip 3 korokoid morfolojisine sahipti. SS tendon yırtığı bulunan hastaların ise 4'ünde Tip 1, 13'inde Tip 2 ve 4'ünde Tip 3 korakoid morfolojisi bulunmaktaydı. Kontrol grubunda ise 38 hastada Tip 1 ve 23 hastada Tip 2 morfoloji saptanırken Tip 3 morfoloji saptanmamıştır. KHM değerlendirmesinde ise tendinozisli hastalarda ortalama değer 7.3±2.2mm (5.2mm-12.4mm) iken yırtığı bulunan

hastalarda 6.5±1.3mm (4.6 mm- 11.4 mm) idi. SS hasarı bulunmayan kontrol grubunda ise KHM ortalama değeri 10.7±2.2mm (6.1mm-13.4 mm) idi. Tendinozis ve parsiyel yırtık bulunan hastalar arasında KHM açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0.234). Diğer taraftan kontrol grubu ile tendinozisli hastalar ve kontrol grubu ile parsiyel yırtığı bulunan hastalarda KHM'leri değerlendirildiğinde ise bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla p=0.0012 ve p=0.0004).

TARTIŞMA

SS tendon patolojilerinin giderek artan oranlarda tanınmasıyla birlikte buna etki edebilecek anatomik risk faktörlerinin değerlendirilmesine de ilgi artmaktadır. Leite ve ark. (1016) rotator manşet patolojisi bulunan 301 hastada yaptıkları çalışmada KHM'nin SS tendon patolojileri için önemli bir kriter olduğunu ortaya koymuşlardır. Çalışmalarında SS tendon patolojisi olan kişilerde KHM 6.7 mm iken yırtık saptanan kişilerde bu değer 5.7 mm olarak saptanmıştır. Çalışmamızda bu değerler tendinozisli olgularda dahi daha küçük saptanmış olup bu farklılık çalışmamızdaki kısıtlı katılımcıya bağlı olabilir. Richards ve ark. (6) 35 hasta ile yaptıkları çalışmada yırtık olan hastalarda KHM için 5.0 mm eşik değer saptamışlar ve KHM'de daralma ile SS tendon patolojileri arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Diğer taraftan Giaroli ve ark. (7) ise 19 hasta ile yaptıkları çalışmada KHM'nin subkorakoid sıkışma açısından zayıf bir öngörü kriteri olduğunu öne sürmüşlerdir. Korakoid morfolojisi açısından yapılan değerlendirmede ise çalışmamızda tip 2 korakoid morfoloji ile SS yırtığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır benzer şekilde tip 1 morfoloji ise SS patolojisi bulunmayan kişilerde anlamlı oranda fazla saptanmıştır. Asal ve ark.'nın (8) yaptıkları çalışmada Tip 3 morfoloji SS tendon patolojileri ile anlamlı oranda ilişkili saptanmıştır.

Çalışmamızın en önemli sonucu KHM ile SS tendon patolojisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Ayrıca korakoid morfolojisi ile SS tendon patolojileri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olup SS tendinozisi ve yırtığı bulunan hastalarda Tip 1 morfoloji anlamlı oranda düşük saptanırlen diğer morfolojiler ise SS patolojileriyle daha ilişkili olarak görülmüştür. Çalışmamızın en önemli limitasyonları ise sınırlı hasta sayısı ile yapılmış olması hastaların MR görüntülerine göre kategorize edilmiş olup cerrahi olarak kanıtlarının bulunmaması ve muayene bulguları ile körele edilmemiş olmasıdır.

Sonuç olarak mevcut bulgularımıza dayanarak korakoid morfolojisinin ve korakohumeral mesafenin subskapularis tendon patolojileri ile ilişkili olduğunu söyleyebiliriz. Ancak özellikle KHM'nin kritik eşik değerinin belirlenmesi için klinik ve cerrahi destekli daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1- Leite MJ, Sá MC, Lopes MJ, Matos RM, Sousa AN, Torres JM. Coracohumeral distance and coracoid overlap as predictors of subscapularis and long head of the biceps injuries. J Shoulder Elbow Surg. 2019 Apr 20. pii: S1058-2746(19)30060-6

2- Watson AC, Jamieson RP, Mattin AC, Page RS: Magnetic resonance imaging based coracoid morphology and its associations with subscapularis tears: A new index. Shoulder and Elbow, 2017; 1758573217744170

3- Garavaglia G, Ufenast H, Taverna E: The frequency of subscapularis tears in arthroscopic rotator cuff repairs: A retrospective study comparing magnetic resonance

imaging and arthroscopic findings. Int J Shoulder Surg, 2011; 5(4): 90-94

4- Narasimhan R, Shamse K, Nash C et al: Prevalence of subscapularis tears and accuracy of shoulder ultrasound in pre-operative diagnosis. Int Orthop, 2016; 40(5): 975-79

5- Dugarte AJ, Davis RJ, Lynch TS et al: Anatomic study of subcoracoid morphology in 418 shoulders: Potential implications for subcoracoid impingement. Orthop J Sports Med, 2017; 5(10): 2325967117731996

6- Richards DP, Burkhart SS, Campbell SE. Relation between narrowed coracohumeral distance and subscapularis tears. Arthroscopy. 2005;21(10):1223-1228.

7- Giaroli EL, Major NM, Lemley DE, et al. Coracohumeral interval imaging in subcoracoid impingement syndrome on MRI. AJR Am J Roentgenol. 2006;186(1):242-246

8- Asal N, Şahan MH. Radiological Variabilities in Subcoracoid Impingement: Coracoid Morphology, Coracohumeral Distance, Coracoglenoid Angle, and Coracohumeral Angle. Med Sci Monit. 2018 Nov 30;24:8678-8684. doi: 10.12659/MSM.911470.

Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisinde Eksudatif Enteropatinin Araştırılması

Yelda E. Türkmenoğlu*,Fügen Pekün**

**SBÜ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği*

*** Bahçeşehir Üniversitesi (BAU) Çocuk Hematolojisi Kemik İliği ve Transfüzyon Ünitesi*

Giriş

Anemi kandaki hemoglobin düzeyinin yaş ve cinse göre normal değerlerin 2SD düşüklüğüdür.Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda anemi tanısı yaşa göre değişiklik göstermektedir.Anemi tanısında alt sınırlar çocuklarda Dünya Sağlık Örgütü tarafından (WHO) 6 -59 ay için Hemoglobin (Hb):11 g/dl,hematokrit (Htc): %33, 5-11 yaş için Hb:11,5 g/dl, Htc: %34 ve 12-14 yaş için Hb:12g/dl, Htc:%3 olarak belirlenmiştir(1,2).Demir eksikliği anemisi (DEA) ise tüm yaşlarda en yaygın nütrisyonel kaynaklı anemi nedenidir. Demir eksikliği anemisinde tanı için beklenen laboratuvar değerleri yaşa göre Hb ve Htc düşüklüğü, ortalama korpusküler volumu(MCV), eritrosit dağılım genişliği(RDW) >14, Serum ferritin<12 ng/ml ve Transferrin satürasyonu >%16 olmasıdır(1-4). Çocuklarda demir eksikliği anemisi solukluk, halsizlik egzersiz kısıtlılığı, takipne, taşikardi, kardiomegali, kalp yetmezliği, kaşık tırnak, katılma nöbetleri, enfeksiyonlara yatkınlık,irritabilite,uyku bozukluğu, güçlüğü,dikkat eksikliği,nörokognitif fonksiyonlarda bozulma ve öğrenme güçlüğü gibi bozukluklara neden olabilmektedir. Demir eksikliği anemisinde gastrointestinal sistem bulguları ise iştahsızlık,anguler stomatit,atrofik glossit,disfaji olarak bilinmektedir(3-5). Ayrıca barsaklardan protein kaybını arttırarak eksudatif (protein kaybettiren) enteropatiye neden olduğu ileri sürülmektedir. Protein kaybettiren enteropati (PLE)barsağın mukozal bütünlüğünün bozulmasından kaynaklanan, barsaklardan aşırı protein kaybı sonucu hipoproteinemi, hipoalbüminemi ödem ve seröz zarlarda sıvı birikimine yolaçabilen.bir bozukluktur.Protein kaybettiren enteropatiye yolaçan nedenler intestinal lenfanjiektazi, inflamatuar barsak hastalıkları,konjestif kalp yetmezliği ve Fontan operasyonu gibi kardiak hastalıklardır (6,7). PLE tanısı için gaitada alfa-1 antitripsin düzeyi bakılması önerilmektedir (7-9). Amacımız DEA tanılı çocuklarda gaitada alfa-1 antitripsin düzeyi bakarak eksudatif enteropati varlığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne başvuran yaşları 6 ay ile 13 yaş arasında olan, son üç ay içinde demir tedavisi almamış, kan transfüzyonu yapılmamış, ishali ve bilinen kronik bir hastalığı olmayan olgular çalışmaya alındı. Hastaların hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi, serum demiri, demir bağlama kapasitesi, ferritin sonuçları ve periferik yayma preparatlarına bakılarak demir eksikliği anemisi (DEA) tanısı kondu, bu olgulardan ayrıca total protein ve albümin düzeyleri değerlendirmeye alındı.İdrar tetkiklerinde proteinüri bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Anemi saptanmayan aynı yaş aralığında ve aynı özelliklere sahip çocuklar kontrol grubu olarak alındı.Her iki grup demir eksikliği anemisi için yaşa göre değerlendirildiğinde 5 yaş altı

ve üstü için ayrıca gruplandırıldı.Tüm gruplarda dış merkezde nonliyofilize kuru olmayan gaita örneğinde fekal alfa-1 antitripsin (FA1-AT) düzeyi bakılarak sonuçlar karşılaştırıldı. (İmmune-turbidimetri Cobas Mira analyser).

İstatistiksel İncelemeler:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı.Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact Ki-Kare testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Başlangıçta çalışmaya 64 çocuk alındı, izleme gelmeyen ve kayıt bilgileri eksik olan 15 olgu çalışma dışı bırakıldı, geriye kalan yaşları 6 ay ile 13 yaş arasında değişmekte olan 49 çocuk çalışmaya alındı.Demir eksikliği anemisi(DEA) grubunda 27, kontrol grubunda 22 olgu bulunmaktaydı. Toplam 49 olgunun yaş ortalaması 5.11±3.58 yıl ve 29'u (%59.2) kız, 20'si (%40.8) erkek idi (Tablo 1).

Çocukların 28'i (%57.1) 6ay-5 yaş arasında iken, 21'i (%42.9) 6-13 yaş arasında idi, DEA ve kontrol grubu arasında yaş grupları ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,967; p:0,387)(Tablo 1).

Tablo 1: Demir eksikliği anemisi (DEA) ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet açısından değerlendirilmesi

		DEA grubu	Kontrol grubu	P
		n (%)	n (%)	
Yaş	6ay-5yaş	16 (%59,3)	12 (%54,5)	0,967
	6-13 yaş	11 (%40,7)	10 (%45,5)	
Cinsiyet	Kız	14 (%51,9)	15 (%68,2)	0,387
	Erkek	13 (%48,1)	7 (%31,8)	

Continuity (yates) düzeltmesi

DEA grubuyla kontrol grubu arasında 6ay-5 yaş aralığında Hb, Htc, MCV, RDW, Fe, FeBK, transeferrin satürasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark varken total protein ve albümin açısından fark bulunmadı. DEA ve kontrol grubu arasında 6ay-5yaş aralığında FA1-AT (median) değerleri arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 2).

DEA ve kontrol grubu arasında 6-13 yaş aralığında Hb, Htc, MCV, RDW, Fe, FeBK, tarnsferrin satürasyonu ve ferritin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken total

protein ve albümin açısından fark yoktu. Aynı yaş grubunda FA1-AT (median) değerleri arasında ise iststistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu(p:0,048) (Tablo 3).

Tablo 2: 6ay-5 yaş grubu çocuklarda Demir eksikliği anemisi (DEA) ve Kontrol gruplarının karşılaştırılması

	DEA grubu	Kontrol grubu	P
6ay-5yaş	Ort±SS	Ort±SS	
Hb	8,83±1,48	11,43±0,56	[1]0,000*
Htc	28,09±3,73	35±1,66	[1]0,000*
MCV	65,13±7,94	78,43±2,27	[1]0,000*
RDW	20,46±5,32	13,28±0,75	[1]0,000*
Fe	34,13±13,63	67,33±7,19	[1]0,000*
FeBK	477,88±77,96	351,33±39,12	[1]0,000*
%Tf Sat	6,81±3,56	18,33±2,42	[1]0,000*
Ferritin (medyan)	6,97±4,04 (6,5)	27,37±13,33 (21,6)	[2]0,000*
FA1-AT (medyan)	0,39±0,39 (0,3)	0,6±0,97 (0,34)	[2]0,962
T.protein	7,28±0,51	7,09±0,26	[1]0,266
Albumin	3,89±0,53	3,87±0,3	[1]0,876

[1]Student t test *[2]Mann Whitney U Test* ** p<0.05*

Toplamda fekal alfa-1 antitripsin düzeyi normal düzeyine göre değerlendirildiğinde (N:<0,48ng/ml) DEA grubunda FA1-AT düzeyi 8 (%29,6) ve Kontrol grubunda FA1-AT düzeyi 5 (%22,7) olguda yüksek bulundu.

Tablo 3: 6-13 yaş grubu çocuklarda DEA ve Kontrol gruplarının karşılaştırılması

6-13yaş	DEA grubu Ort±SS	Kontrol grubu Ort±SS	P
Hb	9,65±0,89	12,28±0,62	[1]0,000*
Htc	30,25±3,1	36,65±2,86	[1]0,000*
MCV	73,36±5,98	84,05±4,01	[1]0,000*
RDW	17,09±1,87	13,79±0,63	[1]0,000*
Fe	27±4,65	75,6±17,86	[1]0,000*
FeBK	434±97,58	367,3±37,36	[1]0,057
%Tf Sat	6,45±2,34	20,4±4,65	[1]0,000*
Ferritin (medyan)	5,62±3,36	27,3±8,73	[2]0,000*
FA1-AT (medyan)	0,45±0,37	0,19±0,35	[2]0,048*
T.protein	7,61±0,71	7,5±0,36	[1]0,665
Albumin	3,96±0,22	4,17±0,45	[1]0,189

[1]Student t test *[2]Mann Whitney U Test* ** p<0.05*

Anemi saptanan tüm olgulara 5mg/kg/gün dozunda oral demir tedavisi başlandı ve izlemde aneminin düzeldiği görüldü.

Tartışma

Dünyada bütün yaş gruplarında DEA yaklaşık tüm anemilerin %25'ini oluşturmaktadır. DEA çocuklarda en sık hızlı büyüme döneminde alım eksikliğinden kaynaklanmaktadır (3). Gastrointestinal sistemin kendisinden kaynaklanan Meckel divertikülü, polipler, blubery nevüs, pica gibi oluşumlar,ayrıca salisilat kullanımı, özofajitler, inek sütü intoleransı kanama sonucu anemiye yol açabilmektedirler(10-12). Çöliak hastalığı ve inflamatuar barsak hastalıkları gibi absorbsiyon bozukluğu yapan durumlar da inatçı DEA ile beraber görülebilmektedir (13,14). Demir eksikliğine eşlik eden ve sık görülen inek sütü protein allerjisi gibi besin allerjilerinin ve Çöliak hastalığının gastrointestinal sistemde protein kaybettiren enteropatiye neden olduğu görüşü bulunmaktadır.Bizim hastalarımızda besin allerjisi ve Çöliak hastalığı için tetkikler yapılmamıştı.Ancak Salstrom15 ve ark. izlediği PLE ve DEA olan olguda Çöliak hastalığı ve besin allerjisi yönünden yaptığı testleri negatif bulmuştu. Bizim hastalarımıza başlanan tedavi sonucu anemileri düzelmişti, bu nedenle ileri tetkik yapılmadı.

DEA'nın gastrointestinal sistemdeki hastalıkların sonucu olarak oluştuğu bilinmekle beraber DEA'nın kendisinin de barsak mukoza hücrelerinin emilimini bozduğu düşünülmektedir. Çocuklarda ağır demir eksikliği anemisiyle beraber GGK (+), ödem ve hipoalbümineminin eşlik ettiği protein kaybettiren enteropati olgu sunumları olarak

bildirilmiştir (9,15,16). Her DEA'da eksudatif enteropati oluşmamaktadır. DEA'da PLEi özellikle (Hb<6g/dl) ağır anemi olgularında bildirilmiştir. Bu hastalarda genellikle ağır anemiye eşlik eden anazarka tarzı ödem, buna bağlı solunum sıkıntısı ve negatif proteinüri bulunmaktadır.Ayırıcı tanıda nefrotik sendrom yanısıra lösemi gibi malign hastalıklar da araştırılmıştır(15,16).Bizim hastalarımızın hiçbirinde idrarda proteinüri yoktu ve periferik yaymaları normal olarak değerlendirilmişti. Çalışmamızda 6-59 ay arasındaki DEA grubuyla kontrol grubu arasında F -A1AT değerleri arasında fark bulunamazken 6-13 yaş arasındaki DEA grubuyla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Hastalarımızın büyük çoğunluğunu hafif ve orta derecede anemisi olan olgular oluşturmaktaydı. Bu nedenle 6-59 ay arasındaki DEA ve kontrol gruplarında F-A1AT değerlerinin anlamsız bulunmuş olabileceği düşünülmektedir.

İnek sütüne bağlı besin allerjilerinin protein kaybettiren enteropatiden sorumlu olduğu da ayrıca öne sürülmektedir (10). Bir çalışmada ilginç olarak protein kaybettiren enteropati ve demir eksikliği anemisi olan çocuklar inek sütü ve soya bazlı formula ile iki farklı gruba ayrılarak beslenmiş, bu hastalarda demir tedavisinin protein kaybettiren enteropatiyi düzelttiği görülmüştür (17).

Sonuç

Demir eksikliği anemisinin gastrointestinal etkileri halen tam anlaşılamamıştır. Çalışmada demir eksikliği anemisinde eksudatif enteropati tanısı için bakılan FA1-AT değerleri 6ay- 5yaş arasında kontrol grubuna göre anlamlı bulunmamışken 6yaş- 13 yaş arasındaki grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Demir eksikliği anemisinde protein kaybettiren enteropati varlığını göstermek için daha geniş çaplı ve orta-ağır anemisi olan homojen gruplarla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Tapiero H, Gaté L, Tew KD. Iron: deficiencies and requirements. Biomed Pharmacother. 2001 ;55(6):324-32.
2. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. Public Health Nutr. 2009 ;12(4):444-54.
3. Pivina L, Semenova Y, Doşa MD, Dauletyarova M, Bjørklund G. Iron Deficiency, Cognitive Functions, and Neurobehavioral Disorders in Children. J Mol Neurosci. 2019; 68(1):1-10
4. Erduran E,Özbek NY.Çocuklarda demir ve vitamin B12 eksikliği. Türk Pediatrik Hematoloji Derneği 2015.
5. Özdemir N.Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. Turk Pediatri Ars. 2015 1;50(1):11-9.
6. Meadows J, Jenkins K. Protein-losing enteropathy: integrating a new disease paradigm into recommendations for prevention and treatment. Cardiol Young. 2011 ;21(4):363-77

7. Braamskamp MJ, Dolman KM, Tabbers MM. Clinical practice. Protein-losing enteropathy in children Eur J Pediatr. 2010 ;169(10):1179-85
8. Guisado Vasco GP, Fraile RG.Cryptogenia multifocal ulcerous stenosing enteritis: an entity on its own as a cause of abdominal pain, iron deficiency anemia and protein -losing enteropathy. Rev Clin Esp (Barc). 2014;214(1):26-30.10.
9. Yasuda JL, Rufo PA. Protein-Losing Enteropathy in the Setting of Severe Iron Deficiency Anemia. J Investig Med High Impact Case Rep. 2018 26;6
10. Ferrara M, Coppola L, Coppola A, Capozzi L. Iron deficiency in childhood and adolescence: retrospective review. Hematology. 2006;11(3):183-6.
11. Zahedi MJ, Darvish Moghadam S, Seyed Mirzaei SM, Dehghani M, Shafiei Pour S, Rasti A. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome as a rare Cause of Iron Deficiency Anemia: a Case Report and Review of Literature. Middle East J Dig Dis. 2013 Oct;5(4):235-9.
12. Sadeghzadeh M, Khoshnevisasl P, Sadeghzadeh S. The relation between pica and iron deficiency in children in Zanjan, Islamic Republic of Iran: a case-control study.East Mediterr Health J. 2017 20;23(6):404-407.
13. Narang M, Natarajan R, Shah D, Puri AS, Manchanda V, Kotru M.Celiac Disease in Children with Moderate-to-Severe Iron-deficiency Anemia. Indian Pediatr. 2018 15;55(1):31-34.
14. Miller SD, Cuffari C, Akhuemonkhan E, Guerrerio AL, Lehmann H, Hutfless S.Anemia Screening, Prevalence, and Treatment in Pediatric Inflammatory Bowel Disease in the United States, 2010-2014. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2019 ;22(2):152-61
15. Salstrom JL, Kent M, Liang X, Wang M. Toddlers with anasarca and severe anemia: a lesson in preventive medicine.Curr Opin Pediatr. 2012 ;24(1):129-33.
16. Vogelaar JL, Loar RW, Bram RJ, Fischer PR, Kaushik R.Anasarca, Hypoalbuminemia, and Anemia: What Is the Correlation? Clin Pediatr (Phila). 2014 ;53(7):710-216.
17. Nickerson HJ, Silberman T, Park RW, DeVries EO, Broste SK. Treatment of iron deficiency anemia and associated protein-losing enteropathy in children. J Pediatr Hematol Oncol.2000;22: 50-4

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı'nda 01.06.2017-01.06.2019 Tarihleri Arasında Raporlandırılan Olgular

Assessing The Forensic Reports Documented By Forensic Medicine Department Of Medicine Faculty Of Tekirdag Namik Kemal University Between 01.06.2017 And 01.06.2019 Years

Naile Esra Saka[1] , Gökhan Temel[1] , Yavuz Hekimoğlu[1]

[1]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Tekirdağ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Adli rapor; adli makamlar tarafından, hekimden istenen ve kişinin tıbbi durumunu tespit ederek sorulan sorulara cevap veren, hekimin görüş ve kanaatini içeren raporlardır (1). Ülkemizde adli raporlar bakanlıklar, üniversiteler, dernekler ve özel bilirkişiler aracılığıyla düzenlenmektedir. Bu çalışmada, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Adli Tıp Polikliniği'ne başvuruda bulunan ve raporlanan adli nitelikli olguların çeşitliliği, adli olguların profilleri ve raporlandırma sonuçlarına göre incelenerek; adli tıp polikliniğinin hizmete girdiği tarih itibariyle Tekirdağ il ve çevresine verdiği bilimsel nitelikli hizmetin etkinliğinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Adli Tıp Polikliniği'nde 01.06.2017 - 01.06.2019 aralığındaki 24 aylık süreçte yapılan 223 hasta muayenesi retrospektif olarak incelenmiş ve bu olgular cinsiyet, yaş, olay türü, polikliniğe müracaat zamanları, gönderilen adli makam ve verilen kararlar yönünden değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler SPSS istatistik programı (Version 18.0) ile değerlendirildi.

Bulgular: Araştırmada yer alan olguların %70,9(159 kişi) 'unu erkekler %29,1(65 kişi) 'ini kadınlar oluşturmaktadır. Olgular en çok %28,7(64 kişi) ile 20-30 yaş aralığındadır. En çok istenen rapor türü %24.7(55 kişi) ile trafik kazasına bağlı kati rapor olarak belirlenmiştir. Adli rapor için en sık gönderen adli makam %51,6(115 kişi) ile savcılık olduğu görülmüştür. En sık başvuru ayı aralık, en sık başvuru mevsimi ise kış olarak saptanmıştır. En çok konsültasyon istenen branşlar %41.6(37 kişi) ile psikiyatri ve %31.5(28) ile ortopedi olarak saptanmıştır.

Sonuç: Yapılan bir çalışmada adli tıp uzmanları tarafından düzenlenen adli raporların yaklaşık %9,5'inin üniversite adli tıp anabilim dalları tarafından düzenlendiği belirtilmiştir. Yine bu çalışmaya göre üniversitelerin adli tıp hizmetlerine katkısı, adli raporlarda %9-15, otopsilerde %5-8 arasında olduğu ve Adli tıp uzmanlarının yarıya yakınının üniversitelerde istihdam edildiği anlaşılmaktadır (2). Bu çalışmamızla; adli olgu profillerinin belirlenerek mevsim ve aylara göre yoğunluklarının tespit edilmesi adli olayların önlenmesine yönelik yapılacak çalışmalara yarar sağlayacağı gibi; adli makamlar tarafından üniversite adli tıp polikliniklerine gönderilen olgu sayılarının artmasıyla gerek araştırma görevlisi ve tıp

öğrencisi eğitimi açısından faydalı olacağı, gerekse de iş gücünün daha verimli kullanılacağı ortaya konmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: adli tıp, adli rapor, adli muayene

ABSTRACT

Objective:: Forensic report; these are the reports requested by the forensic authorities from the physician and containing the medical condition of the person and answering the questions, including the opinion and decision of the physician. Forensic reports in our country are prepared through ministries, universities, associations and special experts. In this study, the variety of forensic cases who applied to Tekirdag Namik Kemal University Health Practise And Research Center, Department of Forensic Medicine and reported, were examined according to the profiles of the forensic cases and reporting results; the aim of this study is to determine the effectiveness of the scientific service provided by the forensic medicine outpatient clinic to Tekirdag province and its environs.

Materials and Methods: The present study reviewed the judicial reports issued by Forensic Medicine Department of Medicine Faculty of Tekirdag Namik Kemal University between 01.06.2017 and 01.06.2019 retrospectively and assessed the cases in terms of case type, age, gender, referral time, referring judicial authority and decisions made in the reports. The obtained data were analyzed with SPSS software package (Version 18.0).

Results: 70.9% (159 persons) of the cases included in the study were men and 29.1% (65 persons) were women. The majority of the cases were in the 20-30 age range with 28.7% (64 people). The most requested type of report was determined as the final report related to traffic accident with 24.7% (55 persons). The most frequently sent judicial authority with the request of forensic report was the prosecutor's office with 51.6% (115 persons). The most common application month is december and the most common application season is winter. The branches with highest consultation were psychiatry with 41.6% (37 people) and orthopedics with 31.5% (28).

Conclusions: In a study, it was stated that approximately 9.5% of the forensic reports prepared by forensic experts were prepared by the forensic departments of the university. According to this study, the contribution of universities to forensic services is between 9-15% in forensic reports, 5-8% in autopsies and nearly half of forensic specialists are employed in universities. With this study; determination of forensic case profiles and determining their intensity according to seasons and months will be beneficial for the studies to be done to prevent forensic events; with the increase in the number of cases sent to the forensic medicine outpatient clinics in the universities by the forensic authorities, it has been tried to prove that it will be useful both for research assistant and medical student education and that the labor force will be used more efficiently.

Key words: forensic medicine, forensic reports, forensic examination

GİRİŞ VE AMAÇ:

Adli tıp; hukukun temeli olan adaletin, bireylerden oluşan toplum içerisinde eşit uygulanmasını sağlayan, hukuk alanında bilgi, tecrübe ve delillerin kullanıldığı pozitif bilimler içerisinde yer alan bilim insanlarının bulunduğu tıp alanıdır. Adli raporlamalar, tıp fakültesi sonrası genel tababet hizmeti sunan hekimler ve rapora son şeklini veren tıp fakültesi eğitimi sonrası alanda uzmanlaşmış "adli tıp uzmanı" hekimler tarafından

düzenlenmektedir. (1). Dolayısıyla ülkemizdeki adli tıp hizmetleri Adalet Bakanlığı'na bağlı; Adli Tıp Kurumu merkez ve taşra teşkilatı birimleri, Sağlık Bakanlığı'na bağlı; devlet hastaneleri, aile sağlığı merkezleri, toplum sağlığı merkezleri, Yüksek öğretim kurumlarına bağlı; tıp fakülteleri adli tıp anabilim dalları ve enstitüler (adli tıp ve sağlık bilimleri enstitüleri) aracılığı ile icra edilmektedir (2). Kanun uygulayıcıları olarak tanımlanan ülkemiz ve dünya genelindeki hukukçular, bu raporlar doğrultusunda adli süreçleri yönetirler. Hekimlerin mesleki sorumluluk içerisinde geçen tedavi edici, koruyucu, idari ve hizmet içi hekimlik, adli hekimlik görevleri kapsamında adli rapor düzenleme mecburiyetleri bulunmaktadır, bu sebeple hekimlerin 1 Haziran 2005 tarihinde kabul edilen 5237 sayılı Türk Ceza Kanunu'nda belirtilen yaralama kavramlarına hâkim olmaları beklenebilmektedir (3). Alanda uzmanlaşmış (adli tıp uzmanı) hekimler gerek aldıkları eğitimlerden gerekse sahada karşılaştıkları olguların özellikli olmaları ve sayıca çoklukları nedeniyle hukuki kavramlara daha hâkim oldukları bilinmektedir. Adli merciler (savcılık, mahkemeler), uzman mütalaası talep eden sigorta tahkim komisyonları ve özel şirketler bu nedenle adli rapor taleplerini adli tıp uzmanı bulunduran kamu kurumlarından temin etmektedir.

Yaptığımız bu çalışma ile Tekirdağ il ve ilçelerinde adli tıp hizmeti veren Adalet Bakanlığı'na bağlı Tekirdağ Adli Tıp Şube Müdürlüğü ve Sağlık Bakanlığı'na bağlı diğer birimlerin varlığında, bilim insanlarının görev yaptığı tüm teknik donanım ve altyapıya sahip anabilim dalımıza ait raporların sayı ve nitelikleri ortaya konulmuştur. Bu kapsamda lisans ve tıpta uzmanlık alanında eğitim veren tıp fakültelerinde, adli tıp hizmeti sunmanın önemi, bilimsel içerik ve yeterlilikleri, TCK kapsamında hukuka yol göstericiliğinin tartışılması amaçlanmıştır.

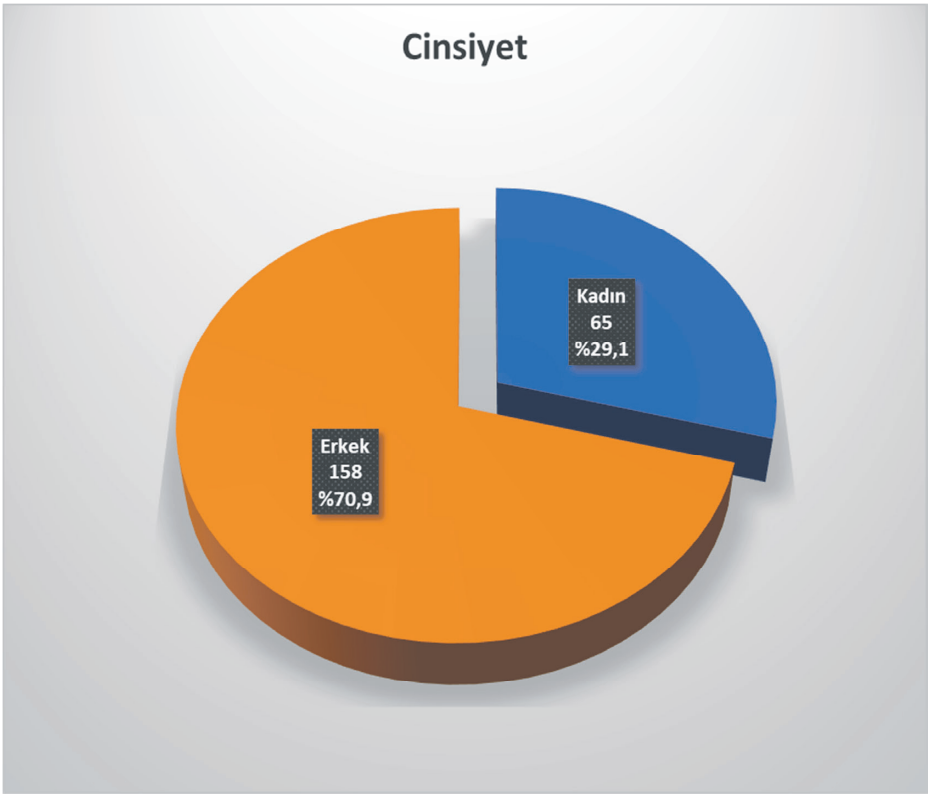
GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmamıza Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul'a başvurularak, 30.05.2019 tarih, 2019.95.06.16 protokol no ve 16 karar sayı ile alınan izin ile başlanmıştır. Tekirdağ il ve ilçesinde adli tıp hizmetlerinin sunulduğu merkezlerden Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'na başvuran ayaktan poliklinik hizmeti alan adli olgular, adli mercilerce yapılan ölü muayeneleri ve talep edilen otopsi raporları, dosya üzerinden düzenlenmesi beklenen adli raporlar ve danışmanlık hizmeti kapsamında kabul edilen -özel başvuru niteliği taşıyan- mütalaa raporları geriye dönük incelenmiştir. Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'nın bu hizmeti aktif olarak vermeye başladığı 01.06.2017-01.06.2019 tarih aralığını içerir toplam 223 adet rapor; raporu talep eden adli makam, olayın türü, başvuranların cinsiyeti, başvuranların yaşı, başvuru zamanı, raporun sonuçlanma şekli ve süresi, verilen kararın içerikleri incelenerek, elde edilen veriler SPSS 18.0 istatistik programına aktarılarak değerlendirilmiştir.

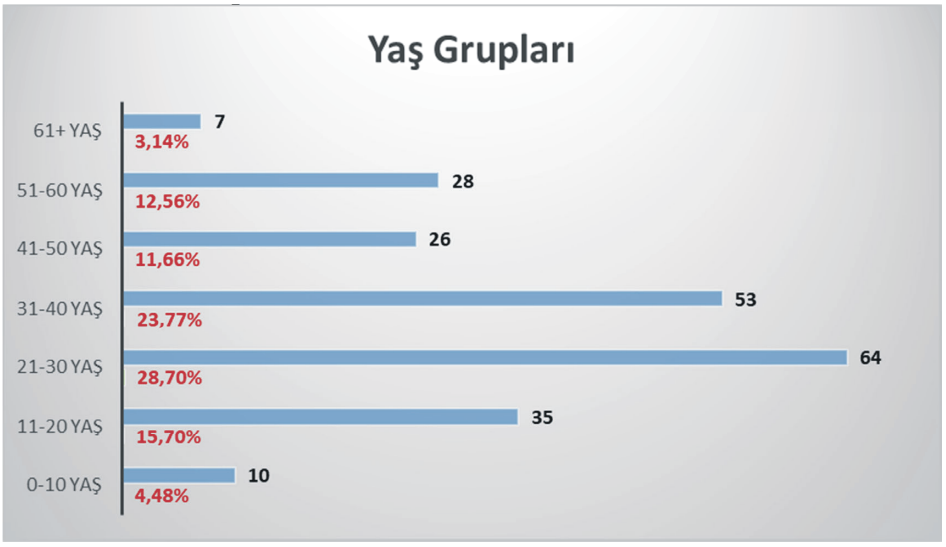
BULGULAR:

Çalışmamızda Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'nda Haziran 2017- Haziran 2019 tarihleri arasında düzenlenen rapor sayısı 223 olarak bulunmuştur. Olguların 65(%29,1)'i kadın, 158(%70,9)'i erkek cinsiyette bulunduğu (Grafik 1), yaş gruplarına göre yapılan dağılımda en fazla olgunun 64(%28,7) ile 20-30 yaş grubunda olduğu, bunu 53(%23,8) ile 30-40 yaş grubunun izlediği, en az olgunun ise sırasıyla 7(%3,1) ile 60 yaş üstü ve 10(%4,5) ile 0-10 yaş grubu içinde dağıldığı tespit edilmiştir (Grafik 2).

Grafik 1. Cinsiyet Dağılımı

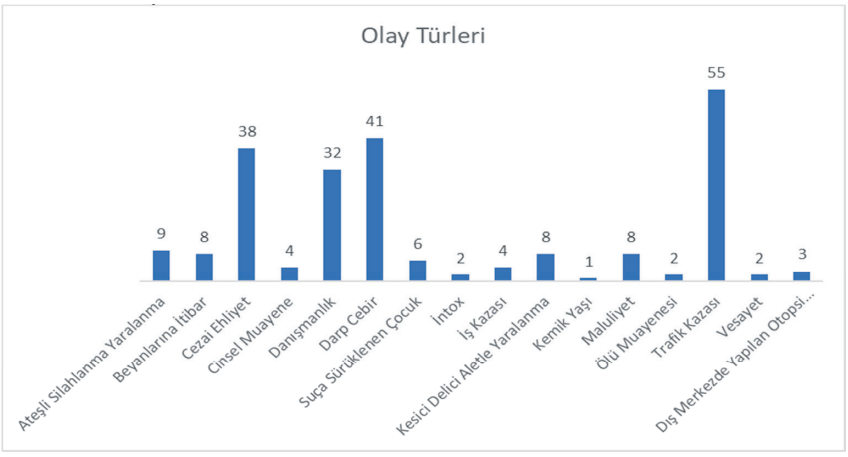


Grafik 2. Yaş Grupları



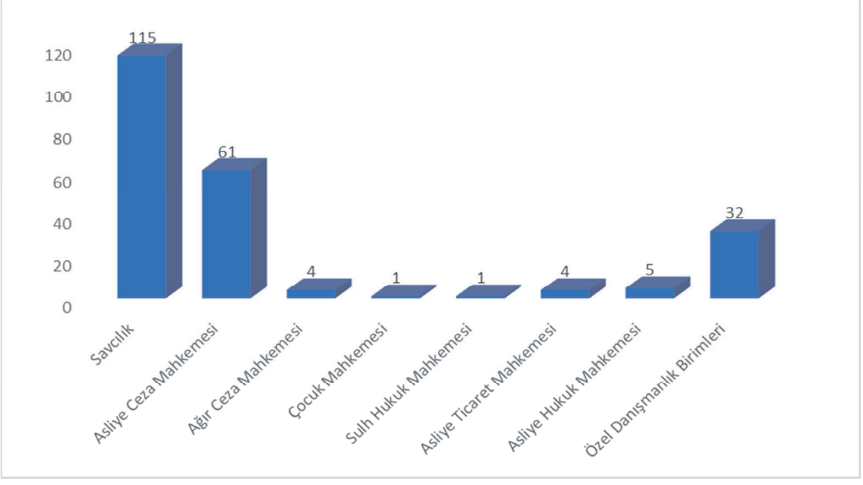
Olay türü olarak sınıflandırdığımızda, en fazla olgunun 55(%24,7) ile trafik kazası, 41(%18,4) olgu ile darp cebire bağlı yaralanmalara ait rapor istemlerinin olduğu, bunları 38(%17) olgu ile cezai ehliyet raporları ve 32 olgu ile özel danışmanlık raporlarının takip ettiği görülmüştür. Diğer olgu sayıları sırası ile; ateşli silahla yaralanma 9(%4), kesici delici aletle yaralanma 8(%3,6), maluliyet 8(%3,6), beyanlarına itibar 8(%3,6), suça sürüklenen çocuk 6(%2,7), cinsel muayene 4(%1,8), iş kazası 4(%1,8), dış merkezde yapılan otopsi raporları 3(%1,3) ölü muayenesi 2(%0,9), intoksikasyon 2(0,9), vesayet 2(%0,9), yaş tayini 1(%0,4) olarak dağıldığı belirlenmiştir (Grafik 3).

Grafik 3. Olay Türü



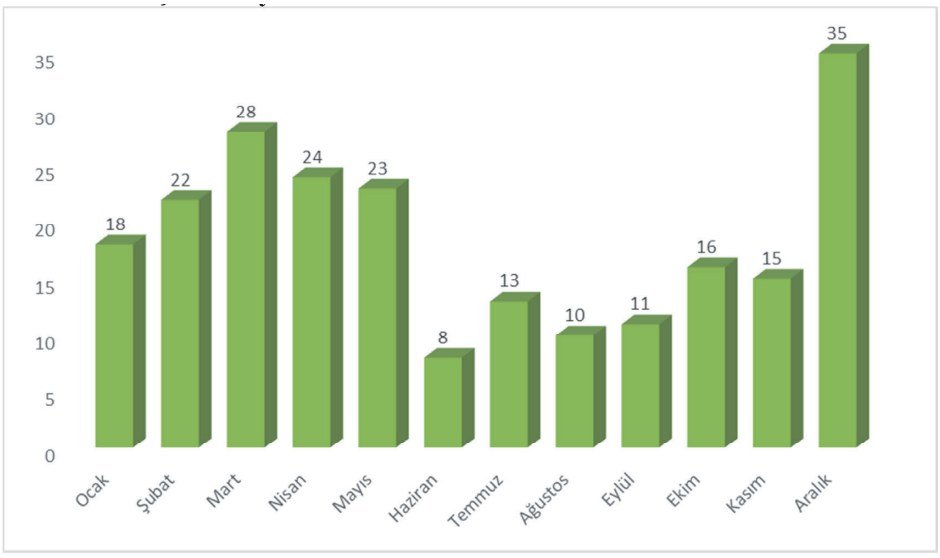
Raporların talep edildiği mercilere bakıldığında; en fazla rapor talep edilen adli makamın 115(%51,6) olgu ile savcılık olduğu, bunu 61(%27,4) olgu ile asliye ceza mahkemelerinin izlediği görülmüştür. En fazla rapor talep eden üçüncü merciinin ise 32(%14,4) olgu ile danışmanlık hizmeti talep eden birimler (sigorta tahkim komisyonu, özel danışmanlık şirketleri ve avukatlık büroları) olduğu görülmüştür (Grafik 4).

Grafik 4. Rapor Talep Edilen Merci

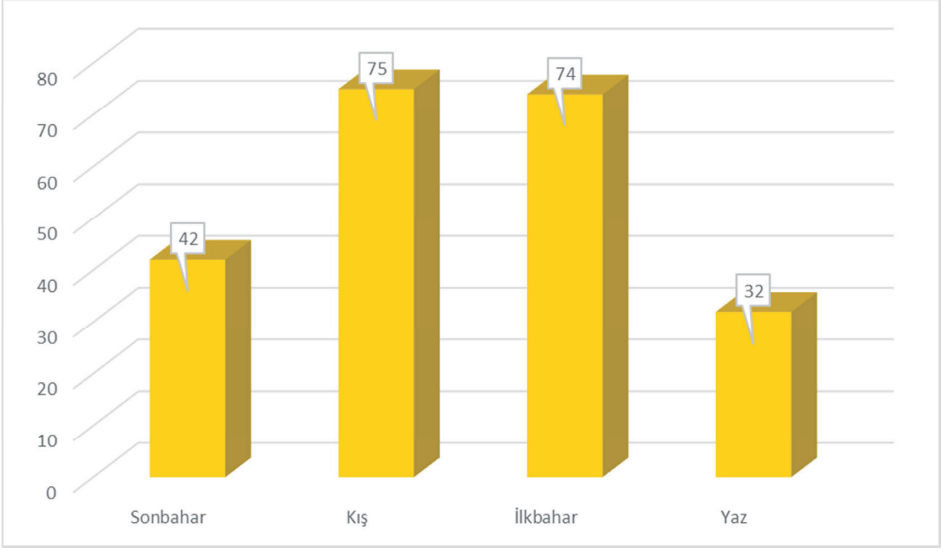


Raporların yoğunlaştığı aylara bakıldığına sırasıyla aralık 35(%15,7), mart 28(%12,6), nisan 24(%10,8) ve mayıs 23(%10,3) aylarında dağılımların fazla olduğu (Grafik 5), mevsimsel olarak incelendiğinde kış 75(%33,6) ve ilkbahar 74(%33,2) mevsimlerinin en yoğun mevsimler olduğu görülmüştür (Grafik 6).

Grafik 5. Başvuru Ayı

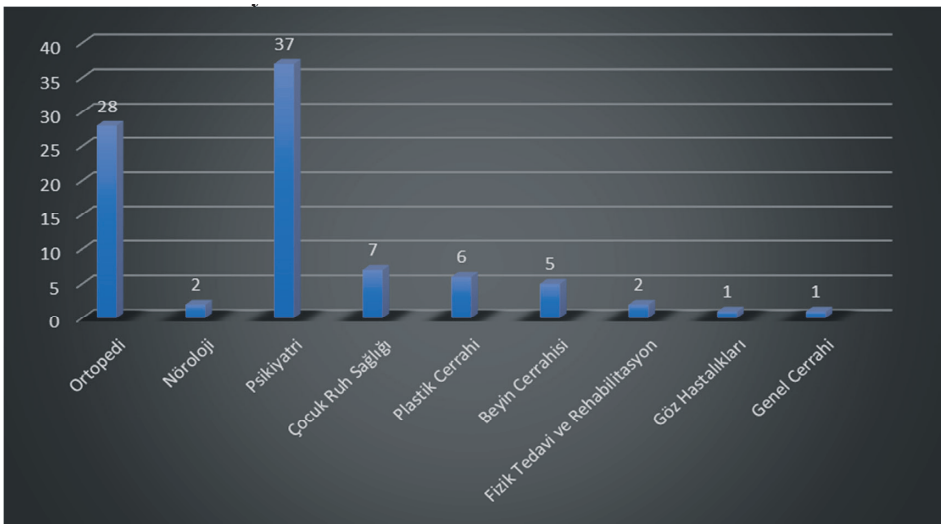


Grafik 6. Başvuru Mevsimi



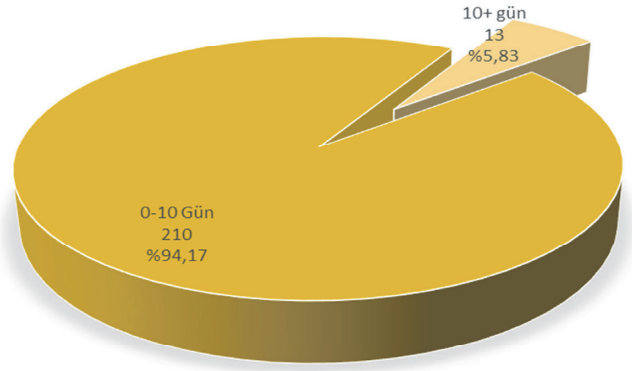
Raporlar konsültasyon istenen bölümler yönünden incelendiğinde, konsültasyon istenen 89 rapordan en fazla konsültasyon isteminin psikiyatri 37(%41,6) ve ortopedi anabilim dallarından 28(%31,5) yapıldığı; bu bölümleri sırasıyla çocuk ruh sağlığı ve hastalıkları 7(%7,9), plastik ve rekonstrüktif cerrahi 6(%6,7), beyin ve sinir cerrahisi 5(%5,6), nöroloji 2(%2,2), fizik tedavi ve rehabilitasyon 2(%2,2), göz hastalıkları 1(%1,1), genel cerrahi 1(%1,1) anabilim dallarının izlediği görüldü (Grafik 7).

Grafik 7. Konsültasyon İstenen Anabilim Dalları



Raporlarımızın sonuçlandırma sürelerine bakıldığında 210(%94,2) olgunun 10 gün içerisinde sonuçlandırıldığı, 13(%5,8) olgunun ise 11 gün ve sonrasında sonuçlandırıldığı görüldü (Grafik 8).

Grafik 8. Raporun Sonuçlandırılma Süresi



Raporlar cevaplanma şekilleri yönünden incelendiğinde; 174(%78) raporun sonuçlandırdığı, 6(%2,7) raporun ön rapor olarak cevaplandığı, 39(%17,5) raporun kısmi sonuçlandırılmış olarak cevaplandığı, 4 raporun ise Adli Tıp Kurumu'na sevk edildiği tespit edilmiştir (Grafik 9).

Grafik 9. Raporların Cevaplanma Şekilleri



Raporlar sonuç bölümünde verilen kararlara göre irdelendiğinde; yaralanmanın yaşamsal tehlikeye yol açıp açmadığı sorulan 109 olgudan 88(%39,5)'inde yaşamsal tehlike olmadığı, 21(%9,4)'inde yaşamsal tehlikesinin mevcut olduğu yönünde karar verildiği görülmüştür (Tablo 1).

Tablo 1. Yaşamsal Tehlike Durumları

	Olgu Sayısı	
Yaşamsal Tehlike Var	21	%19,3
Yaşamsal Tehlike Yok	88	%80,7
TOPLAM	109	%100

Yaralanmaların etkisinin basit bir tıbbi müdahale (BTM) ile giderilebilecek ölçüde hafif olup olmadığı sorulan 109 olgudan 44(%19,7)'ünde BTM ile giderilebilecek nitelikte hafif olduğu, 65(%29,1)'inde ise BTM ile giderilebilecek nitelikte hafif olmadığı, şeklinde raporlanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Basit Bir Tıbbi Müdahale ile Giderilebilme Durumları

BTM ile Giderilebilecek Nitelikte Hafif Olduğu	44	%40,4
BTM ile Giderilebilecek Nitelikte Hafif Olmadığı	65	%59,6
TOPLAM	109	%100

Yüzde kalıcı iz veya sürekli değişiklik olup olmadığı sorulan 114 olgudan 89(%78,1)'unda yüzde kalıcı iz olmadığı, 7(%3,1) olguda yüzde kalıcı iz olduğu yönünde, 18(%8,1) olguda ise yüzdeki izin kalıcılığının gelişip gelişmeyeceği yönünden 6 aylık sürelerinin dolması için ön rapor verilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Yüzde Kalıcı İz Mevcudiyeti

	Olgu Sayısı	
Yüzde Kalıcı İz Yok	89	%78,1
Yüzde Kalıcı İz Var	7	%6,1
Ön Rapor	18	%15,8
TOPLAM	114	%100

Duyularından veya organlarından birinin işlevinin sürekli zayıflaması veya işlevinin yitirilmesi olup olmadığı sorulan 110 olgudan 77(%34,5)'sinde zayıflama ve kayıp olmadığı, 7(%3,1) olguda sürekli zayıflama niteliğinde olduğu, 1(%0,4) olguda yitirilme yönünde rapor edildiği belirlendi. 25(%11,2) olguda duyularından veya organlarından birinin işlevinin sürekli zayıflaması veya işlev kaybının gelişip gelişmeyeceği yönünden olay tarihinden itibaren 18 aylık sürelerinin beklendikten sonra tekrar muayene edilerek rapor düzenlenmesi gerektiğine dair ön rapor yazıldığı saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Duyularından Veya Organlarından Birinin İşlevinin Sürekli Zayıflaması Veya İşlevinin Yitirilmesi Durumu

	Olgu Sayısı	
Duyu Organ İşlev Kaybı Yok	77	%70
Duyu veya Organlarından Birinin Sürekli Zayıflaması	7	%6,4
Duyu veya Organlarından Birinin İşlevinin Yitirilmesi	1	%0,9
Ön Rapor	25	%22,7
TOPLAM	110	

Cezai ehliyeti olup olmadığı sorulan 38 olgudan 26(%68,4)'sında cezai ehliyetinin var olduğu, 11 olguda ise cezai ehliyeti sorulan olay yönünden, cezai ehliyetinin olmadığı yönünde rapor düzenlendiği görüldü. Bir olguda ise eksik evrakların tamamlanması için müzekkere yazıldığı görüldü. Bu olgu çalışmamızın süresi içinde sonuçlanmadığı için çalışmamızda müzekkere yazılan rapor olarak ayrıca belirtildi (Tablo 5).

Tablo 5. Cezai Ehliyet Durumu

	Olgu Sayısı	
Cezai Ehliyeti Var	26	%68,5
Cezai Ehliyeti Yok	11	%28,9
Müzekkere (ön rapor)	1	%2,6
TOPLAM	38	%100

TARTIŞMA:

Çalışmamızda erkek olguların sayısının kadın olgulardan fazla olması (%70,9- %29,1) literatürdeki diğer çalışmalar ile de uyumlu bulunmuştur (2-10). Erkeklerin sayısının literatürdeki birçok çalışmada yüksek bulunması, sosyal yaşam içinde daha fazla bulunması ve güç gerektiren işlerde daha fazla rol alması ile travmalara daha fazla maruz kalması sonucu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda polikliniğimize gelen olguların daha çok 21-30 yaş ve ikinci sırada 31-40 yaş grubunda olduğu görülmüştür. 21-30 yaş grubunun başvuru sayısının diğer yaş gruplarına göre daha fazla olduğu yapılan diğer çalışmalar ile de uyumlu bulunmuştur (2-6). 20-40 yaş grubunun çalışmamızda daha yüksek oranda bulunması, bu yaş grubunun sosyal yaşam ve çalışma hayatı içinde daha yoğun katılımı ile açıklanmıştır.

Olgularımızı başvuruya neden olan olay türleri olarak sınıflandırdığımızda sırasıyla; trafik kazaları(%24,7) ve darp cebire bağlı yaralanma(%18,4) olgularının ilk iki sırada yer aldığı görülmüştür. Bu sonuç farklı illerde yapılan benzer çalışmalar ile de uyumlu bulunmuştur (6-10). Çalışmamızda cinsel muayene, intoksikasyon, iş kazası, kemik yaşı, ölü muayenesi ve vesayet gibi olguların sayısının az olması, her ne kadar karşılaştırılmalı bir çalışma henüz

yapılmamış olsa da, kurumlararası yapılan resmi yazışmalar izni ile gerek lisans gerekse lisansüstü öğrenci ve araştırma görevlilerinin eğitim amaçlı ilimizde bulunan Adli Tıp Kurumu (ATK) Tekirdağ Adli Tıp Şube Müdürlüğüne yaptığı ziyaretlerde, bu hizmetlerin daha çok buralarda yürütüldüğü görülmektedir. 2003 Yılında Çolak B ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada beş yıllık sürede Kocaeli ili içinde Kocaeli Üniversitesi Adli Tıp Anabilim dalı ve ATK Kocaeli Adli Tıp Şube Müdürlüğü'nün yazdığı rapor sayıları incelenmiş ve bu süreçte verilen raporların %98,1'inin ATK Şube Müdürlüğü tarafından %1,9'unun ise üniversite adli tıp anabilim dalı tarafından verildiği saptanmıştır. ATK Şube Müdürlüklerinin bulunduğu diğer illerde de adli tıp hizmetlerinin büyük çoğunluğunun daha yoğun olarak bu çalışmaya benzer şekilde şube müdürlüklerinde yürütüldüğü benzer çalışmalarda da gösterilmiştir (11). Dolayısı ile adli tıp uzmanı istihdam eden ve multidisipliner bakış açısı ile daha kısa sürede muayene edilerek sonuçlanabilecek nitelikli olguların anabilim dalımızdaki başvuru sayısının az olmasının nedeni, Adalet Bakanlığına bağlı adli mercilerin, ilimizde bulunan yine Adalet Bakanlığına bağlı Adli Tıp Şube Müdürlüğünden raporlandırmaları tercih etmeleri şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmamızda rapor talep edilen merciler incelendiğinde en fazla rapor talep edilen merciinin savcılık(%51,6) olduğu bunu asliye ceza mahkemelerinin(%27,4) izlediği görülmüştür. Hazırlık soruşturmasını yapan ve genel tababet hizmetleri kapsamında birinci basamaktaki tüm hekimlerin verebileceği raporların talebini yapan Cumhuriyet Savcılıklarının en fazla rapor istemi yapan merci olması beklenen bir durumdur. 5235 sayılı Adlî Yargı İlk Derece Mahkemeleri ile Bölge Adliye Mahkemelerinin Kuruluş, Görev ve Yetkileri Hakkında Kanunun 11-12. maddelerinde asliye ceza mahkemelerinin 10 yıl veya daha az hapis cezası gerektiren dava ve işlere bakmakla görevli olduğu belirtilmiştir (12). Rapor talep edilen olguların büyük bölümünü ölümsüz trafik kazaları ve basit yaralamalı darp cebir raporlarının oluşturduğu düşünüldüğünde, yine en fazla rapor istemlerinin geldiği mahkemeler olarak da asliye ceza mahkemelerinin olması anlaşılabilecektir. Bunların yanı sıra çalışmamızda en fazla rapor talep edilen üçüncü merciinin özel danışmanlık birimleri(%11,7) olarak bulunması, anabilim dalımıza ait yapılanmanın, bu birimlere aktif bir şekilde hizmet verebilmeye uygun bilimsel donanımı olduğunu da göstermektedir.

Başvuruların yoğunlaştığı ve raporlandırılmaların yapıldığı ay ve mevsime bakıldığında; çalışmamızda en fazla rapor talep edilen ayın aralık 35 (%15,7) olduğu, kış 75(%33,6) ve ilkbahar 74 (%33,2) mevsimlerinin ise en yoğun rapor talep edilen mevsimlerden olduğu saptanmıştır. Literatürde birçok çalışmada yaz mevsiminde ve yaz aylarında rapor isteminin arttığı görülmektedir (2,5,6,8,9). Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda farklı ay ve mevsimlerde adli olguların yoğunlaşmasının; farklı illerimizde aynı dönemlerde farklı iklimlerin yaşanması ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Tıraşçı ve arkadaşlarının 2016 yılında Diyarbakır ilinde yaptıkları çalışmada en fazla başvurunun aralık ayı, en yoğun mevsimlerin ise sırasıyla kış ve ilkbahar olduğu görülmüş, bizim çalışmamızla uyumlu olduğu saptanmıştır (7).

İstenen konsültasyonlar yönünden incelendiğinde en fazla konsültasyonun ortopedi anabilim dalından istendiği belirlenmiştir. Bu bilgi literatür ile de uyumlu bulunmuştur (8,13).

Avrupa İnsan Hakları Sözleşmesi'nin 6. maddesinde adil yargılama yapılabilmesi için yargılamanın makul sürede tamamlanması gerektiği belirtilmektedir (14). Bu noktada adli tıp anabilim dalı olarak Ceza Muhakemeleri Kanunu'nda raporlama için belirtilen makul

süre olan 10 gün içinde raporlandırmaları yapıp yapamadığımız yönünde yaptığımız çalışmada ise; raporlarımızın 210(%94,7)'unun bu süre içinde tamamladığını, raporlandırma süresi 10 günü aşan 13(%5,83) olguda ise, ilk 10 gün içinde ilgili merciilere gecikmeye neden olacak unsurların ve raporlandırılmanın yapılabileceği zamanlamayı bildiren bilgilendirme ve talep içerikli müzekkereler yazıldığı tespit edilmiştir (15). Raporların tamamlanma süresi yönünden 2018 yılında Turla ve arkadaşlarının Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'nda yaptıkları bir çalışmada, olguların hastaneye başvuru tarihi ile düzenlenen raporun adli makamlara gönderilme tarihi arasında geçen sürenin (hastane süreci) ortalama 15,2±27,3 (0- 244) gün olduğu bulunmuş, 232 olgunun 146 (%63)'sının hastane sürecinin 10 gün içerisinde sonuçlandığı tespit edilmiştir (16). Bu çalışmayla da kıyaslandığında olgularımızın %94,7'sinin 10 gün içinde raporlanması, raporlamaların büyük çoğunluğunun yasal makul süre içinde yapıldığını ortaya koyarak, çok daha genç olan fakültemizin bu konuda yeterliliği açısından önemli bir fikir vermektedir.

SONUÇ:

Adli mercilerce üniversite tıp fakültesi adli tıp anabilim dallarının hizmet alanlarında daha az tercih edildiği görülmüştür. "Kemik yaşı tespiti, iş kazası, beyanlarına itibar, vasi tayini, ölü muayenesi ve cinsel mauyene gibi" olguların, öğretim üyelerinin istihdam edildiği, lisans ve lisansüstü eğitimlerin verildiği, gerektiğinde multidisipliner bakış açısı ile daha etkin ve bilimsel normlara uygun muayene ve raporlandırmaların yapıldığı üniversite tıp fakülteleri adli tıp anabilim dalı polikliniklerinden alınacak hizmet ile raporlandırılması, yargın daha kısa sürede ve etkin tecelli edebilmesi için tartışmasız çok daha kıymetlidir. Adalet sistemimizin gerek mevzuat güncellemesi gerekse sahada çalışan öğretim üyelerine tanıdığı bu tercih takdirlerini arttırmaları ile pratisyen hekimlerin genel tababet hizmeti içerisinde yer alan adli tabiplik görevinin getireceği yük ve riskler de azalacaktır. İllerdeki adli tıp şube müdürlüğü uzmanları ve üniversite öğretim üyelerinin adli raporlamalarda geliştirdikleri ortak dil ve hizmet paylaşımı ile; yargı süreçleri içerisinde "çelişkili raporlar olması gerekçesi" ile itiraza gidebilecek adli raporların sayısını da azalacaktır.

Bu bağlamda tıpta uzmanlık eğitimi verilen üniversite tıp fakülteleri adli tıp anabilim dallarına adli mercilerden yapılan başvuru sayısının arttırılması ulusal mevzuatın düzenlenmesi ve adli tıbbi işlerin Adalet Bakanlığı tekelinden çıkartılması gerekmektedir.

İllerde mevcut üniversite tıp fakültesi adli tıp anabilim dallarının en yakın Cumhuriyet savcılıkları, mahkemeler, İçişleri Bakanlığına bağlı kolluk birimleri ile verilen hizmet tanımına dair yapacağı yazışmalar ve disiplinler arası düzenlenen bölgesel toplantılar ile sorunların kısa sürede çözümlenebileceğine inanmaktayız.

KAYNAKÇA:

1. Koç S. Adli tıbba giriş, adli tıbbın tarihçesi ve Türkiye'deki yapılanması. İçinde: Adli Tıp ders kitabı 2. Baskı (Eds, İÜ CTF Adli Tıp AD). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 2011.

2. Uluçay T, Ziver A ve ark. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Polikliniğine Başvuran Olguların Değerlendirilmesi. Adli Tıp Dergisi, 2006;20(2):22-9

3. Karasu M, Baransel Isır A ve ark. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalınca 1998-2005 Yılları Arasında Düzenlenen Adli Raporların Değerlendirilmesi. Gaziantep Tıp Dergisi, 2009;15(1):10-5

4. Ketenci HÇ, Kır MZ ve ark. Erzurum Adli Tıp Şube Müdürlüğü'ne Müracaat Eden Olguların Değerlendirilmesi. Adli Tıp Dergisi, 2013;27(2):87-93.

5. Karanfil R, Zeren C. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalına 2009-2010 Yıllarında Başvuran Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Adli Tıp Dergisi, 2011;25(3):183-90.

6. Güven F, Bütün C ve ark. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne Başvuran Adli Olguların Değerlendirilmesi. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 2009;10(3):23-8.

7. Tıraşçı Y, Durmaz U ve ark. Dicle Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı'nca 2012-2015 Yılları Arasında Düzenlenen Adli Raporların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi, 2016;43(3):424-30.

8. Yavuz MS, Özgüner İ. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Müracaat Eden Adli Olguların De¬ğerlendirilmesi. Adli Tıp Dergisi, 2003;17:47-53.

9. Altun G, Azmak D, Yılmaz A, Yılmaz G. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Başvuran Adli Olguların Özellikleri. Adli Tıp Bülteni, 1997; 2 (2): 62-6.

10. Savran B, Hilal A, Eren T, Çekin N. Adana Adli Tıp Şube Müdürlüğünün 2000 Yılı Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi. Yıllık Adli Tıp Toplantıları 2001. 25-27 Nisan 2001, İstanbul. Bildiri Kitabı, 224-227.

11. Çolak B, Doğan T, Kurtaş Ö, ve ark. Kocaeli'nde Adli Tıp Şube Müdürlüğü ile Anabilim Dalı'nda verilen adli tıp hizmetlerinin karşılaştırılması. Adli Tıp Bülteni, 2003;8(1):9-14.

12. 5235 sayılı Adlî Yargı İlk Derece Mahkemeleri ile Bölge Adliye Mahkemelerinin Kuruluş, Görev ve Yetkileri Hakkında Kanun. Erişim Adresi: http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=1.5.5235&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch= Erişim tarihi: 25.06.2019

13. Polat SA, Açık Y. Elazığ Sağlık Müdürlüğü Adli Tıp Birimine Ekim-Aralık 2000 Döneminde Müracaat Eden Adli Vakaların Genel Olarak Değerlendirilmesi. Adli Tıp Dergisi, 2001; 15 (4): 7-11.

14. Özdemir K. Adil yargılanma hakkı ve makul süre. Adalet Dergisi, Ekim 1999; (1)

15. Ceza Muhakemeleri Kanunu madde 332. Erişim Adresi: http://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.5271.pdf , Erişim Tarihi:01.07.2019

16. Turla A, Sazak Uygul E, Zekioğulları M, Aydın B. Adli Tıbbi Raporlama Sürecinde Gecikmeye Neden Olan Faktörler. Adli Tıp Bülteni, 2018; 23(3): 169-173

Migren Tanılı Hastalarda Çekilen Kraniyal Manyetik Rezonans İncelemelerinin Retrospektif Olarak Beyaz Cevher Lezyonları Açısından Değerlendirilmesi

AHMET YARDIM [1], HAMİT ÇELİK [2]

[1] ÖZEL BUHARA HASTANESİ BEYİN CERRAHİSİ KLİNİĞİ ERZURUM

[2] ÖZEL BUHARA HASTANESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ ERZURUM

ÖZET:

Amaç:Migren tanısı almış hastalarda çekilen kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiklerini retrospektif olarak beyaz cevher lezyonları açısından inceleyerek literatürle karşılaştırmayı bu çalışmada amaçladık. Gereç ve Yöntem:Temmuz2018-Mayıs 2019 tarihleri arasında hastanemiz polikliniklerine başvuran ve migren tanısı alan,kraniyal manyetik rezonans görüntüleme incelemesi yapılan 168 hastanın görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Bulgular:Kraniyal manyetik rezonans görüntüleri incelenen 168 hastanın %26,1 inde beyaz cevher lezyonu(BCL) saptadık. Sonuç:Nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte MRG' de hiperintens BCL olarak saptanan bu lezyonlar, migrenli olgularda daha sık olduğu belirlenmiş ve migrenin temel fizyopatolojisi ile ilişkilendirilmiştir.Yapmış olduğumuz retrospektif çalışmada da MRG de ki BCL lezyonlarının migrenli hastalarda daha sık olduğu ve bu sonucun literatürle uyumlu olduğu saptanmıştır.

GİRİŞ:

Migren, primer baş ağrısıtiplerinden biridir. Migrenli hastalarda kraniyal MRG de, normal populasyona göre daha sık beyaz cevher lezyonları(BCL) saptanır. MRG'nin rutin uygulamaya girmesiyle, bu sonuç saptanmıştır.(1) Bu lezyonlar bazen hiçbir vasküler risk faktörü taşımayan genç hastalardada saptanabilmektedir.Bu çalışmada hastanemize başvuran migren tanılı hastalarda kraniyal MRG incelemelerini beyaz cevher lezyonları açısından değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Temmuz 2018-Mayıs 2019 tarihleri arasında hastanemize başvuran, migren tanısı alan ve kraniyal MR incelemesi yapılan 168 hastanın kraniyal MRG görüntüleri retrospektif olarak BCL açısından incelendi. Kranial MRG incelemesi 1,5 Tesla cihaz ile yapılmış olup, T1, T2, FLAIR ağırlıklı incelemeler değerlendirildi.

BULGULAR:

Hastanemize başvuran migren tanısı alan ve kraniyal mrg tetkiki yapılan 168 hastanın %26,1 inde BCL saptanırken (RESİM1) geri kalan hastalarda normal kraniyal MRG bulguları (RESİM 2) saptandı.

TARTIŞMA:

Migrenli hastalarda normal populasyona göre daha sık olarak kraniyal MRG de hiperintens görülen BCL'ları saptanmaktadır. Bu lezyonlar nadir olarak gri cevher

yerleşimlide olabilir. Birçok farklı nedene bağlı olarak oluşabilirler ayrıca her zaman nörolojik bir hastalığın bulgusu anlamıda taşımazlar.Yapılan çalışmalar BCL larının migrenli olgularda normal populasyona göre daha sık rastlandığını göstermiştir.[2] Bu çalışmalara örnek vermek istersek Kruit ve arkadaşlarının çalışmasını verebiliriz.Migrenli olgularda BCL ve serebellar infarkt benzeri lezyonlar anlamlı düzeyde yüksek saptamışlardır.[3] Swartz ve arkadaşlarının yaptığı 1991-2001 yılları arasını kapsayan Pub Med'de BCL larının migrenli olgularda değerlendirilmesiyle yapılan ,yedi retrospektif çalışmayı içeren araştırmalarında migrenli olgularda BCL riskinin migrensiz olgulara göre daha yüksek oranda olduğunu göstermiştir. Ayrıca migrenli olgularda dört kat yüksek oranda BCL olma riski olduğu belirlenmiştir.[4]

Bizde çalışmamızda 168 hastayı değerlendirdik ve %26,1 inde kraniyal MRG sinde BCL saptadık.Çalışma sonucumuz değerlendirildiğinde migren tanılı hastalarda normal popülasyona göre daha sık kraniyal MRG de BCL lezyonu olduğunu ve bu sonucun literatürle uyumlu olduğunu gördük.

KAYNAKLAR:

1. Fazekas F, Koch M, Schmidt R, et al. The prevalence of cerebral damage varies with migraine type: a MRI study.Headache 1992; 32: 287-291.

2. Welch KMA. Relationship of stroke and migraine. Neurology 1994; 44(suppl 7): 33-6.

3. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. JAMA 2004; 291: 427-34

4. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with MRI white matter abnormalities: a meta-analysis. Arch Neur. 2004;61:1366 -1368.

İskemik İnme Geçiren Genç Hastalarda Protombotik Gen Mutasyonları: Klinik Tecrübemiz

Prothrombotic Gene Mutations in Young Ischemic Stroke Patients: Our Clinical Experience

Aslı AKSOY GÜNDOĞDU

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ-Türkiye

218-PRESENTATION TYPE /SUNUM TÜRÜ: Oral Presentation / Sözlü Sunum

ÖZET

Amaç: Genç erişkinlerde inme yaşlı popülasyona göre daha az görülmekte ve etiyolojik değerlendirilmesi daha ayrıntılı incelemeleri içermektedir. İnme nedeninin tespitine göre tedavinin şekillendirilmesi, rekürrens riskinin düşürülmesi açısından da önemlidir. Çalışmamızda, genç inme tanısı ile izlenmiş olgularda protrombotik gen mutasyonlarının incelenmesi, bilinen predispozan risk faktörü olan ve olmayan olguların gen mutasyonları açısından varlığı ve karşılaştırılması amaçlanmıştır. Metod: Çalışmamıza, 18-45 yaş arasında iskemik inme geçirmiş hastalar alındı. Özgeçmişlerindeki inme risk faktörleri ile protein C (PC), protein S (PS), antitrombin 3 (ATIII), fibrinojen, aktive protein C rezistansı, homosistein, antinükleer antikor (ANA) antikardiolipin (AKA) testleri ve Faktör V G1691A Leiden (FVL), Protrombin G20210A, Metilentetrahidrofolatredüktaz (MTHFR) C677T ve A1298C genetik test sonuçları kaydedildi. Bulgular: Toplam 120 (64 E, 56 K) hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 38±6.9 idi. İnme etiyolojisinde 77 hastada bilinen risk faktörü mevcutken, 43'ünde herhangi bir risk faktörü saptanmadı. En sık risk faktörü olarak 44 (% 36.7) hastada sigara içiciliği ve 23 (19.2 %) hastada hipertansiyon kaydedildi. Diğer risk faktörleri sırasıyla inme, diyabetes mellitus, tekrarlayan düşük öyküsü ve koroner arter hastalığı olarak saptandı. Heterozigot FVL polimorfizmi 13 hastada saptandı. Protrombin polimorfizmi 11 heterozigot, 1 homozigot; MTHFR C677T polimorfizmi 56 heterozigot,10 homozigot; MTHFR A1298C polimorfizmi 45 heterozigot, 13 homozigot olarak saptandı. Hiperhomosisteinemi 66, ATIII eksikliği 16, PC eksikliği 19, PS eksikliği 19, hiperfibrinojemi 10, ANA pozitifliği 16, AKA ise 1 hastada tespit edildi. İnme için predispozan risk faktörü olan ve olmayan gruplarda protrombotik genlerin heterozigot ve homozigot polimorfizmleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca iki grup arasında hiperhomosisteinemi, ATIII, PC, PS eksikliği oranı ve ANA pozitifliğinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Sonuç: Çalışmamızda MTHFR C677T ve A1298C heterozigot polimorfizm sıklığı yüksek oranda bulunmuştur. Genç iskemik inmeli hastalar protrombotik mutasyonlar açısından predispozan risk faktörü varlığına göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir. Sonuç olarak, protombotik gen mutasyonlarının inme risk faktörleri varlığına göre inme riskini etkilemediği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: İskemik inme, genç inme, protrombotik mutasyon, gen mutasyonu

ABSTRACT

Objective: Stroke occurs less frequently in young adults according to the elderly population and requires further etiologic evaluation. The determination of the stroke etiology is also important in managing the proper treatment and reducing the risk of recurrence. The aim of this study is to investigate the prothrombotic gene mutations in young stroke patients and to evaluate the presence and absence of previously known predisposing risk factors in terms of gene mutations of the patients. Methods: Patients with ischemic stroke between the ages of 18-45 were included in our study. Protein C (PC), protein S (PS), antithrombin 3 (ATIII), fibrinogen, activated protein C resistance, homocysteine, antinuclear antibody (ANA), anticardiolipin (AKA) tests and Factor V G1691A Leiden (FVL) Genetic testing results of prothrombin G20210A, methylenetetrahydrofolatreductase (MTHFR) C677T and A1298C were recorded. Results: A total of 120 (64 E, 56 K) patients were included. The mean age of the patients was 38±6.9. According to the etiology, 77 patients had a previously known risk factor, while 43 did not have any risk factors. The most common risk factor was smoking in 44 (36.7%) patients and hypertension in 23 (19.2%) patients. Other risk factors were stroke, diabetes mellitus, recurrent miscarriage and coronary artery disease, respectively. Heterozygous FVL polymorphism was detected in 13 patients. The polymorphism of prothrombin, MTHFR C677T and MTHFR A1298C revealed 11 heterozygous, 1 homozygous; 56 heterozygous, 10 homozygous; 45 heterozygous and 13 homozygous respectively. Hyperhomocysteinemia was detected in 66, ATIII deficiency in 16, PC deficiency in 19, PS deficiency in 19, hyperfibrinogenemia in 10, ANA positivity in 16 and ACA was detected in 1 patient. There was no significant difference in the heterozygous and homozygous polymorphisms of the prothrombotic genes in the groups with and without predisposing risk factors for stroke. In addition, hyperhomocysteinemia, ATIII, PC, PS deficiency rate and ANA positivity revealed no significant difference between these two groups. Conclusion: In our study, the frequency of MTHFR C677T and A1298C heterozygous polymorphism was found to be high. There was no significant difference between patients with ischemic stroke according to the presence of predisposing risk factors for prothrombotic mutations. As a result, it was determined that prothrombotic gene mutations did not affect the risk of stroke according to the presence of stroke risk factors.

Keywords: Ischemic stroke, young stroke, prothrombotic mutations, gene mutations

Giriş:

İnme, yaş ile birlikte insidansı artan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Kırkbeş yaş altı genç erişkinlerde inme görülme oranı 3.4-12.1/1000.000 olarak bildirilmiştir. (1-4) Etiyolojik sebepler arasında yaş, cinsiyet, ırk ve aile öyküsü değiştirilemeyen risk faktörleri iken hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp hastalıkları, hiperkolesterolemi, sigara, karotis stenozu kesinleşmiş değiştirilebilir faktörlerdir. Ancak tüm incelemelere rağmen hastaların % 23-35'inde herhangi bir neden belirlenememektedir (5). Genç inmeli hasta grubunun etiyolojik değerlendirilmesi ileri yaşa göre daha farklı incelemeleri içermektedir. 35 yaş sonrası klasik aterosklerotik risk faktörleri ön planda iken, 15-35 yaş arasındaki hastalarda kardiyoemboli, diseksiyon, ateroskelerotik olmayan vaskülopati ve protrombotik durumların önemli olduğu bildirilmiştir. (6) Daha geniş etiyolojik araştırmalarla nedeninin tespitine göre tedavinin şekillendirilmesi, rekurrens riskinin de düşürülmesi açısından önemlidir. Hiperkoagülabilitenin genç inmelerdeki oranı %6-15 arasındadır. (7,8) Özellikle venöz tromboz ile ilişkili olduğu

bilinen protrombotik gen mutasyonlarının, arteriel iskemik inmenin patogenezindeki rolü hala tartışmalıdır. Genç inmeli hastalarda Faktör V G1691A Leiden (FVL), protrombin G20210A geni, metilentetrahidrofolatreduktaz (MTHFR) genleri, protein C (PC), protein S (PS), antitrombin 3 (ATIII), fibrinojen, aktive protein C rezistansı (APCR), homosistein, antinükleer antikor (ANA) antikardiolipin antikor (AKA) testlerinin nitelikli laboratuarlarda değerlendirilmesi, her merkezde ulaşılabilir olmaması, klinik pratikte güç olmakla birlikte geniş bir bakış açısı sağlamaktadır. Çalışmamızda genç iskemik inmeli hastalarda inme için predispozan risk faktörü olan ve olmayan hasta gruplarındaki tüm protrombotik gen mutasyonlarının sıklıkları ve inme oluşumundaki rolleri literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Method:

Bu çalışmada hastanemiz nöroloji polikliniğine veya erişkin acil servisine başvurmuş ve anamnez, nörolojik muayene ve radyolojik görüntüleme (bilgisayarlı tomografi ve/ veya manyetik rezonans) sonuçları ile akut arteriel iskemik inme tanısı alarak nöroloji servisinde izlenmiş olan 3512 hastanın dosyası retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastalardan 18 - 45 yaş arası iskemik inme geçiren 120 hasta (64 erkek, 56 kadın) çalışmaya dahil edildi. Sinüs ven trombozları, intrakranial kanama ve subaraknoid kanama hastaları çalışma dışında bırakılmıştır.

Hastaların özgeçmişlerindeki inme risk faktörleri olan hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner kalp hastalığı, geçirilmiş inme öyküsü, atrial fibrilasyon, sigara, migren, hiperlipidemi, kapak replasmanı, hipertiroidi/hipotiroidi, düşük öyküsü, vaskülitik hastalık, kan hastalığı, kronik alkol alımı, oral kontraseptif (oks) ilaç kullanımı kaydedildi. Kırkbeş yaş altı gençiskemik inme geçirmiş hastalarda ileri etiyolojik araştırmaya yönelik FVL, protrombin G20210A, MTHFR C677T ve A1298C genetik analizleri yapıldı. Hastalardan kendilerinden alınan bilgilendirme formunu takiben örnek alındı. Hastalardan EDTA'lı tüplere alınan 2-3 ml periferik venöz kan örneklerinden DNA izolasyon kiti kullanılarak elde edilen genomik DNA örnekleri kullanılmıştır.

Bu çalışmada Faktör V Leiden G1691A, Protrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C mutasyonlarının analizi için Real time PCR yöntemi kullanılmıştır. Hastalara ait DNA örnekleri Lightcycler-Factor V Leiden Mutation Detection Kiti (Roche, Almanya) ile çalışılmış tüm PCR bileşenleri ile bir karışım hazırlanmış elde edilen bu karışımdan kapillerlere 15µl dağıtılmıştır. Hastalara ait DNA örneklerinden 5 µl yapılan PCR karışımına eklenmiştir. PCR işlemi Light Cycler 2.0 real time PCR cihazında gerçekleştirilmiş ve sonuçlar 'Melting Curve' erime noktası ergisine göre değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz:

Verilerin analizi SPSS 22.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov Testi ile analiz edilmiştir. Nicel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Değişkenlerin %95 Güven aralığında Odds oranları ve p değerleri hesaplandı. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p< 0.05$ alındı.

Bulgular:

Bu çalışmaya 18-45 yaş arası akut iskemik inme tanısı olan 64'ü (% 53.3) erkek, 56'sı (% 46.7) kadın olmak üzere toplam 120 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 38±6.9 idi. İnme

etiyolojisine yönelik risk faktörü değerlendirmesinde 77 hastada risk faktörü belirlenirken, 43 hastada herhangi bir risk faktörü saptanmadı. 44 (% 36.7) hastada tek risk faktörü, 24 (% 20) hastada iki, 5 hastada (% 4.2) üç, 4 (% 3.3) hastada dört risk faktörü saptandı. Hastaların özgeçmiş hikayelerinde en sık 44 (% 36.7) hastada sigara içiciliği ve 23 (19.2 %) hastada hipertansiyon tespit edildi. Ayrıca 8 (% 6.7)hastada geçirilmiş inme, 8 (% 6.7) hastada hematolojik hiperkoagülasyon bozuklukları,7 (% 5.8) hastada diabetes mellitus, 7 (% 5.8) hastada tekrarlayan düşük öyküsü, 6 (% 5.0) hastada koroner arter hastalığı, 4 (% 3,3) hastada migren, 3 (% 2.5) hastada hiperlipidemi, 3 (% 2.5) hastada hipertiroidi, 3 (% 2.5) hastada kronik alkol alımı, 2 (% 1.7) hastada kalp kapak replasmanı, 2 (% 1.7) hastada vaskülitik hastalık,1 (% 0.8) hastada atrial fibrilasyon, 1 hastada hipotiroidi, 1 (% 0.8) hastada oks kullanımı olduğu gözlendi. (Tablo 1)

Tablo 1. Hastaların risk faktörlerinin sayı ve yüzdesi

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	56	46.7
Erkek	64	53.3
HT	23	19.2
DM	7	5.8
SVH	8	6.7
KAH	6	5.0
AF	1	0.8
HL	3	2.5
Valvuler replasman	2	1.7
Hipertiroidi	3	2.5
Hipotiroidi	1	0.8
Aborsiyon	7	5.8
Vaskülitik hastalık	2	1.7
Hematolojik risk faktörü	8	6.7
Migren	4	3.3
Sigara	44	36.7
Alkol	3	2.5
Oks	1	0.8
Risk faktör sayısı		
I	44	36.7
II	24	20.0
III	5	4.2
IV	4	3.3

HT: Hipertansiyon DM: Diabetes Mellitus SVH: Serebrovasküler hastalık KAH: Koroner arter hastalığı AF: Atrial Fibrilasyon HL: Hiperlipidemi Oks: Oral Kontraseptif

FVL polimorfizmi 13 (% 10.8) hastada heterozigot mutant saptanırken, homozigot mutasyon hiçbir hastada saptanmadı. Protrombin polimorfizmi 11 (% 9.2) hastada heterozigot mutant, 1 (% 0.8) hastada homozigot mutant olarak saptandı. MTHFR C677T polimorfizmi 56 (% 46.7) hastada heterozigot mutant,10 (% 8.3) hastada homozigot mutant olarak değerlendirildi.45 (% 37.5) hastada MTHFR A1298C polimorfizmi heterozigot, 13 (% 10.8) hastada homozigot mutant olarak saptandı. (Tablo 2) Hiperhomosisteinemi (HS) 66 (% 55.0) hastada, ATIII eksikliği 16 (% 13.3) hastada, PC eksikliği 19 (% 15.8) hastada, PS eksikliği 19 (% 15.8) hastada tespit edildi. 10 (% 8.3) hastada hiperfibrinojemi saptandı. 1 (% 0.8) hastada AKA, 16 (% 13.3) hastada ANA pozitifliği saptandı.

Tablo 2. Protrombotik gen polimorfizminin sıklığı

	Normal (%)	Heterozigot (%)	Homozigot (%)
Prothrombin (G20210A)	108 (90 %)	11 (9.2 %)	1 (0.8 %)
Factor V Leiden (G1691A)	107 (89.2 %)	13 (10.8 %)	0
MTHFR (C677T)	54 (45 %)	56 (46.7 %)	10 (8.3 %)
MTHFR (A1298C)	62 (51.7%)	45 (37.5 %)	13 (10.8 %)

İnme için predispozan risk faktörü olan ve olmayan grupta FVL, protrombin, MTHFR C677T, MTHFR A1298C heterozigot ve homozigot polimorfizmleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca bu iki grup arasında hiperhomosisteinemi oranı, PC eksikliği oranı, PS eksikliği oranı, AT3 eksikliği oranı, ANA pozitifliğinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Tartışma:

Çalışmalarda genç hastalardaki inme insidansının 3.4-12.1 /100.000 arasında olduğu saptanmıştır. (1-4) Bizim çalışmamızda 18- 45 yaş arası inme oranı % 3.4 olarak saptanmıştır.

Genç inmenin erkeklerde daha çok görüldüğü bildirilmiştir. (9) Öte yandan cinsiyet farklılığının olmadığını gösteren çalışmalar da olmuştur. (10,11) Bizim çalışmamızda 53.3 % oranında erkek cinsiyetin ön planda olduğu saptanmıştır.

Tüm etiyolojik araştırmalara rağmen bazı hastalarda altta yatan bir neden saptanamamaktadır. İlk iskemik inme geçiren 3331 hastanın incelendiği geniş bir çalışmada %39.6 oranında herhangi bir neden saptanamamıştır. (12) Bizim çalışmamızda 77 (% 64.2) hastada risk faktörü belirlenirken, 43 (% 35.8) hastanın herhangi bir risk faktörü saptanmamıştır. Belirgin bir risk faktörü varlığında bile tüm nedenlerin araştırılması gerekmektedir. Çünkü çoklu risk faktörü varlığında tromboz riskinin arttığı bilinmektedir. Çalışmamızda 44 hastada tek risk faktörü saptanırken, 24 hastada iki, 5 hastada üç, 4 hastada dört risk faktörü saptanmıştır. Sigara içmenin kan fibrinojen düzeyini yükselttiği, trombosit agregasyonu ve hematokriti arttırdığı, dolayısıyla kan vizkozitesini arttırdığı gösterilmiştir. Sigara içimi iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olup, karotid aterosklerozu oluşmasına yol açar. (13) Hipertansiyon ise endotel disfonksiyonu meydana getirerek ve endotelin lipoproteinlere geçirgenliğini artırarak ateroskleroz oluşumunu arttırmaktadır. (14) 1008 genç inmeli hastanın değerlendirildiği bir çalışmada dislipidemi, sigara içiciliği ve hipertansiyon en sık görülen risk faktörleri olarak bildirilmiştir. (2) Diğer bir çalışmada sigara ve dislipidemi en sık nedenler olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da sigara

içiciliği (%36.7) ve hipertansiyon (%19.2) en sık görülen risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Ancak dislipidemi sadece %2.5 oranında saptanmıştır. Aşırı alkol alımı, inme riskini ve buna bağlı ölümleri de artırmaktadır. (15) Çalışmamızda sadece 1 (%0.8) hastanın kronik ve aşırı alkol alımına bağlı genç yaşta inme geçirdiği tespit edilmiştir.

Genel popülasyona göre gençlerde inme nedenleri farklılık göstermektedir. Bu nedenle hastalarda risk faktörü varlığında bile tüm etiyolojik araştırmaların detaylı olarak yapılması gerekmektedir.

FVL mutasyonu trombinin artışıyla sonuçlanan en yaygın protrombotik risk faktörüdür. (16) Bir çalışmada FVL mutasyonu genç inmelerde % 9.3 oranında ve sadece heterozigot mutant olarak saptanmıştır. (17) Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sadece FVL heterozigot mutant (%10.8) saptanırken, homozigot mutasyon hiçbir hastada saptanmamıştır. FVL ve protrombin G20210A mutasyonlarının, iskemik inmeyi arteriel iskemik hastalıkları klinik risk faktörleri ile kombine olarak, arttırdığı öne sürülmüştür. Bir çalışmada FVL mutasyonu sadece heterozigot polimorfizmi iskemik inmeli hastalarda % 8.3 oranında saptanırken, benzer klinik risk faktörlerine sahip inme kliniği olmayan kontrol grubunda %2.5 olarak bulunmuştur. (18) Öte yandan bu çalışmada FVL mutasyonun kadınlarda ve inme risk faktörleri olmayan kişilerde, erkeklerde ve risk faktörleri olanlara göre inme riskini daha arttırdığı saptanmıştır. (18) Bizim çalışmamızda ise genç inmeli hastalar predispozan risk faktörü olup olmamasına göre mutasyon açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmediği tespit edilmiştir. Bu da FVL polimorfizminin iskemik inme risk faktörü varlığına göre inme riskini etkilemediğini düşündürmüştür.

Protrombin G20210A mutasyonu kan plazması protrombin seviyelerini yükselterek hiperkoagülabiliteye yol açar ve venöz tromboz için 2-4 kat daha yüksek risk taşır.(19) Bu polimorfizm venöz tromboz için iyi karakterize edilmesine rağmen, arterial vasküler hastalık, özellikle iskemik inmeli genç erişkinlerde hala belirsizliğini korumaktadır. Yapılan bir çalışmada sinüs ven trombozlu (% 14.9) ve arteriel iskemik inmeli (%4.95) hastalarda kontrol grubuna (%2.97) göre heterozigot protrombin G20210A mutasyonunun, sinüs ven trombozu için belirgin bir yatkınlık sağladığı ancak arteriel iskemik inme de önemli bulunmadığı bildirilmiştir. (20) Başka bir çalışmada protrombin G20210A mutasyonu, 55 yaş altı genç erişkinlerde iskemik inme ile ilişkili olup, özellikle 42 yaş altı erken başlangıçlı inmeli olanlar arasında daha güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir. (21) Ancak bizim çalışmamızda protrombin G20210 Apolimorfizmi 11 (% 9.2) hastada heterozigot, 1 (% 0.8) hastada homozigot olarak saptanıp, iskemik risk faktörü ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu da protrombin G20210 A polimorfizminin iskemik inme risk faktörü varlığına göre inme riskini etkilemediğini düşündürmüştür.

MTHFR geninde görülen bazı mutasyonlar, enzimi inaktive ederek, hiperhomosisteinemi ile kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklara yatkınlık oluşturmaktadır. Bir çalışmada inmeli hastalarda MTHFR C677T polimorfizmini, %34.5 heterozigot ve %10.4 homozigot mutasyon saptamışlardır. (22) Kore toplumunda yaptıkları bir çalışmada MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmlerinin iskemik inmede bir risk faktörü olabileceğini öne sürmüşlerdir. (23) Uçar ve ark. Türkiye'nin Karadeniz bölgesinde iskemik inme geçirmiş hastalarda yaptıkları çalışmasında, MTHFR 677TT homozigot mutant genotip sıklığını hasta grubunda %6.6, kontrol grubunda ise %3.3 olarak saptamışlardır. (24) Türk toplumunda homozigot MTHFR C677TT mutasyonunun sıklığı ise %5-9 olarak bildirilmiştir. (25) Çalışmamızda

MTHFR C677T heterozigot polimorfizmi belirgin oranda yüksek (% 46.7) bulundu. Homozigot polimorfizm oranı ise % 8.3 idi. Ancak predispozan iskemik inme için risk faktörü olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu da MTHFR C677T polimorfizminin iskemik inme risk faktörü varlığına göre inme riskini etkilemediğini düşündürmüştür. Bir çalışmada genç inme grubunda saptanan MTHFR C677T polimorfizminin çalışmamıza benzer şekilde yüksek oranda saptansa da, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. (26) Ayrıca Li ve ark. MTHFR C677T mutasyonunun yüksek serum homosistein seviyelerini arttırdığını tespit etmişler ve homozigot MTHFR 677TT mutasyonunun Çinlilerdeki trombotik inmeyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. (27) Çalışmamızda HS olan ve olmayan grupta MTHFR C677T dağılımı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Yapılan bir çalışmada genç inmeli hastalarda protombotik gen mutasyonlarının incelenmesinde homozigot mutant genotip oranın en yüksek MTHFR A1298C polimorfizminde saptandığı bildirilmiştir. (17) Benzer şekilde çalışmamızda da MTHFR A1298C geni en yüksek homozigot mutant olduğu saptanmıştır. MTHFR A1298C polimorfizmi 45 (% 37.5) hastada heterozigot, 13 (% 10.8) hastada homozigot olarak saptandı. İnme için risk faktörü olan ve olmayan hastaların MTHFR A1298C polimorfizmi açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Bu da MTHFR A1298C polimorfizminin iskemik inme risk faktörü varlığına göre inme riskini etkilemediğini düşündürmüştür. Çalışmamızda HS olan ve olmayan grupta MTHFR A1298C dağılımı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

İskemik inmede PC, PS ve ATIII prevelansı farklı çalışmalarda % 23'e kadar değişmektedir. (28) Yayınlanan geniş bir meta-analizde, iskemik inmelere bağlı PS, PC, ATIII eksikliklerine ilişkin vaka ve çalışmalara ilişkin raporlar toplanmıştır ve PC'nin arteriyel inme ile ilişkisi zayıf, PS'nin orta, ATIII'ün ise nadir olduğu bildirilmiştir. (29) PC eksikliği bazen arteryal iskemik inme ile ilişkilendirilmiştir. Yayınlanan bir çalışmada genç inmeli hastalarda PC eksikliği %11.5 (6/52) bulunmuştur.(30) Çalışmamızda benzer şekilde PC eksikliği 19 (% 15.8) hastada tespit edilmiştir.

Herediter PS eksikliği venöz tromboembolizm için bağımsız bir risk faktörü iken iskemik inmedeki rolü tartışmalıdır. (31,32) Bir çalışmada saptanan herediter PS mutasyonu saptanan ailede, trombozun birincil nedeni olarak bulunmuştur. (33) PS eksikliği sıklıkla, arteryal iskemik inmede PC eksikliğinden daha fazla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, çelişkili raporlar bu birliğin güvenilirliğini sınırlar. Geniş bir meta-analizde farklı çalışmalarda, bu eksikliğin % 13,8 (5/36),% 23 (8/35),% 19 (19/98) 45 yaş altı hastalarda, 60 yaş ve altı hastalarda % 6 (4/66) olduğu bildirilmiştir. (29) Bunun aksine, çok sayıda çalışma, inme ve PS eksikliğinin daha seyrek bir birlikteliğini göstermektedir (32). Iowa kohort çalışmasında 15-45 yaş arasındaki 329 inmeli hastanın sadece 1'inde PS eksikliği İsveç çalışmasında 18-44 yaşları arasındaki 107 hastayı inceleyen bir çalışmada sadece bir tanesinde PS eksikliği saptanmıştır. (29) Bir çalışmada genç hastalarda PS eksikliği % 28.8 (15/52) oranında saptanmıştır. (30) Çalışmamızda ise PS eksikliği 19 (% 15.8) hastada tespit edildi. ATIII eksikliği 65 yaş altı iskemik inmeli hastalarda % 4.5 (3/66) oranında saptanmıştır. (34) Bizim çalışmamızda da % 13.3 (16/120) oranında saptanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif olması, tek merkezli çalışma olması ve sağlıklı kontrol grubunun olmamasıdır. Benzer risk faktörlerine sahip kontrol grubunun da

incelenmesiyle protrombotik gen mutasyonlarının iskemik inmedeki rolü daha detaylı değerlendirilecektir.

Genç iskemik inmeli hastalarda protrombotik gen mutasyonlarının iskemik inme risk faktörü varlığına göre inme riskini etkilemediği düşünülmektedir.

Sonuç:

Çalışmamızda özellikle MTHFR C677T ve A1298C heterozigot polimorfizm sıklığı yüksek oranda bulunmuştur. Genç iskemik inmeli hastalar predispozan risk faktörü olup olmamasına göre protrombotik mutasyonlar açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu çalışmada protombotik gen mutasyonlarının inme risk faktörleri varlığına göre inme riskini etkilemediği saptanmıştır.

KAYNAKLAR:

1.Ghandehari K, Moud ZI. Incidence and etiology of ischemic stroke in Persian young adults. ActaNeurolScand 2006;113(2):121-124.

2.Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapanemi E, Kaste M, Tatlisumak T. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 yo 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. Stroke 2009;40(4):1195-1203.

3.Jacobs BS, Boden-Albala B, Lin IF, Sacco RL. Stroke in theyoung in thenorthern Manhattan stroke study. Stroke 2002;33(12):2789-2793.

4.Groppo E, De Gennaro R, Granieri G, Fazio P, Cesnik E, Granieri E, Casetta I. Incidenceandprognosis of stroke in youngadults: a population-basedstudy in Ferrara, Italy. NeurolSci 2012;33(1):53-58.

5.Öncel Ç, Bir LS, Oğuzhanoğlu A, Eröz Ö. Etiology of cerebrovascular disease in young adults. J NeurolSci 2009;26(1):12-17.

6.Bendixen BH, Posner J, Lango R. Stroke in young adults and children. Curr Neurol Neurosci Rep 2001;1(1):54-66.

7.Kristensen B, Malm J, Carlberg B, Stegmayr B, Backman C, Fagerlund M, Olsson T. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults age 18 to 44 years in Northern Sweden. Stroke1997;28:1702-1709.

8.Leys D, Bandu L, Henon H, Lucas C, Mounier-Vehier F, Rondepierre P, Godefrov O. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. Neurology 2002;59:26-33.

9.Dash D, Bhashin A, Pandit AK, Tripathi M, Bhatia R, Prasad K, Padma MV. Risk factors and etiologies of ischemic stroke in young patients: a tertiary hospital study in North India Journal Stroke 2014;16:173-177.

10.Ji R, Schwamm LH, Pervez MA, Singhal AB. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis. JAMA Neurol 2013;70(1):51-57.

11.Özer İŞ, Sorgun MH, Rzayev S, Kuzu M, Tezcan S, Yılmaz V, Ulukan Ç, Çotur H, Rawandi A, Işıkay CT. Etiologic subtypes, risk factors, and outcomes of acute ischemic stroke in young patients. Turk J Neurol2015;21:159-164.

12.Yesilot Barlas N, Putaala J, Waje-Anderson U, Vassilopoulo S, Nardi K, Odier C, et al.

Etiology of first-ever ischaemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study. Eur J Neurol 2013;20(11):1431-1439.

13.Hergens MP, Lambe M, Pershagen G, Terent A, Ye W. Smoke less tobacco and the risk of stroke. Epidemiology 2009;20(3):471.

14.Goldstein L.B, Adams R, Becker K,Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for health care professionals from the stroke council of the American Heart Association. Stroke 2001;32(1):280-299.

15.Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR, Cheret L. Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal and fatal stroke: A systematic review. Addiction 2001;96:1743- 56.

16.Bertna MR. Molecular risk factors for thrombosis. Thromb Haemost 1999;82(2):601-609.

17.Öztürk KH, Özgöz A, İçduygu FM, Soysal Y, Küsbeci ÖY, İmirzalıoğlu N, et al. Prothrombotic gene polymorphisms in young patients with cerebrovascular accident J Clin Anal Med 2013;4(4):273-276.

18.Eterovic D, Titlic M, Culic V, Zadro R, Primorac D. Lower contribution of factor V leidenor G202104 mutationsto ischemic stroke in patients with clinical risk factors: pair-matched case-control study. ClinApplThrombHemost 2007;13(2):188-193.

19.Beye A, Pindur G. Clinical significance of factor V Leiden and prothrombin G20210A-mutations in cerebral venous thrombosis- comparison with arterial ischemic stroke. ClinHemorheolMicrocirc 2017;67(3-4):261-266.

20.Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, Van Pampus EC, Koopman MM, Hamulyak K, et al. Prothrombin 20210A mutation: a mild risk factor for venous thromboembolism but not for arteriel thrombotic disease and pregnancy-related complications in a family study. ArchInternMed2004;164:1932-1937.

21.Jiang B, Ryan KA, Hamedani A, Cheng Y, Sparks MJ, Koontz D, et al. Prothrombin G20210A mutation is associated with young-onset stroke: the genetics of early-onset stroke study and meta-analysis. Stroke 2014;45(4):961-967.

22.Lopaciuk S, Bykowska K, Kwiecinski H, Mickielewicz A, Czlonkowska A, Mendel T, et al. Faktör V Leiden, prothrombin gene G20210A variant and MTHFR C677T genotype in young adults with ischemic stroke. ClinApplThrombHemost 2001;7(4):346-350.

23. Han IB, Kim OJ, Ahn JY, Miao L, Wu DF, Aung LH, et al. Association of methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR C677T and A1298C) polymorphisms and haplotypes with silent brain infarction and homocysteine levels in a Korean population. YonseiMed J 2010;51:253-260.

24.Ucar F, Sonmez M, Ovali E, Ozmenoglu M, Karti SS, Yilmaz M, et al. MTHFR C677T polymorphism and its relation to ischemic stroke in the Black Sea Turkish population, Am J Hematol 2004;76(1):40-43.

25.Akar N, Akar E, Dalgin G, Sozuoz A, Omurlu K, Cin S. Frequency of factor V (1691 G-A) mutation in Turkish population. J ThrombHaemost 1997;78(6):1527-1529.

26.Djordjevic V, Stankovic M, Brankovic-Sreckovic V, Rakicevic L, Damnjanovic T, et al. Prothromboticgenetic risk factors in stroke: a possible different role in pediatric and adult patients. ClinApplThrombHemost 2012;18(6):658-661.

27.Li Z, Sun Li, Zhang H, Liao Y, Wang D, Zhao B, et al. Elevated plasma homocysteine was associated with hemorrhagic and ischemic stroke, but MethylenetetrahydrofolatReductase gene C677T polymorphism was a risk factor thrombotic stroke: a multicenter case-control study in China. Stroke 2003;34(9):2085-2090.

28.Bushnell CD, Goldenstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies with ischemic stroke. Stroke 2000;31(12):3067-3078.

29.Moster M. Coagulopathies and arterial stroke. Journal of Neuro-Ophthalmology. 2003;23(1):63-71.

30.Chatterjee T, Gupta N, Choudhry VP, Behari M, Saxena R, Ashraf MZ. Prediction of ischemic stroke in young Indians: is thrombophilia profiling a wayout? Blood CoagulFibrinolysis 2013:24(4);449-453.

31.Ten Kate MK, Plattel M, Mulder R, et al. PROS1 analyses in 87 pedigrees with hereditary protein S deficiency demostrates striking genotype-phenotype associations. Hum Mutant 2008;29:939-947.

32.Soare AM, Popa C. Deficiencies of protein C, S, and antithrombin and factor V Leiden and the risk of ischemic strokes. J Med Life. 2010;3:235-238.

33.Wang ZH, Zhao ZJ, Xu K, Sun GB, Song L, Yin HX, Chen XQ. Hereditary protein S deficiency leads to ischemic stroke. MolMedRep. 2015;12(3):3279-3284.

34.Vrethem M, Dahle C, Lindahl T, Ernerudh J. Association between deficiency of free protein S and anticardiolipin antibodies in patients 65 years of age with acute ischemic stroke and TIA. Eur J neurol. 1998;5(5):491-497.

Pathological Yawning In Patients With Acute Middle Cerebral Artery Infarction: Prognostic Significance And Association With The Infarct Location

Akut Orta Serebral Arter İnfarktı Olan Hastalarda Patolojik Esneme: Prognostik Önemi Ve İnfarkt Yeri İle İlişkisi

Aslı AKSOY GÜNDOĞDU[1], Atilla Özcan ÖZDEMİR[2], Serhat ÖZKAN[2]

[1]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ-Türkiye

2 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir-Türkiye

ABSTRACT

Objectives: Pathological yawning (PY) is a compulsive, frequent, repetetive yawning triggered by a specific reason besides fatigue or boredom. It may be related to iatrogenic, neurologic, psychiatric, gastrointestinal or metabolic disorders. PY could also be seen in the course of ischemic stroke. We aimed to determine whether PY is a prognostic marker of middle cerebral artery (MCA) stroke and evaluate its relationship with the infarct location. Methods: We examined 161 patients with acute middle cerebral artery stroke who were consecutively admitted to emergency department. Demographic information, stroke risk factors, stroke type according to Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification, blood oxygen saturation, body temperature, blood pressure, heart rate, glucose levels, daytime of stroke onset, NIH stroke scale (NIHSS, at admission and 24 h), modified Rankin Scale (mRS, at 3 m) and infarct locations were documented. PY was defined as ≥3 yawns/15 min. All patients were observed for 6 hours to detect PY. NIHSS>10 was determined as severe stroke. The correlation between the presence of PY and stroke severity, infarct location and the short and long term outcomes of the patients were evaluated. Results: Sixty-nine (42.9%) patients had PY and 112 (69.6%) patients had cortical infarcts. Insular and opercular infarcts were detected in 65 (40.4%) and 54 (33.5%) patients respectively. PY was more frequently observed in patients with cortical, insular and opercular infarcts ($p<0,05$). PY was related to higher NIHSS scores. Patients with severe stroke (NIHSS<10) presented with more PY than mild to moderate strokes ($p<0.05$). Conclusion: PY in MCA stroke is associated with stroke severity, presence of cortical involvement, insular and opercular infarcts. However no relationship was found regarding long term outcome and mortality.

Keywords: Pathological yawning, middle cerebral artery infarction, anterior cerebral circulation, infarct location, prognostic outcome

ÖZET

Amaç: Patolojik esneme (PE), esnemenin yorgunluk veya can sıkıntısının yanı sıra belirli bir nedenden dolayı tetiklenerek, zorlayıcı, sık, tekrarlayan bir formda olması

olarak tanımlanır. İyatrojenik, nörolojik, psikiyatrik, gastrointestinal veya metabolik bazı bozukluklarda ortaya çıkabilir. PE'nin iskemik inme sırasında da görülebildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, orta serebral arter (MCA) infarktlarında PE'nin prognostik bir belirteç olup olmadığını belirlemeyi ve infarkt lokalizasyonu ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Yöntem: Acil servise başvuran akut iskemik inme geçirdiği nörolojik muayene ve nörogörüntüleme yöntemleri ile tespit edilen hastalar arasından orta serebral arter infarktı olan 161 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik bilgileri, inme risk faktörleri, Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) sınıflandırmasına göre inme tipi, kan oksijen satürasyonu, vücut sıcaklığı, kan basıncı, kalp hızı, glukoz seviyeleri, inmenin gün içindeki başlangıç saati, NIH inme skalası (NIHSS, başvuruda ve 24 saat sonra), Modifiye Rankin Ölçeği (mRS, 3. ayda) ve infarkt yerleri kaydedildi. PE, 15 dakika 3 esneme ve fazlasının gözlenmesi olarak tanımlandı. Tüm hastalar acil servise başvuru anından itibaren PE varlığını tespit etmek için 6 saat boyunca gözlendi. NIHSS> 10 olan hastalar şiddetli inme olarak değerlendirildi. PE varlığı ile infarkt yeri, inme şiddeti ve hastaların kısa ve uzun dönem prognozları arasındaki ilişkiler değerlendirildi. Bulgular: Hastaların 69'unda (% 42,9) PE gözlendi ve 112 (% 69,6) hastada kortikal infarkt mevcuttu. İnsüler ve operküler infarktlar sırasıyla 65 (% 40,4) ve 54 (% 33,5) hastada tespit edildi. Kortikal, insuler ve operkuler bölgelerde infarktı olan hastalarda PE istatistiksel olarak daha sık gözlendi ($p<0,05$). PE aynı zamanda yüksek NIHSS skorları ile ilişkili bulundu. Şiddetli inme (NIHSS<10) geçiren hastalarda hafif-orta dereceli inmelere kıyasla istatistiksel olarak daha sık PE gözlendi ($p<0,05$). Sonuç: Akut orta serebral arter infarktlarında görülen PE; inme şiddeti, kortikal tutulum, insuler ve operkuler bölgelerin infarktlarıyla ilişkili bulunmuştur. Ancak PE ile uzun dönem prognoz ve mortalite arasında herhangi bir anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Patolojik esneme, orta serebral arter infarktı, anterior serebral sirkülasyon, infarkt lokalizasyonu, prognoz

Introduction

Stroke is a common neurological disease which is the major cause of disability and mortality in both genders and has an accelerating frequency due to the increase in life expectancy in adult age group. (1,2) A variety of factors influence the outcome of stroke including age, gender, stroke severity, early rehabilitation, stroke etiology, infarct location, rehabilitation, cognitive decline, aphasia, depression and comorbid diseases. (3) Being able to predict the prognosis of stroke makes length of stay in the hospital or long-term costs manageable and may reduce the economic burden of stroke. Studies providing and comparing prognosis, survival and recurrence data in stroke allows clinicians to identify high-risk patients for stroke recurrence and stroke-related death, researchers to plan clinical trials to develop new strategies, and provide public health policy-makers with a clearer picture of the social impact of ischemic stroke.

Yawning is a very common stereotyped motor behavior which is physiologically observed in humans, other mammals and numerous animal species. (4,5) Healthy humans may yawn 0-28/day and this frequency of physiological yawning may vary according to the age, circadian rhythm, arousal, decreased attention, boredom, fatigue, hunger, satiety, before and after sleep episodes. (6,7) Former studies revealed that, paraventricular nucleus of the hypothalamus, hypocampus, reticular activating system in the brainstem, cervical spinal cord (phrenic nerve C1-4), intercostal muscles, oxytocin, acetylcholine, dopamine,

glutamate, serotonin, GABA, adrenergics, ACTH, and MSH are involved in the occurrence and the mediation of yawning. (6-8)

Cortical involvement of yawning has been defined by recent studies but not fully demonstrated yet. (5,7) Frequent, repetetive and compulsive yawning episodes are termed as excessive, abnormal or pathological. Besides the physiological factors such as fatigue, boredom or contagion, pathological yawning (PY) is found to be triggered by various cases, iatrogenic causes, and several metabolic, gastrointestinal, psychiatric, or neurological diseases. (9-12)

PY has been reported in numerous neurological conditions including parkinsonism, Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, Huntington disease, myasthenia gravis, bulbar amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorders, migraine aura, vasovagal syncope, narcolepsy, brain tumor, encephalitis, intracranial hypertension, stroke, Chiari malformation type I, epilepsy, stress and anxiety disorders. (6,9-25)

Although PY in brainstem and anterior circulation (AC) ischemic stroke has been previously reported in the literature; to date, the exact mechanism of cortical network remains to be established by functional neuroimaging studies. Some recent studies concluded that ischemic lesions of the posterior insula and caudate nucleus induces PY. Still there is no sufficient clinical data in humans regarding PY in AC stroke and no data regarding the frequency or prognostic effect of PY on long-term prognosis and mortality rates of middle cerebral artery (MCA) strokes.

We hypothesised that PY may be an practical and easy detectable predictive phenomenon of outcome after acute ischemic stroke. In this study, we aimed to determine whether PY is a prognostic marker of MCA stroke and evaluate its relationship with the patient demographics, clinical parameters infarct location and outcome of the patients.

Patients and Methods

In this observational, cross-sectional study, we assessed 161 acute middle cerebral artery stroke patients in one-year period who were consecutively admitted to the Emergency Department and referred to our Neurology Stroke Unit within 24 hours of stroke onset. All of the patients were over 18 years old, and only acute ischemic stroke patients included to the study. Exclusion criteria were seizures, hypoglycemia, hypoxia, fever (>38°C), usage of anesthetic agents and acute or history of posterior circulation stroke.

Demographic information, stroke risk factors, stroke type, daytime of stroke, blood oxygen saturation, body temperature, blood pressure, heart rate, glucose, receiving intravenous thrombolytic therapy and neurological and functional outcome and mortality status of the patients were documented. Stroke risk factors including hypertension, hyperlipidemia, atrial fibrillation (AF), patent foramen ovale (PFO), diabetes mellitus, angina pectoris, coronary artery disease, peripheral artery disease, metabolic syndrome and tobacco use were registered. Previous stroke or transient ischemic attacks (TIA) were recorded. Routine haematological and biochemical peripheral blood analyses were obtained on admission.

Daytime of stroke attacks between 00:00 and 06:00 were recorded as "increased sleepiness". Clinical severity at baseline and 24 hours after symptom onset were assessed prospectively by using the NIHSS. The patients with NIHSS≥10 were considered to have

severe neurological deficits. The mRS was used to assess neurological and functional outcome at 24 hours and 3 months after stroke. The prognosis was stratified according to the mRS at 3 months: very favorable outcome- score: 0-1; favorable outcome- score: 0-2; unfavorable outcome- score: 3-6.

Cranial Computed tomography (CT) and Magnetic Resonance Images (MRI) were performed in all patients. Hemispheric side, cortical, subcortical, frontal, temporal, parietal, insular and opercular infarcts were recorded.

All of the patients underwent carotid doppler ultrasonography, 12- lead electrocardiography, transthoracic echocardiography, transesophageal echocardiography, 24-hour holter monitoring, CT/MR angiography and DSA whenever indicated. Stroke type was determined using the Trial of Org 10172 in Acute StrokeTreatment (TOAST) trial criteria. (26)

All of the patients were observed by the neurologists for 6 hours after admission for the presence of PY. According to the criteria for abnormal yawning of Singer et al. (24), the counts of >3 yawns/15 minutes was determined as the cut-off number for PY. All findings of the patients are compared between two groups as follows: Patients with PY and without PY.

This study was approved by the Ethics Committee of the Eskişehir Osmangazi University School of Medicine. Statistical analysis of our study was performed by using SPSS program (Statistical package for social sciences,15.0 windows; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Student's t-test was used for the comparison of two independent groups with normally distributed data and Mann Whitney U was used to test for the abnormally distributed data. Categorical data were presented as frequency of occurence and were analyzed by Pearson's chi-square and two ratio tests. Continuous data presented as means ± Standard deviation. A value of $p<0.05$ was accepted as the level of significance.

Results

Among 161 patients, 81 patients were male (51.3%) and 80 patients were female (49.7%). The mean age of the patients was 67.3±10.9 (range, 18 to 85) years and 69 (42.9%) of 161 patients revealed PY. Table 1 gives the demographics and clinical characteristics of the patients. No significant relationship were found regarding age, sex, increased sleepiness, glucose levels, leukocyte count and vascular risk factors except from the history of previous TIA between the patients with PY and those without PY ($p >0.05$).

The usage of the statins, antihypertensive, anticoagulant, antiplatelet, antiparkinsonian, antidepressant drugs and the patients received intravenous trombolytic therapy were recorded. For each drug, there was no significant relationship found between drug usage and PY ($p>0.05$).

Table 1. Demographics and clinical characteristics of the patients

	Patients with PY (n=69)	**Patients without PY (n=92)**	***P* value**
Age, mean (SD), y	68 (62; 77.5)	70 (61.25; 75)	.722
Sex (male), n (%)	34 (49.3%)	47 (51.1%)	.822
Body mass index (BMI)	26.6 (24.3;31.85)	27.3 (24.37;31.17)	.061
Glucose at baseline, mean (SD), (mg/dL)	126.8 (103.7;168.5)	123.5 (106.6;159.9)	.714
Leukocytes at baseline ($1/mm^3$)	8270 (6960;10120)	8300 (6445;10330)	.807
Sleepiness	9 (13%)	9 (9.8%)	.516
Time symptom to emergency room (dk)	135 (68.5;232)	145 (88.5;286)	.300
Risk Factors, n (%)			
Tobacco use	30 (43.5%)	39 (42.4%)	.890
Metabolic syndrome	38 (55.1%)	37 (40.2%)	.061
Diabetes mellitus	26 (37.7%)	30 (32.6%)	.504
Hypertension	51 (73.9%)	61 (66.3%)	.299
Hyperlipidemia	10 (14.5%)	21 (22.8%)	.184
Coronary artery disease	26 (37.7%)	26 (29.3%)	.265
Heart failure	17 (24.6%)	20 (21.7%)	.665
Atrial fibrillation	22 (31.9%)	28 (30.4%)	.844
Previous transcient ischemic attack (TIA)	15 (21.7%)	8 (8.7%)	**.019**

Patients with PY presented with a higher NIHSS score compared with patients without PY ($p<0.05$). Patients with severe stroke (NIHSS≥10) presented with more PY than mild to moderate stroke (NIHSS<10) ($p<0.05$). PY is related to higher baseline NIHSS scores representing clinically severe patients (NIHSS≥10). A total of 32 (19.8%) patients died during follow-up period. The clinical outcome (very favourable, favourable and unfavourable) ann mortality rates of the patients showed no significant relationship with the occurrence of PY. Clinical severity and outcome of the patients were summarized in Table 2.

Table 2. Clinical severity and outcome of the patients.

	Patients with PY	Patients without PY	*P*
5			
	(n=69)	(n=92)	value
Clinical Severity			
Baseline NIHSS, median (interquartile range)	14 (9;19)	9.5 (6;16)	**.019**
NIHSS at 24h.	10	8	.141
Severe stroke (NIHSS>10), n (%)	46 (66.7%)	40 (43.5%)	**.004**
Outcome, n (%)			
Very favorable outcome at 3 m. (mRS:0-1)	31 (44.9%)	47 (51.1%)	.439
Favorable outcome at 3 m. (mRS:0-2)	35 (50.7%)	52 (56.5%)	.465
Unfavorable outcome at 3 m. (mRS:3-6)	34 (49.3%)	40 (43.5%)	.465
Mortality at 3 m.	16 (23.2%)	16 (17.4%)	.362
Recurrent stroke	7 (10.1%)	5 (5.4%)	.260

Hemispheric side of the infarcts or subcortical infarcts revealed no significant relationship with the PY (p>0.05). However, PY was observed more frequently in patients with cortical, insular and opercular infarcts (p<0,05). Table 3 gives the neuroimaging findings (Cerebral MRI and CT) of the patients.

Table 3. Neuroimaging findings of the patients

	Patients with PY (n=69)	Patients without PY (n=92)	*P* value
Infarct location, n (%)			
Hemispheric side (right)	38 (55.1%)	42 (45.7%)	.237
Subcortical	45 (65.2%)	62 (67.4%)	.772
Cortical	55 (79.7%)	57 (61.9%)	**.015**
Frontal	30 (43.4%)	35 (38%)	.487
Parietal	43 (62.3%)	51 (55.4%)	.381
Temporal	18 (26%)	22 (23.9%)	.752
Insular	34 (52.3%)	31 (47.7%)	**.046**
Opercular	31 (57.4%)	23 (42.6%)	**.008**
Old infarction	28 (40.6%)	30 (32.6%)	.297

Discussion

This observational study investigates whether PY affects the clinical outcome and mortality of the patients with acute MCA stroke. We hypothesised that certain infarct locations in the AC system may facilitate PY and the presence of PY may be considered as a

prognostic factor of MCA strokes. Among our cohort of 161 patients, PY was observed in 69 (42.9%) patients and likely to occur in patients with higher NIHSS scores. We found PY to be related with cortical involvement, insular and opercular infarcts. Our study revealed that, PY is a common phenomenon among patients with MCA stroke and seems to be associated with stroke severity. However, no relationship was found regarding its effect on long term outcome or mortality rates of the patients.

The evidence of former case reports and studies suggests that PY occurs frequently in the course of many neurological diseases. (6,9-25) A limited number studies have been reported PY in acute ischemic stroke. (9,23,24) Bauer et al. stated that, the patients with locked-in syndrome can elicit yawning movements involuntarily despite the total paralysis of the volunteer bulbar muscles. (27) Cattaneo et al. published a case report of two patients with brainstem stroke who were presented with PY. (9)

To date, only 2 studies have provided data concerning PY in AC stroke. The pivot study of Singer et al. revealed that PY can be a sign of AC lesions. They observed PY in 7 patients with AC strokes in MCA territory and hypothesized that PY occurs due to supratentorial lesions releasing the hypothalamic PVN from neocortical control mechanisms and increasing activity of hippocampus and periamygdalar regions (24). A more recent study of Krestel et al. investigated PY in 10 patients with acute AC stroke. Infarct regions and volumes of the patients were evaluated using MRI lesion maps, diffusion weighted (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC) images. Intensity of the ınfarcts were found to be correlated with the period of abnormal yawning They proposed that insular and caudate nucleus infarcts are responsible for PY. (25)

The use of dopaminergic D2 agonists, imipramine, selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) agents, morphine withdrawal, valproate overdose and oestrogen substitution may induce PY. Anesthetic agents are leading drowsiness and loss of consciousness. (28) None of our patients were using these agents. Intravenous thrombolytic therapy has a positive impact on prognosis. However, we found no significant relationship between the patients who received thrombolytic therapy and the occurrence of PY.

It has been noted that PY is primarily triggered by low vigilance. However, PY can be seen even there is no change in consciousness level during stroke attacks. This may be as a result of the increased intracranial pressure secondary to stroke or the damage of the particular cortico-subcortical circuits and the disruption of the connections between the reticular formation that regulates alertness in the brain stem. As the clinical severity of stroke increases, PY is observed more frequently. (5-7) Krestel et al. found a significant correlation between the period of PY and stroke severity (25). Factors such as low vigilance, increased brain temperature, intracranial hypertension, deterioration of homeostasis and damage of more neuroanatomical structures including cortico-subcortical circuits may be the possible causes of PY. (5-7)

This study has several limitations. First of all, during observation period we could not video-record the patients. Thus, the duration or the distinctive features of yawning attacks could not be measured quantitatively. Moreover, despite the cut-off yawning count for PY (≥3/15 min) was determined after two previous studies (24,25), physiological yawning may also occur at the same frequency. And finally sleepiness scale tests could not be performed to the aphasic or clinically severe patients. This situation has led us insufficient data regarding

increased sleepiness or drowsiness of the patients.

Further studies measuring the neurotransmitter and neurohormone levels released during PY attacks in acute stroke or using improved neuroradiological tools such as tractography are required to discover the exact pathophysiological mechanism and neural pathways responsible for PY. The causative factors that triggers PY in acute stroke, involving cortical brain areas and clinical significance of PY still remains to be clarified.

Conclusion

Here we presented the first clinical and radiologic findings of PY in acute MCA stroke with larger human cohort including findings regarding long-term outcome and mortality rates of the patients with PY. Consistent with the existing evidence, our study revealed that cortical involvement and insular infarcts triggers PY. Supporting statistically, we established the clinical significance of PY and could evaluate its prognostic role in MCA stroke. Notwithstanding its connection with the clinical severity, PY reveals no significant predictive value for clinical outcome of patients with MCA stroke.

KAYNAKLAR

1. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW,Turner MB; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2016;26;133(4):447-54.

2. Wolfe CD. The impact of stroke. Br Med Bull. 2000;56(2):275-86. Review.

3. Tur BS, Gursel YK, Yavuzer G, Kucukdeveci A, Arasil T. Rehabilitation outcome of Turkish stroke patients: in a team approach setting. Int J Rehabil Res. 2003;26(4):271-7.

4. Barbizet J. Yawning. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1958;21(3):203-209.

5. Guggisberg AG, Mathis J, Schnider A, Hess CW. Why do we yawn? The importance of evidence for specific yawn-induced effects. Neurosci Biobehav Rev. 2011;35(5):1302-4.

6. Krestel H, Bassetti CL, Walusinski O. Yawning-Its anatomy, chemistry, role, and pathological considerations. Prog Neurobiol. 2018;161:61-78.

7. Walusinski O. Pathological Yawning, Laughing and Crying. Front Neurol Neurosci. 2018;41:40-49.

8. Collins GT, Eguibar JR: Neurophamacology of yawning. Front Neurol Neurosci 2010; 28: 90-106.

9. Cattaneo L, Cucurachi L, Chierici E, Pavesi G. Pathological yawning as a presenting symptom of brainstem ischaemia in two patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77(1):98-100. Epub 2005 Sep 20.

10. Thompson SB. The dawn of the yawn: is yawning a warning? Linking neurological disorders. Med Hypotheses. 2010;75(6):630-3.

11. Walusinski O. Yawning in diseases. EurNeurol. 2009;62(3):180-187.

12. Daquin G, Micallef J, Blin O. Yawning. Sleep Med Rev. 2001 Aug;5(4):299-312.

13. Teive, Hélio A. G., Munhoz, Renato P., Camargo, Carlos Henrique F., & Walusinski, Olivier. Yawning in neurology: a review. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2018; 76(7), 473-480.

14. Postert T, Pohlau D, Meves S. et al Pathological yawning as a symptom of multiple sclerosis. J Neurol 1996. 243300-301.301

15. Gallup AC, Gallup GG Jr, Feo C. Yawning, sleep, and symptom relief in patients with multiple sclerosis. Sleep Med. 2010 Mar;11(3):329-30.

16. Gallup AC, Eldakar OT. The thermoregulatory theory of yawning: what we know from over 5 years of research. Front Neurosci. 2013;6:188. Published 2013 Jan 2.

17. Bauer G, Gerstenbrand F, Hengl W. Involuntary motor phenomena in the locked-in syndrome. J Neurol. 1980;223(3):191-8.

18. Fletcher S, Cohen F, Borenstein F. et al Yawning as a paroxysmal sign of diencephalic seizures. Arch Psychol Psychiatry Neurol 1982; 43:45-54.

19. Jacome DE. Compulsive Yawning as Migraine Premonitory Symptom. Cephalalgia. 2001;21(5):623-625.

20. Sandyk R. Excessive yawning and progressive supranuclear palsy. Int J Neurosci. 1987;34(1-2):123-124.

21. Williams D R. The yawning reflex: an upper motor neuron sign in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 2000;55:1592-1593.

22. Wicks P. Excessive yawning is common in the bulbar-onset form of ALS. Acta Psychiatr Scand. 2007;116(1):76.

23. Ghika J, Vingerhoets F, Bogousslavsky J. Dissociated preservation of automatic-voluntary jaw movements in a patient with biopercular and unilateral pontine infarcts. EurNeurol. 2003;50(3):185-188.

24. Singer OC, Humpich MC, Lanfermann H, Neumann-Haefelin T. Yawning in acute anterior circulation stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78(11):1253-1254.

25. Krestel H, Weisstanner C, Hess CW, Bassetti CL, Nirkko A, Wiest R. Insular and caudate lesions release abnormal yawning in stroke patients. Brain Struct Funct. 2015;220(2):803-812.

26. Adams HP, Bebdixen BH, Kapelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24(1):35-41.

27. Bauer G, Gerstenbrand F, Hengl W. Involuntary motor phenomena in the locked-in syndrome. J Neurol. 1980;223(3):191-8.

28. Argiolas A, Melis MR. The neuropharmacology of yawning. Eur J Pharmacol. 1998;5;343(1):1-16.

Graves hastalığı tedavisi: üçüncü merkez deneyimi

Zafer PEKKOLAY1, Şadiye ALTUN TUZCU2

[1] Dr.Öğretim üyesi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Endokrinoloji,Diyarbakır,Türkiye

[2] Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi, Diyarbakır, Türkiye

ÖZET

Amaç: Graves hastalığının primer tedavisi ülkeden ülkeye merkezden merkeze değişmektedir. Bu çalışmada üçüncü basamak bir endokrin merkezinde graves hastalığı nedeniyle takip edilen hastaların tedavi özellikleri araştırılacaktır.

Metod: Bu retrospektif çalışmada üçüncü basamak erişkin endokrinoloji merkezine başvuran graves hastalığı tanılı hastaların dosyaları incelendi. Graves hastalığı nedeniyle tedavi uygulanan hastaların demografik özellikleri ve aldıkları primer tedaviler kayıt altına alındı.

Bulgular: Graves hastalığı tanısı olan hasta sayısı 98 olarak bulundu. Kadın hasta sayısı 52(%53,1) idi. Hastaların yaş ortalaması 41,55±12,63(18-68) olarak bulundu. Sadece medikal tedavi alanların sayısı 56(%58), radyoaktif iyot tedavisi alanlar 22(%22), cerrahi tedavi alanlar 20(%20) olarak bulundu. Cerrahi uygulanan hastaların 9'u(%45) kadın, 11'i(%55) erkekti. Ortalama yaş 34,90±11,58(20-61). Cerrahi tedavi nedenleri diğer tedavilerin başarısızlığı 7 hasta(%35), büyük volümlü tiroid bezi 9 hasta (%45), malignite şüphesi 4(%20) olarak bulundu. Toplam 4 hastada malignite saptandı.

Sonuç: Deneyimli endokrin merkezinde graves hastalığının primer tedavisi antitiroid ilaçlardır. Büyük hacimli tiroid bezi ve diğer tedavilerin başarısızlığı cerrahi tedavinin en sık nedenidir. Graves hastaları deneyimli merkezlerde uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Anahtar kelimeler: graves hastalığı, tedavi, deneyimli merkez

Abstract

Objective: Primary treatment of Graves' disease varies from country to center. In this study, the treatment characteristics of the patients who were followed for graves disease in a tertiary endocrine center will be investigated.

Method: In this retrospective study, the files of patients with graves' disease admitted to the tertiary adult endocrinology center were examined. The demographic characteristics of the patients treated with Graves' disease and the primary treatments they received were recorded.

Results: The number of patients with Graves' disease was 98. The number of female patients was 52 (53.1%). The mean age of the patients was 41.55 ± 12.63 (18-68). Primary 56 (58%) patients received medical treatment, 22 (22%) received radioactive iodine and 20 (20%) patients who received surgical treatment. Nine (45%) of the patients who underwent surgery were female and 11 (55%) were male. The mean age was 34,90 ± 11,58 (20-61). The reasons for surgical treatment were failure of other treatments, 7 patients (35%), large

volume thyroid gland 9 patients (45%), suspicion of malignancy 4 (20%). A total of 4 patients had malignancy.

Conclusion: The primary treatment of graves' disease in the experienced endocrine center is antithyroid drugs. The failure of large volume thyroid gland and other treatments is the most common cause of surgical treatment. Graves patients should be treated appropriately in experienced centers.

Keywords: graves disease, treatment, experienced center

Giriş:

Erişkinlerde hipertiroidizmin en sık nedeni olan graves hastalığı TSH reseptör antikor pozitifliği ile karakterize otoimmün bir tiroid hastalığıdır. Genelde diffüz guatr, tirotoksikoz ve orbitopati tablosuyla karşımıza çıkmaktadır (1).

Graves hastalığının tedavisi antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot tedavisi ve cerrahiyi kapsamaktadır. Graves hastalığında cerrahi tedavi hasta isteği, büyük guatr, malignite şüphesi, eşlik eden hiperparatiroidizm, medikal tedavi başarısızlığı ve radyoaktif iyot tedavisi başarıszlığı olarak sıralanabilir (2).

Graves hastalığının primer tedavisi ülkeden ülkeye merkezden merkeze değişmektedir.

Bu çalışmada üçüncü basamak bir endokrin merkezinde graves hastalığı nedeniyle takip edilen hastaların tedavi özellikleri araştırılacaktır.

Metod: Bu retrospektif çalışmada 1 ocak 2015- 31 Mart 2019 tarihleri arasında üçüncü basamak erişkin endokrinoloji merkezine başvuran graves hastalığı tanılı hastaların dosyaları incelendi. Graves hastalığı nedeniyle tedavi uygulanan hastaların demografik özellikleri ve aldıkları primer tedaviler kayıt altına alındı.

Bulgular: Graves hastalığı tanısı olan hasta sayısı 98 olarak bulundu. Kadın hasta sayısı 52(%53,1) idi. Hastaların yaş ortalaması 41,55±12,63(18-68) olarak bulundu. Sadece medikal tedavi alanların sayısı 56(%58), radyoaktif iyot tedavisi alanlar 22(%22), cerrahi tedavi alanlar 20(%20) olarak bulundu. Cerrahi uygulanan hastaların 9'u(%45) kadın, 11'i(%55) erkekti. Ortalama yaş 34,90±11,58(20-61). Cerrahi tedavi nedenleri diğer tedavilerin başarısızlığı 7 hasta(%35), büyük volümlü tiroid bezi 9 hasta (%45), malignite şüphesi 4(%20) olarak bulundu. Toplam 4 hastada malignite saptandı. Dört hastanın patolojisi papiller tiroid kanseri ile uyumluydu. Bu hastaların 2'si erkek diğer ikisi ise kadındı. Malignite pozitif olan hastalarda ortalama yaş 31,50±16,28(20-43) olarak bulundu. Opere olan hastalardan tiroid nodülü olanların sayısı 5(E/K: 3/2). Hastaların %75'i papiller mikrokarsinom olarak bulundu (Tablo 1).

Tablo 1: Graves hastalarının özellikleri

n	98	
Cinsiyet(K/E)	52 (%53,1)	46 (%46,9)
Ortalama yaş(yıl):	41,55±12,63(18-68)	
Tedavi dağılımı:		
	• Medikal:	56(%58)
	• Radyoaktif iyot:	22(%22)
	• Cerrahi:	20(%20)
Cerrahi tedavi nedeni:		
	• Diğer tedavilerin başarısızlığı:	7(%35)
	• Büyük volümlü tiroid bezi :	9(%45)
	• Malignite şüphesi:	4(%20)
	Malign 1(%25), Benign 3(%75)	
Tiroid nodülü olan(E/K)	3(%60)	2(%40)
Malignite oranı	4/20(%20)	
Malign hastalar(E/K)	2 (%50)	2 (%50)
Malign hastalar ort. yaş	31,50±16,28(20-43)	
Patoloji	%100 papiller tiroid kanseri	
Mikro karsinom yüzdesi	%75(3/4)	

Tartışma:

Graves hastalığı tedavisinde üç tedavi yöntemi vardır. Bunlar normal tiroid fonksiyonu sağlamak ve immünsupresyon için antitiroid ilaçlar, bezi tahribata uğratmak için radyoaktif iyot tedavisi ve tiroid bezini cerrahi ile ortadan kaldırmaktır (2).

Birleşik devletlerde graves hastalığının primer tedavisi radyoaktif iyot tedavisidir. Avrupada ve Japonyada primer tedavi antitiroid ilaçlar olmaktadır (3).

Bizim çalışmamızda graves tanılı hastalarda primer tedavi yöntemi antitiroid ilaçlar olarak saptandı. Avrupa ve Japonya verileri ile uyumlu olarak bulundu.

Çalışmamızda graves hastalığı tanılı hastalarda cerrahi tedavi oranını yaklaşık yüzde 20 olarak bulduk. Cerrahi tedavinin en sık nedeni büyük volümlü tiroid bezi idi. Diğer en sık neden diğer tedavilerin başarısızlığı olarak belirlendi. Graves hastalığında cerrahi tedavi total veya totale yakın tiroidektomidir. Uygun cerrahi nüksü önlemektedir (4). Bizim çalışmamızda etkin cerrahi yapıldığından nüks oranı çok düşüktü.

Çalışmamızda cerrahi tedavi uygulanan hastalardaki malignite oranı yüzde 20 olarak bulundu. Tüm hastalardaki malignite oranı yüzde 4 olarak saptandı. Tüm hastalarda papiller mikrokarsinom saptandı. Graves hastalarında tiroid kanseri nadirdir. Literatürde malignite oranı %1-9 arasında çok değişken şekildedir (5).

Çalışmamızın retrospektif olması ve hasta sayısının az olması kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak deneyimli endokrin merkezinde graves hastalığının primer tedavisi antitiroid ilaçlardır. Büyük volümlü tiroid bezi ve diğer tedavilerin başarısızlığı cerrahi tedavinin en sık nedenidir. Graves hastaları deneyimli merkezlerde uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Kaynaklar:

1- Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. N Engl J Med. 2016 Oct 20;375(16):1552-1565.

2- Burch HB, Cooper DS. Management of Graves Disease: A Review. JAMA. 2015 Dec 15;314(23):2544-54.

3- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016 Oct;26(10):1343-1421.

4- Prasai A, Nix PA, Aye M, Atkin S, England RJ. Total thyroidectomy for safe and definitive management of Graves' disease. J Laryngol Otol. 2013 Jul;127(7):681-4.

5- Stocker DJ, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease. Minerva Endocrinol. 2003 Sep;28(3):205-12.

Diyabet Okulunda Verilen Eğitimlerin Diyabet Parametreleri Üzerine Etkisi: Bir Devlet Hastanesi Örneği

Dr. Öğr. Üyesi Alihan Oral

Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş

Diyabetes Mellitus (DM), insülin salınımının olmaması veya insülin direnci ile ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize kronik ve metabolik bir hastalıktır. DM'nin kontrol altına alınmasında ve komplikasyonların önlenmesinde tedavinin yanında hastaların DM konusunda eğitilmesi ve bilgilendirilmesi de çok önemlidir. Sağlık Bakanlığı da bu nedenle tüm devlet hastanelerinde Diyabet Okulu (DO) açılması yönünde çalışmalar yürütmektedir. Bu çalışmamızda DO'da verilen eğitimlerin DM parametreleri üzerine etkisinin değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 01.01.2018-01.04.2018 tarihleri arasında Mardin Kızıltepe Devlet Hastanesi diyabet polikliniğine başvuran 100 DM hastası alındı. Hastaların demografik özellikleri ve DM özellikleri (DM tipi, süresi, tedavi, komplikasyonları) kayıt altına alındı. Hastalar 50 kişilik 2 gruba ayrıldı, Grup 1'e DO eğitimleri verildi, Grup 2 ye ise eğitim verilmedi. İki grup arasında başlangıç ve 3. Ay diyabet parametreleri (Hba1C, açlık ve tokluk kan şekerleri) karşılaştırıldı.

Bulgular Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 56,66+15,13 tü, %60 u kadın ve %40 ise erkekti. Gruplara göre demografik özellikleri (yaş, cinsiyet) ve DM tipi ve tedavi açısından istatistiksel olarak bir fark yoktu, DM komplikasyonu varlığı, Grup 2'de Grup 1'e göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($P < 0,001$). Grup 1 ve Grup 2 nin başlangıç DM süresi, HbA1C, açlık kan şekeri (AKŞ) ve tokluk kan şekeri (TKŞ) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (HbA1C: P: 0,68, AKŞ: P: 0,65, TKŞ: P: 0,6). DO eğitimi sonrası 3.ay Grup 1 için başlangıca göre HbA1C ($p < 0,001$), AKŞ ($p < 0,001$) ve TKŞ ($p < 0,001$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülürken eğitim verilmeyen Grup 2 içinse HbA1C ($p = 0,01$), AKŞ ($p = 0,006$) ve TKŞ ($p = 0,042$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme görüldü.

Sonuç

Çalışmamızın sonuçlarına göre Diyabet Okulunda verilen eğitimlerin diyabet parametreleri üzerine olumlu etkileri olduğu ve verilmediğinde ise diyabet parametrelerinde kötüleşme olduğu saptanmıştır. Bu nedenle hem devlet hastanelerinin hem de özel hastanelerin tümünde diyabet okulu eğitimlerinin verilmesi gerektiği kanısındayız.

Diyabet Okulunda Verilen Eğitimlerin Diyabet Parametreleri Üzerine Etkisi: Bir Devlet Hastanesi Örneği

Dr. Öğr. Üyesi Alihan Oral

Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş

Diyabetes Mellitus (DM), insülin salınımının olmaması veya insülin direnci ile ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize kronik ve metabolik bir hastalıktır. DM'nin kontrol altına alınmasında ve komplikasyonların önlenmesinde tedavinin yanında hastaların DM konusunda eğitilmesi ve bilgilendirilmesi de çok önemlidir. Sağlık Bakanlığı da bu nedenle tüm devlet hastanelerinde Diyabet Okulu (DO) açılması yönünde çalışmalar yürütmektedir. Bu çalışmamızda DO'da verilen eğitimlerin DM parametreleri üzerine etkisinin değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 01.01.2018-01.04.2018 tarihleri arasında Mardin Kızıltepe Devlet Hastanesi diyabet polikliniğine başvuran 100 DM hastası alındı. Hastaların demografik özellikleri ve DM özellikleri (DM tipi, süresi, tedavi, komplikasyonları) kayıt altına alındı. Hastalar 50 kişilik 2 gruba ayrıldı, Grup 1'e DO eğitimleri verildi, Grup 2 ye ise eğitim verilmedi. İki grup arasında başlangıç ve 3. Ay diyabet parametreleri (Hba1C, açlık ve tokluk kan şekerleri) karşılaştırıldı.

Bulgular Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 56,66+15,13 tü, %60 u kadın ve %40 ise erkekti. Gruplara göre demografik özellikleri (yaş, cinsiyet) ve DM tipi ve tedavi açısından istatistiksel olarak bir fark yoktu, DM komplikasyonu varlığı, Grup 2'de Grup 1'e göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($P < 0,001$). Grup 1 ve Grup 2 nin başlangıç DM süresi, HbA1C, açlık kan şekeri (AKŞ) ve tokluk kan şekeri (TKŞ) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (HbA1C: P: 0,68, AKŞ: P: 0,65, TKŞ: P: 0,6). DO eğitimi sonrası 3.ay Grup 1 için başlangıca göre HbA1C ($p < 0,001$), AKŞ ($p < 0,001$) ve TKŞ ($p < 0,001$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülürken eğitim verilmeyen Grup 2 içinse HbA1C ($p = 0,01$), AKŞ ($p = 0,006$) ve TKŞ ($p = 0,042$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme görüldü.

Sonuç

Çalışmamızın sonuçlarına göre Diyabet Okulunda verilen eğitimlerin diyabet parametreleri üzerine olumlu etkileri olduğu ve verilmediğinde ise diyabet parametrelerinde kötüleşme olduğu saptanmıştır. Bu nedenle hem devlet hastanelerinin hem de özel hastanelerin tümünde diyabet okulu eğitimlerinin verilmesi gerektiği kanısındayız.

Hepatit C Enfeksiyonunun Değişik Evrelerinde Serum Leptin Seviyesi

Özdal Ersoy

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ozdal.ersoy@acibadem.edu.tr

GİRİŞ

Hepatit C, hepatotropik flavivirüs enfeksiyonunun sebep olduğu, karaciğerin akut veya kronik nekroinflamatuar bir hastalığıdır. Bütün dünyada akut ve kronik hepatitlerin ana nedenlerinden birisidir. Tüm dünyada yaklaşık 180 milyon kişi bu virüs ile enfektedir.

Hepatit C enfeksiyonuna rakamlarla bakıldığında, dünyada akut hepatitlerin %20 'sinden, kronik hepatitlerin %70'inden, son dönem sirozun %40'ından, hepatoselüler karsinomun %60'ından ve karaciğer transplantasyonunun %30'undan sorumludur . Ortalama 6-8 haftalık bir kuluçka dönemini takiben ortaya çıkan akut hepatit olgularının ancak %15-20'si tam olarak iyileşmekte, geri kalan %80-85'i ise kronikleşmekte ve bunların %20-30'u da 20-30 yılda siroza ilerlemektedir (1).

Kronik hepatit C tanısı altı aydan uzun süren anti-HCV ve HCV-RNA pozitifliği ile konur. Anti HCV (+) ve HCV RNA (+) vakalarda transaminazlar normal yada yüksek olabilir. Tanıda biyokimyasal yöntemlerle karaciğer hasarının gösterilmesi önemlidir. Serum transaminazlarının yüksek olması genellikle inflamasyon ve fibrozis ile uyumlu olmakla birlikte, transaminazların normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermez.

Her ne kadar ALT düzeyi ile histolojik karaciğer hasarı her zaman uyumlu olmasa da, günümüzde artık tanı amaçlı karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozis net gösterebilen karaciğer biyopsisi yapılmamaktadır. Kan biyobelirteçlerinin (fibrotest gibi) ve Fibroscan'in birlikte kullanımı biyopsiye ihtiyacı azaltır. Non-invazif yöntemlerin çelişkili sonuçlar verdiği olgularda biyopsi endikedir. Ayrıca histolojisi bilinmek istenen veya kuşkulu mikst etyolojilerde gerekebilir (e.g. HCV/HBV ko-enfeksiyon, metabolik sendrom, alkolizm veya otoimmunite kuşkusu. Karaciğer biyopsisi ayrıca yağlanma derecesini, safra yollarında hasar olup olmadığı ve varsa demir birikimi konusunda da fikir vermektedir (2,3).

Ancak karaciğer biyopsisi invazif bir yöntemdir ve komplikasyon riski taşır. Çeşitli serilerde %0,06-0.32 oranında komplikasyon bildirilmiştir. Komplikasyon nedeniyle %1-3 hastada hastaneye yatış gerektirir. Mortalite riski ise %0,001'dir (4). Ayrıca özellikle küçük biyopsilerde örnekleme hataları olabilmektedir ve histolojik inceleme gözlemciye bağımlı bir işlemdir (5). Bu sebeple, karaciğer hasarının değerlendirilmesinde karaciğer biyopsisi altın standard olmasına rağmen (6), invazif bir işlem olması ve komplikasyon riskleri taşıması nedeniyle karaciğer hasarının dağerlendirilmesi için basit, güvenilir ve invazif olmayan başka tanı yöntemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Özetle, HCV enfeksiyonunun tanısının kesinleştirlmesi için karaciğer biyopsisi gerekli değildir. Seruma dayalı testler yeterlidir ve HCV-RNA pozitifliği tanıyı doğrular. Vakaların sadece %2'sinde biyopsi ile ek tanılar konabilmektedir (14). Biyopsi yapılacak olan HCV hastalarının %29'unda siroz

bulunabilmektedir. Bu sebeple HCV enfeksiyonunda, fibrozisi veya sirozu belirlemede karaciğer biyopsisi gibi invazif bir işlem yerine seruma dayalı indekslerin kullanılması gerekliliği gündeme gelmektedir.

1994 yılında ob-gen ve ürünü olan leptin proteinin Zhang ve ark. tarafından bulunuşu (7), obezite araştırmasında önemli bir aşama oluşturmuştur. İnsanlarda, beden kütle indeksi ile sirkülasyondaki leptin düzeyi arasında ilişki saptanmıştır. Ayrıca vücut yağ kütlesinden bağımsız olarak, insülin rezistansının, artmış plazma leptin düzeyi ile bağlantılı olduğu ileri sürülmektedir (8). Son zamanlarda da kronik karaciğer hastalarında leptinin fibrogenez üzerinde etkileri olduğu, stellat hücrelerden salınarak profibrogenik bir rol oynadığı anlaşılmıştır (9). Ayrıca, kronik hepatit C hastalarında leptin seviyeleri bazı çalışmalarda yüksek bulunmuş ve fibrozis evresinin ilerlemesi ile birlikte serum leptin değerinin de artığı gözlenmiş (10, 11), bazı çalışmalarda ise tam tersi olarak düşük bulunmuştur (12,13). Siroz hastalarında da leptin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (15). Bu durumun sebebi net açıklanamamakla beraber, yazarlar bu artmış leptin seviyesini, leptinin karaciğer klerensinin azalmasına bağlamaktadırlar. Diğer çalışmalarda ise siroz hastalarındaki artmış leptinin kaynağının aktive olmuş stellat hücreler olduğu söylenmektedir (9).

Bu bilgiler ışığında çalışmanın amacı; normal ve yüksek transaminazlı kronik C hepatiti, HCV'ye bağlı karaciğer sirozu ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum leptin seviyelerini tespit edip gruplar arasında fark olup olmadığını karşılaştırmak, ve serum leptin seviyelerinin , kronik hepatit C hastalarında karaciğer biyopsisi sonucunda elde edilen histopatolojik bulgular ile ilişkisini araştırmak ve sonuç olarak serum leptin seviyesinin karaciğer fibrozisini gösterebilen girişimsel olmayan bir belirteç olup olamayacağını araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Hepatit C tanısı için karaciğer biyopsisinin hala önerildiği dönem olan 2003-2006 yılları arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine , takip ve tedavi amacıyla başvuran normal (15 hasta) ve yüksek (15 hasta) transaminaz düzeyli kronik hepatit C ve HCV'ye bağlı karaciğer sirozu (15 hasta) tanısı almış hastalarla ve hastanenin kan merkezine başvurmuş, HbsAg (-) ve Anti HCV (-) olan, alkol kullanımı ve bilinen karaciğer hastalığı ve malignitesi olmayan ve hasta grubuna yaş ve cinsiyet ve BMI açısından uyan, sağlıklı kan dönerlerinden şeçilmiş 15 sağlıklı gönüllü, toplam 60 vaka, çalışmaya dahil edildi.

Hasta grubunda (toplam 45 vaka) diğer olası karaciğer hastalıkları (alkol, kronik hepatit B, Wilson hastalığı, hepatotoksik ilaç kullanımı, hemokromatoz, -1-antitripsin eksikliği, otoimmün hepatit) ve leptin seviyelerini etkileyebilecek diğer hastalıklar (diabetes mellitus, hiperlipidemi, obezite ve alkole bağlı kronik karaciğer hastalığı) dışlandı ve ayrıca bu hastaların hiçbirinde yaşamlarının herhangi bir döneminde antiviral tedavi alma öyküsü bulunmamaktaydı.

Çalışmaya katılan her hastanın (hasta ve kontrol grubu) demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, kilo) kayıt edildi ve bir gecelik açlık sonrasında alınan kanlarında aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), alkalen fozfataz (ALP), gama glutamil transpeptidaz (GGT), albumin, total bilirubin düzeyleri ile birlikte protrombin zamanı bakıldı.

Hasta ve kontrol grubundan alınan ayrıca bir tüp kan, 3000 devirde toplam 3 dakika santrifuj edilip serumları ayrıldıktan sonra, çalışma sonunda toplu bir şekilde bakılacak olan

serum leptin seviyesi için, -70 C°'de saklandı. Serumlarda leptin, ''Biosource Leptin EASIA'' kiti (Biosource-Belçika) ile EASIA (Enzyme Amplified Sensitivity Immunassay) yöntemi ile bakıldı. Kit içinde insan leptinine karşı spesifik monoklonal antikorlar mevcuttu. İşleme konan serumlarda bulunan leptin düzeyi, standard hazırlanmış doğru üzerinden yapılan interpolasyon yöntemi ile belirlendi. Referans aralığı erkek için 2.4±1.1 ng/mL, kadın için 6.6±3.0 ng/mL olarak alındı.

Çalışmaya katılan tüm normal ve yüksek transaminazlı kronik hepatit C hastalarına karaciğer biyopsisi yapıldı ve karaciğer biyopsileri Modifiye Knodell Skorlama Sistemi ile değerlendirildi. Hastalar karaciğerdeki fibrozis derecesine göre hafif (evre I), orta (evre II) ve şiddetli (evre III) olarak sınıflandırıldı.

HCV'ye bağlı karaciğer sirozu tanısı biyokimyasal, serolojik ve radyolojik olarak konuldu ve her hastanın Child-Pugh skoru hesaplandı. Bu hastalara ve kontrol grubundaki hastalara karaciğer biyopsisi yapılmadı.

SONUÇLAR

Demografik ve biyokimyasal özellikler:

Çalışmaya 26'sı kadın, 19'u erkek toplam 45 hasta ve 15 kontrol grubunun demografik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun BMI, yaş ve cinsiyet dağılımı

	Hasta Sayısı	BMI	Cinsiyet (K/E)	Yaş (ortalama±standard sapma) yıl
Normal transaminazlı HCV	15	21.98±3.48	7 /8	52.68±17.99
Yüksek transaminazlı HCV	15	23.10±2.84	7/8	49.06±12.31
Karaciğer Sirozu	15	24.94±4.50	12/3	60.66±7.99
Kontrol Grubu	15	20.15±3.10	6/9	31.66±7.70

Normal transaminazlı ve yüksek transaminazlı C hepatitli hastalar ile siroz hastalarının BMI değerleri kontrol grubuna göre yüksekti ancak sadece siroz hastalarının kontrol grubu ile arasındaki BMI farkı istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.03).

Hasta ve kontrol grubunun leptin seviyeleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2 : Hasta grubu ile kontrol grubu leptin seviyeleri

	Hasta sayısı	Leptin seviyesi (ng/mL)
Hasta grubu	45	21.20±13.13
Kontrol grubu	15	3.82±2.11

Tüm grupların, biyokimyasal parametreleri ve leptin sevyeleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Hasta grupları ile kontrol grubunun biyokimyasal tetkiklerinin sonuçları

	NORMAL TRANSAMİNAZLI HCV	YÜKSEK TRANSAMİNAZLI HCV	HCV'YE BAĞLI SİROZ	KONTROL
AST *(U/L)*	24.46±11.70	79.26±46.18	64.60±33.31	*
ALT *(U/L)*	26.80±12.11	98.66±54.27	51.73±24.27	*
GGT (*U/L*)	37.00±43.23	109.80±54.13	89.13±10.64	*
ALP *(U/L)*	97.14±12.11	119.46±58.85	107.60±66.96	*
T.PROTEİN (*g/dL)*	7.68±0.48	7.85±0.71	7.79±1.03	*
ALBUMİN (*g/dL*)	4.18±0.39	4.24±0.38	3.68±0.71	*
T.BİLİRUBİN(*mg/dL*)	0.49±0.27	0.77±0.26	1.27±0.56	*
PROT.ZAMANI *(sn*)	12.82±1.34	12.69±0.89	14.54±1.47	*
LEPTİN *(ng/mL)*	22.42±15.91	18.21±8.80	22.96±14.04	3.82±2.11

** kontrol grubunda bu değerler bakılmadı.*

Normal transaminazlı C hepatitli hastaların 7'si bayan ve 8'i erkek olup yaşları 52.7 ±17.9 yıl idi. Laboratuar tetkiklerinde AST 24.46±11.70 U/L, ALT 26.8±12.11 U/L, GGT 37.00±43.23 U/L, ALP 97.14±12.11 U/L, T. Prot: 7.68±0.48 g/dL, albumin 4.18±0.39 g/dL, T bil. 0.49±0.27 mg/dL, PTZ 12.82±1.34 sn ve leptin 22.42±15.91 ng/mL bulundu. Leptin seviyeleri değerlendirildiğinde, leptin normal transaminazlı hepatit C'li hastalarda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti ve istatiksel açıdan anlamlıydı (p:0.000). Normal transaminazlı C hepatitli hastalarda leptin düzeyi ile ALT, AST, ALP, GGT, T.Prot., albumin, T.Bil ve Prot Z. değerleri arasında korelasyon saptanmadı.

Yüksek transaminazlı kronik C hepatitli hastaların 7'si bayan ve 8'i erkek olup yaşları 49.06±12.31 yıl idi. Laboratuar tetkiklerinde AST 79.26±46.18 U/L, ALT 98.66±54.27 U/L, GGT 109.80±54 U/L, ALP 119.46±58.85 U/L, T. Prot: 7.85±0.71 g/dL, albumin 4.24±0.38 g/dL, T bil. 0.77±0.26 mg/dL, PTZ 12.69±0.89 sn ve leptin 18.21±8.80 ng/mL bulundu. Leptin seviyeleri değerlendirildiğinde, leptin yüksek transaminazlı hepatit C'li hastalarda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti ve fark istatiksel açıdan anlamlıydı (p:0.000), normal transaminazlı gruba göre daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.37). Yüksek transaminazlı C hepatitli hastalarda leptin düzeyi ile ALT, AST, ALP, GGT, T.Prot., albumin, T.Bil ve Prot Z. değerleri arasında korelasyon saptanmadı.

Hepatit C'ye bağlı siroz hastalarının 12'si bayan ve 3'ü erkek olup yaşları 60.66±7.99 idi. Laboratuar tetkiklerinde AST 64,60±33.31 U/L, ALT 51.73±24.27 U/L, GGT 89.13±10.64 U/L, ALP 107.60±66.96 U/L, T. Prot: 7.79±1.03 g/dL, albumin 3.68±0.71 g/dL, T bil.1.27±0.56 mg/dL, PTZ 14.54±1.47 sn ve neopterin 22.96±14.04 ng/mL bulundu. Leptin seviyeleri değerlendirildiğinde, leptin HCV'ye bağlı siroz hastalarında kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti ve fark istatiksel açıdan anlamlıydı (p:0.000). Ayrıca kronik C hepatiti (hem normal hem de yüksek transaminazlı) hasta grubu ile karşılaştırıldığında da leptin seviyesi, siroz hasta sı grubunda daha yüksekti ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (normal transaminazlılarla karşılaştırıldığında p:0.89, yüksek transaminazlılarla karşılaştırıldığında p:0.33). Siroz hastalarında leptin düzeyi ile ALT, AST, ALP, GGT, T.Prot., albumin, T.Bil ve Prot Z. değerleri arasında korelasyon saptanmadı.

Karaciğer biyopsisi sonuçları ve leptin:

Normal transaminazlı C hepatitli hastaların biyopsilerindeki fibrozis derecesi değerlendirildiğinde 13 vakada (%86.7) evre 1 (ortalama HAI skor 4.8), 2 vakada (%13.3) evre 2 (ortalama HAI skor 7) fibrozis saptandı (Tablo 4). Hem evre 1 hem de evre 2 fibrozis saptanan vakaların leptin seviyeleri, leptinin normal serum seviyesinden yüksekti. Leptin seviyesi evre 1 fibrozisde, evre 2 fibrozise göre daha yüksek bulundu ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.09). Biyopsi evresi ile leptin seviyesi arasında anlamlı bir korelasyon da saptanmadı.

Tablo 4: Normal transaminazlı C hepatitli hastaların fibrozis evrelerinin ve leptin seviyelerinin dağılımı

Fibrozis derecesi	Hasta Sayısı n(%)	HAİ	Leptin Seviyesi (ng/mL)
Hafif fibrozis (evre 1)	13 (%86.7)	4.8	23.60±16.84
Orta Fibrozis (evre 2)	2%13.3	7	14.75±2.05

Yüksek transaminazlı C hepatitli hastaların biyopsilerindeki fibrozis derecesi değerlendirildiğinde 9 vakada (%60) evre 1 (ortalama HAİ 7±2.0), 2 vakada(%13.3) evre 2 fibrozis (ortalama HAİ ortalaması 9.50±0.70) ve 4 vakada (% 26.7) evre 3 fibrozis (ortalama HAİ ortalaması: 9.75±2.5) bulundu (Tablo 5). Leptin seviyeleri ile fibrozis evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 5: Yüksek transaminazlı kronik hepatit C hastalarında fibrozis derecesi ve leptin düzeyleri

Fibrozis derecesi	Hasta sayısı n(%)	HAİ	Leptin seviyesi (ng/mL)
Hafif fibrozis evre 1	9 (%60)	7±2.0	18.51±11.03
Orta fibrozis evre 2	2 (%13.3)	9.50±0.70	15.40±1.41
Şiddetli fibrozis evre 3	4 (%26.7)	9.75±2.5	18.95± 5.47

Siroz hastaları, Child evrelerine göre değerlendirildiğinde 7'si (% 46.7) Child A (ortalama skor 5), 6'sı (% 40) Child B (ortalama skor 7.3), 2'si(%13.3) Child C (ortalama skor 10) idi (Tablo 6). Leptin seviyeleri tüm Child evrelerinde benzer seviyelerde bulundu, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklar yoktu.

Tablo 6 : Siroz hastalarının Child evrelerine göre ortalam Child skorları ve leptin seviyeleri

	Hasta sayısı n(%)	Ortalama skor	Leptin seviyesi (ng/mL)
Child A	7 (%46.7)	5	24.35±15.80
Child B	6 (%40)	7.3	20.28±14.84
Child C	2 (%13,3)	10	26.10±9.33

TARTIŞMA:

Leptinin obezite patogenezindeki ilişkisini inceleyen pekçok çalışma bulunmaktadır ancak kronik hastalıklara eşlik eden negatif enerji dengesizliği durumlarındaki rolü henüz tam anlaşılamamıştır (16,17,18). Bu kronik hastalıklardan birisi de kronik karaciğer hastalıklarıdır, çünkü bu hastalıklarda da normal vücut yapısından, ciddi, kronik yetersiz beslenme ve düşük vücut yağına kadar geniş bir yelpazede beslenme bozuklukları görülebilmektedir. Buradan yola çıkarak leptinin kronik karaciğer hastalığındaki yeri ve önemi son 20 yıldır birçok çalışmanın hedef konusu olmuştur. Kronik karaciğer hastalıkları arasında önemli yeri olan HCV'ye bağlı kronik hepatitte ve sirozda beslenme bozuklukları yanında, karaciğer histopatolojisinde sıklıkla steatoz görüldüğü için ve leptinin de steatoz ve steatohepatit patogenezinde önemli rolünün olabileceği düşünüldüğü için, HCV enfeksiyonlarında serum leptin seviyelerine bakılması daha bir önem kazanmıştır. Ayrıca, leptinin karaciğer fibrogenezinde rol oynadığı öne sürülmüş ve bu sebeple karaciğerde fibrozisi belirlemede, karaciğer biyopsisi yapılmaksızın, girişimsel olmayan bir fibrozis beliteçi olup olmayacağını araştıran çalışmalar yapılmıştır. Ancak, literatürde bu konu ile ilgili birbiri ile çelişen birçok çalışma bulunmaktadır. Bu sebeplerden yola çıkarak planladığımız bu çalışmada, HCV'ye bağlı kronik C hepatiti (normal veya yüksek transaminazlı olanlar) ve siroz tanıları (farklı Child skoruna sahip) konulan hastalarda serum leptin seviyeleri incelendi ve sağlıklı kontrollerdeki leptin seviyeleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca kronik C hepatiti olan hastaların karaciğer biyopsilerinden elde edilen fibrozis evreleri ve siroz vakalarının da Child skorları ve evreleri ile de serum leptin seviyeleri karşılaştırıldı. Ayrıca çalışmamızın ilginç bir yönü daha bulunmaktaydı; leptin seviyeleri transaminaz seviyesinin hem normal hem de yüksek olduğu HCV'ye bağlı kronik hepatit hastaları arasında da karşılaştırıldı. Literaürde bu şekilde bir karşılaştırmanın yapıldığı bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

Steatoz, HCV enfeksiyonunda sıklıkla karşılaşılan bir histolojik lezyondur (19,20) ve bu durum hiperlipidemi, diabet, obezite, ilaçlar ve alkol alımı gibi birçok değişik steatojenik faktörler tarafından etkilenir. Leptin de yağ depolanmasında önemli rolü olan bir hormondur (21) ve karaciğerdeki steatoz gibi histolojik değişikliklerde aracı olabileceği öne sürülmektedir (22,23). Bu bilgiler ışığında; kronik hepatit C hastalarında leptinin steatoz ve fibrozis üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda, hasta seçerken serum leptin seviyelerini etkileyebilecek olan faktörlerin dışlanması gerekliliğinin önemi ilk kez Giannini ve ark.'nın 2000 yılında yaptığı çalışmada vurgulanmıştır. Bu sebeplerden dolayı, çalışmaya aldığımız hastaların seçiminde, steatoz varlığını ve leptin değerlerini etkileyebileceğinden dolayı, karaciğerde olası yağ birikimine sebep olabilecek faktörlerin olmamasına dikkat edildi,

ancak çalışmamızda steatoz yokluğu görüntüleme yöntemleri ile desteklenmedi.

Çalışmamızda en belirgin sonuç, serum leptin seviyelerinin; hem HCV'ye bağlı normal transaminazlı kronik hepatiti olan, hem HCV'ye bağlı yüksek transaminazlı kronik hepatiti olan ve hem de HCV'ye bağlı sirozu olan tüm hasta grubunda, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek seviyede olmasıydı. Literatürde serum leptinin HCV'ye bağlı kronik hepatit C hastalarında yüksek olduğunu bildiren yayın sayısı gün geçtikçe artmaktadır (23-26). Piche ve ark. kronik hepatit C hastalarında buldukları yüksek serum leptin seviyelerini; 2002 yılında yaptıkları çalışmada bu hastalarda sıklıkla görülen yorgunluk semptomu ile, 2004'de yaptıkları çalışmada da karaciğer fibrozisinin şiddeti ile ilişkilendirmişlerdir (23). Crespo ve ark. da kronik C hepatiti olanlarda plazma leptin ve TNF- düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek ve karaciğerdeki fibrozis derecesi ile ilişkili olduğunu söylemişlerdir (27). Zografos ve ark, kronik B ve C hepatiti hastalarında kontrollere göre yüksek buldukları serum leptin seviyelerinin interferon tedavisi ile düştüğünü ve IFN- 'nın leptin üretiminin potansiyel inhibitörü olabileceğini göstermişlerdir (28). Eguchi ve ark. ise kronik C hepatiti hastalarında yüksek serum leptin seviyelerinin antiviral tedavi ile alınacak yanıt üzerinde negatif prediktör olduğunu öne sürmüşlerdir (29). Liu ve ark. da, HCV'ye bağlı kronik C hepatiti, sirozu ve hepatoselüler kanseri olan Çinli hasta gruplarında, serum leptin seviyelerinin kontrollere oranla daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (30). Ancak kronik C hepatiti olan hastalardaki yüksek serum leptin seviyesini açıklayan mekanizmalar hala net anlaşılamamıştır ve bu hastalarda görülen inflamasyon, anormal yağ metabolizması ve hepatik steatoz gibi faktörlerin rol oynadıkları düşünülmektedir. Bu çalışmaların ve leptinin karaciğerdeki fizyopatolojisi ile ilgili bilgilerin aksine, literatürde kronik karaciğer hastalarında serum leptin seviyesini sağlıklı kontrollerden daha düşük bulmuş olan çalışmalar da mevcuttur. Giannini ve ark. kronik C hepatitli hastalarda leptin seviyelerini kontrol grubundaki seviyelere ile benzer bulmuş ve leptinin bu hastalarda karaciğerdeki steatozun ve fibrozisin şiddeti ile ilişkisinin olmadığını öne sürmüştür . Testa ve ark ise kronik hepatiti ve sirozu olan hasta gruplarında serum leptin seviyelerini kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük tespit etmişlerdir ve bu durumu virüslere bağlı kronik karaciğer hastalarında görülen azalmış enerji alımı veya kullanımına bağlı olarak oluşan negatif enerji dengesinin yağ dokusundan leptin sekresyonunu azaltttığı şeklinde yorumlamışlardır (31). Literatürdeki farklı sonuçlardan anlaşılacağı gibi kronik hepatit C hastalarındaki leptin mekanizması ve serum seviyesi hala tartışmalı bir konudur.

Çalışmamızda tüm hasta gruplarında serum leptin seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulunduysa da, leptin seviyesi kronik C hepatiti hastalarında, alt grupları olan normal transaminazlı ve yüksek transaminazlı hastalar arasında farklı seviyelerde bulunmadı. Literatürde bu konu ile ilgili çalışma bulunamadı ve bu durum, leptinin transaminaz seviyelerinden bağımsız hareket ettiği, hepatosit hasarı ile doğrudan ilişkili olmadığı şeklinde yorumlandı. Bunun yanında, çalışmamızdaki siroz vakalarında leptin seviyeleri kronik hepatit vakalarındakinden daha yüksek gözlendi ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ve bu durum hasta gruplarındaki vaka sayısı azlığına bağlandı. Literatürde, Testa ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 52 HCV'ye bağlı siroz vakasındaki leptin seviyeleri, 40 HCV'ye bağlı kronik hepatit vakalarındaki seviyelerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (32). Greco ve ark.'nın yaptığı çalışmada da post-hepatit siroz vakalarında serum leptin seviyeleri, kontrole göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ancak bu vakalarda Child skoru ilerledikçe leptin seviyesinin giderek düştüğü gözlemlenmiştir ve bu

gözlemlerinikaraciğer yetersizliği ve /veya portal hipertansiyon şiddeti arttıkça yani siroz ve Child skoru ilerledikçe artan malnütrisyon derecesi ve yağ kütlesi azalmasına bağlamışlardır . Bu çalışmada ise, HCV'ye bağlı sirozu olan ancak farklı Child skorlarına sahip toplam 15 hastada leptin seviyeleri farklı child skorlarında benzer seviyelerde bulunmuştur. Literatür ile uyumsuz gibi görünen bu sonuç, yine vaka sayısındaki azlık ile açıklanabilir.

Çalışmamızda hasta grubunda bulduğumuz serum leptin seviyelerindeki yükseklik özellikle kadın hastalarda erkek hastalara göre daha belirgindi ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Literatürde de serum leptin seviyelerinin hem normal popülasyonda hem de kronik hepatit hastalarında kadınlarda daha yüksek olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (33-37). Hatta Ma ve ark. aynı BMI'lerine sahip olan erkek ve kadınlarda leptinin kadınlarda daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (38). Leptin seviyesinin cinsiyetlere göre farklılık göstermesi, her iki cinste vücuttaki yağ dağılımının aynı olmaması ve leptin üzerinde östrojen ile progesteronun indükleyici androjenin baskılayıcı etkilerinin olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızdaki bir diğer amaç da, kronik C hepatiti hastalarında leptinin fibrozis evresi ile olan ilişkisini araştırmaktı ve sonuç olarak ister normal ister yüksek transaminazlı olsun tüm kronik C hepatiti olan hastalarda leptin seviyelerinin fibrozis evresi ile ilişki göstermediği gözlendi, farklı evrelerde fibrozis saptanan hastalarda serum leptin seviyeleri birbirlerine benzer seviyelerde bulundu. Bu bulgumuz leptinin karaciğer fibrozisinde karaciğer stellat hücrelerden salındığı ve fibrozise bu şeklide katkıda bulunduğu şeklindeki patogenez bilgilerini ve fibrozis seviyeleri ile serum leptin seviyeleri arasında anlamlı bağlantılar bulunan literatür sonuçlarını (39) desteklememekte idi ancak çalışmamızdaki hastalar tartışmanın başında da değinildiği gibi leptin seviyesini etkileyebilecek ve steatozu artırabilecek faktörlerden mümkün olduğu kadar arındırılmıştı. Kronik C hepatitinde, steatozun da fibrozis ile yakından ilişkili olduğu düşünülecek olursa vakalarımızdaki karaciğerdeki fibrozis evreleri ile leptin salınımı arasındaki ilişki yokluğu hasta seçimindeki titizlikten yani hastalarda steatoza sebep olabilecek diğer yandaş hastalıkların hasta seçerken dışlanmasından kaynaklanmış olabilir. Hourigan ve ark. kronik C hepatiti vakalarında yaptıkları çalışmada, steatoz varlığında artan vücut kütle indeksinin fibrozis evresini artırdığını bulmuşlardır (41). Giannini ve ark'nın kronik C hepatiti olan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada da leptin seviyelerinin fibrozis şiddetini etkilemediği, ancak HCV viral yükünün bu konuda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Görülüyor ki, bu tartışmalı konunun açıklığa kavuşması için standart histolojik steatoz tanımlamalarının kullanıldığı, konaktaki vücut kompozisyonu, insülin seviyeleri ve karaciğer biyopsisi materyalinin yeterliliği gibi faktörlerin doğru olarak belirlendiği prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak , HCV'ye bağlı kronik hepatit ve siroz gelişmiş hastalarda leptin seviyeleri, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ancak karaciğerdeki fibrozis evreleri ile siroz hastalarının Child skorları ile serum leptin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bağlantılar bulunmadı. Bu sebeple, kronik C hepatiti olan vakalarda karaciğer fibrozisini göstermede serum leptin seviyesi ölçümünün, girişimsel karaciğer biyopsisinin yerine kullanılması şimdilik çok uygun gözükmemektedir.

REFERANSLAR

1) Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. Hepatology. 2004;39:1147-71.

2) Altıparmak E. Karaciğer biyopsisi. Viral Hepatit 2005. Viral Hepatitle Savasim Dernegi 2005; 176-9.

3) Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. Hepatology 2002; 36(5):152-60.

4) Thampanitchawong P, Piratvisuth T. Liver biopsy: complications and risk factors. World J Gastroenterol. 1999;5:301-4.

5) Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. 2002. Sampling error and intra-observer variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. Am J Gastroenterol. 2002; 97:2614-18.

6) Afdhal, N.H., and Nunes, D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. Am J Gastroenterol. 2004;99:1160-74.

7) Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994;372:425-32.

8) Ergun A. Leptin. Turkiye Klinikleri J Med Sci 1999;19:130-6.

9) Potter JJ, Womack L, Mezey E, et al. Transdifferentiation of rat hepatic stellate cells results in leptin expression. Biochem Biophys Res Commun 1998;244:178-82.

10) Piche T, Vandenbos F, Abakar-Mahamat A et al. The severity of liver fibrosis is associated with high leptin levels in chronic hepatitis C. J Viral Hepat 2004;11:91-6.

11) Tungtrongchitr R, Treeprasertsuk S, Ei NN et al. Serum leptin concentrations in chronic hepatitis. J Med Assoc Thai 2006;89;490-9.

12) Giannini E, Ceppa P, Botta F et al. Leptin has no role in determining severity of steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Am Gastroenterol 2000;95:3211-7.

13) Greco AV, Mingrone G, Favuzzi A, et al. Serum leptin in post-hepatitis liver cirrhosis. J Hepatol 2000;33:38-42.

14) Saadeh S, Cammell G, Carey WD, et al. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. Hepatology 2001;33:196-200.

15) McCullough AJ, Bugianesi E, Marchesini G, et al. Gender-dependent alterations in serum leptin in alcoholic cirrhosis. Gastroenterology 1998;115:947-53.

16) Ferron F, Considine RV, Peino R et al. Serum leptin concenterations in patientes with anorexia nervosa, bulimia nervosa and non specific eating disorders correlate with the body mass index but are independent of the respective disease. Clin Endocrinol 1997;46:289-93.

17) Toth MJ, Gottlieb SS, Fisher ML, et al. Plasma leptin concentrations and energy expenditure in heart failure patients. Metabolism 1997;46:450-3.

18) Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW et al. Increased plasma leptin concentration in end stage renal disease. J Cln Endocrinol Metab 1997;82:847-50.

19) Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, et al. Host and disease-specific factors affecting steatosis in chronic hepatitis C. J Hepatol 1998;29:198-206.

20) Giannini E, Cepaa P, Botta F, et al. Steatosis and bile duct damage in chronic hepatitis C: Distribution and relationships in a group of Northern Italian patients. Liver 1999;29:1215-9.

21) Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. Science 1996;274:1185-8.

22) Kaplan LM. Leptin, obesity, and liver disease. Gastroenterology 1998;115:997-1001.

23) Tobe K, Ogura T, Tsukamato C, et al. Relationship between serum leptin and fatty liver in Japanese male adolescent university students. Am J Gastroenterol 1999;94:3328-35.

24) Piche T, Gelsi E, S Schneider M, et al. Fatigue is associated with high circulating leptin levels in chronic hepatitis C. Gut 2002;51:434-9.

25) Crespo J, Rivero M, Fabrega E et al. Plasma leptin and TNF-alpha levels in chronic hepatitis C patients and their relationship to hepatic fibrosis. Dig Dis Sci. 2002 ;47:1604-10.

26) Zografos TA, Rigopoulou EI, Liaskos C et al. Alterations of leptin during IFN-alpha therapy in patients with chronic viral hepatitis. J Hepatol 2006;44:848-55.

27) Eguchi Y, Mizuta T, Yasutake T et al. High serum leptin is an independent risk factor for non-response patients with low viremia to antiviral treatment in chronic hepatitis C.World J Gastroenterol. 2006;124:556-60.

28) Zheng-Wen Liu, Ni Zhang, Qun-Ying Han,et al. Correlation of serum leptin levels with anthropometric and metabolic parameters and biochemical liver function in Chinese patients with chronic hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol 2005;11:3357-62.

29) Testa R, Franceschini R, Giannini E, et al. Serum leptin levels in patients with viral chronic hepatitis or liver cirrhosis. J Hepatol 2000;33:33-7.

30) Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, et al. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3424-27.

31) Nagy TR, Gower BA, Trowbridge CA, et al. Effects of gender, ethnicity, body composition, and fat distribution on serum leptin concentrations in children. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2148-52.

32) Ostlund RE Jr, Wang JW, Klein S, et al. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3909-13.

33) Havel PJ, Kasim-Karakas S, Dubuc GR, et al. Gender differences in plasma leptin concentrations. Nat Med 1996; 2: 949-50.

34) Saad MF, Damani S, Gingerich RL,et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 579-84.

35) Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV et al. Radioimmunassay of leptin in human plasma. Clin Chem 1996;45:699-701.

36) Romero-Gomez M, Castellano-Megias VM, Grande L, et al. Serum leptin levels correlate with hepatic steatosis in chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol. 2003 ;98(5):1135-41.

37) Hourigan LF, Macdonal GA, Purdie D et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. Hepatology 1999;29:1215-9.

38) Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV et al. Radioimmunassay of leptinhuman plasma. Clin Chem 1996;45:699-701.

39) Romero-Gomez M, Castellano-Megias VM, Grande L, et al. Serum leptin levels correlate with hepatic steatosis in chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol. 2003 ;98(5):1135-41.

40) Hourigan LF, Macdonal GA, Purdie D et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. Hepatology 1999;29:1215-9.

Genç İskemik İnmeli Hastalarda Ekokardiografinin Tanısal Önemi

Diagnostic signifinance of echocardiography in young ischemic stroke patients

Zeynep ÖZÖZEN AYAS[1]

[1]*Eskişehir Şehir Hastanesi*

PRESENTATİON TYPE/ SUNUM TÜRÜ: Oral Presentation / Sözlü Sunum

Öz

Genellikle ileri yaşta görülen iskemik inmeli hastaların etiyolojik araştırmasında risk faktörleri nedeniyle elektrokardiografi (EKO) ile yapılan kardiak inceleme rutin yapılmaktadır. Genç inmeli hastalar ise yaşlılara göre daha az kardiak risk faktörlerine sahiptir. Bu çalışmanın amacı 45 yaş altı genç iskemik inmeli hastalarda bilinen kardiyak hastalık öyküsü olup olmamasına göre EKO sonuçlarının ve tanısal değerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hastanemizde tanı alan 45 yaş altı genç akut iskemik inmeli hastaların; kardiak hastalık öyküsü muayene sonuçları, elektrokardiogram (EKG), transtorasik EKO sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar 2 gruba ayrıldı; I. grupta daha önce kardiyak hastalık öyküsü olan ve/veya medikal tedavi alan hastalar ve II. grupta ise herhangi bir kardiyak hastalık öyküsü ve medikal tedavisi almayan hastalar olarak sınıflandırıldılar.

Çalışmaya akut iskemik inme tanısı konmuş 45 yaş altı toplam 159 (84E, 75K) hasta alındı. Yaş ortalaması 38±6.98 (18-45) idi. Özgeçmiş sorgulamasında hipertansiyon 39, diabetes mellitus 15, koroner arter hastalığı 9, atrial fibrilasyon 1, kapak replasmanı 4, hiperlipidemi 4 hastada saptandı. 61 (%38.4) hastanın sigara içiciliği mevcuttu. I. grupta 48 (% 30.2) hasta, II. grupta 111 (% 69.8) hasta mevcuttu. Yapılan EKO'lerde sol ventrikül hipertrofisi (SVHT) 43, sol ventrikül diastolik bozukluk (SVDB) 26, hipokinetik segment 14, sol atrium dilatasyonu 21, kapak yetmezliği 14 hastada saptandı. Grup I ve II karşılaştırıldığında SVHT ve kalp yetmezliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. (p=0.01/p=0) Hipertansif hastalarda, olmayanlara göre SVHT, kalp yetmezliği açısından anlamlı oranda farklılık saptanmıştır. (p=0.01, p=0.096) Diyabetik hastalarda olmayanlara göre SVHT açısından, sigara içenlerde içmeyenlere göre kalp yetmezliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. (p=0.017, p=0.059) Grup I ve II karşılaştırıldığında EKO'nin genç inmelerde tanısal değeri anlamlı oranda grup II'de yüksek saptanmıştır. (p=0.012)

Akut genç iskemik inmeli hastalarda kardiyak hastalık öyküsü değerlendirmesi sonrasında, EKO ile inceleme yapılması önemli bir yere sahip olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Genç iskemik inme, ekokardiografi, kardioembolik inme

ABSTRACT

Cardiac examination with electrocardiography (ECHO) is performed routinely in the etiologic investigation of patients with ischemic stroke, which is usually seen in elderly. Young stroke patients have less cardiac risk factors than the elderly. The aim of this study was to determine the ECHO results and diagnostic value of young ischemic stroke patients under 45 years of age according to the with or without of known cardiac disease.

Cardiac disease history, electrocardiogram (ECG), transthoracic ECHO results were evaluated in young patients with acute ischemic stroke younger than 45 years of age diagnosed in our hospital, retrospectively. Patients were divided into two groups; In the group I, they were classified as patients with a history of cardiac disease and/or medical treatment, and in the group II, patients without any history of cardiac disease and medical treatment.

A total of 159 (84M, 75F) patients under 45 years of age were included in the study. The mean age was 38±6.98 (18-45). The medical histories revealed hypertension 39, diabetes mellitus 15, coronary artery disease 9, atrial fibrillation 1, valve replacement 4, and hyperlipidemia in 4 patients. There were 48 (30.2%) patients in the first group and 111 (69.8%) patients in the second group. In the echocardiography, LVHT 43, LVDD 26, hypokinetic segment 14, left atrial dilatation 21, and valve insufficiency were detected in 14 patients. There was a statistically significant difference between LVHT and heart failure in Group I and II. In hypertensive patients, LVHT was found to be significantly different in terms of heart failure. Statistically significant differences were found in terms of LVHT in diabetic and non-diabetic patients and in heart failure in smokers compared to nonsmokers. (p=0.017, p=0.059) When group I and II were compared, the diagnostic value of ECHO in young strokes was higher in group II. (p=0.012)

After evaluation of cardiac disease in patients with acute young ischemic stroke, ECHO examination has an important role.

Keywords: Young ischemic stroke, electrocardiograhy, cardioembolic stroke

Giriş:

İskemik inme yaş ile birlikte insidansı artan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Kırkbeş yaş altı gençlerde iskemik inme görülme oranı 3.4-12.1/100000 olarak bildirilmiştir. (Ghandehari et al.,2006, Groppe et al.,2012) Otuzbeş yaş üzerindeki hastalarda klasik aterosklerotik risk faktörlerinin varlığı saptanırken, 35 yaş altında kardiyoemboli, diseksiyon, protromboz, ateroskelerotik olmayan vaskülopati ön plandadır. İleri yaşta görülen iskemik inmeli hastaların etiyolojik araştırmasında risk faktörleri nedeniyle kardiyak incelemesinde elektrokardiografi (EKO) rutin olarak yapılmaktadır. Genç inmeli hastalar ise yaşlılara göre daha az kardiovasküler risk faktörlerine sahiptir. Bu çalışmanın amacı 45 yaş altı genç iskemik inmeli hastalarda bilinen kardiak hastalık öyküsü olup olmamasına göre EKO sonuçlarının ve tanısal değerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Method:

Bu çalışmada hastanemize başvuran anamnez, nörolojik muayene ve radyolojik görüntüleme (bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans) sonuçları ile akut arteriel iskemik inme tanısı alarak nöroloji kliniğinde izlenmiş hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastalardan 18-45 yaş arası iskemik inme geçiren 159 hasta (84 erkek, 75 kadın) çalışmaya dahil edildi. Kırkbeş yaş üzeri hastalar, alkol/madde kullanımı,

santral sinir sistem vaskülit ile malignite öyküsü varlığında hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Hastaların özgeçmişlerindeki inme risk faktörleri olan hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner kalp hastalığı, geçirilmiş inme öyküsü, atrial fibrilasyon, sigara, hiperlipidemi, kapak replasmanı öyküleri kaydedildi. Genç iskemik inmeli hastaların; kardiak hastalık öyküsü, muayene sonuçları, elektrokardiogram (EKG), transtorasik EKO'leri uzman kardiyoloji hekimleri tarafından değerlendirilip, sonuçlar dosyalardan elde edildi. Hastaların inme etiyolojisi modifiye Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) sınıflandırmasına göre yapılmıştır. (Adams et al.,1993)

Hastalar 2 gruba ayrıldı; I. Grup: Daha önce kardiyak hastalık öyküsü olan ve/veya medikal tedavi alan hastalar, II. Grup: Herhangi bir kardiyak hastalık öyküsü ve medikal tedavisi almayan hastalar olarak sınıflandırıldılar. EKO'de sol ventrikül hipertrofisi (SVHT), sol ventrikül diastolik bozukluk (SVDB), hipokinetik segment, sol atrium dilatasyonu, orta-ileri kapak yetmezliği bulguları kaydedildi. Sol atrial dilatasyonunda eşik değer 4 cm olarak belirlendi, bunun üzerindeki değerler hesaplandı.

İstatistik:

Verilerin analizi SPSS 22.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov Testi ile analiz edilmiştir. Nicel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Değişkenlerin % 95 Güven aralığında Odds oranları ve p değerleri hesaplandı. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0.05$ alındı.

Bulgular:

Çalışmaya akut iskemik inme tanısı konmuş 45 yaş altı toplam 84 erkek (%52.8), 75 kadın (%47.1) olmak üzere 159 hasta alındı. Hastaların yaş ortalamaları 38±6.98 idi. (Tablo 1) I. grupta 48 (% 30.2) hasta, II. grupta 111 (% 69.8) hasta mevcuttu. Özgeçmiş sorgulamasında hipertansiyon 39 (%24.5), diabetes mellitus 15 (%9.4), koroner arter hastalığı 9 (%5,7), atrial fibrilasyon 1 (%0.6), kapak replasmanı 4 (%2.5), hiperlipidemi 4 (%2.5) hastada saptandı. (Şekil 1) Hastaların yapılan EKO incelemelerinde SVHT 43 (%27), SVDB 26 (%16.3), hipokinetik segment 14 (%8.8), sol atrium dilatasyonu 21 (%13.2), kapak yetmezliği 14 (%8.8) hastada saptandı. (Şekil 2) Hastaların 42'sinde (% 26.4) en sık neden olarak kardioembolik inme saptandı.

Grup I ve II karşılaştırıldığında SVHT ve kalp yetmezliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. (p=0.01/p=0) Hipertansif hastalarda, olmayanlara göre SVHT, kalp yetmezliği açısından anlamlı oranda farklılık saptanmıştır. (p=0.01, p=0.096) Diyabetik hastalarda olmayanlara göre SVHT açısından, sigara içenlerde içmeyenlere göre kalp yetmezliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. (p=0.017, p=0.059) Grup I ve II karşılaştırıldığında EKO'nin genç inmelerde tanısal değeri anlamlı oranda grup II'de yüksek saptanmıştır. (p=0.012) (Tablo 2)

Tartışma:

Beyin damar hastalıkları ülkemizde ölümlerin % 15'ini, disabilitenin de % 5.9'unu oluşturmaktadır. (Ozturk et al.,2009) Gençlerde inme, tüm inmelerin % 4-10 kadarıdır. Gençlerde inme nedenleri arasında embolik dal oklüzyonu ve arteriyel diseksiyon

görülebilmektedir. Kalp odaklı nedenler gençlerde inme etiyolojisinin 1/3' den sorumludur ve diğer inme gruplarına göre daha yüksek nüks oranına sahiptir. (Murtagh et al., 2006)

Yapılacak incelemeler kardiyak muayene değerlendirmesi, EKG, EKO ile holteri içine almalıdır. AF dışındaki diğer kardiyak odak olayların tespit edilmesinde temel yöntem EKO önemli bir testtir. Primer inme merkezlerinde transtorasik EKO kardiyak komorbiditeler, kardiyoaortik embolijenik odak ve patolojilerin tespiti amacıyla kullanılmaktadır. Kardiyoloji bölümü ile inceleme standart protokolü yapılmalıdır. (Ringelstein et al.,2013)

Yapılan bir çalışmada genç iskemik inmeli hastaların etiyolojisinde en sık görülen neden kardiak patolojiler olarak bildirilmiştir. Bunların içerisinde en sık görülen patolojik EKO bulguları sırasıyla romatizmal kalp hastalığı, SVHT ve mitral yetmezliği idi. (Krol et al.,2019) Çalışmamızda da kardiyak nedenler % 26.4 oranında saptanmıştır. En sık görülen EKO bulguları ise sol ventrikül hipertrofisi ve diastolik bozukluğudur.

SVHT yaş ile birlikte hipertansif hastalarda görülme sıklığı artan bir bulgudur. SVHT ile hastalarda koroner arter hastalığı, inme riskinin arttığı bildirilmiştir. (Schmieder RE,2000, Bikkina et al.,1993) Benzer şekilde çalışmamızda hipertansif hastalarda, diabetik hastalarda ve grup I'de istatistiksel olarak anlamlı oranda SVHT açısından farklılık saptanmıştır.

Yaş ile birlikte ortaya çıkan diğer bir bulgu ise SVDB ve kapak yetmezlikleridir. Çalışmamızdaki genç inmeli hastalarda % 16.3 oranında görülse de hipertansiyon, diabetes mellitus varlığı, sigara içimi ve 2 grup arasında SVDB açısından istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır. Ancak daha önce bilinen 4 hastada kapak yetmezliği varken EKO sonucunda bu oran 14 hastaya yükselmiştir. Ayrıca hipertansiyon ve diabetes mellitus varlığı ile gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.

Rutin yapılan incelemelerde maliyet, zaman, ulaşılabilirlik oranları önemlidir. EKO'nin kolay ulaşılabilir, non-invaziv, pahalı olmayan bir tetkik olması öncelikli tercih nedenleridir. Literatürde 65 çalışmanın dahil edildiği kardiyak inme ve TİA kaynaklarının prevalansının sistematik olarak gözden geçirildiği, 17.278 hasta incelenmiştir. Çalışmada transtorasik EKO'nin, transözafageal EKO ile karşılaştırıldığında, klinisyenler için en uygun test olduğu ve zaman-maliyet etkinliği yüksek olduğu saptanmıştır. (Holmes et al.,2014) Çalışmamızda transözafageal EKO karşılaştırılması veri eksikliği nedeniyle analiz edilememiştir.

Yapılan bir çalışmada 663 akut iskemik inmeli hasta incelenmiş, kardiyojenik inme riski yüksek olan hastalar % 26.7 olarak saptanmış ve bunların % 64.4'üne AF teşhisi konduğu bildirilmiştir. (Kro et al.,2019) Çalışmamızda da bilinen kardiyak hastalık ve/veya tedavi öyküsü olmayan hastalarda EKO ile tanı konması grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır. Analizlerde tüm inme hastalarında rutin olarak yapılan EKO'nin, olguların çok düşük bir yüzdesinde tedaviyi etkilediği bildirilmiştir. (Krol et al.,2019)

Bazı çalışmalarda sol atrial dilatasyonunun inme ve AF riskini artttırdığı bildirilmiştir. (Kim et al.,2009, Nagarajarao et al.,2008, Misirli et al.,2015) Öte yandan sol altrial dilatasyon ile hipertansiyon arasında bir ilişki olduğu düşünülmüştür. EKO'deki sol atrial dilatasyonun hipertansif kalp hastalığı için erken bir bulgu olduğu bildirilmiştir. (Pritchett et al.,2005) Bizim çalışamızda hipertansiyon, diabetes mellitus varlığı, sigara içimi ve 2 grup arasında sol atrial dilatasyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Akut genç iskemik inmeli hastalarda rutin uygulamada ekokardiyografinin kardiak nedenli inme hastalarında tanısal değeri yüksektir.

Kaynaklar:

1.Ghandehari K, Moud ZI. Incidence and etiology of ischemic stroke in Persian young adults. Acta Neurol Scand 2006;113(2):121-124.

2.Groppo E, De Gennaro R, Granieri G, Fazio P, Cesnik E, Granieri E, Casetta I. Incidence and prognosis of stroke in young adults: a population-based study in Ferrara, Italy. Neurol Sci 2012;33(1):53-58.

3.Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993;24:35-41.

4.Ozturk S. Epidemiology of cerebrovascular diseases and risk factors-perspectives of the world and Turkey. Turk J Geriatr 2009;13:51-8.

5.Murtagh B, Smalling RW. Cardioembolic stroke. Curr Atheroscler Rep 2006;8:310-6.

6.Ringelstein EB, Chamorro A, Kaste M, Langhorne P, Leys D, Lyrer P, et al. European Stroke Organisation recommendations to establish a stroke unit and stroke center. Stroke; a journal of cerebral circulation 2013; 44(3): 828-840.

7.Krol W, Zarek A, Wilk A, Guzik W, Ziemska M, Konopka M, et al. Transthoracic echocardioraphy in the assesement of cardiogenic causes of ischaemic stroke. Neurol Neurochir Pol 2019;53(2):156-161.

8.Schmieder RE: Hypertensive heart disease. In: Messerli FH, ed. The ABCs of antihypertensive therapy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 36-44.

9.Bikkina M, Larson MG, Levy D. Asymptomatic ventricular arrhythmias and mortality risk in subjects with left ventricular hypertrophy. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1111-6

10.Holmes M, Rathbone J, Littlewood C, Radwin A, Stevenson M, Steven J, et al. Routine echocardiography in the management of stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and economic evalution. Health Technol Assess 2014;18(16).

11.Kim BS, Lee HJ, Kim JH, Jang HS, Bae BS, Kang HJ, et al. Relationship between left atrial size and stroke in patients with sinus rhythm and preserved systolic function. Korean J Intern Med 2009;24:24-32.

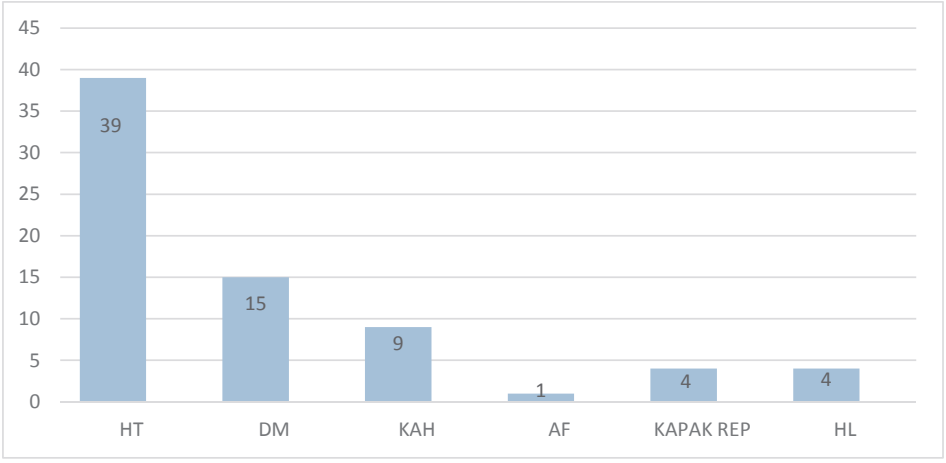
12.Nagarajarao HS, Penman AD, Taylor HA, Mosley TH, Butler K, Skelton TN, et al. The predictive value of left atrial size for incident ischemic stroke and all-cause mortality in African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Stroke 2008;39:2701-6.

13.Misirli HC, Yanar HT, Erdogan SN, Akkliliç EC, Ozkan D, Bayram T, et al. Frequency of left atrial dilatation in ischemic stroke. North Clin Istanbul 2015;2(1):7-12.

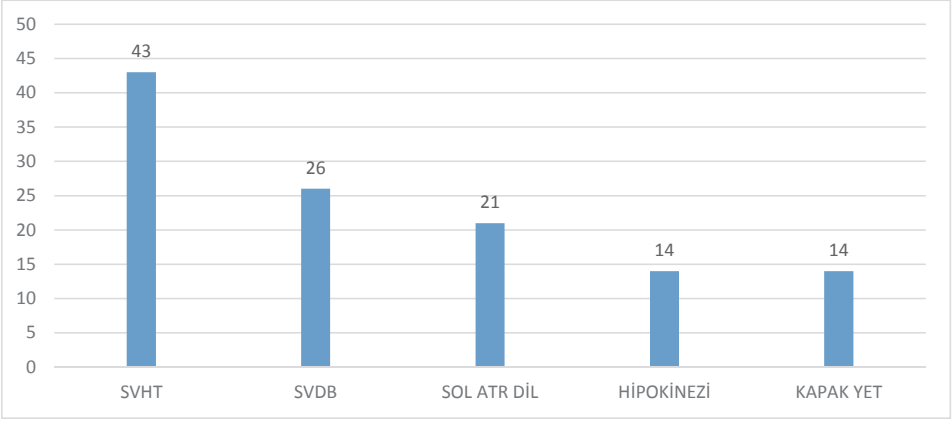
14.Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. J Am Coll Cardiol 2005;45:87-92.

	Kadın (n=75)	Erkek (n=84)	Toplam (159)
Ort yaş±SS	37.9±3.45	38.0±5.25	37.9±6.98
Min-Maks	19-45	18-45	18-45
Median	40.8	40	40

Tablo 1: Hastaların cinsiyet ve yaş ortalamaları



Şekil1: Premorbid hastalık öykülerinin sayıları (HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, AF: Atrial fibrilasyon, HL: Hiperlipidemi)



Şekil 2.EKO incelemelerindeki bulguların sayıları (SVHT: Sol ventrikül hipertrofisi, SVDB: Sol ventrikül diastolik bozukluğu, Sol Atr Dil: Sol atrial dilatasyon)

	SVHT	p
HT +	19	<0.05
HT -	24	<0.05
DM +	8	<0.05
DM -	35	<0.05
GRUP I	26	<0.05
GRUP II	17	<0.05

	Kapak Yetmezliği	p
HT +	13	<0.05
HT -	3	<0.05
Sigara +	10	<0.05
Sigara -	4	<0.05
GRUP I	11	<0.05
GRUP II	3	<0.05

Tablo 2. Hipertansif, diabetik, sigara içimi ve gruplar arasında EKO bulgularının sayı ve p değerleri (HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, SVHT: Sol ventrikül hipertrofisi)

Gonadotoksik Kemoterapi Almış Ve Kür Sağlanmış Çocukluk Çağı Kanser Hastalarında Puberte, Sekonder Seks Karakterleri Ve İnhibin B İlişkisi

Relationship Between Inhibin B, Puberty And Secondary Sex Characteristics In Childhood Cancer Survivors

Dr. Gülsüm KADIOĞLU ŞİMŞEK[1], Prof. Dr. Emel ÜNAL[2], Prof. Dr. Nurdan TAÇYILDIZ[2], Prof. Dr. Handan DİNÇASLAN[2], Prof. Dr. Gülsan YAVUZ[2], Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR[3], Prof. Dr. Merih BERBEROĞLU[3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniv. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

261-Presentatıon type/Sunum türü: Oral Presentatiom/ Sözlü Sunum

ÖZ

Giriş:

Çocukluk çağında gonadotoksik tedavi almış ve iyileşmiş hastalarda tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan gonad fonksiyon bozukluğu, puberte ve sekonderseks karakterleri etkilenmesinin araştırılması amaçlandı. Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya Hodgkin lenfoma, Hodgkin dışı lenfoma, Akut Lösemi, Osteosarkom ve Rabdomyosarkom tanıları ile gonadotoksik tedavi almış, remisyonda olan 33 erkek, 22 kız hasta dahil edildi. Tanı sırasında hastaların ortalama yaşları 9.7±2.9yıl (2-15 yaş), tedavi bitiminden sonra geçen süre ise ortalama 4.75±2.1(1-10) yıldı. Hastalarda gonad fonksiyonları, öykü, fizik inceleme,antropometrik değerlendirme, puberte evrelemesi,kemik yaşı, serum bazal gonadal hormon düzeyi ölçümleri, sekonder seks karakterleri gelişimi göz önüne alınarak değerlendirildi. Sonuçlar yaş grubu uygun, sağlıklı, gönüllü kontrol grubu olguları ile karşılaştırıldı. Sonuçlar: Hastaların tümünün pubertal gelişimleri takvim yaşı ile uyumlu olarak tamamlanmış idi. Kız hastalarda kontrol grubuna göre sekonder seks karakterleri ve puberte ilerlemesi açısından fark bulunmadı. (P>0.05) Kız hasta grubumuzda kontrol grubuna göre bazal FSH düzeyi sınırda yüksek bulunmasına rağmen (P:0.025), puberte zamanlamaları normaldi, ortalama menarş yaşı 12.1 idi, hiçbirinde puberte gecikmesi ve amenore saptanmadı. Kız hastalarımızda serum İnhibin B düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmadı.(p) Erkek hastalarımızda puberte zamanlaması ve yaşa uygun pubertal gelişim normalken erişkin tipi kıllanmada kontrol grubuna göre anlamlı gecikme olduğu görüldü,(P:0.002) hormon düzeylerine bakıldığında ise FSH düzeylerinde fark saptanmazken İnhibin B düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük saptandı. (P:0.022) Erkek hasta grubumuzda gonadal disfonksiyonun tek belirteci olarak İnhibin B düşüklüğü gösterildi. İnhibin B düşüklüğü ile , tanı yaşı, tedavi süresi, tedavi bitiminden sonra geçen süre, hastalık tipi, kullanılan

gonadotoksik ajan ve diyafram altı radyoterapi uygulaması ile anlamlı bir ilişki göstermedi. Diyafragma altına RT alan hasta sayımızın yetersiz olması nedeniyle tedavide kullanılan RT'nin gonadotoksisiteye katkısı hakkında tam bir yorum yapılamamıştır. Tartışma:Erkek hasta grubumuzda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında normal pubertal zamanlama ve ilerleme ile birlikte normal serum FSH ve testosteron düzeyleri saptanmışken , serum İnhibin B'nin düşük bulunması, bu parametrenin gonadal toksisiteyi göstermede erken ve duyarlı bir belirteç olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gonadotoksik tedaviler, puberte, sekonder seks karakterleri, inhibin

ABSTRACT

Prognosis in childhood cancer improved with intensive treatment regimens, concerns & issues related to quality of life become crucial point of interest. Gonadal functions and pubertal development were studied in survivors of childhood cancers treated with gonadotoxic chemotherapy. All patients had normal pubertal development for age, females showed no significant differences in secondary sex characteristics, than controls and the progression of puberty, adult-type hair growth in males were significantly late (p:0.002) than controls, low levels of testosterone were found in all. Pubertal development was normal in female patients but, their FSH levels were higher than controls (p:0.025). Although FSH levels in males did not differ their inhibin B levels were significantly lower than control group (p:0.022). Gonadal functions appear to be affected in male patients, and low inhibin B level was the only significant indicator in our study.

Key words: Gonadotoxic therapies, puberty, secondary sex characteristics, inhibin

GİRİŞ

Son 30 yılda gelişen tanı, tedavi ve destekleyici bakımdaki ilerlemeler ile 1960'larda %25 olan çocukluk çağı kanser sağkalım oranı günümüzde %75-80'e ulaşmıştır (Gatta et al., 2014). Sağkalım oran ve süresi uzadıkça tedavi sonucu gelişen yan etkilerin görülme sıklığı artmakta ve tedavinin geç etkileri giderek önem kazanmaktadır (Hjorth et al., 2015).

Antineoplastik tedavinin akut ve kronik yan etkileri iyi bilinmesine karşın, gonadal fonksiyon bozuklukları uzun bir süre gözden kaçmıştır. Bunda gonadal hasar ile kısa sürede hayatı tehdit edici bir semptomun ortaya çıkmaması en büyük etkendir.

Gonadal toksisite için risk faktörleri lokal radyasyon, kemoterapinin tipi ve dozu, hastanın tedavi sırasındaki yaşı, pubertal durumu ve cinsiyeti olarak sıralanmaktadır. Erkek ve kadın gametogenezi ve gonadal endokrin fonksiyonları arasında çok belirgin ve önemli farklılıklar olduğu bilinmektedir. Fertilitenin etkilenme riski primer hastalığa ve daha çok da sonrasında verilen tedaviye bağlı oluşmaktadır.Radyoterapiye bağlı gonadal hasar, tedavi yaşına, ışınlanan bölgeye, total radyasyon dozuna ve fraksiyone doz sayısına göre değişkenlik göstermektedir.Kemoterapiye bağlı gonadal hasar ise, yaşa, cinsiyete, verilen ilaç tipi ve dozuna göre değişmektedir. Gonadal hasara yol açan ilaçlar; alkilleyici ajanlar(Siklofosfamid, İfosfamid, Klorambusil, Melfalan, Busulfan), Prokarbazin, Sisplatin, Karboplatin, Doksorubisin'dir. (Meistrich et al., 2009, van Casteren et al., 2009, van Dorp et al., 2014, Wigny et al., 2016)

İnhibin B gonadotoksitenin güçlü bir belirtecidir.Glikoprotein yapıdadır, erkeklerde sertoli hücrelerinden, kızlarda antral foliküllerden salgılanır. Erişkinlerde spermatogenez ve folikülogenez için hipofizden FSH salgılanmasını feedback yolu ile düzenler. Erkeklerde

gonadotoksisiteyi tanımada FSH'tan daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Çocuk ve adölesanlarda ise kullanımı için net veriler henüz yeterli değildir.(van Casteren et al., 2009, Crofton et al., 2002, Crofton et al., 2003, van Beek et al.,2007)

MATERYAL VE METOT

Çalışmamız, Kasım 2008 - Kasım 2010 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Onkoloji Bilim Dalı'nda yürütüldü. Çalışmamızda kızlarda 13 yaş ve üzeri, erkeklerde ise 14,5 yaş ve üzeri olan 82 olgu değerlendirildi. Çalışmaya alınan grubun 55'i gonadotoksik kemoterapi almış ve kür sağlanmış hastalar, 32'si ise kontrol olguları idi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Onkoloji Bilim Dalında çeşitli malign hastalıklar tanıları ile gonadotoksik KT ve/veya RT almış ve halen izlemde bulunan, tedavisi bittikten sonra en az bir yıl geçmiş olan, gönüllü, toplam 55 olgu rutin poliklinik kontrollerine geldikleri sırada tedavinin geç yan etkilerinden gonadotoksisite ve puberte etkilenmesi açısından değerlendirildi. Sağlıklı kontrol grubumuz ise, hasta yaş grubuna uygun yaşlarda olan , genel çocuk polikliniğine rutin sağlık kontrollerine gelen çocuklardan ve gönüllülerden seçildi.

Ailede malign hastalık varlığı, akraba evliliği, maligniteye predispozisyon varlığı ve hastalık öyküsü, tanı yaşı, aldığı tedaviler, tedavi süresi ve tedavi sonrası geçen süre dosya bilgilerinden edinildi.

Olgular Tanner-Marshall sınıflamasına göre puberte dönemlerine ayrılarak incelendi (Marshall et al., 1969, Marshall et al., 1970). Buna göre Evre 1 prepubertal, evre 2-3 erken pubertal ve evre 4-5 ise geç pubertal olarak değerlendirildi. Pubertesini tamamlamış olgular ise postpubertal olarak tanımlandı. Çalışmaya sadece postpubertal dönemde bulunan hastalar dahil edildi. Sekonder seks karakterlerinin gelişimi fizik muayene ve olgulara yöneltilen sorular ile belirlendi.

Olguların boy ve vücut ağırlığı ölçümleri hassas terazi ve aynı terazinin boy ölçeri ile yapıldı, Türk çocuğu normallerine göre değerlendirildi. Olguların anne ve babalarının boyları sözel olarak öğrenildi. Takiben Vücut-kitle indeksi (VKİ) hesaplanan olgular Bundak ve ark.'nın yaptıkları çalışma ile saptanan Türk çocuğu BMI normalleri verileri referans alınarak VKİ persentilleri (vücut-kitle indeksi persentili) belirlendi.(Bundak et al., 2006) Çocukların boy ölçümleri ayakkabısız olarak topukları, kalçası ve başı duvara yaslanmış şekilde 1mm aralıklı sabit metre ile ölçüldü. Boy SDS'leri, hedef boy ve hedef boy sapmaları antropometrik yöntemle hesaplandı. Kemik yaşları sol el bilek grafisinin Greulich-Pyle atlası kullanılarak değerlendirilmesi ile belirlendi.

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden 12 saatlik açlık sonunda sabah 2x5ml venöz kan örneği, kuru kan tüplerine alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra 3500 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve serum örnekleri -20 C'de saklandı. Serum inhibin-B, Elisa yöntemi ile DSL(diagnostic system laboratories) marka kitler kullanılarak çalışıldı. FSH, LH, IRMA (immunoradiometric assay) yöntemi ile E2, T, RIA (radioimmunoassay) yöntemi ile Immunotech marka kitler kullanılarak çalışıldı.

Erkek hastalarda testis fonksiyonlarının değerlendirilmesi

1. Testis volümleri, Prader orşidometresi ile ölçüldü ve sonuçlar yaşa uygun standart değerleriyle karşılaştırıldı. (Largo et al., 1983)

2. Bazal FSH, bazal LH ve serbest testosteron, İnhibin B düzeyleri tespit edildi ve sonuçlar

hastaların pubertal evrelerine uyan standart değerlerle karşılaştırıldı. (Zisher et al., 2000)

3. El bilek grafisi ile kemik yaşı tayini yapıldı.

Hastalarda, bazal FSH düzeyinin yükselmesi,İnhibin B düşüklüğü ve düşük testis volümü gibi bulgulardan bir veya birkaçının bulunması germ hücre hasarının; bazal LH düzeyinin yükselmesi, serbest testosteron düşüklüğü, puberte gecikmesi gibi bulgulardan bir ya da birkaçının bulunması ise Leydig hücre fonksiyon bozukluğunun göstergesi olarak kabul edildi.(Heikens et al., 1996)

Kız hastalarda over fonksiyonlarının değerlendirilmesi

1. Menstrüasyon öyküsü alınarak, amenore ve oligomenore (amenore; 6 ay ve daha fazla sürede adet görmeme, oligomenore en az 6 ay boyunca düzensiz sikluslar şeklinde adet görme) değerlendirildi. (Mackie et al., 1996)

2. Bazal FSH, bazal LH, İnhibin B ve östradiol düzeyleri ölçüldü. Sonuçlar hastaların pubertal evrelerine uyan normal değerlerle karşılaştırıldı. (Zisher et al., 2000)

Hormon düzeyleri adet gören hastalarda ovulasyondaki gonadotropin piklerini ekarte etmek için siklusun erken foliküler fazında (adet bitiminden beş gün sonra) alındı.

3. El bilek grafisi ile kemik yaşı tayini yapıldı.

Kız hastalarda, puberteye geç girme veya puberte evrelerinde duraklama, oligomenore-amenore, menopozal semptomlar, plazma gonadotropinlerinin özellikle de bazal FSH'nun artması, İnhibin B ve plazma östradiol seviyesinin düşmesi gibi bulgulardan bir veya birkaçının bulunması over fonksiyon bozukluğunun göstergesi olarak kabul edildi. (Bokenmeyer et al., 1994, Gougeon et al., 1996)

Hastalar yukarıdaki kriterlere göre değerlendirilerek testis ve over fonksiyon bozukluğu olanlar belirlendi. Hastalık öykülerine göre (tanı yaşı, tedavi süresi, hastalık tipi, kullanılan kemoterapi ve radyoterapi) karşılaştırma yapıldı.

İstastistiksel analizler:

Veriler SPSS for Windows 11,5 programı ile değerlendirildi. Karşılaştırmalı testlerde Mann-Whitney testi, Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney testi ve chi-square testi kullanıldı. P değeri <0.05 bulunduğunda, fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney testinde ise P değeri <0,025 bulunduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Hasta grubu: Çalışmaya alınan hasta grubundan 55 olgunun 33'ü erkek, 22'si kız olup, yaş ortalaması 15.90±1.75 (Dağılım:12.9-20) yaş, median 15.8 yaş idi. Tanı sırasındaki yaş ortalaması 9.71±2.94 (Dağılım: 2-17 yaş) yaş, median 10 yaş, remisyonda geçen ortalama süre ise 4.75±2.12 (Dağılım: 1-10) yıl idi. Kontrol grubu: Kontrol grubundan 19'u kız, 13'ü erkek toplam 32 olgunun yaş ortalaması 15.15±1.15 (Dağılım: 12.9-17.1)yaş , median 15.2 yaş idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Hasta grubundaki 55 olgunun 27'si (%49.1'u) lenfoma (HL 18, HDL 9), 28'i (%50.9'u) lenfoma olmayan diğer malign hastalıklar (Lösemi 9, Osteosarkom 13, Rabdomyosarkom 6) tanıları ile izlenmekte idiler(Tablo 1).

Ailede malign hastalık öyküsü hasta grubundaki 55 olgudan 7'sinde (%13'ü) var idi, akraba evliliği ise 17'sinde (%30'u) var idi. Hasta grubu olgularının hiçbirinde kendi hastalıklarına predispozisyon yaratabilecek özellik saptanmadı.

Hasta grubumuzda kızların %59'u puberte döneminde , %41'i prebupertal dönemde tedavi almışken, erkeklerin %48'i puberte döneminde, %52'si puberte öncesi dönemde tedavi almıştı. Puberte öncesi ve puberte döneminde tedavi alan gruplar karşılaştırıldığında gonad disfonksiyonu açısından anlamlı farklılık saptanmadı.(P>0.05)

Hastalar aldıkları tedavi rejimlerine göre değerlendirildiğinde tüm hastaların birden çok gonadotoksik tedavi almış oldukları görüldü. (Tablo 1)

Hodgkin lenfomalı hastaların 1'i 8 kür COPP+ABVD, 5'i 6 kür ABVD, 5'i 4 kür ABVD, 1'i 6 kür MOPP+ABVD, 1'i 4 kür MOPP+ABVD, 4'ü 6 kür OPPA+COPP, 1'i 8 kür OPPA+COPP kemoterapi rejimlerini almışlardı.

HDL'li 9 hastanın 7'si POG9317 protokolunu, 2'si BFM protokolunu almıştı.

Lösemili hastaların 6'sı CCG1961 ,1'i CCG106B, 1'i CCG2961 rejimini almıştı.

Osteosarkom ve Rabdomyosarkom hastalarının hepsi standart protokollerini almışlardı.

33 erkek hastanın 28'i (%84'ü) siklofosfamid içeren tedavi almıştı. Siklofosfamid dozu erkek hastalar için 1200mg/m2 ile 15gr/m2 arasında değişmekteydi, ortalama doz 4500mg/m2 idi. 22 kız hastanın 15'i (%68'i) siklofosfamid içeren tedavi almıştı, Siklofosfamid dozu 1200mg/m2 ile 11gr/m2 arasında değişmekteydi, ortalama doz 5500mg/m2'idi (Tablo 1).

Çalışmamızda abdominal radyoterapi alan 4 erkek hasta, kranial radyoterapi alan 6 erkek hasta bulunmaktaydı, testise radyoterapi alan hastamız yoktu. Kız hastalardan 4'ü abdominal radyoterapi almıştı(en düşük doz 20Gy, en yüksek 45Gy),3'ü de kranial profilaktik düşük doz radyoterapi almıştı.

Hasta ve kontrol grubu fizik incelemelerine göre değerlendirildiğinde boy, vücut ağırlığı, VKİ persentilleri, boy, boy SDS ve hedef boy sapmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları saptanmadı.(P>0.05)

OlgularımızaTanner-Marshall pubertal evreleme sistemine göre bakıldığında kontrol ve hasta grubundaki olguların tamamı P5 idi. Puberte evrelemesine göre iki grupta anlamı farklılık saptanmadı. (P>0.05)

Olgularımız kemik yaşına göre karşılatırıldığında, hasta grubu 15.49±1,43 (Dağılım:12-18) yaş, median 15 yaş, kontrol grubu 14.92±1,17 (Dağılım:13-18) yaş, median 15 yaş idi. Kemik yaşına göre her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (P>0.05)

Sekonder seks karakterlerine göre karşılaştırıldığında, kız hasta grubunda kontrol grubuna göre meme gelişimi, kıllanma, menarş yaşı, mens düzeni açısından anlamlı farklılık saptanmadı. (P>0.05) Hastaların hiçbirinde primer veya sekonder amenore yoktu. Hasta ve kontrol grubunda değerlendirilen olguların hepsi normal zamanlama ile pubertelerini tamamlamışlardı (Tablo 3).

Erkek hastalarda ise kontrol grubuna göre testis volümü, penis boyu, ejakülasyon açısından anlamlı fark bulunmazken, pubik kıllanmanın kontrol grubuna göre anlamlı olarak gecikmiş olduğu görüldü(P:0.002) Kıllanmanın tam olmadığı 13 erkek hastanın 4'ü HL, 2'si HDL, 4'ü lösemi, 3'ü osteosarkom tanısı ile izlenmekte idi. Hastalık grubu ve kemoterapötik ilaçlar açısından kıllanma ve traş zamanı arasında ilişki saptanmadı.(P>0.05)

Kıllanmanın geç olduğu hastaların hiçbirinde LH yüksekliği yoktu, 10 hastada testosteron düşüklüğü saptandı. Aynı zamanda bu hastaların 3'ünde testis volümleri düşük bulundu (Tablo 1-2-6).

Hormonal parametreler karşılaştırıldığında, hasta ve kontrol grubunda (cinsiyet ayrımı yapmadan) FSH, LH ve İnhibin B değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde kız hasta grubunda kız kontrol grubuna göre LH ve İnhibin B düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmaz iken (P>0.05) FSH düzeyi hasta kızlarda kontrol grubuna göre sınırda yüksek bulundu(P:0.025) (Tablo 4), erkek hasta grubunda ise FSH ve LH değerlerinde kontrol grubu erkek olgularına göre anlamlı farklılık bulunmaz iken İnhibin B değerinin anlamlı olarak düşük olduğu görüldü(P: 0.022) (Tablo 5).

FSH ve İnhibin B değerleri lenfoma olan ve lenfoma olmayan gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. (P>0.05)

Kız hasta grubunda kontrol grubuna göre östradiol değerinde anlamlı fark bulunmadı. (P>0.05) Erkek hasta grubunda testosteron değerine göre kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmadı.(P>0.05)

Hasta grubumuz, kemoterapi protokolünde siklofosfamid bulunanlar ve bulunmayanlar olarak iki gruba ayırılarak, FSH ve İnhibin B düzeyleri açısından karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir faklılık bulunmadı.(P>0.05) Aynı karşılaştırma cinsiyetlere göre kızlar ve erkekler arasında ayrı ayrı yapıldığında yine sikolofosfamid almış olan hastalar ile siklofosfamid almayıp diğer gonadotoksik ilaçları alan hastalar arasında FSH ve İnhibin B düzeyleri arasında farklılık bulunmadı. (P>0.05)

Abdominal radyoterapi alan hastalar abdominal radyoterapi almayan hastalara göre İnhibin B düzeyi ve FSH düzeyi, erkek hastalar pubik kıllanma gecikmesi açısından karşılaştırıldı ve abdominal radyoterapi ile gonad fonksiyon bozukluğu arasında anlamlı ilişki bulunmadı. (P>0.05)

TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserlerinde tanı anında bile sağlıklı çocuklara göre gonadal fonksiyonlar düşük bulunmuştur, gonadotoksik ajanlarla veya radyoterapi ile tedavi sürecinde de gonad fonksiyonları azalmaya devam eder (van der Kooi et al., 2018). Kız hastalarda tedaviye bağlı gonadal hasar tedavi sırasındaki gonad aktivite derecesiyle ilişkilidir. Puberte öncesi ya da pubertenin erken döneminde tedavi alan kız çocukların pubertenin geç döneminde ve erişkin yaşlarda tedavi olanlara göre daha az etkilenmesi beklenir (van der Kooi et al., 2018). Erkeklerde ise prepubertal dönemde de testiste selüler aktivite vardır ve bu aktivite adult testiküler fonksiyonların uygun gelişimi için gereklidir bu nedenle erkeklerde tanı zamanının prepubertal olması gonadotoksik ajanlara bağlı germ hücre hasarından korumaz (van Casteren et al., 2009, Brignardello et al., 2016, Chemes et al., 2001). Erkeklerde her yaştaki gonadotoksik tedavi infertiliteye sebep olabilir (Whitehead et al., 1982, Relander et al., 2000). Hasta grubumuzda kızların %59'u puberte döneminde , %41'i prebupertal dönemde tedavi almışken, erkeklerin %48'i puberte döneminde, %52'si puberte öncesi dönemde tedavi almıştır. Puberte öncesi ve puberte döneminde tedavi alan gruplar karşılaştırıldığında her iki cinsiyette de gonad disfonksiyonu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çocukluk çağı kanserinden hayatta kalan 199 hastada yapılmış bir çalışmada , hastalıksız 14 yıl izlem sonunda erkek gonadal fonksiyon yetersizliği %45 oranında bildirilmiştir

(Brignardello et al., 2016). Testislerde sertoli hücreleri sperm üretiminden, leydig hücreleri ise testesteron üretiminden sorumludur, sekonder seks karakterleri Leydig hücreleri normal işlev gördüğünde ve testosteronu yeterli ürettiği durumda normal gelişim gösterir. (Whitehead et al., 1982, Relander et al., 2000, Lee et al., 1990) Sitotoksik hasar prolifere olmakta olan germ hücre havuzunu etkiler ve farklı evrelerdeki spermatogoniaları öldürür (Whitehead et al., 1982, Relander et al., 2000). Alkilleyici ajanlar germ hücrelere leydig hücrelerine göre daha çok zarar verir (Lee et al., 2006). Leydig hücrelerinin parsiyel hasarı LH ve dolayısı ile testesteron artışı ile kompanse edilir bu nedenle testesteron düşüklüğü, gecikmiş puberte veya sekonder seks karakterlerinin bozulması infertiliteden daha nadir görülür (Leader et al., 2011, Wallace et al., 2005). Bununla birlikte çalışmalar alkilleyici kemoterapötik ilaçlarla %10 ila %57 oranında Leydig hücre fonksiyon bozukluğu gelişebileceğini göstermiştir (Heikens et al., 1996, Mackie et al., 1996). Erkek hastalarımızda serum bazal LH değerleri tüm hastalarda normal iken, serum testosteron düzeyi %60 (20/33) hastada normalin altında bulunmuştur. Sekonder seks karakterlerinden ise pubik kıllanma %40 (13/33) erkek hastada yetersiz bulunmuştur, genital organ gelişimleri ve kıllanma dışındaki sekonder seks karakterleri takvim yaşlarına uygun bulunmuştur. Leydig hücre fonksiyon bozukluğunun kesin tanısını koymak için GnRH testi yapmak gerekmektedir. Çalışmamızda literatüre uygun olarak düşük testosteron düzeyleri görülmesine rağmen hastaların hepsinin normal zamanlarında puberteye girdikleri ve hiçbirinde puberte evrelerinde duraklama olmadığı görülmüştür. Pubertesi normal seyreden erkeklerde testis volumunun düşük kalması seminifer tubullerin zarar görmesi nedeni ile olur, bu durum sperm üretiminin az olacağının ve infertilitenin habercisi olabilir (Chemaitilly et al., 2010, Siimes et al., 1990). Bizim hastalarımızda yaşlarına göre testis boyutları %91 hastada (30/33 hasta) normal sınırlarda saptanmıştır. Erkek survivorların seksüel olarak matür olana kadar yıllık peryodlarla puberte gelişiminin ve testis volumunun takip edilmesi önerilmektedir (Landier et al., 2015)

İnhibin B erkeklerde sertoli hücrelerinden FSH etkisi ile salgılanır, spermatogenez ve sperm sayısı ile direk olarak koreledir (Pierik et al., 1998). Erkeklerde gonadal fonksiyonu belirlemede altın standart sperm analizidir (van Casteren et al., 2009). Genç erkeklerden semen analizi için örnek alınmasındaki güçlükler nedeni ile İnhibin B gonadotoksisite için kullanışlı bir marker haline gelmiştir (van Casteren et al., 2009, Crofton et al., 2002, Crofton et al., 2003, van Beek et al.,2007). İnhibin B, gonadotoksik tedavi alan erkeklerde tedavi süresince ve sonrasında düşük bulunmuştur (van der Kooi et al., 2018). Gonad fonksiyon bozukluğunu göstermede İnhibin B'nin FSH'a göre üstün olduğunu göstermiş çok sayıda çalışma vardır. (van Casteren et al., 2009, van Beek et al., 2007, Brignardello et al., 2016) Tedavi sonrası bakılan İnhibin B düzeyi hafif düşük ise iyileşme beklenebileceği ancak İnhibin B düzeyi <60ng/L ise normalizasyonun nadir olduğu bildirilmiştir (van Dorp et al., 2013). Sertoli hücrelerinin Leydig hücrelerine göre alkilleyici ajanlara daha hasas olması ve çalışmalarda survivorlarda testesteron normal iken inhibinin düşük olması testesterona göre İnhibin B nin gonadotoksisiteyi göstermede duyarlılığının fazla olduğunu göstermektedir (van Casteren et al., 2009, Behringer et al., 2013). Hormonal değerlendirmelere göre Testesteron <3 ng/dl olması hipogonadizm lehinedir, FSH>10 Uı/l ve İnhibin B<100 pg/ml olması spermatogenez hasarını gösterir (Brignardello et al., 2016). Literatüre uygun olarak erkek hasta grubumuzda kontrol grubuna göre serum FSH düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmaz iken serum İnhibin B düzeyi hasta grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu sonuç da İnhibin B düzeyinin FSH'a göre daha erken ve duyarlı bir

belirteç olduğunu düşündürmektedir. Hastaların hepsinin pubertesini tamamlamış olması bakılan hormon parametrelerinin puberte evrelerine bağlı saptanabilecek değişiklikleri dışlamaktadır. Erkeklerde gonadal fonksiyon bozukluğu için en yüksekriskli hastalık grubu sarkomlardır bunları lenfoma ve lösemiler takip eder(Brignardello et al., 2016, Wallace et al., 2005.) Bizim çalışmamızda osteosarkom ve rabdomyosarkom tanısı ile tedavi almış hastalar erkek hasta grubunun %30'unu oluşturmaktadır (10/33 erkek hasta) ve bu hasta grubu ile lenfoma ve lösemi hasta grubu inhibin B düzeyleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir.

Hastalarımızın her biri gonadotoksisite için risk sınıflamasına göre yüksek risk grubunda olan gonadotoksik ajanlar ile tedavi edilmiştir (Wallace et al., 2005). 33 erkek hastanın 28'i (%84'ü) siklofosfamid içeren tedavi almıştır. Siklofosfamid dozu 1200mg/m2 ile 15gr/m2 arasında değişmektedir, ortalama doz 4500mg/m2'dir. 22 kız hastanın 13'ü (%60') siklofosfamid içeren tedavi almıştır. Siklofosfamid dozu 1200mg/m2 ile 11gr/m2 arasında değişmektedir, ortalama doz 5500mg/m2'dir. Hastalarımızın her birinin almış olduğu siklofosfamid dozu literatürde belirtilen gonadotoksik dozun üzerindedir (Wallace et al., 1991). Bu hastalarımızın hepsi siklofosfamid ile kombine farklı gonadotoksik tedaviler de almışlardır. Siklofosfamid almayan hastaların hepsi Hodgkin lenfoma tanılı olup, gonadotoksik ajan olarak adriamisin, vinkristin ve prokarbazin gibi ilaçlar almışlardır. Siklofosfamid alan ve almayan hastalar arasında FSH ve İnhibin B düzeyi açısından farklılık saptanmamıştır.

Childhood Cancer Survivor Study verilerine göre kız hastalarda erken menopoz %8 oranında görülür (Green et al., 2009). Kemoterapi ve radyoterapi kızlarda primordial folikül kaybı, prematüre ovaryan yetmezlik, pubertal progresyonda yetersizlik ve infertiliteye sebep olabilmektedir. Kızlarda gonadal fonksiyonu belirlemede altın standart FSH, LH, Estradiol, progesteron, folikül sayısı ve mensturel hikayenin kombine değerlendirilmesidir (van Dorp et al., 2016) Prepubertal dönemde gonadotropinler ve antral folikül sayısı hipotalamo-pitüiter-gonadal aks aktif olmadığı için değerlendirilemez, bu dönemde inhibin B ölçülemeyecek kadar düşüktür, preantral ve small antal foliküllerdeki granuloza hücrelerinden salgılanan AMH ovaryan rezervi göstermede kullanışlı bir markerdir (Anderson et al., 2012). Kızlarda FSH infertilite ve prematür ovaryan yetmezliği göstermede yetersizdir (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2012). 167 çocukluk çağı kanser survivorun yer aldığı bir çalışmada %13 prematür ovaryan yetmezlik görülmüş, antral folikül sayısı ile AMH, İnhibin B ve FSH ın ile korele olduğu ancak en güçlü korelasyonun AMH ile olduğu gösterilmiştir (Nyström et al., 2019). Çalışmamızdaki tüm kızlar takvim yaşlarına göre normal olarak pubertelerini tamamlamışlardır, amenoresi veya oligomenoresi olan hasta bulunmamaktadır. Sekonder seks karakterleri yaşları ile uyumlu olarak erişkin özelliklerini taşımaktadır. Kemik yaşları da takvim yaşları ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda kız hastalarda kontrol grubuna göre sınırda FSH yüksekliği gözlenmiştir (p:0.025), östradiol düzeylerinde ise kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulunmazken, FSH yüksekliği olan 12 hastada östradiol düzeyi de düşük bulunmuştur ancak hiçbirinde östrojen eksikliği semptomları görülmemiştir. LH düzeyi 2 hastada yüksek bulunmuş, bu hastalarda aynı zamanda FSH da yüksek bulunmuştur. İnhibin B düzeyleri açısından da hasta ve kontrol grubu arasında farklılık bulunmamıştır, literatür bilgilerindeki FSH'a göre gonadotoksisiteyi predikte etmede üstünlüğü bizim çalışmamızda gösterilememiştir. Erkek hastalarda olduğu gibi kızlarda da gonad volumu gonadotoksisite açısından predikte edici olabilmektedir ancak bizim çalışmamızda over volümleri değerlendirilmemiştir (Bath et al.,

2003). Alkilleyici ajan alan veya pelvik radyoterapi alan kızların prematür ovaryan yetmezlik açısından 13 yaştan itibaren yıllık olarak gonadotropin, puberte ve gonadal fonksiyonlarının izleminin rutin yapılması önerilmektedir (Children's Oncology Group, 2008).

Kranial radyasyon hipotalamik pitüiter-gonadal aksı bozar (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2012). Kranial radayyon >18Gy puberte progresyonunu hızlandırır veya puberte prekoksa yol açablir, >30 Gy ise puberte gecikmesi ve hipogonadizme sebep olur (Rose et al., 2016, Centola et al.,1994). Testislere uygulanan radyoterapi dozu 0,1 Gy dozundan itibaren reversible azospermiye yol açarken, >5 Gy geridönüşsüz azospermi, >20 Gy leydig hücre hasarı ve puberte gecikmesine yol açar. Overlere verilen radyoterapi 16 Gy dozundan itibaren prematur ovaryan yetmezliğe neden olabilir (Wallace et al., 2005, Rose et al., 2016). Çalışmamızda abdominal radyoterapi alan 4 erkek hasta, kranial radyoterapi alan 6 erkek hasta bulunmaktadır. Testise radyoterapi alan hastamız yoktur. Abdomene radyoterapi almış hastalar ile almamış hastalar arasında testis volumleri, FSH düzeyi, Testosteron düzeyi ve İnhibin B düzeyi arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Kız hastalara bakıldığında 4 hasta abdominal radyoterapi almıştır(en düşük doz 20 Gy, en yüksek 45 Gy), abdominal radyoterapi alanlar ile almayanlar arasında, FSH ve inhibin B düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kranial radyoterapi alan hastalar, bunu profilaktik ve düşük dozda almışlardır ve gonadotropin düzeyleri arasında diğer hastalara göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastalarımız içinde abdominal bölgeye RT alan vaka sayısı çok az olduğundan abdominal bölgeye alınan RT'nin gonadlar üzerine etkisi hakkında tam bir yorum yapılamamaktadır.

Gonadotoksisite açısından düşük riskli tedavi alanlarda tedavi sonrasında gonadal fonksiyonlarda iyileşme görülürken, yüksek riskli tedavi gruplarında gonadal fonksiyonlar tamamıyle geri dönmez (van der Kooi et al., 2018 ,Brougham et al., 2012, Myoshi et al., 2016, Morse et al., 2013). Gonadal hasarı olan survivorların iyileşme süreci, tedavi bitiminden sonra kısa süre içerisinde gerçekleşmez ise ilerleyen zamanlarda iyileşme ihtimali de azalmaktadır (van der Kooi et al., 2018). Kız hastalarda ovaryan recovery 3 yıl içinde olmazsa prognoz iyi değildir (Brougham et al., 2012). Tedavi bitiminden sonra gelecekteki fertilitye ne zaman bakılmalı sorusunun yanıtı henüz net değil, ancak en az 1 yıl geçmesi önerilmektedir (van der Kooi et al., 2018). Hasta grubumuz genç olmasına rağmen tedavi bitiminden en az bir yıl ortalama 4,75 yıl geçmiş olması da gelecekteki infertiliteyi öngörmede güvenilirliğini artırmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışma, çocukluk çağı malign hastalıklarının tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçların erkek ve kız hastalarda tedaviden sonraki dönemde gonadal toksisiteye yol açabileceğini bir kez daha göstermiştir. Gonadotoksisite varlığında bile puberte ve sekonder seks karakterlerinin özellikle kız hastalarda etkilenemeyebileceğini düşündürmüştür. Erkek hastalarda gonad fonksiyonları etkilenmiş görünmekle birlikte bunun tek belirteci olarak İnhibin B düşüklüğü saptamıştır. Normal pubertal gelişim gösteren hastalarda FSH düzeyi normal iken İnhibin B'nin düşük olması, pubertesini tamamlamış ancak henüz erişkin yaşa ulaşmamış hastalarda da inhibin B'nin erken ve duyarlı bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Kız hastalarda ise inhibin B duyarlılığı gösterilememiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, hastalarımızın hepsinde normal ejakülasyon olduğu sözel olarak öğrenilmiştir ancak, spermiogram yapılmadığı için spermatogenez değerlendirilememiştir. Kız hastalarda gonadal disfonksiyonu işaret edebilecek over volümleri ve AMH değerlendirilmemiştir. Diyafragma altına RT alan hasta sayımız çok az

olduğundan tedavide kullanılan RT'nin gonadotoksisiteye katkısı hakkında tam bir yorum yapılamamıştır

Puberte gelişimini tamamlamış ancak hormonal olarak disfonksiyon saptanmış hastaların testis volümleri, erken menopoz ve infertilite açısından takipleri gerekmektedir.

REFERANSLAR

1. Anderson RA, Nelson SM, Wallace WH (2012). ''Measuring anti- Mullerian hormone for the assessment of ovarian reserve: when and for whom is it indicated?'', Maturitas 71(1): 28-33

2. Bath LE, Wallace WH, Shaw MP, et al (2003). ''Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Mullerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound'', Hum Reprod 18: 2368-74

3. Behringer K, Mueller H, Goergen H, et al (2013). ''Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials'', J Clin Oncol 31(2):231-9

4. Bokemeyer C, Schmoll HJ, van Rhee J, et al (1994). ''Long-term gonadal toxicity after therapy for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma'', Ann Hematol 68 (3): 105-10

5. Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, et al (2016). ''Gonadal status in long-term male survivors of childhood cancer'', J Cancer Res Clin Oncol 142(5):1127-32

6. Brougham MF, Crofton PM, Johnson EJ, et al (2012). ''Anti- Mullerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre and postpubertal girls treated for cancer: a prospective study'', J Clin Endocrinol Metab 97(6):2059-67

7. Bundak R, Furman A,Gunoz H, et al (2006). ''Body mass index references for Turkish children'', Acta Paediatr 95:194-8

8. Centola GM, Keller JW, Henzler M, et al (1994). ''Effect of low-dose testicular irradiation on sperm count and fertility in patients with testicular seminoma'', J Androl 15: 608-13

9. Chemaitilly, W. & Sklar, C. A (2010). ''Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers'', Endocr. Relat. Cancer 17, R141-R159

10. Chemes HE (2001). '' Infancy is not a quiescent period of testicular development'', Int J Androl 24: 2-7

11. Children's Oncology Group (2008). '' Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer'', Version 3.0. Bethesda, MD: Children's Oncology Group. http://www.survivorshipguidelines.org

12. Crofton PM, Evans AE, Groome NP, et al (2002). ''Inhibin B in boys from birth to adulthood: relationship with age, pubertal stage, FSH and testosterone'', Clin Endocrinol 56(2):215-21

13. Crofton PM, Thomson AB, Evans AE, et al (2003). '' Is inhibin B a potential marker of gonadotoxicity in prepubertal children treated for cancer?'' Clin Endocrinol 58(3):296-301

14. Gatta G, Botta L, Rossi S, et al (2014). ''Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: Results of EUROCARE-5 a populationbased study'', Lancet Oncol 15(1):35-47

15. Gougeon A (1996). ''Regulation of ovarian follicular development in primares: Facts and Hypotheses'', Endocrine Rev 17:121-155

16. Green DM, Sklar CA, Boice JD Jr, et al (2009.) ''Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study'', J Clin Oncol 27:2374-81

17. Heikens J, Behrendt H, Adrianse R et al (1996). '' Irrevesible gonadal damage in male survivors of pediatric Hodgkin's disease'', Cancer 78: 2020-2024

18. Hjorth L, Haupt R, Skinner R, et al (2015). ''Survivorship after childhood cancer: PanCare: a European Network to promote optimal long-term care'', Eur J Cancer 51(10): 1203-11

19. Landier, W. et al (2015). ''Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers'', Children's Oncology Group, www. survivorshipguidelines.org

20. Largo RH, Prader A (1983). '' Pubertal development in Swiss boys'', Helv Pediatr Acta 28: 211-228

21. Leader, A., Lishner, M., Michaeli, J, et al (2011). '' Fertility considerations and preservation in haematooncology patients undergoing treatment'', Br. J. Haematol 15, 291-308

22. Lee PA, Deall O (1990). '' Primary and secondary testicular insufficiency'', Pediatr Clin North Am 3: 1359-1387

23. Lee, S. J. et al (2006). ''American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients'', J. Clin. Oncol 24, 2917-2931

24. Mackie EJ, Radford M, Shalet SM (1996). ''Gonadal function following chemotherapy for childhood Hodgkin's disease'', Med Pediatr Oncol 27: 74-78

25. Marshall WA, Tanner JM (1969). ''Variations in pattern of pubertal changes in girls'', Arch Dis Child 44(235):291-303

26. Marshall WA, Tanner JM (1970). ''Variations in the pattern of pubertal changes in boys'', Arch Dis Child 45(239):13-23

27. Meistrich ML (2009). ''Male gonadal toxicity'', Pediatr Blood Cancer 53(2):261-6

28. Miyoshi Y, Yasuda K, Tachibana M, et al (2016). ''Longitudinal observation of serum anti-Mullerian hormone in three girls after cancer treatment'', Clin Pediatr Endocrinol 25(4): 119-26

29. Morse H, Elfving M, Lindgren A, et al (2013).'' Acute onset of ovarian dysfunction in young females after start of cancer treatment'', Pediatr Blood Cancer 60(4):676-81

30. Nyström A, Mörse H, Nordlöf H, et, al (2019). ''Anti-müllerian hormone compared with other ovarian markers after childhood cancer treatment'', Acta Oncol 58(2):218-224

31. Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, et al (1998). ''Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis''. J Clin Endocrinol Metab 83(9):3110-14

32. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2012). '' Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion'', Fertil Steril 98:1407-15

33. Relander T, Cavallin-Stahl E, Garwicz S, et al (2000). ''Gonadal and sexual function in men treated for childhood cancer'', Med Pediatr Oncol 35: 52-63

34. Rose SR, Horne VE, Howell J, et al (2016). ''Late endocrine effects of childhood cancer'', Nat Rev Endocrinol 12(6):319-36

35. Siimes MA, Rautonen J (1990). ''Small testicles with impaired production of sperm in adult male survivors of childhood malignancies'', Cancer 65: 1303-06

36. van Beek RD, Smit M, van den Heuvel-Eibrink MM, et al (2007). '' Inhibin B is superior to FSH as a serum marker for spermatogenesis in men treated for Hodgkin's lymphoma with chemotherapy during childhood'', Hum Reprod 22(12): 3215-22

37. van Casteren NJ, van der Linden GH, Hakvoort-Cammel FG, et al (2009). '' Effect of childhood cancer treatment on fertility markers in adult male long-term survivors''. Pediatr Blood Cancer 52(1):108-12

38. van der Kooi ALF, van den Heuvel-Eibrink MM, van den Berg SAA, et al (2018). ''Changes in Anti-Müllerian Hormone and Inhibin B in Children Treated for Cancer'', J Adolesc Young Adult Oncol https://doi.org/10.1089/jayao.2018.0130.

39. van Dorp W, Mulder RL, Kremer LC, et al (2016). ''Recommendations for premature ovarian insufficiency surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: a report from the international late effects of childhood cancer guideline harmonization group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium''. J Clin Oncol 34(28):3440-50

40. van Dorp W, van den Heuvel-Eibrink MM, de Vries AC, et al (2014). ''Decreased serum anti-Mullerian hormone levels in girls with newly diagnosed cancer'', Hum Reprod 29(2):337-42

41. van Dorp W, van der Geest IM, Laven JS, et al (2013). ''Gonadal function recovery in very long-term male survivors of childhood cancer'', Eur J Cancer 49(6):1280-86

42. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS (2005). ''Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered?'', Lancet Oncol Apr;6(4):209-18

43. Wallace WH, Shalet SM, Lendon M, et al (1991). ''Male fertility in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia'', Int J Androl 14: 312-319

44. Whitehead E, Shalet SM, Jones PH, et al (1982). ''Gonadal function after combination chemotherapy for Hodgkin's disease in childhood'', Arch Dis Child 57: 287-91

45. Wigny KM, van Dorp W, van der Kooi AL, et al (2016). ''Gonadal function in boys with newly diagnosed cancer before the start of treatment'', Hum Reprod 31(11):2613-8

46. Zisher F, Delbert A (2000). ''Tests and Methods Specimen Requirements Test Selection and

İnterpretection First ed'', Pediatric Endocrinology P: 43-170

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri ve tedavi bilgileri

Hasta HAYIR	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Tanı yaşı	Tedavi süresi, ay	Remisyonda geçen yıl	Kemoterapi	Kemoterapi kür sayısı	Siklofosfamid dozu mg/m^2	Radyoterapi dozu, Gy
1	18	M	HL	14	8	5	OPPA+COPP	6 kür	3600	25, abdomen
2	20	M	HL	17	6	2	ABVD	6 kür	0	40, abdomen
3	14,9	M	HL	9	8	5	OPPA+COPP	8 kür	4800	30 mediasten
4	14	M	HL	7	6	7	OPPA+COPP	6 kür	3600	-
5	14	M	HL	10	5	3	ABVD	6 kür	0	19, lokal
6	14	M	HL	12	4	2	ABVD	4 kür	0	-
7	14,9	M	HDL	7	24	2	BFM	1 döngü	4000	-
8	16	M	HDL	6	12	8	POG 9317	1 döngü	6400	-
9	15,6	M	HDL	10	9	2,5	BFM	1 döngü	4000	18 kranial
10	14,4	M	HDL	9	6	4	POG 9317	1 döngü	6400	-
11	20	M	RMS	13	12	7	RS protokol	1 döngü	11000	lokal
12	16,8	M	HDL	12	6	5	PO 9317	1 döngü	6400	-
13	16,8	M	HL	9	6	6	OPPA+COPP	6 kür	3600	20 abdomen
14	16,8	M	LÖSEMİ	7	36	6	CCG1961	1 döngü	4000	18 kranial
15	15,2	M	HDL	6	6	7	POG9317	1 döngü	6400	-
16	14,5	M	LÖSEMİ	6	24	6	CCG1961	1 döngü	4000	18 kranial
17	16,5	M	OS	9	12	6	OS protokol	1 döngü	1200	-
18	17,8	M	HL	15	5	2	ABVD	4 kür	0	30,mediasten
19	15,2	M	HL	11	6	4,5	ABVD	6 kür	0	20,mediasten
20	14,8	M	LÖSEMİ	8	36	3	CCG1961	1 döngü	4000	18 kranial
21	15,2	M	LÖSEMİ	9	36	3	CCG1961	1 döngü	14000	18 kranial
22	16,6	M	RMS	9	12	6	RS protokol	1 döngü	11000	lokal
23	16,7	M	RMS	12	13	4	RS protokol	1 döngü	11000	54, abdomen
24	17,8	M	OS	10	14	5	OS protokol	1 döngü	1200	-
25	14,9	M	OS	12	9	2	OS protokol	1 döngü	1200	-
26	14	M	OS	9	12	6	OS protokol	1 döngü	1200	-
27	13,9	M	OS	8	10	7	OS protokol	1 döngü	1200	-
28	15,8	M	OS	7	18	6	OS protokol	1 döngü	1200	-
29	16,5	M	LÖSEMİ	5	36	8	BFM	1 döngü	4000	-
30	14,7	M	LÖSEMİ	10	36	1	CCG 1961	1 döngü	14000	18 kranial
31	19	M	LÖSEMİ	12	24	6	CCG2961+COP	1 döngü	15000	18 kranial
32	16,4	M	OS	11	12	4	OS protokol	1 döngü	1200	-
33	16,8	M	HL	10	4	6	OPPA+COPP	4 kür	3600	-
34	19	F	HL	11	9	7	COPP+ABVD	8 kür	4800	-
35	13	F	HL	10	6	3	ABVD	6 kür	0	-
36	15,5	F	HL	13	4	2	ABVD	4 kür	0	30,mediasten
37	16,5	F	HL	13	4	3	ABVD	4 kür	0	30, abdomen
38	15,8	F	HL	8	8	7	ABVD+MOPP	6 kür	0	20, abdomen
39	14,9	F	OS	12	10	2	OS protokol	1 döngü	1200	-
40	12,9	F	HDL	4	6	9	POG 9317	1 döngü	6400	-
41	19	F	HL	16	4	3	ABVD	4 kür	0	-
42	16,8	F	OS	10	11	6	OS protokol	1 döngü	1200	-
43	17,1	F	LÖSEMİ	13	30	1,5	CCG 1961	1 döngü	17000	18 kranial
44	15,9	F	HL	8	6	7	ABVD+MOPP	4 kür	0	43, abdomen
45	13,9	F	HDL	6	24	7	POG	1 döngü	6400	-
46	15,8	F	HL	9	6	6	ABVD	6 kür	0	30
47	16,5	F	RMS	12	12	3	RS protokol	1 döngü	11000	45
48	13,6	F	OS	10	12	3	OS protokol	1 döngü	1200	-
49	14,5	F	OS	10	11	4	OS protokol	1 döngü	1200	-
50	20	F	HDL	13	36	4,5	POG 9317	1 döngü	6400	24 kranial
51	14,9	F	LÖSEMİ	10	30	2	CCG106B	1 döngü	21000	18 kranial
52	14,5	F	RMS	7	13	5,5	RS protokol	1 döngü	8800	lokal
53	16,6	F	OS	11	12	4	OS protokol	1 döngü	1200	-
54	15,8	F	RMS	8	14	5	RS protokol	1 döngü	8800	lokal
55	14	F	OS	10	12	10	OS protokol	1 döngü	1200	-

HL: Hodgkin lenfoma HDL: Hodgkin dışı lenfoma RMS: Rhabdomyosarkom OS: Osteosarkom

Table 2. Erkek hasta grubunun puberte, sekonder seks karakterleri ve hormon düzeyleri

Hasta No	Yaş	Tanı	Testis volüm ü. ml	Pubarş	Traş zmanı	Penis boyu (cm)	Ejakülasyon	Pubertе	FSH U/L	LH U/L	İnhibin B pg/ml	Testosteron ng/ml
1	18	HL	20	P5	15	13	EVET	P5	38	13	15	4,5
2	20	HL	20	P5	16	12	EVET	P5	11	7	2,5	3,7
3	14,9	HL	12	P4	HAYIR	11	EVET	P5	2,4	0,7	2,2	0,2
4	14	HL	12	P4	HAYIR	10	EVET	P5	1,2	0,4	3,5	0,4
5	14	HL	10	P4	HAYIR	9	EVET	P5	9	0,8	3,5	0,1
6	14	HL	10	P4	HAYIR	10	EVET	P5	0,1	0,1	190	0,3
7	14,9	HDL	12	P5	14	12	EVET	P5	1,1	0,1	45	0,6
8	16	HDL	14	P5	15	12	EVET	P5	0,9	0,2	4	0,2
9	15,6	HDL	14	P4	15	11	EVET	P5	12	0,7	5	1,7
10	14,4	HDL	12	P4	HAYIR	11	EVET	P5	0,9	0,1	35	0,2
11	20	RMS	20	P5	16	12	EVET	P5	9,3	1,8	17	2,8
12	16,8	HDL	15	P5	15	13	EVET	P5	4,3	0,9	41	1,9
13	16,8	HL	16	P5	15	13	EVET	P5	5,6	0,8	23	1,5
14	16,8	LÖSEMİ	15	P5	15	12	EVET	P5	1	0,1	100	0,4
15	15,2	HDL	12	P5	15	10	EVET	P5	1	0,2	159	0,2
16	14,5	LÖSEMİ	12	P4	HAYIR	11	EVET	P5	0,3	0,1	106	0,2
17	16,5	OS	12	P5	15	11	EVET	P5	11,9	2,1	7	3,5
18	17,8	HL	14	P5	15	12	EVET	P5	12,7	3,5	7	2,5
19	15,2	HL	12	P5	15	12	EVET	P5	0,6	0,1	84	0,1
20	14,8	LÖSEMİ	8	P4	HAYIR	8	EVET	P5	2,8	2,8	156	1,8
21	15,2	LÖSEMİ	12	P4	HAYIR	10	EVET	P5	1,3	0,8	54	0,6
22	16,6	RMS	14	P5	15	11	EVET	P5	6,1	3,7	93	3,8
23	16,7	RMS	10	P5	15	10	EVET	P5	7,4	1,6	38	1,4
24	17,8	OS	18	P5	16	12	EVET	P5	0,5	0,1	44	0,2
25	14,9	OS	12	P4	HAYIR	11	EVET	P5	9,6	2,2	32	3,8
26	14	OS	12	P4	HAYIR	11	EVET	P5	8,7	4,3	37	3,2
27	13,9	OS	10	P4	HAYIR	11	EVET	P5	0,9	0,1	44	0,1
28	15,8	OS	14	P5	15	12	EVET	P5	1,7	0,9	32	1,7
29	16,5	LÖSEMİ	12	P5	16	10	EVET	P5	5,6	3,6	62	4,7
30	14,7	LÖSEMİ	12	P4	HAYIR	10	EVET	P5	0,9	2,2	74	5
31	19	LÖSEMİ	14	P5	15	13	EVET	P5	3,8	1,7	65	2,1
32	16,4	OS	12	P5	16	11	EVET	P5	3,6	1,8	110	3,8
33	16,8	HL	16	P5	16	12	EVET	P5	15,5	3,3	84	4,7

Normal sınırlar: FSH 2.2-12 U/L, LH 0.8-27 U/L, Inhibin B 10-531 pg/ml, Testosteron 3-12ng/ml

Table 3. Kız hasta grubunun puberte, sekonder seks karakterleri ve hormon düzeyleri

Hasta No	Yaş	Tanı	Telarş	Pubarş	Menarş Yaşı	Amenore	Pubertе	FSH U/L	LH U/L	İnhibin B pg/ml	Estradiol pg/ml
34	19	HL	T5	P5	12	HAYIR	P5	8	8,5	62	63
35	13	HL	T5	P5	11	HAYIR	P5	8,1	7	66	45
36	15,5	HL	T5	P5	13	HAYIR	P5	10,3	53	55	96
37	16,5	HL	T5	P5	11	HAYIR	P5	1,5	0,9	76	171
38	15,8	HL	T5	P5	12	HAYIR	P5	11,4	2,9	104	42
39	14,9	OS	T5	P5	12	HAYIR	P5	14	77	223	161
40	12,9	HDL	T5	P5	11	HAYIR	P5	11,9	5,5	84	29,4
41	19	HL	T5	P5	13	HAYIR	P5	10	6	182	82
42	16,8	OS	T5	P5	11	HAYIR	P5	9,6	7,7	5	29
43	17,1	LÖSEMİ	T5	P5	12	HAYIR	P5	4,7	0,1	168	31
44	15,9	HL	T5	P5	11	HAYIR	P5	7,3	1,6	135	39,5
45	13,9	HDL	T5	P5	12	HAYIR	P5	6,3	2,9	70	33,8
46	15,8	HL	T5	P5	12	HAYIR	P5	6,7	2,3	98	39,5
47	16,5	RMS	T5	P5	11	HAYIR	P5	13,2	3,2	97	60
48	13,6	OS	T5	P5	12	HAYIR	P5	4,2	7,5	118	29,5
49	14,5	OS	T5	P5	11	HAYIR	P5	8,9	9,2	226	35,6
50	20	HDL	T5	P5	13	HAYIR	P5	0,9	4,1	23	10,6
51	14,9	LÖSEMİ	T5	P5	12	HAYIR	P5	10,3	10,6	8	417
52	14,5	RMS	T5	P5	12	HAYIR	P5	16,8	3,7	3	72,6
53	16,6	OS	T5	P5	13	HAYIR	P5	9	4,3	7	56,7
54	15,8	RMS	T5	P5	11	HAYIR	P5	7,8	4,3	9	64,8
55	14	OS	T5	P5	12	HAYIR	P5	3,1	0,1	135	17,9

Normal sınırlar: FSH 2.2-12 U/L, LH 0.8-27 U/L, İnhibin B 10-531 pg/ml, Estradiol 57-227pg/ml

Tablo 4. Hasta ve Kontrol grubunda FSH, LH, İnhibin B karşılaştırması

Tüm hastalar	Hasta ,Median(Min-Max)	Kontrol,Median(Min-max)	p
FSH (U/L)	6,3(1-38)	4,5 (1,9-11)	0,21
LH (U/L)	2,2(0,1-77)	3,2 (1-15)	0,18
Inhibin B (pg/ml)	55(2-226)	64(18-184)	0,21
Erkek	Hasta,Median(Min-Max)	Kontrol,Median(Min-max)	
FSH (U/L)	3,6(1-38)	2,1 (1,7-10,4)	0,56
LH (U/L)	0,9(0,1-13)	1,2 (1-6,9)	0,33
İnhibin B (pg/ml)	41(2-190)	82(20-140)	0,022
Kız	Hasta ,Median (Min-Max)	Kontrol,Median (Min-max)	
FSH (U/L)	8,5(1,9-16,8)	6,7 (1,5-11)	0,025
LH (U/L)	4,3(0,1-77)	4 (0,3-15)	0,60
Inhibin B (pg/ml)	80(3-226)	51(18-184)	0,47

Tablo 5. Hasta ve Kontrol grubunda Testosterone and Estradiol

	Erkek Hasta ,Median (Min-Max)	Erkek Kontrol,Median (Min-max)	P
Testosterone (ng/ml)	1,7(0,1-5)	2,9(2-6,6)	0,29
	Kız Hasta,Median (Min-Max)	Kız Kontrol,Median (Min-max)	
Estradiol(pg/ml)	43,5 (10,6-417)	68(18,5-129)	0,11

Tablo 6. Erkek Hasta Ve Kontrol Grubunda Sekonder Seks Karakterleri ve Puberte Karşılaştırması

	Patient(normal/abnormal)	Control(normal/abnormal)	p
Testicular volume	30/3	13/0	>0,05
Hair Growht (Pubarche)	20/13	13/0	0,002
Penis size	33/0	13/0	>0,05
Ejaculation	33/0	13/0	>0,05
Age at first shave	20/13	13/0	0,002
Puberty	30/3	13/0	>0,05

Özkıyım Girişiminde Bulunan Gebelerin Değerlendirilmesi

Dilek ATİK, Cesareddin DİKMETAŞ

Evaluation of Pregnant Women Attempting Suicide

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET:

Giriş: Özkıyım, kişnin bilerek canına kast ederek, hayatına son verme eylemidir.İntihar girişimlerinde en fazla kullanılan yöntem ilaç alımıdır.Özkıyım eyleminde bulunan kişilerin çoğunda hastalık olarak alt yapısında psikiatrik rahatsızlık gelmektedir. Gebelikte hormonal dengelerin değişimine bağlı olarak, daha önce görülmeyen gebelikte ortaya çıkan psikiatrik rahatsızlıklar olabilir.

Amaç: Çalışmamızda özkıyım girişiminde bulunulan gebelerin demografik olarak değerlendirilmeyi amaçladık.

Materyal-method: Bu çalışma İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine 01.12.2018-31.12.2018 tarihleri arasında ile Özkıyım nedeniyle gelen gebe hastalar retrospektif olarak adli kayıtları ve hasta dosyaları incelenerek yapıldı..Klinik araştırma kapsamında gerçekleştirilen çalışma ile elde edilen veriler istatistiksel olarak nonparametrik niteliktedir.Hastaların demografisi istatistiksel olarak betimleyici istatistikle değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda toplamda 504 özkıyım eylemi olan hastalardan 8 tanesinde gebelik tespit edildi.Bu hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılanların yaş ortalaması 25 olup, minumum ve maximum yaşları 20 ve 35 idi. Hastaların geldiği mevsimler değerlendirildiğinde %25 yaz, %25 sonbahar, % 12.5 kış mevsimiydi. Hastaların nihai sonuçları değerlendirildiğinde; %87.5(n=7) sağlık ile taburculuk, % 12.5 (n=1) servis yatış idi..İntihar girişim saatleri değerlendirildiğinde % 75 (n=6) 16-24 saatleri arası,% 12.5(n=1) 24-08 saatleri arası, % 1 (n=1) 08-16 saatleri arasında değerlendirildi.Özkıyım için kullanılan ilaçlar değerlendirildiğinde; psikiatri ilacı, uyuşturucu madde,demir ilacı,analjezi ilaçlarını özkıyım amaçlı kullanmışlardır.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda normal özkıyımdan farklı olarak gebe olan hastalar değerlendirildi.Toplumun oranlarıyla benzer oranlarda yaş grubu bulundu.Mevsimsel olarak ve saat olarak toplumun geneli ile benzer oranlarda özkıyım eylemi tespit edildi.

Gebelerde özkıyım eylemi nadir görülen bir durum olmakla birlikte hormonal olarak değişime uğramaları, düşünce yapılarında değişime sebeb olmaktadır. Özkıyım sonucu kalıcı hasarlar bırakabilen morbitidesi ve mortalitesi olan bir durumdur. Gebe kişilere kadın doğum ile birlikte takiplerinde psikolojik destekte belli periyotlarda yapılması özkıyım eylemini azaltacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Suicid, Özkıyım, Psikoloji, Ruhsal Değişim

GİRİŞ:

İnsan yaşamında her yeni doğan bebek yeni bir umuttur, gelecektir.(1). Bu umudun sağlıklı olarak doğması için annenin; sağlıklı olması, gebeliğini bilinçli olarak planlamış olması, kendisinin ve bebeğinin sağlığı konusunda yeterli bilgiye sahip olması gerekir(2)

Kadın başta endrokronolojik olmak üzere, imminolojik, vasküler sistem gibi pek çok sistemde prenatal dönem boyunca bazıfizyolojik ve psikolojik değişikliklere maruz kalmaktadır (3). Gebelik, kadınlar için doğal bir yaşam krizidir.(4) Kadının kendi yaşam özgeçmişinde anne babası ve ailesiyle lgili yaşadığı duygular, tutumlar ya da örsele nmeler gebeliğe ilişkin tutumlarda etkilidir(4,5).

Gebelikte her trimesterin kendine özgü psikolojik uyum süreci olduğu bildirilmiştir. (4) İlk trimester genellikle yeni duruma ve gebe olunduğu gerçeğine uyumla ilgilidir. Kadının aile durumu, iş durumu, eşle ilişkisi, gebelik durumunun yaratacağı yeni güçlükler ve gereksinimler bu gerçeğe geliştirilen tutumda etkilidir(5). Fetusa psikolojik bağlanma, uterus içinde başlar ve ikinci trimesterin başlangıcına kadar kadınların çoğunda bebeğin zihinsel bir resmi oluşur. Doğmadan önce bile fetus ayrı olarak hissedilir ve doğum öncesi bir kişilikle donatılır. Annelerin çoğu, doğmamış çocuklarıyla konuşurlar.(4) İkinci trimesterde fetusla olan biyolojik bağ daha derin ve yakın hissedilir. Üçüncü trimesterde ise doğum yaklaştıkça doğumun nasıl olacağına, çocuğun sağlıklı olup olmayacağına ilişkin endişeler ön plana çıkar(5).

Kadının ruhsal durum ve yaşantısı, gebeliğin gidişini etkilediği gibi; gebeliğin kendisi de ruhsal-duygusal yaşantısı üzerinde önemli yansımalar yaratır(4,5) 10'lu yaşlardaki anne adayları yetişkinler kadar tolere edici değildir ve intihar riski artar. Özellikle istenmeyen bir evlilik ve sosyal destek yoksunluğu durumlarında intihar riski artmaktadır(6). Gebelikle bağlantılı olmayan dış stresler ve zorluklar, gebelik esnasında uyum sorunlarını artırabilir(7). İkinci trimestere nazaran 1. ve 3. trimesterde psikiyatrik bozukluklar daha sıktır. İlk trimesterde istenmeyen gebelikler,anksiyete ve depresyonla ilişkilidir.3. trimesterde doğumla ilgili korkular ve fetusun normalliğiyle ilgili kuşkular olabilir.(4,5). Çalışmamızda özkıyım girişiminde bulunulan gebelerin demografik olarak değerlendirilmeyi amaçladık.

MATERYAL-METHOD:

Çalışma İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine 01.12.2018-31.12.2018 tarihleri arasında ile Özkıyım nedeniyle gelen gebe hastalar retrospektif olarak adli kayıtları ve hasta dosyaları incelenerek yapıldı.

Klinik araştırma kapsamında gerçekleştirilen çalışma ile elde edilen veriler istatistiksel olarak nonparametrik niteliktedir.Hastaların demografisi istatistiksel olarak betimleyici istatistikle değerlendirildi.

BULGULAR:

Çalışmamızda toplamda 504 özkıyım eylemi olan hastalardan 8 tanesinde gebelik tespit edildi.Bu hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılanların yaş ortalaması 25 olup, minumum ve maximum yaşları 20 ve 35 idi.

Hastaların geldiği mevsimler değerlendirildiğinde %25 yaz, %25 sonbahar, % 12.5 kış mevsimiydi.

Hastaların nihai sonuçları değerlendirildiğinde; %87.5(n=7) sağlık ile taburculuk, % 12.5 (n=1) servis yatış idi.

İntihar girişim saatleri değerlendirildiğinde % 75 (n=6) 16-24 saatleri arası,% 12.5(n=1) 24-08 saatleri arası, % 1 (n=1) 08-16 saatleri arasında değerlendirildi.

Özkıyım için kullanılan ilaçlar değerlendirildiğinde; psikiatri ilacı, uyuşturucu madde,demir ilacı,analjezi ilaçlarını özkıyım amaçlı kullanmışlardır.

TARTIŞMA ve SONUÇ:

Çalışmamızda normal özkıyımdan farklı olarak gebe olan hastalar değerlendirildi. Toplumun oranlarıyla benzer oranlarda yaş grubu bulundu.Mevsimsel olarak ve saat olarak toplumun geneli ile benzer oranlarda özkıyım eylemi tespit edildi.Gebelerde özkıyım eylemi nadir görülen bir durum olmakla birlikte hormonal olarak değişime uğramaları, düşünce yapılarında değişime sebeb olmaktadır. Özkıyım sonucu kalıcı hasarlar bırakabilen morbitidesi ve mortalitesi olan bir durumdur. Gebe kişilere kadın doğum ile birlikte takiplerinde psikolojik destekte belli periyotlarda yapılması özkıyım eylemini azaltacağı düşünülmüştür.

REFERANSLAR:

1-Babadağlı B. Gebelik Yaşının Gebelikte Yaşanan Fizyolojik ve Psikolojik Değişikliklere Etkisi. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 2008; 11: 3 S:96-103

2-Ana ve çocuk ölümleriniönleme projesi, T.C.Sağlık Bakanlığı, Bilgi İşlem Daire Başkanlığı.(2002)

3-Torgerson RR, Marnach ML, Bruce AJ et al. (2006). Oral and vulvar changes in pregnanacy. Clinical Dermatology 24 (2):122-132.

4- Kuğu N,Akyüz G. Gebelikte Ruhsal Durum. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 23 (1): 61 - 64, 2001

5-Özkan S. Psikiyatrik Tıp: Konsültasyon-Liyezon Psikiyat risi. ROCHE Müstahzarları Sanayi A.Ş, İstanbul, 203- 207, 1993.

6-Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of Psychiatry. Eight Edition, Mass Publishing Co, Egypt, 1998.

7-Michels R. Psychiatry. Vol 2, Chapter 120: The Psychiatric Aspects of Obstetrics and Gynecology içinde, Revised Edition, J.B.Lİppincott Co, 1-11, 1989.

Hipertansiyon Hastalarında MPV, Nötrofil/Lenfosit ve MPV/PLT oranı İlişkisi

Dr. Öğrt. Üyesi Sonat Pınar Kara

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD

Giriş:

Hipertansiyon(HT) ülkemizde ve tüm dünyada benzer oranlarda görülen en önemli ölüm nedenidir. Dünyada önlenebilir ölüm nedenleri içerisinde önde gelen risk faktörlerindendir (1). 2025 yılında HT prevalansının yaklaşık % 60 artacağı öngörülmektedir (2). HT erken tanı ve tedavi ile kontrol altına alınabilen, tedavi edilmediğinde hayati organlarımızı etkileyen, ölümcül komplikasyonları olabilen ciddi bir halk sağlığı sorunudur.

HT aterosklerozun major risk faktörüdür. HT'da intravasküler basınç artışı ve gerilme ile ateroskleroza zemin hazırlar. Kan akımının endotele yaptığı mekanik kuvvet sonucu endotel hasarı gelişir. Nitrik oksit yapımı azalır ve serbest oksijen radikalleri açığa çıkar. Prehipertansif hastalarda bile inflamasyonun başladığına dair kanıtlar vardır (3). Hemogram hastaneye başvuran her hastada rutin olarak bakılabilen ucuz, geniş kullanımı olan ve kolay ulaşılabilen bir laboratuar yöntemidir. Nötrofil/lenfosit(NLO) otoimün romatizmal hastalıklar, kolorektal kanserler ve kardiyovasküler hastalıklar(KVH) gibi bir çok hastalıkla ilişkisi araştırılmıştır(4-5).

Trombosit(PLT) boyutu, trombosit aktivitesi ile ilişkilidir. Büyük trombosit'ler daha aktiftirler ve artmış ortalama trombosit hacmi(MPV) protrombotik etkinin daha fazla olduğunu gösterir. Normal fizyolojik koşullarda hemostazın dengede olabilmesi için MPV ile PLT arasında ters ilişki vardır (6). MPV/PLT oranı akut koroner sendromları prognostik gösterge olarak kullanılmaktadır (7).

Amaç: NLO, MPV ve MPV/PLT oranı kullanarak HT'nun sebep olduğu kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranlarını öngörebilmeyi amaçladık.

Metotlar: Çalışmaya hastanemiz İç Hastalıkları ve Nefroloji kliniğinde takipli 57 HT ve 34 kontrol sağlıklı birey dahil edildi. Hastaların ayrıntılı fizik muayeneleri yapılıp demografik verileri kaydedildi. İstatistiksel analizde kontrol ve hipertansif grubun demografik ve laboratuar verileri karşılaştırıldı. Veriler SPSS 18.0 programına aktarılarak değerlendirmesi yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların(ortalama, standart sapma) yanı sıra, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Anova testi, niceliksel verinin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren durumlarda Pearson Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Sonuçlar, istatistiksel olarak $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiş, değerlendirme buna göre yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan 57 yeni tanı HT hastası ile 34 normotansif kontrol sağlıklı bireyin yaş, vücut kitle indeksi ve biyokimya verileri Tablo 1'de, ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu(AKBM) ve ofis kan basıncı değerleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Bizim verilerimize göre hipertansif ve normotansif hastaların NLO, MPV ve MPV/PLT oranı ile kontrol grubu arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 1.Hipertansif ve normotansiflerin demografik ve biyokimyasal verileri

	Kontrol(N:34)	Hasta(N:57)
Yaş	43.94 ±12.3	44.63±11
VKİ	26.94±4.82	29.86±4.62
Hb	13.68±1.43	14.17±1.64
WBC	7119±1558	7171.8±1924
Nötrofil	4045.9±1173.7	4329.6±1265
Lenfosit	2302.1±541.7	2272.9±651.2
NLO	1.8±0.5	2±0.67
PLT	254843.7±52984	254363.6±56499
MPV	8.9±0.8	8.96±0.84
PDW	15.2±1.93	15.4±3
MPV/PLT	.000036±.00001	.000037±.00001
Glukoz	94.29±8	96.29±10.9
Üre	26.6±5.97	29.2±8.7
Kreatin	0.75±0.17	0.83±0.17
Ürik asit	4.56±1.08	5.67±1.6
Sodyum	140.8±1.84	140.9±2.4
Potasyum	4.46±0.33	4.48±0.34

VKİ:Vücut kitle indeksi, Hb:Hemoglobin, WBC:Lökosit, NLO:Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLT:Trombosit, MPV:OrtalamaTrombosit Hacmi, PDW:Trombosit Dağılım Hacmi

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun AKBM ve Ofis Kan Basıncı Değerleri

	Kontrol(34)	*Hasta(N:57)*
AKBM Ortalama SKB	122.67±7.63	139.02±10
AKBM Ortalama DKB	76.83±4.66	89.38±10.43
Gece SKB	112.83±10.38	128.5±10.34
Gece DKB	69.17±5.67	80.95±9.8
Ofis SKB	*121.97*±16.1	155.09±13.1
Ofis DKB	*78.48*±10.1	97.63±10.4

AKBM: Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu, SKB:Sistolik kan basıncı, DKB:Diyastolik kan basıncı

Tartışma: Genel toplumda HT prevalansı %30-45 arasında değişmektedir, dünya nüfusunun giderek yaşlanması ve obezitenin artması ile HT'da bir artış olduğu görülmektedir. HT ve diyabetes mellitus(DM) gibi kronik hastalıklarla birlikte, dislipidemi ve sigara aterosklerozun değiştirilebilir major risk faktörleri arasında yer alır(1). Kan akımının endotele yaptığı mekanik kuvvet sonucu endotel hasarı gelişir. Endotel hasarı sonucu başlayan inflamasyon, endotel tarafından devam ettirilir. Damar duvarında beyaz kan hücrelerinin kronik inflamasyonuna bağlı olarakta ateroskleroz gelişir. İnflamatuar belirteçlerin özellikle C-reaktif proteinin(CRP) KVH'larda yükseldiğini ve statin kullanımı

sonrası düştüğünü gösteren pravastatin CARE gibi literatürde çalışmalar mevcuttur(8-9). Pravastatin CARE çalışmasında, pravastatin kullanımı sonrası LDL ve HDL kolesterol düzeyleri ile ilişkisiz CRP düzeyi düşmüştür(8). Tedavi edilmeyen HT sonucu artan vasküler geçirgenlik, trombojenezis ve fibrozis gelişimi damar duvarında gelişen kronik inflamasyona bağlanabilir. 145 stabil angina pektorisli ve akut koroner sendromlu hastada yapılan bir çalışmada NLO'nın koronor arter hastalığı(KAH) için bir risk değerlendirilmesi olarak kullanılabileceği ön görülmüştür(10). Sadece KAH'ta değil, osteoporoz ve DM'de NLO oranı ile aterosklerozun erken risk değerlendirilmesi için yardımcı olabildiğini belirten çalışmalar mevcuttur(11-12). Koroner yoğun bakım ünitesinde yatmış 3563 hastanın 30 günlük ve 90 günlük mortalite oranları değerlendirilmiş. Hastaların tüm nedenlere bağlı mortalite riski değerlendirilmesinde NLO oranının bağımsız bir belirteç olduğu bulunmuştur(13). Bizim yeni tanı 57 HT hastasında NLO oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

İnflamasyonda PLT'ler lökositler ile agregatlar oluşturup etkileşime girebilir. Lökositlerin hasarlı bölgedeki endotele yapışmasını kolaylaştırır. Normal fizyolojik koşullarda MPV, hemostazın korunması ve devamı için PLT sayısı ile ters orantılıdır(6). MPV 15 fl'den büyük olması, PLT'nin daha aktif olduğunu gösterir. Yani büyük PLT'ler daha yüksek granül ve adhezyon proteini içeririr, pıhtı oluşturma riski daha yüksektir(14). 25 923 katılımcının olduğu bir çalışmada venöz tromboembolide artan MPV oranının, artmış trombosit aktivitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur(15). Huang HL ve ark'larının yaptığı bir çalışmada akut koroner sendromlu(AKS) hastaların, AKS olmayanlara göre daha yüksek MPV değerleri olduğu saptanmıştır. Akut göğüs ağrılı olan düşük riskli AKS hastalarının erken teşhisi için bağımsız bir belirteç olduğunu göstermişlerdir(16). Bhatta S ve ark'ları, tip 2 DM ve bozulmuş açlık glukozu olan hastalarda MPV'nin arttığını saptamışlar. Artan MPV'nin vasküler komplikasyonları önceden tahmin etmede yol gösteren uygun maliyetli ve basit bir belirteç olduğunu söylemişlerdir.(17).

Sonuç: Çalışmamıza dahil edilen 57 yeni tanı HT hastasında MPV, NLO ve MPV/PLT oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Hasta sayımızın daha az olması veya hastalarımızın yeni tanı HT olmasının etken olabileceği düşünüldü. Bu hasta grubunda daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyacımız vardır.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Nötrofil/Lenfosit oranı, Ortalama trombosit hacmi/ Trombosit oranı.

Kaynaklar

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, at all. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal, (2013), 34(28), 2159-2219.

2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005 Jan 15-21;365(9455):217-23.

3. Tanase DM, Gosav EM, Radu S, Ouatu A, Rezus C, Ciocoiu M, Costea CF, Floria M. Arterial Hypertension and Interleukins: Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker? Int J Hypertens. 2019 May 2;2019:3159283. doi: 10.1155/2019/3159283. eCollection 2019.

4.Yang Z, Zhang Z, Lin F, Ren Y, Liu D, Zhong R, et al. Comparisons of neutrophil-monocyte-, eosinophil-, and basophil- lymphocyte ratios among various. systemic autoimmune rheumatic diseases. APMIS. 2017 Aug 2. doi: 10.1111/apm.12722.

5. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, Meghani M, Akhtar M, Costantino T. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. Expert Rev Cardiovasc Ther 2013;11:55-9.

6.Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. Blood, vol. 72, no. 1, pp. 1-8, 1988.

7.Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, Mohler ER, Reilly MP, Berger JS. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2010 Jan;8(1):148-56. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03584.x. Epub 2009 Aug 19.

8. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of c-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Circulation. 1999; 100: 230-235.

9. Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels. The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. JAMA. 2001; 286: 64-70.

10.Tanındı A, Erkan AF, Alhan A, Töre HF. Arterial stiffness and central arterial wave reflection are associated with serum uric acid, total bilirubin, and neutrophil-to lymphocyte ratio in patients with coronary artery disease. Anatol J Cardiol (2015) 15(5):396-403. doi:10.5152/akd.2014.5447

11. Yu XY, Li XS, Li Y, Liu T, Wang RT. Neutrophil-lymphocyte ratio is associated with arterial stiffness in postmenopausal women with osteoporosis. Arch Gerontol Geriatr (2015) 61(1):76-80. doi:10.1016/j.archger.2015.03.011

12. Ayhan H, Kasapkara HA, Aslan AN, Durmaz T, Keles T, Akcay M, et al. Relationship of neutrophil-to-lymphocyte ratio with aortic stiffness in type 1 diabetes mellitus. Can J Diabetes (2015) 39:317-21. doi:10.1016/j. jcjd.2015.01.004

13. Sun H, Que J, Peng Y, Ye H, Xiang H, Han Y, Wang J, Ji K.The neutrophil-lymphocyte ratio: A promising predictor of mortality in coronary care unit patients - A cohort study.Int Immunopharmacol. 2019 Jun 19;74:105692. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105692.

14. Breimo, ES, Osterud, B. Studies of biological functions in blood cells from individuals with large platelets. Platelets 2003; 14: 413- 19.

15. S. K. Braekkan, E. B. Mathiesen, I. Njolstad, T. Wilsgaard, J. Stormer, and J. B. Hansen, "Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø study," Journal of Thrombosis and Haemostasis, vol. 8, no. 1, pp. 157-162, 2010.

16. Huang HL, Chen CH, Kung CT, Li YC, Sung PH, You HL, Lin YH, Huang WT. Clinical utility of mean platelet volume and immature platelet fraction in acute coronary syndrome. Biomed J. 2019 Apr;42(2):107-115. doi: 10.1016/j.bj.2018.12.005.

17. Bhatta S, Singh S, Gautam S, Osti BP. Mean Platelet Volume and Platelet Count in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Fasting Glucose. J Nepal Health Res Counc. 2019 Jan 28;16(41):392-395.

Gestasyonel Diabetes Mellitus İle Serum D Vitamini Düzeyi İlişkisinin Araştırılması

Mahmut Apaydın 1, Mehmet Sargın 2

1 Yozgat Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Departmanı, Yozgat, Türkiye

2 İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği ABD, İstanbul, Türkiye

Sunum Türü: Sözlü Sunum

ÖZET

Giriş:

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) tüm gebeliklerin yaklaşık olarak %7 sinde görülür. D vitamininin kemik metabolizması ve büyüme- gelişme üzerine bilinen etkilerinin dışında hücresel farklılaşma, bağışıklık sistemi gibi birçok vücut metabolizması üzerinde etkisinin olduğu bilinmektedir. GDM ile D vitamini eksikliği ilişkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır, ancak sonuçlar çelişkilidir. Bu çalışmanın amacı, toplumumuzda GDM gelişimi ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Materyal- Metod: Bu araştırma, vaka-kontrol grubunu içeren kesitsel bir çalışmadır. Şubat 2011 ve Eylül 2011 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ve Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniklerine başvuruda bulunan 129 gebe çalışmaya alınmıştır. Tüm gebelerin obstetrik öyküsü ile GDM risk faktörlerinin varlığı sorgulandı. 75 gr glukoz ile OGTT testi uygulandı. Test koşulu olarak 8 saatlik mutlak açlık arandı. Açlık, 1.saat, 2.saat venöz kan örnekleri alındı. OGTT testinde açlık ≥92 mg/dl, 1.saat ≥180 mg/dl, 2.saat ≥153 mg/dl değerlerinden birinin varlığında test pozitif olarak kabul edilerek GDM tanısı kondu.

Anahtar Kelimeler; Gestasyonel Diyabetes Mellitus, Serum D Vitamini Düzeyi, Vitamin D Eksikliği.

Bulgular: 25-(OH) vitamin D değeri, GDM tanısı alanlarda 9,02 ± 6,01 ng/ml iken normal grupta ise 10,55 ± 6,41 ng/ml dir. D vitamini düzeyi GDM grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmasına rağmen istatistiki anlamlılık saptanmamıştır (p>0,05). Çalışmaya alınan gebeler 25-(OH) vitamin D düzeylerine göre <10 ng / ml, 10-20 ng/ml, >20 ng/ml olarak sınıflandırıldığında gebelerden sadece %8,6 sının D vitamini düzeyinin 20 ng/ml den yüksek olduğu görülmüştür. 10-20 ng/ml düzeyindeki toplam gebe sayısı %32; <10 ng/ml ise %59,4 'dür. GDM tanılı hastaların %66,2 sinde ve normal gebelerin %47,9 unda D vitamini düzeyi <10 ng/ ml' dir.

Sonuç: Çalışmamızda GDM' li gebelerde D vitamin düzeyi daha düşük bulunmasına rağmen istatistiki anlamlılık saptanmamıştır. GDM ile D vitamini düzeyi ilişkisini gösterebilmek için daha geniş gruplarda, karıştırıcı faktörlerin detaylandırıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

GİRİŞ

Diyabet kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Halen dünya genelinde yaklaşık 350 milyon civarında diyabetli hasta bulunmaktadır. (1) Ülkemizde yaklaşık 6,5 milyon diyabet hastası vardır. (2)

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) tüm gebeliklerin yaklaşık olarak %7' sinde görülür. GDM tanı konamadığında veya tanı alıp tedavi ile kontrol altına alınamadığında hem anne hem de bebek sağlığı açısından oldukça önemli sağlık sorunlarına yol açmaktadır. (3)

GDM ile D vitamini eksikliği ilişkisini inceleyen yeni araştırmalar bulunmaktadır, ancak çalışma sonuçları birbiri ile çelişkilidir. D vitamininin kemik metabolizması ve çocuklardaki büyüme ve gelişme üzerine bilinen etkilerinin dışında hücresel farklılaşma, beyin gelişimi ve bağışıklık sistemi gibi birçok vücut metabolizması üzerinde etkilerinin olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bu çalışmanın amacı, toplumumuzda gestasyonel diabetes mellitus gelişimi ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel diyabetes mellitus, ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan değişik derecelerdeki glukoz intoleransıdır. (4) Bu tanım insulin veya medikal nutrisyonel tedavi kullanılmasından ya da glukoz intoleransının doğum sonrası devam edip etmemesinden bağımsızdır. Gebelik öncesi veya gebelikle birlikte başlayan farkedilmemiş glukoz intoleransı tanımı değiştirmez.

Gestasyonel diyabetes mellitus'un global insidansını tahmin etmek kolay olmamaktadır, çünkü tüm dünyada tanı için kullanılan testler standart değildir. (5) GDM, gebeliklerin %2,2 -%8,8 'inde görülmektedir.Bu rakam, araştırılan topluma ve uygulanan tanısal testlere göre değişmektedir. (6) Ocak 2011 tarihli Diabetes Care' in GDM bölümünde tüm gebeliklerin yaklaşık olarak %7 sinde görüldüğü ifade edilmiştir. (7)

Gebelikte glukoz kontrolünü sağlamak amaçlı annenin Pankreatik beta hücreleri, doku düzeyindeki insülin direncini yenmek amacıyla daha çok insülin salgılamak durumunda kalır. Gebelikte iki türlü insülin direnci görülmektedir. İlk olanı gebeliğin geç döneminde görülen fizyolojik olan insülin direncidir. Gebeliğin bitimiyle insülin direnci düzelir ve insülin sinyalindeki değişiklikler normal glukoz toleransı olan bir kişide postpartum ilk yılda normale döner.Bu bulgular insülin direncinin gebeliğe bağlı faktörlerle ortaya çıktığını göstermektedir. Plasental büyüme hormonu (β-HCG) ve tümör nekrozis- alfa (TNF- α) en çok suçlanan moleküllerdir. (8)

GDM'de görülen ikinci tür insülin direnci; gebelik öncesi var olan ve daha kronik olan şeklidir. Bu durum gebelik sırasında fizyolojik değişikliklerin yarattığı insülin direnciyle alevlenir.

D vitamini pankreas β-hücrelerinden insülin salgılanmasını arttırırarak ve dokulardaki insülin direncini azaltarak glukoz hemostazına olumlu etki etmektedir.

Gestasyonel diabetes mellitusda tanı oral glukoz tolerans testine (OGTT) dayalıdır. Klinik özellikler bakımından yüksek risk altındaki kadınlar mümkün olan en kısa zamanda glukoz tolerans testi ile değerlendirilmelidir. Bu ilk taramada glukoz toleransı normal olan kadınlar gebeliklerinin 24-28. haftalarında yeniden test edilmelidir. (9)

ADA nın 2010 yılında yeniden revize ettiği GDM tanı kriterlere göre; 24- 28. haftalarındaki daha önce diyabetes mellitus tanısı almamış gebelere 75 g glukoz ile OGTT

testinin uygulanabileceği belirtilmiştir. Açlık, 60. dk ve 120. dk plazma glukoz değerlerinin ölçülmesi gerekmektedir. OGTT, 8 saatlik açlık sonrası uygulanmalıdır. Plazma glukoz değerlerinden herhangi birinin varlığında GDM tanısı konur. Açlık ≥ 92 mg/dl; 60. dk ≥ 180 mg/dl; 120. dk ≥ 153 mg/dl. (7)

Bu yeni kriterlere göre GDM prevelansının artacağı düşünülmektedir. Çünkü tek anormal değer GDM tanısı için yeterlidir. Daha önceki kriterlere göre normal olarak değerlendirilen bazı hastalar bu kriterlere göre yakından takip edilecek, yaşam tarzı değişikliği ve diyetle ya kabul edilebilir sınırlara çekilecek ya da gereğinde medikal tedavi altına alınacaktır. Bununda anne ve bebek sağlığı açısından oldukça önemli olduğu düşünülmektedir.

D Vitamini

D vitamini iki moleküler şekli olan bir steroid hormondur. (10) D vitamini diyetle alınabilmekte veya endojen olarak sentezlenmektedir. Diyetle; bitkilerde bulunan ergokalsiferol (vitamin D2) bitkisel kaynaklı besinlerden, hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitamini D3) ise et ürünlerinden alınabilmektedir. Endojen olarak; kolesterol sentezinde bir ara metabolit olan 7-dehidrokolesterolden sentezlenmektedir. 7-dehidrokolesterolden güneş ışığı maruziyeti ile dermis ve epidermisde vitamin D3 oluşur. Diyetle ya da endojen olarak yapılan vitamin D2 veya D3 yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır.

D Vitamini Sentezi

Vitamin D3 (kolekalsiferol) deride güneş ışığının etkisi ile 7- dehidrokolesterol'den sentezlenir. Güneş ışığına maruz kalma süresi arttıkça vitamin sentezide artmaktadır. Kolekalsiferol (D3), karaciğerde 25-hidroksikolekalsiferol (25-(OH) vitamin D)' e dönüşür. Bu fizyolojik konsantrasyonlarda etkin bir hormon değildir. Bir alfa-1 globulin olan vitamin D bağlayıcı protein ile taşınır.

25-(OH) vitamin D yarı ömrü 2-3 hafta olan major sirkulatuar formdur. Hem vitamin D alımını hemde endojen yapımı göstermektedir. Bu nedenle ölçümlerde kullanılmaktadır. (10)

25-(OH) vitamin D böbrek proksimal tubullerinde 1-α hidroksilaz enzimi ile 1,25-(OH)2 D ye dönüşür. Bu vitamin D' nin aktif şeklidir. Gerek karaciğerde 25-hidroksilasyon gerekse böbrekte 1-α hidroksilasyon ürün feedback inhibisyonuna uğrar. Bu şekilde fazla aktif D vitamini varlığında 1-α hidroksilasyon azalır. 24,25-(OH)2 D ve 25,26-(OH)2 D gibi diğer vitamin D metabolitlerinin yapımı artar. Bunlarda 1-α hidroksilasyon' a uğrar ve aktif hale gelirler. Yalnız etkileri 1,25-(OH)2 D' ye göre düşüktür.

D Vitamini Konsantrasyonun Düzenlenmesi

Aktif Vitamin D sentezinde görev yapan en önemli enzim 1- hidroksilaz' dır. 1-hidroksilaz primer olarak böbrekte bulunur. Böbrekten dolaşıma salınır ve hedef organdaki hormonal etkiden sorumludur. İkinci olarak ekstra renal dokularda (kolon, endotelyal hücrelerde, pankreas adacık hücrelerinde, paratiroit bezde, plasentanın desiduasında, prostatta ve derinin keratinositlerinde) bulunur. Bu dokularda bulunan 1-α hidroksilaz dolaşıma salınmaz. Parakrin / otokrin etkiden sorumludur. Üçüncü olarak ise granülomatöz hastalıklardaki granülomlarda bulunurlar. Aktif vitamin D sentezleyerek, granülomatöz hastalıklardaki hiperkalseminin patogenezinde önemli rol oynarlar. Bu enzim aktivitesi bir çok faktörden etkilenmektedir. (11,12)

D Vitamini Reseptörleri

Vitamin D Reseptörleri (VDR) İntrasellüler reseptörlerdir. Nükleer (VDR nuc) ve hücre membran yerleşimli olmasına göre(VDR mem) ayrılabilir. VDR nuc klasik genomik cevaptan, VDR mem ise non- genomik, hızlı cevaptan sorumludur. VDR nuc sadece 1,25-dihidroksi kolekalsiferole (kalsitriol) bağlanabilir. 25-(OH) vitamin D ve parenteral vitamin D' ye bağlanmaz. Vitamin D, VDR mem reseptörlerine bağlandığında hücre membranında bulunan fosfolipaz C, protein kinaz C gibi ikincil habercileri kullanarak sinyal oluşturur. VDR reseptörü içeren dokuların bazıları şunlardır; adipoz doku, adrenal, kemik, kemik iliği, beyin, meme, kanser hücreleri, kartilaj, kolon, epididim, bağırsak, böbrek, akciğer, B ve T lenfosit, kalp kası, osteoblast, over, pankreas β hücre, paratiroit bez, parotid bezi, hipofiz, plasenta, prostat, retina, deri, mide, testis, timus, tiroid, uterus. (12)

D Vitamini Fonksiyonu

Aktif vitamin D' nin genel fonksiyonu plazma kalsiyum düzeyini sürdürmektir. Bunun dışında 200 den fazla geni kontrol etmektedir. Bu genler arasında hücre proliferasyonu, diferansiasyonu, apoptozisi ve anjiogenesisi düzenleyen genlerde bulunmaktadır. Ayrıca insülin sekresyonunu arttırmakta ve hedef dokulardaki insülin direncini azaltmaktadır.

Vitamin D Düzeyleri

Vitamin D düzeyini belirlemek için çoğu merkezde genellikle major sirkulatuar form ve 2-3 hafta yarı ömrü olan 25-(OH) vitamin D kullanılmaktadır. Çünkü vitamin D alımını ve aynı zamanda endojen yapımıda göstermektedir. D vitamini sınıflaması kaynaklar arasında farklılık göstermektedir. Bir kaynakta 25-(OH) vitamin D değerine göre sınıflandırma; ≤ 10 ng/ml D vitamini eksikliği; 11-20 ng/ml D vitamini yetersizliği; > 20 ng/ml normal D vitamini düzeyi şeklinde yapılmıştır. (13) Bu sınıflama başka kaynaklarda ise; ≤ 20 ng/ml D vitamini eksikliği, 21-30 ng/ml değerler arası D vitamini yetersizliği, ≥ 30 ng/ml normal vitamin D düzeyi şeklinde yapılmıştır. (14,15)

25(OH)D Ölçümü

İlk kullanılan ölçüm 1971 yılında bildirilen Vitamin D binding protein (DBP)' nin bağlayıcı olduğu kompetetif protein bağlama yöntemidir. 1977 yılında High Performance Liquid Cromotography (HPLC) geliştirilmiştir. Bu yöntemde UV absorbsiyon yolu ile ölçüm yapılmaktadır. 1981 yılında RİA (Diasorin) geliştirilmiştir. Bu yöntem için örnek saflaştırması gerekli olmaktadır. Bu yöntemin uygulaması kolay ve sonuçları HPLC ile koreledir. (14,16,17)

Kemiluminesans immunassay yöntemi 25-(OH) vitamin D ile 1,25-(OH)2 D için eşit oranda spesifiktir. Ancak bu yöntemin maliyeti yüksektir. (14) Hastanemiz biyokimya laboratuvarında bu yöntem kullanılmaktadır.

Vitamin D Eksikliği

Dünyada yaklaşık olarak 1 milyar kişide D vitamini eksikliği veya yetersizliği olduğu düşünülmektedir. Obezlerde vitamin D adipoz dokuda depolanmakta ve sistemik olarak kullanılamamaktadır. Buna göre obez kişilerde, non-obez kişilere göre vitamin D düzeyi daha düşük bulunmaktadır. (12)

Vitamin D eksikliğinin veya yetersizliğinin insülin rezistansını arttırdığı, insülin üretimini azalttığı görülmüştür ve vitamin D eksikliği/ yetersizliğinin metabolik sendromla ilişkili olduğu gösterilmiştir. (18)

MATERYAL METOD

Bu araştırma, vaka-kontrol grubunu içeren kesitsel bir çalışmadır. Şubat 2011 ve Eylül 2011 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine başvuruda bulunan ve GDM açısından tetkik edilmesi planlanan gebeler dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri şunlardır; 24-28. gebelik haftaları arasında olmak, daha önce diyabet tanısı almamış olmak, çalışma konusunda bilgilendirilmiş olmak.

75 gr glukoz ile OGTT testi uygulandı. Test koşulu olarak 8 saatlik mutlak açlık arandı. Açlık, 1. saat, 2. saat venöz kan örnekleri alındı. Bu örneklerde glukoz değeri, Roche Hitachi modüler cihazında glukoz oksidaz yöntemi ile enzimatik kalorimetrik metod ile ölçüldü. OGTT testinde açlık ≥ 92 mg/dl, 1. saat ≥180 mg/dl, 2. saat ≥ 153 mg/dl değerlerinden birinin varlığında test pozitif olarak kabul edilerek GDM tanısı kondu. OGTT sonucu GDM tanısı alanlar ve yaşa göre eşleştirilmiş OGTT sonucu normal bulunanlar kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya alınan gebelerin, D vitamini düzeyini serumda gösteren belirteçlerden biri olan 25- (OH) vitamin D düzeyi ölçüldü. Bu ölçüm kemiluminesans immunassay yöntemiyle Liaison, İtaly kiti kullanılarak yapıldı. Kit prospektüsünde belirtildiği şekliyle 25-(OH) vitamin D düzeyi; <10 ng / ml D vitamini eksikliği; 10 ng / ml ile 30 ng / ml arası D vitamini yetmezliği; > 30 ng / ml normal D vitamini olarak sınıflandırılmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmaya 129 gebe alınmıştır. OGTT sonucuna göre gebelerin 80' i GDM tanısı aldı. Glukoz toleransı normal bulunan 49 gebe kontrol grubunu oluşturdu.

25-(OH) vitamin D değeri, GDM tanısı alanlarda 9,02 ± 6,01 ng/ml iken normal grupta ise 10,55 ± 6,41 ng/ml dir. D vitamini düzeyi kontrol grubunda GDM grubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiki anlamlılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

OGTT testi sonucu elde edilen açlık kan glukoz, 60. dk kan glukoz ve 120. dk kan glukoz değerleri karşılaştırıldı. Açlık kan glukoz değeri ile serum 25-(OH) vitamin D düzeyleri korelasyon analizi ile karşılaştırıldığında $r = - 0,207$ ($p < 0,05$) sonucu elde edilmiş. Sonuç olarak açlık kan glukozu ile vit D düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Açlık, 60. dk, 120. dk glukoz değerleri tablo 2 de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan gebeler 25-(OH) vitamin D düzeylerine göre < 10 ng / ml, 10-20 ng/ml, > 20 ng/ml olarak sınıflandırıldığında gebelerden sadece % 8,6 sının D vitamini düzeyinin 20 ng/ml den yüksek olduğu görülmüştür. 10-20 ng/ml düzeyindeki toplam gebe sayısı %32; < 10 ng/ml ise % 59,4 'dür. GDM tanılı hastaların % 66,2 sinde ve normal gebelerin %47,9 unda D vitamini düzeyi < 10 ng / ml' dir.

Birçok çalışmada kullanılan sınıflamaya göre D vitamini eksikliği olarak tanımlanan 25-(OH) vitamin D ≤ 20 ng / ml düzeyi referans alınarak vaka kontrol grubumuz incelendiğinde; toplam gebelerin % 91,4 ünde D vitamini düzeyi ≤ 20 ng / ml; GDM grubunda % 93,8; normal grupta ise % 87,5 bulunmuştur.

Tablo 1: Çalışmaya alınan GDM ve normal glukoz toleransı saptanan gebelerin genel karakteristik özellikleri, biyokimyasal ve hormonal verileri.

	GDM	Normal	p
n	80	49	
Yaş yıl	32,3 ± 4,6	30,9 ± 4,6	A.D
VKİ kg/m2	30,6 ± 5,4	28 ± 3,7	p < 0,001
Gravite sayı	2,9 ± 1,7	2,5 ± 1,5	A.D
Parite sayı	1,3 ± 1,1	1,1 ± 1,0	A.D
Düşük sayı	0,33 ± 0,7	0,24 ± 0,6	A.D
Ca mg/dl	8,9 ± 0,5	8,7 ± 0,3	A.D
P mg/dl	3,5 ± 0,5	3,4 ± 0,4	A.D
PTH pg/ml	37 ± 15	39,6 ± 30	A.D
D vitamini ng/ml	9 ± 6	10,5 ± 6,4	A.D
İnsülin iu/ml	10,4 ± 7,8	7,5 ± 3,2	A.D
c- peptid pmol/ml	3,0 ± 1,8	2,4 ± 1,3	A.D

TARTIŞMA

D vitaminin kalsiyum fosfor hemostazı, kemik mineralizasyonu ve vitamin D reseptörleri (VDR) 'ne sahip olan birçok doku ve organ sistemi üzerinde etkisi bulunmaktadır. D vitaminin etki ettiği sistemlerden biride glukoz hemostazıdır. Plazma vitamin D düzeyinin insülin sekresyonu ve insülin direnciyle ilişkili olduğuna dair klinik çalışmalar mevcuttur. (19)

Pankreas β hücrelerinde insulin sekresyonu şu şekilde gerçekleşir. Glukoz β hücresine alındığı zaman, adenozin trifosfat (ATP) sentezi gerçekleşir ve yüksek ATP / adenozin difosfat (ADP) seviyeleri hücre membranında bulunan potasyum kanallarının kapanmasına yol açar. Bunun sonucunda kalsiyum akışı artar ve pankreas β hücrelerinden insulin sekrete edilir. (20) Pankreas β hücreleri, VDR 'ne ve 1-α hidroksilaz enzim aktivitesine sahiptir. (21) 1,25-(OH)2 D, VDR reseptörlerine bağlandığında, insulin sekresyonu stimule olur. Bu etkinin, D vitamini tarafından pankreas adacık hücrelerinin intrasellüler kalsiyum havuzunun regule edilmesiyle oluştuğu düşünülmektedir. (22,23)

İnsülin duyarlı hücrelerin yer aldığı adipoz doku ve kas hücrelerinde insulin aracılı proçeslerin gerçekleşmesi için intrasellüler kalsiyuma ihtiyaç vardır. Vitamin D, ihtiyaç halinde yeterli miktarda kalsiyumun hücre zarından, intrasellüler sitozolik kalsiyum havuzuna akışını kontrol eder. Aynı zamanda vitamin D insulin duyarlı hücrelerdeki insulin reseptör ekspresyonunu ve glukoz transportuna olan insulin cevaplılığını arttırır. (24,25)

Özetle, vitamin D hem kalsiyum regulasyonu hemde reseptör düzeyindeki etkileriyle glukoz hemostazına etki etmektedir. GDM, gebeliğin indüklediği insülin direnci ve bozulmuş insülin sekresyonu nedeniyle ortaya çıkmaktadır. (26)

GDM ile Vitamin D düzeyi ilişkisini araştıran çalışmaları değerlendirdiğimizde sonuçların çelişkili olduğunu görmekteyiz. Zhang ve arkadaşları (27) prospektif planlanmış

bir araştırmada 953 gebe kadını izlemişlerdir. Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı almış 57 gebe ve glukoz toleransı normal 114 gebenin dahil edildiği vaka kontrol çalışmasında iki grup arasında D vitamini düzeyine göre anlamlı fark bulunduğu belirtilmiştir (p değeri <0,001). 25-(OH) vitamin D düzeyleri; ≥ 30 ng/ml normal, 20 - 29 ng/ml D vitamini yetmezliği, ≤ 20 ng/ml D vitamini eksikliği şeklinde kategorize edilmiş ve bu sınıflama doğrultusunda GDM tanısı alanların 14 (%24)' ünde D vitaminin normal düzeyde olduğu, 24 (%42)' ünde D vitamini yetmezliği, 19 (%34)' ünde D vitamini eksikliğinin varlığı tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise bu değerler sırasıyla 51 (%44), 47 (%42), 16 (%14) şeklindeydi (p <0,001). Yine bu çalışmada, D vitamini yetmezliği olan gebelerde GDM görülme sıklığının normal D vitamini düzeyine sahip gebelere göre 1,86 kat fazla olduğu saptanmıştır. Bu oran D vitamini eksikliği bulunan gebelerde ise 4.33 kattır. Sonuç olarak bu çalışma verileri, serum D vitamini eksikliğinin GDM için önemli bir risk faktörü olduğu görüşünü desteklemektedir.

Maghbooli ve arkadaşlarının (28) yayımladığı bir başka araştırmada 24- 28. gestasyonel haftalardaki 741 gebeye OGTT uygulanmış ve serum 25-(OH) vitamin D düzeyleri bakılmış. GDM ve normal gebelerin ortalama D vitamini düzeyleri sırasıyla 16,49 ng/ml ile 22,97 ng/ml bulunmuş (p <0,01).

Arthur M. Baker ve arkadaşlarının (29) yayımladığı bir çalışmada 60 GDM tanılı gebe ile 120 normal gebenin serum 25-(OH) vitamin D seviyeleri karşılaştırılmış. Zhang ve arkadaşlarının kullandığı 25-(OH) vitamin D düzeyi sınıflaması burada da kullanılmıştır. Bu çalışmada GDM tanısı alanların 44 (%73,3)' ünde D vitaminin normal düzeyde olduğu, 11 (%18,3)' inde D vitamini yetmezliği ve 5 (%8,3)' inde ise D vitamini eksikliğinin varlığı tespit edilmiş. Kontrol grubunda ise bu oranlar sırasıyla 88 (%73,3), 24 (%20), 8 (%6,7) şeklindedir. Çalışmaya alınan toplam 180 gebenin 132' sinde (%73,3) D vitamini düzeyinin normal (25- (OH) vitamin D≥ 30 ng/ml) sınırlarda bulunması dikkati çekmektedir. Aynı zamanda D vitamini eksikliği bulunan gebelerin toplam gebelerdeki oranı sadece %7 dir. Sonuç olarak GDM ile serum D vitamini düzeyi arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,95).

Soheilykhah ve arkadaşlarının (30) vaka-kontrol bazlı gerçekleştirdikleri çalışmada 54 GDM tanılı gebe ile 111 sağlıklı kontrol grubu serum 25-(OH) vitamin D düzeylerine göre karşılaştırılmış. GDM grubunda ortalama 25-(OH) vitamin D değeri 9,62 ng/ml, kontrol grubunda ise 12,9 ng/ml olarak bulunmuş. Sonuç olarak GDM li grubun D vitamini düzeyinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük olduğu belirtilmiştir (p = 0,03).

Zhang ve Arthur çalışmalarında kullanılan 25-(OH) vitamin D sınıflaması bu çalışmada da aynı şekilde kullanılmış. GDM grubundaki gebelerin 8 (%14,8)' inde D vitaminin normal düzeyde olduğu, 1 (% 1,9)' inde D vitamini yetmezliği, 44 (% 83,3)' ünde ise D vitamini eksikliğinin varlığı tespit edilmiş. Değerler kontrol grubunda sırasıyla 15 (%13,5), 17 (%15,3), 79 (%71,2) şeklindedir. Bu çalışmaya göre 25-(OH) vitamin D düzeyi <20 ng/ml olan gebelerdeki GDM görülme riski normal D vitamini düzeyine sahip gebelere göre 2,02 kat daha fazladır.

Çalışmamızda erişkinlerde vitamin D düzeyini en iyi gösteren belirteç olarak bilinen 25-(OH) vitamin D kullanılmıştır. Bu ölçüm kemiluminesans immunoassay yöntemiyle Liaison, İtaly kiti kullanılarak yapıldı. Serum 25-(OH) vitamin D düzeylerinin literatür bazlı sınıflaması (39,40,41) D vitamini düzeyleri bölümünde anlatılmış olup kit prospektüsünde yer alan D vitamini eksikliği ve yetmezliği sınıflaması ile literatür tanımları arasında farklılık

bulunmaktadır. Çalışmamızda kit prospektüsünde normal D vitamini düzeyi olarak sınıflanan 30 ng/ml üstü değerine sahip gebe bulunmamaktadır. Bulgular kısmında da belirtildiği üzere çalışmamızda 25-(OH) vitamin D sınıflaması; ≤ 10 ng/ml eksiklik, 10,1 ng/ml - 20 ng/ml yetmezlik, >20 ng/ml normal düzey şeklinde yapıldı.

Çalışmamıza katılan 129 gebenin %62'si GDM tanısı aldı. %38 gebenin ise OGTT test sonucu normal olarak değerlendirildi. Tüm gebelerin ortalama D vitamini değeri 9,6±6,1 ng/ml olarak bulundu. GDM tanısı alanların ortalama D vitamini değeri 9,02 ± 6,01 ng/ml, normal olanların ortalama D vitamini değeri ise 10,5 ± 6,4 ng/ml olarak hesaplandı. Bu iki grup ile D vitamini düzeyi arasında ilişki vardı ancak istatistiki olarak anlamlı değildi (p >0,05). Bulgularımız Arthur ve Maghbooli çalışmalarındaki sonuçlarla benzer özellikteydi.

Çalışmamıza katılanların %91,6 sının serum 25-(OH) vitamin D düzeyi <20 ng/ml idi. Bu oran Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında %20, Arthur ve arkadaşlarının çalışmasında %7,2 Soheilykhah ve arkadaşlarının çalışmasında ise %74,5 olarak bulunmuştur. Bu veriler incelendiğinde çalışmaya alınan gebelerin D vitamini düzeyleri arasında ciddi farklılık görülmektedir. Bizim ile Soheilykhah ve arkadaşlarına ait araştırmalarda çalışmaya alınan gebelerde belirgin olarak D vitamini eksikliği saptanmıştır.

Clifton Bligh ve arkadaşlarının (31) yayımlamış olduğu 307 gebenin dahil olduğu bir çalışmada 25-(OH) vitamin D konsantrasyonu ile açlık plazma glukozu arasında anlamlı ve negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda D vitamini düzeyi ile açlık kan şekeri düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı (r: - 0,207 p < 0,05). Sonuç olarak serum D vitamini düzeyi arttıkça açlık plazma glukoz değerinde azalma söz konusudur.

Törel ve arkadaşlarının (32) çalışmasında yeni doğum yapmış annelerin ortalama D vitamini düzeyi 15,9 ng/ml dir. Üstüner ve arkadaşlarının (33) çalışmasında ise D vitamin düzeyi 11,95 ± 7,20 ng/ml dir. D vitamini ≤ 10 ng/ml olan gebelerin tüm gebelere oranı %45,6 olarak bulunmuştur. Yine ülkemizde Pehlivan ve arkadaşlarının (34) çalışmasında araştırmaya katılan gebelerin D vitamini düzeyi 7±4,1 ng/ml, ≤ 10 ng/ml olan gebelerin oranı ise %79,5 dir. Bizim çalışmamızın bulguları ile uyumlu olarak Türkiye'de yapılan ve gebelerde D vitamin düzeyinin araştırıldığı çalışmalarda D vitamini yetmezlik ve yetersizlik oranlarının yüksek, ortalama D vitamini düzeyinin düşük olması dikkat çekmektedir.

Ülkemizde, gebelerdeki D vitamini düzeyinin düşüklüğünü irdelediğimizde, coğrafi bölge, geleneksel giyim tarzları, ırk, VKİ, kapalı alanlarda yaşamak gibi özellikler ön plana çıkmaktadır (35). Bu nedenle D vitamini düzeylerinin toplumdan topluma farlılık göstermesi çok doğaldır. Sağlıklı, radyolojik ve biyokimyasal parametreleri normal sınırlarda olan bireylerde 25-(OH) vitamin D düzeyleri çalışılarak her toplumun kendisine ait D vitamini sınıflamasının yapılmasının daha doğru yöntem olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızın verilerini yeterlilik açısından irdelediğimizde, ilk eksiklik bu çalışmanın kesitsel araştırma olmasını sayabiliriz. Bu nedenden dolayı çalışmaya alınan gebelerin serum D vitamini düzeyi bir kez çalışılmış ve buna göre değerlendirilmiştir. Gebelik D vitamini düzeyini daha iyi belirleyebilmek için seri ölçümlerlere ihtiyaç duyulmaktadır. İkinci eksiklik olarak da çalışmanın görece küçük bir grupla yapılmış olması söylenebilir. Çalışmamızda GDM ile D vitamini düzeyi arasında ilişki varlığı tespit edilmiş ancak istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda GDM' li gebelerde D vitamin Düzeyi daha düşük bulunmasına rağmen istatistiki anlamlılık saptanmamıştır. GDM, D vitamini düzeyi

ilişkisini gösterebilmek için daha geniş gruplarda, karıştırıcı faktörlerin daha detaylı olarak göz önüne alındığı prospektif araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

1.Updated guidelines from International Diabetes Federation, worlddiabetesday.org

2.Satman I, Yılmaz M.T, Şengül A.M, et al and the TURDEP group: Population based study of diabetes and the risk chracteristics : final results of the TURDEP, Diabetologia 2000; 43 (suppl 1)

3.Diabetes Care,Volume 34,supplement 1, January 2011; S65-69.

4.Magee MS,Walden CE,Benedetti TJ, Knopp RH.İnfluence of diagnositic criteria on the incidence of gestasyonel diabetes and perinatal morbidity.JAMA 1998; 269 p: 609-15

5.Yogev Y,Visser GH. Obesity, gestasyonel diabetes and pregnancy outcome. Semin Fetal Neonatal Med 2009; 14 p: 77-84

6.Reece EA, Leguizamon G, Wiznitzer A.Gestational diabets: the need for a common ground. Lancet 2009; 373 p: 1789-1797

7.Diabetes Care,Volume 34,supplement 1, January 2011; S: 65-69

8.HAPO study Cooperative Research group.Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: association with neonatal anthropometrics. Diabetes 2009; 58 p: 453-459

9.İmamoğlu Ş.Diabetes Mellitus Multidisipliner Yaklaşım Tanı ve Tedavi 2009;

10.Vitamin D Deficiency Medical Progress Michael F.Holick. The New England Journal Of Medicine.Boston: Jul 19, 2007 Vol. 357, Iss. 3; p: 266)

11. Klinik Biyokimyada Temel İlkeler Tietz 5.baskı, 2005; S: 809-812

12.The ABC of vitamin D a primer for physicians Susie Langley. Medical post. Toronto: Dec4, 2007; vol 43 p: 23

13.Mayo Clinic Proc. 2011;86(1) p: 50-60

14.Vitamin D Deficiency Medical Progress Micheal F. Holick.The New England Journal Of Medicine.Boston: Jul 19, 2007; Vol.357, Iss. 3 p: 266

15.Canadian paediatric Society.Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants. Pediatr child Health 2007; 12(7) p: 583-598

16.The Measurement of vitamin D: analytical aspects Joseph E. Zerwekh Annals of Clinical Biochemistry; Jul 2004, Health & Medical Complete p: 272.

17.Hollis B. The determination of circulating 25-hydroxyvitamin D: no easy task. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89 p: 3149-51.

18.Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. Cancer 2002; 94 p: 1867-75

19.Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B: The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92 p: 2017-29

20.Bourlon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A: Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. J Endocrinol. 1999; 160 p: 87-95

21.Bland R, Markovic D, Hill CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, Hewison M: Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1α-hydroxylase in pancreatic islets. J Steroid Biochem Mol Biol. 2004; 89-90 p: 121-5

22.Sooy K, Schermerhorn T, Noda M, Surana M, Rhoten WB, et al. Calbindin-D controls Ca+2 and insulin release.Biol Chem 274 p: 34343-34349

23.Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM, Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insülin. Science. 1980; 209 p: 823-825

24.Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C: Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. Endocrine J. 2000; 47

p: 383-9

25.Draznin B,Sussman KE, Eckel RH, Kao M, Yost T, Sherman NA, Possible role of cytosolic free calcium concentrations in mediating insülin resistance of obesity and hyperinsulinemi. J Clin İnvest. 1988; 82 p: 1848-1852

26.Diabetes care volume 27 suppl 1 ,January 2004; 1 p: 88-90

27.Zhang C, Qiu C, Hu FB, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabets mellitus. PLoS One. 2008; 3(11):e3753

28.Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A,Karimi F, Shafaei AR, Larijani B. Corrlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. Diabet Med. 2008; 24 p: 27-32

29.Arthur M. Baker, Sina Haeri, Carlos A. Camargo et al. First Trimester Vitamin D Status and Risk for Gestational Diabetes Mellitus: A Nested Case-Control Study. Diabetes Metab Res Rev 2011; 4 p: 1282

30.Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M et al Maternal Vitamin D Status in Gestational Diabetes Mellitus Nutrition in Clinical Practice Volume 25 Number 5. October 2010; p: 524-527

31.Clifton-Bligh RJ, Mc Elduff PA (2008) Maternal vitamin D deficiency , ethnicity and gestational diabetes . Diabet Med 25 p: 678-684

32.Törel A, Berberoğlu M, Atasay B et al. Vitamin D Deficiency in Turkish Mothers and Their Neonates and in Women of Reproduvtive Age. J Clin Res Ped Endo 2009; 1(6) p: 266-269

33.Üstüner İ, Keskin HL, Tas EE, Neşelioğlu S et al. Maternal serum 25 (OH) D levels in the third trimester of pregnancy during the winter season. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011 Dec; 24(12) p: 1421-6

34.Pehlivan İ, Hatun S, Aydoğan M et al. Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infants. Turk J Pediatr.2003 Oct-Dec; 45(4) p: 315-20

35.Öngen B. D Vitaminin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi Türk Klinik Biyokimya Dergisi 2008; 6(1) p: 23-31

Bulantı-Kusma Şikayeti İle Gelen Hastaların Maliyet Analizi

Ayla KÖKSAL, Cesareddin DİKMETAŞ

Cost Analysis of Patients Presented with Nausea and Vomiting

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET:

Giriş:

Bulantı-Kusma şikayeti ile acil servise başvuru sıktır.Bulantı-Kusma semptomu ile belirti veren bir çok neden mevcuttur.Basit nedenlerden ciddi hastalıklar mevcuttur.Geniş tanı aralığı olan bu semptomda yönetim zor olmakta ve hekimler zorlanmaktadır. Çalışmamızda acil servise bulantı-kusma şikayetiyle gelen hastaların tanı ve tedavi sürecinde hekimlerin ne tür tetkik istediği ve maliyet analizini yaptık.

Materyal-method:

Çalışmamız 01/04/2019 ile 31/05/2019 tarihleri arasında bulantı-kusma şikayetiyle acil servise başvuran hastaların hastane bilgi sistemi kullanılarak verilerin retrospektif olarak elde edilmesiyle gerçeklermiştir.Hastaların demografik verileri, tanı,tedavi sırasında yapılan verileri ve maliyet hazırlanan çalışma formuna kayıt edilmiş,veriler arası ilişkilerde $p<0.005$ istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: 39 erkek, 104 kadın olmak üzere 143 hasta dahil edildi. Hastaların 102'si ayaktan 41'i 112 ambulansı ile gelmişti. 130 hastanın taburcu, 6'sının hastaneye yattığı, 6 hastanın sevk edildiği, 1 hastanın izinsiz acil servisten ayrıldığı tespit edildi.

Hastalarda istenen tetkiklerde hemogram %71,3 (n=102), biyokimya %68,5 (n=98), idrartetkiki %39,2 (n=56), troponin %42.7 (n=61), tomografi %20.3 (n=29), X-Ray %9,8 (n=14), ultrasonografi ise %14,7 (n=21), EKG % 44,8 n=64) oranında tespit edildi.

Konsultasyon istemi ise genel cerrahi%2,8 (n=4), dahiliye%10.5 (n=15) idi.

Erkek hastalar (mean=185.30±25,14) ile kadın hastalar (mean:124,05±11,91) arasında maliyet açısından fark mevcuttu (p:0.009) ve erkeklerde maliyet daha fazla tespit edildi. Hastaların 112 ile başvurusuyla (mean:220,19 ±25,97) ayaktan başvurusunda (mean:108,82±10,30) maliyet açısından fark tespit edilmiş(p=0.000), 112 ile başvuran hastalarda daha fazla maliyet tespit edilmiştir.

Tartışma- Sonuç:

112 ambulansıyla gelenlerle ayaktan başvuranlar arasında maliyet açısından fark tespit edilmiştir çünkü 112 ambulansı ile gelen hastalarda hekimler daha ciddi tanılar düşünmekteler ve daha fazla tetkik istemektedirler.

Çalışmamızda erkek hastalar ile kadın hastalar arasında maliyet açısından fark tespit edilmiştir. Biz erkek hastalarda hekimlerin Myokarda infaktüsü gibi daha ciddi tanıları düşündüğünü ve bu açıdan takip etmek istediklerini düşünmekteyiz fakat bu sonucun daha geniş çaplı çalışmalarla elde edilecek verilerle doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmada hekimlerin hemogram tetkikini çok istedikleri görülmektedir ki bu maliyeti arttırmaktadır ve hemgoramın hiçbir spesifik tanıya götürmediği bir gerçektir.Biz hekimlerin hemogram istemesinin nedeni tanı koymak için değil önemli hastalıklar açısından ön ekartasyon amacyla olduğunu düşünmekteyiz fakat daha geniş çalışmalarla bu durum netleştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Bulantı, Kusma, Maliyet, Acil Servis

GİRİŞ:

Bulantı ve kusma klinikte en sık karşılaşılan bulgulardan birisidir.(1) Kusma, mide ve ince barsak üst bölüm içeriğinin diyafragma ve karın kaslarının kasılması sonucu ağız yolundan dışarı atılmasıdır. Kusma öncesinde, fenalık duygusunun ağır bastığı bulantı ortaya çıkar, kusma durumunda da devam eder. Bulantı ve kusma hali emesis olarak adlandırılır (2). Bulantı, hoş olmayan ve tanımlanması zor bir histir. Bulantıya solgunluk, soğuk terleme, tükürük salgısında artış ve taşikardi gibi otonomik semptomlar eşlik eder. Kusma ise, kompleks fizyolojik reflekslerin söz konusu olduğu, otonomik sinir sistemi ile çizgili kasların (diyafram ve abdominal kaslar) koordineli aktivasyonu sonucu gastrik, hatta intestinal içeriğin atılması durumudur.(3)

Kusma beynin "Medulla oblongata" bölümünün dorsal kısmında bulunan "Kusma merkezi" ve "Kemoreseptör inceleme alanı" tarafından düzenlenmektedir.(4)

Kusma merkezi; Medullanın retiküler formasyonunda lokalizedir. Bu merkez elektriksel stimulasyona intravenöz opiyata apomorfin ve dopamin agonisti uygulamasına duyarlıdır. Kusma merkezi kusma sırasında birçok motor nöronun koordinasyonunu sağlar. (5,6)

Kemoreseptör inceleme alanı; Medullanın area postrema bölgesinde yer alır. Kortikal merkezleri, duygusal görsel ve işitsel bölgelerinden iç kulak ve gastrointestinal sistem gibi periferal kaynaklardan gelen uyarıları alır. Direk yada indirek olarak kusma merkezinin uyarılması sonucu somatik efferent uyarılar, vagus siniri ya da frenik ve spinal sinirler aracılığıyla gönderilir. Bu bölgede kan beyin bariyeri yoktur, o yüzden kimyasal uyarılara oldukça duyarlıdır. Kusma merkezi aracılığı olmadan kemoreseptör inceleme alanı uyarılması kusmaya yol açmaz (5,6).

Akut bulantı ve kusma; Klinik olarak bir haftadan daha kısa süren kusmalara akut kusma denir. (5)

Kronik Kusma; Bir haftadan daha uzun süren kusmalar kronik kusma olarak değerlendirilir (5).

Bulanti- kusma bir çok hastalığın semptomu olarak ortaya çıkabilir. Periferik Vertigoda bulantı kusma görülebileceği gibi gastroenteritte de görülebilir. Bununla beraber ileuda da görebileceği gibi myokard infaktüsünde de görülebilir. Görüldüğü üzere bir çok neden olabileceği gibi bunların bir kısmı da ölümcül tanıları içermektedir ve bu kapsamda hekimler bu semptomda bir çok tetkik isteyebilmektedir. Çalışmamızda acil servise bulantı-kusma şikayetiyle gelen hastaların tanı ve tedavi sürecinde hekimlerin ne tür tetkik istediği ve maliyet analizini yaptık.

Materyal-method:

Çalışmamız İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi Acil servisine 01/04/2019 ile 31/05/2019 tarihleri arasında bulantı-kusma şikayetiyle başvuran hastaların; hastane bilgi sistemi kullanılarak verilerin retrospektif olarak elde edilmesiyle gerçekleştirilmiştir.Hastaların demografik verileri, tanı,tedavi sırasında yapılan verileri ve maliyet hazırlanan çalışma formuna kayıt edilmiş,veriler arası ilişkilerde $p<0.005$ istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular:

39 erkek, 104 kadın olmak üzere 143 hasta dahil edildi. Hastaların 102'si ayaktan 41'i 112 ambulansı ile gelmişti. 130 hastanın taburcu, 6'sının hastaneye yattığı, 6 hastanın sevk edildiği, 1 hastanın izinsiz acil servisten ayrıldığı tespit edildi.

Hastalarda istenen tetkiklerde hemogram %71,3 (n=102), biyokimya %68,5 (n=98), idrartetkiki %39,2 (n=56), troponin %42.7 (n=61), tomografi %20.3 (n=29), X-Ray %9,8 (n=14), ultrasonografi ise %14,7 (n=21), EKG % 44,8 n=64) oranında tespit edildi.

Konsultasyon istemi ise genel cerrahi%2,8 (n=4), dahiliye%10.5 (n=15) idi.

Erkek hastalar (mean=185.30±25,14) ile kadın hastalar (mean:124,05±11,91) arasında maliyet açısından fark mevcuttu (p:0.009) ve erkeklerde maliyet daha fazla tespit edildi.

Hastaların 112 ile başvurusuyla (mean:220,19 ±25,97) ayaktan başvurusunda (mean:108,82±10,30) maliyet açısından fark tespit edilmiş(p=0.000), 112 ile başvuran hastalarda daha fazla maliyet tespit edilmiştir.

Tartışma- Sonuç:

112 ambulansıyla gelenlerle ayaktan başvuranlar arasında maliyet açısından fark tespit edilmiştir çünkü 112 ambulansı ile gelen hastalarda hekimler daha ciddi tanılar düşünmekteler ve daha fazla tetkik istemektedirler.

Çalışmamızda erkek hastalar ile kadın hastalar arasında maliyet açısından fark tespit edilmiştir. Biz erkek hastalarda hekimlerin Myokarda infaktüsü gibi daha ciddi tanıları düşündüğünü ve bu açıdan takip etmek istediklerini düşünmekteyiz fakat bu sonucun daha geniş çaplı çalışmalarla elde edilecek verilerle doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmada hekimlerin hemogram tetkikini çok istedikleri görülmektedir ki bu maliyeti arttırmaktadır ve hemgoramın hiçbir spesifik tanıya götürmediği bir gerçektir.Biz hekimlerin hemogram istemesinin nedeni tanı koymak için değil önemli hastalıklar açısından ön ekartasyon amacyla olduğunu düşünmekteyiz fakat daha geniş çalışmalarla bu durum netleştirilmelidir.

REFERANSLAR:

1- Aşcı H., Özer M K., Bulantı ve Kusma İçin Tedavi Önerileri. S.D.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi Cilt 2/ Sayı 3/ 2011 S:160-165

2- Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 12th ed. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2009

3- Demirci, N. Y. Bulantı ve Kusmaya Yaklaşım.

4-Kasap, E., and H. Yüceyar. "Bulantı-Kusma ve Yaklaşım." Güncel Gastroenteroloji 13.3 (2009): 147-152.

5- Malagelade JR, Malagelade C. Nause and vomiting. Sleisenger and Fortran's Gastrointestinal and Liver Disease. 2006;143-58.

6 -Quigley LM, Hasler WL, Parkman HP. AGA technical review on nause and vomiting. Gastroenterology 2001;120:263-86.

2000-2005 Yılları Arasında Kliniğimize Başvuran Nazofarenks Kanserli Hastaların Tedavi Sonuçlarının Geriye Dönük İncelenmesi

Ayse OKUMUS[1], Hazım Orhan KIZILKAYA[2]

[1]Department of Radiation Oncology, Yeni Yuzyil University Gaziosmanpasa Hospital, Istanbul, Turkey

[2]Şişli Etfal Education and Research Hospıtal Department of Radiation Oncology Istanbul, Turkey

Özet

Nazofarenks kanseri (NFK) diğer yassı hücreli baş-boyun kanserlerinden farklı olarak sigara ve alkol ile çok ilişkili olmayıp kendine özgü epidemiyolojik, ethiyolojik, histolojik ve klinik özellikler taşır. NFK komşu bölgelere erken dönemde direk yayılım gösterir ve parafarengeal alana yayılım yüksektir. Benzer şekilde lenfatik ağı zengin olduğu için erken dönemde lenfatik metastaz yapabilir. Lenfatik metastaz oranının yüksekliğine paralel olarak sistemik tutulum oranıda yüksektir. Tümör histolojisi, nazal kaviteye yayılım, neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi dozu; lokal kontrol süresini etkileyen faktörlerdir. Ayrıca kranial sınır paralizisinin varlığı ve tedavi yanıtı; uzak hastalıksız sağkalımı ve genel sağkalımı anlamlı olarak etkiler. Baş-boyun tümörleri içerisinde evresine bakılmaksızın primer olarak radyoterapi ile tedavi edilen tek tümör NFK'dur. Çalışmamızda 2000-2005 tarihleri arasında metastatik olmayan 37 Nazofarenks tanılı hasta kohort yöntemi ile retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalarda yaş, cinsiyet, histopatolojik özellik, başvuru semptomu, tümör evresi, lenf nodu evresi, tedavi şekli, lokorejyonel nüks, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım gibi değişkenler değerlendirilmiştir. Tüm hastaların tedavisi Co-60 teleterapi cihazı ile SSD 80cm de uygulanmıştır. RT tekniği olarak; primer tümör ve üst boyun bölgesine karşılıklı paralel iki alan, alt boyun ve supraklavıkuler bölgeye tek ön alan kullanılmıştır. Çalışmamızda cinsiyetin ve histopatolojinin medyan ve genel sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi gösterilememiştir. Hastalarımızda en sık başvuru bulgusu %45.9 oranında boyunda kitle olup %27.2 si N0-N1 olup %72.9 unun ileri boyun tutulumu tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. RT dozları; 6600 cGy altı, 6600-7000 cGy ve 7000 cGy üzeri şeklinde gruplandırılmıştır. Supraklaviküler bölge RT dozu ile lokorejyonel nüks arasında anlamlı bir sonuca varılmıştır. KemoRadoterapi alan grupta hastalıksız ve genel sağkalımda anlamlı sonuç bulunmuştur.

Abstract

Nasopharyngeal cancer, unlike other squamous head and neck cancers, is not very related to smoking and alcohol and has unique epidemiological, ethiological, histological and clinical features. Nasopharyngeal cancer has a direct early spread to neighboring areas and has a high spread to the parapharyngeal area. Similarly, it may cause lymphatic metastasis in the early period as the lymphatic network is high. Parallel to the high rate of lymphatic metastasis, the rate of systemic involvement is also high. Tumor histology, invasion into the nasal cavity, neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy dose are factors that affect

local control time. In addition, the presence of cranial border paralysis and treatment response significantly affect distant disease-free survival and overall survival. Nasopharyngeal cancer is the only tumor in head and neck tumors that is treated primarily with radiotherapy regardless of its stage. In this study, 37 patients with non-metastatic nasopharynx were evaluated retrospectively by cohort method between 2000-2005. Age, sex, histopathological features, presenting symptoms, tumor stage, lymph node stage, treatment modality, locoregional recurrence, disease-free survival and overall survival were evaluated. All patients were treated with Co-60 teletherapy device at SSD 80cm. As RT technique; two areas parallel to the primary tumor and upper neck region, single anterior area to the lower neck and supraclavicular region were used. In our study, no significant effect of sex and histopathology on median and overall survival could be demonstrated. The most common presenting findings in our patients were neck mass with a rate of 45.9%, N0-N1 of 27.2% and advanced neck involvement of 72.9% were obtained to be statistically significant. RT doses; It is grouped as below 6600 cGy, over 6600-7000 cGy and above 7000 cGy. A significant conclusion was reached between the dose of supraclavicular region RT and locoregional recurrence. In ChemoRadotherapy group, disease-free and overall survival was significant.

Giriş

Baş boyun kanserleri içerisinde diğer yassı hücreli baş boyun kanserlerinden farklı olarak sigara ve alkol kullanımıyla çok ilişkili görünmeyen nazofarenks kanserinde (NFK) belirgin epidemiyolojik, etiyolojik, histolojik ve klinik özellikler vardır. NFK komşu bölgelere erken dönemde direkt yayılım gösterir ve parafarengeal alana yayılımı yüksektir (% 65-90). Benzer şekilde lenfatik ağı zengin olduğu için erken dönemde lenfatik tutulum yapabilirler. Lenfatik metastaz oranının yüksekliğine paralel olarak diğer baş boyun yassı hücreli kanserler ile karşılaştırıldığında sistemik yayılım oranı daha yüksektir(1). NFK'lerinin büyük kısmı hızlı gelişen nonkeratinize/ indifarensiye karsinomdur. Lokal ileri hastalık sıklığı yüksek olan NFK tedavisinde sorun; ön planda olan lokal başarısızlık ve/veya sistemik yayılımdır. Bölgesel hastalık yüksek oranda (% 85-90) kontrol edilir. Özellikle ileri evre tümörlerde (3) daha iyi bir lokal tedavinin planlanması NFK'nde lokal kontrolü, buna bağlı olarak da sistemik kontrolü yükseltecek bir yaklaşımdır(1). Tümör histolojisi, nazal kaviteye yayılım, neoadjuvan kemoterapi (KT), radyoterapi (RT) dozu; lokal kontrol süresini anlamlı olarak etkileyen faktörlerdir. Ayrıca kranial sinir paralizisinin varlığı ve tedavi yanıtı; uzak hastalıksız sağ kalımı ve genel sağ kalımı anlamlı olarak etkilemektedir(2). Baş boyun tümörleri içerisinde evresine bakılmaksızın primer olarak RT ile tedavi edilen tek tümör tipi NFK'dur(1). Sınırları önde; nazal kavitenin arkası ve koana, arkada; farenks mukozası, üstte; sfenoid sinüs, altta ise yumuşak damak ve orofarenks oluşturmaktadır. Tavan ve arka duvarı; oksipital kemiğin baziller kısmı, sfenoid kemiğin tabanı ve birinci servikal vertebra ile sınırlandırılmıştır. NF'in yan duvarlarına östaki tüplerinin farengeal ağzı açılmaktadır. Östaki tüplerinin açıldığı ağzın ön kısmında mukozanın uzantısıyla oluşan plika palatotubalis, arka kısmında torus tubaris ve onun arkasında Rosenmüller çukurcuğu (recessus pharyngicus) bulunmaktadır(3). Farengeal fasya; NF tümörlerinin intrakranial yayılımları açısından çok önemlidir. Bu fasya daha sonra foramen lazerumu çevreleyen fibröz doku ile devam eder. Foramen lazerum ve foramen ovale tümörün kranyuma geçişinde en zayıf noktaları oluşturur ve bu bölgeye petrosfenoidal geçiş yolu denilmektedir(3-4). NF çok zengin submukozal lenfatik ağa sahiptir. Bu nedenle hastaların %70'inde başvuruda gros servikal lenfadenopati mevcuttur.

NF lenfatik drenajında üç ana yol vardır;

1-Retrofarengeal lenf nodları: Retrofarenksin gevşek bağ dokusu içinde, atlas kemiğinin ön arkusunun önünde ve büyük damarların hemen medialinde yer alırlar. En üstte yer alanına Rouviere ganglionu denilmektedir. Rouviere gangliyonunun XII. kraniayal sinir ve kafa tabanı foramenleri ile yakın komşuluğu olması sebebiyle metastazlarında XII. kraniyal sinir tutulum semptomları görülebilir.

2-Jugulodigastrik lenf nodları: NF lenfatiğinin büyük kısmının drene olduğu gangliyonlardır. Angulus mandibula bölgesinde oldukça büyük lenf gangliyonlarıdır.

3-Derin servikal lenf nodları: Bu lenf nodları superior ve inferior olarak iki gruba, ayrıca juguler ven ile ilişkisine göre mediyal ve lateral olarak gruplara ayırmak mümkündür. Superior grup özellikle önemlidir, diğer lenfatiklerle de ilişkili olup buraya drene olan lenfatikler daha sonra inferior servikal gangliyonlara gider(4).

NFK genelde ileri dönemde tanı konabilen bir hastalıktır. Zengin submucozal lenfatik ağ nedeniyle boyun lenf nodu metastazı hastalığın erken döneminde dahi oluşur ve %60-87 hastada ilk şikayet bulgusu boyunda şişliktir. Anatomik yerleşimi, retrofarengeal lenf nodu tutulum özelliği, çift taraflı boyun tutulumu insidansının yüksekliği sebebiyle NFK'da temel tedavi RT'dir. RT ile % 70'in üzerinde hastada kontrol sağlanır(4). NFK da KRT'nin amacı; mikro-metastazların kontrol edilmesi ve radyoduyarlaştırıcı olarak kullanılmasıdır. Bu nedenle T1N0 haricinde NFK'da KRT ana tedavi şeklidir. RT ile KRT 'yi karşılaştıran çalışmalarda tüm sonuçlar progresyonsuz ve genel sağ kalımda KRT kolunda anlamlı bir iyileştirme göstermiştir (4). Lokal ileri NFK'da bir diğer tedavi şekli indüksiyon KT + KRT'dir. İlk indüksiyon KRT çalışması 1996 yılında yapılmış ve hastalıksız sağ kalımda anlamlı iyileştirme bildirilmiştir(4). Bizim çalışmamızda ise 33 hastaya indüksiyon KT uygulanmıştır ve her bir hasta için hastalıksız ve genel sağ kalım, nüks oranları, metaztazlar analiz edilerek genel olarak katkısı araştırılmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmamızda 28 hastaya indüksiyon KT + KRT uygulanmıştır. İndüksiyon KT uygulanan hastalarda lokoreyjonel nüks, hastalıksız ve toplam sağ kalım açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır(5). Çalışmamızda toplam 9 hastaya cispaltin- docetaxel kombinasyonlu KRT uygulanmıştır. KRT'de primer bölge RT dozları; 6600cGy'in altı(11 hasta),6600-7000 cGy arası (11 hasta) ile 7000 cGy ve üzeri (15 hasta) şeklinde gruplandırılmıştır. RT dozları incelendiğinde 6600 cGy altında doz alan hastaların genel sağ kalımındaki kısalık diğer iki grupla karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur.

Tablo1. Nazofarenks RT dozları

		Medyan sağkalım süresi(ay)
Primer RT dozu		
	< 6600 cGy	74.00
	6600-7000 cGy	87.67
	>= 7000 cGy	83.86

KRT'de üst boyun RT dozu 6000 cGy (15 hasta) ile 6000 cGy ve üzeri (22 hasta) şeklinde gruplandırılmıştır. İki grup arasında lokoreyjonel nüks ve genel sağ kalım açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Supra klavikuler bölge RT dozu; 5000-6000 cGy ile 6000 cGy ve üzeri şeklinde gruplandırılmıştır. Supraklavikuler RT dozu 6000 cGy ve üzeri doz alan 25 hastanın 2'sinde (%8) nüks gelişirken 5000-6000 cGy RT uygulanan 12 hastanın 4 'ünde nüks saptanmıştır. Yapılan analizlerde supraklavikuler RT dozu ile lokorejyonel nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca varılmıştır.

Tablo 2 Supraclavıculer RT dozu

		Lokorejyonel nüks		
		Yok	var	
				Total
Supra RT dozu	5000-6000 cGy	8 %66.6	4 %33.3	12
	6000 cGy ve üzeri	23 %92	2 %2	25
Total		31	6	37

Sonuç

Lokal ileri NFK'da mikrometastazları önlemek ve RT yan etkilerini azaltmak amacıyla sağ kalıma etkisi olmamakla birlikte, indüksiyon KT+KRT yapılan çalışmalar sonucunda standart tedavi şeklidir.

RT tekniklerindeki gelişmeler doğrultusunda tutulu lenf nodlarında yüksek doz RT (≥6000 cGy) uygulamak lokorejyonel nüks oranını azaltmaktadır. Konvansiyonel RT uygulamalarında hedef; tümör kontrolü iken, RT teknolojisindeki gelişmeler tümör kontrolünün yanı sıra yan etkileri en aza indirmek amacı ile avantaj sağlamaktadır.

Kaynaklar

1-M.Altun M.D.,Attending physian,A.Fandi M.D.,undifferentiatied nasopharyngeal cancer(UCNT):current diagnostic and therapeutic aspects.Int J Rad.Oncol.Biol.Phy 1995;32:859-77

2-Özbek N.,Okumuş B.,Gökçe Ş.,Coşkun M.Nazofarenks Kanserinde Prognostik Faktörler.Türk Hematoloji-Onkolji Dergisi:12(2):80-87,2002

3-Perez A.C,Halperin E.C.,Brady L.W.,Principles and paractice of Radiation Oncology,fifth edition 2007,pg 820

4-Engin K.,Erişen L.,Baş Boyun Kanserleri,2003 pg 151-173

5- Baujat B,Audry H.Bourhis J,Chan AT, Onat H,Chua DT,Kwong DL,Al-sarraf M,Chi KH,Hreyama M,Leung SF,Thephamogkhol K,Pignon JP;MAC-NPC Collaborative Group. Chemotherapy as an adjunct to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Cochrane Database Syst. Rey. 2006 Oct 18;(4): CD004329

6- Lu J.J.,Cooper J.S.,Lee A.W.M.,Nasopharyngeal Cancer Multıdıcıplinary Management 2010 pg 185

7--Gunderson L.L.,Teper J.E.,Clinical Radiation Oncology 2007 pg 712-713

Endoskopik Akciğer Hacim Azaltıcı Tedavi Uygulanan Hastaların Mikrobiyolojik Sonuçları

Investigation of microbiological results of patients undergoing endoscopic lung volume reduction coil therapy

Aşkın GÜLŞEN[1]

[1](Uzm.Dr.), Lübeck Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AB, Lübeck-Almanya, askingulsen@hotmail.com

Öz:

Giriş ve Amaç:

Endoskopik akciğer hacim azaltıcı işlemler (EAHA), seçilmiş ağır amfizemli hastalar için önemli ve alternatif bir tedavi yöntemidir. Pnömoni ve enfeksiyöz alevlenmeler bu hassas hastalarda ciddi komplikasyonlar arasında yer alır. Bununla birlikte, bu KOAH ve ağır amfizemli hastaların EAHA prosedürleri sırasındaki mikrobiyolojik hava yolu kolonizasyonu hakkındaki veriler oldukça azdır. Bu nedenle, belli bir ortak görüş olmamasına rağmen profilaktik antibiyotikler otörler tarafından genellikle girişim öncesinde ve sonrasında reçete edilmektedir. Bu çalışmanın amacı, EAHA coil tedavisi uygulanan hastaların mikrobiyolojik hava yolu kolonizasyonunu araştırmak ve karşılaştırmaktır. Materyal ve Metod: 2013-2015 yılları arasında ELVR coil tedavisi uygulanan 62 hastanın işlem sırasında alınan bronş lavaj ve balgam kültür sonuçları retrospektif olarak incelendi. Rutin olarak, birinci prosedür uygulanan hastalara 4-8 hafta sonra diğer akciğere ikinci prosedür uygulanmaktadır. İnceleme periyodu 12 ay olarak belirlendi. Bulgular: Hastaların ortalama yaşı ort. 67,7 ± 7,7 yıldı. Hastaların ilk işlem öncesi veya sırasında alınan balgam ve bronş lavaj sonuçlarına göre: Normal flora (%71), Pseudomonas aeroginosa (%16.1), Stenotrophomonas maltophilia (%3.2) saptandı. İlk işlem sonrası ile 2. işlem arasındaki dönemde alınan balgam ve bronş lavaj sonuçlarına göre: Normal flora (%60.4), Pseudomonas aeroginosa (%11.3), Achromobacter xylosoxidans (%5,7), E. Coli (%5.7) saptandı. 2. işlem sonrasi takiplerde ise farklı bakteriler üredi. Normal flora %62.5 saptandı. Sonuç: Endoskopik hacim azaltıcı işlemler hastaların hava yolu florasını ve kolonizasyon paternini değiştirmektedir. Bu değişikliğin beklenen komplikasyonlara etkisi henüz bilinmemekte ve ileri araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: endoskopik akciğer hacim azaltılması, coil, amfizem, mikrobiyolojik sonuçlar, kolonizasyon

Abstract: Introduction:

Endoscopic lung volume reduction with coil (ELVR) is a treatment for selected severe emphysema patients. Pneumonia and infectious exacerbations are serious complications in these sensitive patients. Therefore, prophylactic antibiotics are usually prescribed before and after the intervention, although there is no consensus. The aim of this study was to investigate and compare microbiological airway colonization of patients treated with ELVR

coil during the treatment (first and second procedure). Material and Method: Bronchial lavage and sputum culture results of 62 patients who underwent ELVR coil therapy in a Sifa university hospital in Izmir between 2013 and 2015 were analyzed retrospectively. Routinely, the second procedure is applied to the other lung after 4-8 weeks after the first procedure. The examination period was determined as 12 months. Results: The study included 62 patients (59 male and 3 female) with a mean age of 67,7 ± 7,7 years. According to the results of sputum and brons lavage obtained before or during the first procedure of the patients: Normal flora (71%), Pseudomonas aeroginosa (16.1%), Stenotrophomonas maltophilia (3.2%) were detected. In the period between the first and second operations, these results are: Normal flora (60.4%), Pseudomonas aeroginosa (11.3%), Achromobacter xylosoxidans (%5,7), and E. Coli (%5.7). In the follow-up after the second procedure, different bacteria were isolated. Normal flora was found to be 62.5%. Conclusion: Endoscopic volume reduction procedures change the airway flora and colonization pattern of patients. The effect of this change on the expected complication is not yet known and further research is needed.

Keywords: Endoscopic lung volume reduction, coil, emphysema, microbiological results, colonization

GİRİŞ:

Endoskopik akciğer hacim azaltıcı işlemler (EAHA), seçilmiş ağır amfizemli hastalar için önemli ve alternatif bir tedavi yöntemidir (1). Bu yöntemler arasında valf, coil (sarmal), termal vapor ablasyon ve total akciğer denervasyonu yer almaktadır (1,2). Son 1yıl içerisinde yeni nitinol implantlar (Cinenses®) geliştirilmiş, hayvan deneyleri başarı ile sonuçlanmış, ve çalışmanın insanlar üzerindeki denemeleri başlamıştır (3).

EAHA coil tedavisi uygulanan hastalarda akciğer fonksiyon testlerinde, egzersiz kapasitesinde ve nefes darlığı skorlarında düzelme ispatlanmıştır (4,5). Ek olarak, tedavi sonrasında hastaların kan gazı değerlerinde ve anksiyete depresyon skorlarında da iyileşme bildirilmiştir (6,7). Ancak işlem sonrası komplikasyonları başa çıkılması gereken ana sorun olarak sürmektedir. Çalışmalarda bildirilen komplikasyon oranları, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesi için %41.0 (% 10.8-87.0); Pnömoni için %14.8 (% 0-46.0), Pnömotoraks için %5.7 (% 0-11.6); ve mortalite ise % 3.3 (% 0-8) arasındadır (1). Dolayısıyla, pnömoni ve enfeksiyöz alevlenmeler bu hassas hastalarda ciddi ve major komplikasyonlar arasında yer almaktadır.

Bununla birlikte, KOAH ve ağır amfizemli hastalarda mikrobiyolojik hava yolu kolonizasyonu ile ilgili veriler oldukça azdır. KOAH alevlenmedeki hastalarda Pseudomonas aeroginosa kolonizasyonu %8-13 bildirilmiştir (8). Beklenen komplikasyonlar nedeniyle, belli bir ortak görüş olmamasına rağmen EAHA uygulanan veya uygulanması planlanan hastalarda profilaktik antibiyotikler otörler tarafından genellikle girişim öncesinde ve sonrasında reçete edilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, bilateral EAHA coil tedavisi uygulanan hastaların mikrobiyolojik hava yolu kolonizasyonunu araştırmak ve tedavi süresince oluşan değişikliği araştırıp, karşılaştırmaktır.

MATERYAL VE METOD:

2013-2015 yılları arasında, literatürdeki standart dahil etme ve dışlama kriterlerine (4) göre EAHA coil tedavisi uygulanan 62 hasta çalışmaya dahil edildi. İşlem sırasında veya

öncesinde alınan bronş lavaj ve balgam kültür sonuçları retrospektif olarak incelendi. Rutin olarak, tek akciğere işlem uygulanmakta, diğer akciğere ise 4-8 hafta ikinci prosedür uygulanmaktadır. Geleneksel olarak, tüm hastalar 5 günlük bir oral antibiyotik (günde iki kez klaritromisin) ve 50 mg oral prednizolon tedavisini tamamladı. Müdahaleye girişte akut alevlenme veya solunum yolu enfeksiyonu klinik olarak ve laboratuvar testleri ile dışlandı. Hastaların elektronik hasta kayıt sisteminden demografik verileri ve kültür sonuçları elde edilmiştir. İnceleme periyodu 0-12 ay olarak belirlenmiştir.

BULGULAR:

Hastaların ortalama yaşı ort. 67.7 ± 7.7 yıldı, ve 62 hasta (3 kadın / 59 erkek) çalışmaya alındı. Tüm hastalar KOAH GOLD III / IV evresinde ve bilgisayarlı tomografi ile kanıtlanmış amfizem bulgularına sahipti. Hastaların ilk işlem öncesi veya sırasında alınan balgam ve bronş lavaj sonuçlarına göre: Normal flora (%71), Pseudomonas aeroginosa (%16.1), stenotrophomonas maltophilia (%3.2) saptandı. İlk işlem sonrasi ile 2. işlem arasındaki dönemde alınan balgam ve bronş lavaj sonuçlarına göre: Normal flora (%60.4), Pseudomonas aeroginosa (%11.3), Achromobacter xylosoxidans (%5.7), E. Coli (%5.7) saptandı. 2. işlem sonrasi takiplerde ise farklı bakteriler üredi. Normal flora %62.5 saptandı (Tablo-1).

TARTIŞMA:

EAHA işlemleri tedavisi zor olan amfizem hastaları için bir alternatif tedavi yöntemi olmuştur. Ilk tedavi öncesinde normal flora %71 iken, ilk tedavi sonrasında %60.4, ikinci tedavi öncesinde %48 ve daha sonrasındaki takiplerde %62.5 saptanmıştır. Bu değişikliğin sebebi uygulanan implantların enflamatuar yolları tetiklemesi veya hastalara uygulanan profilaktik antibiyotik kaynaklı olma olasılığı vardır. Elde ettiğimiz verilerde ilginç olan nokta Pseudomonas aeruginosa kolonizasyonun da literatüre göre oldukça yüksek olması ve izlem esnasında oranındaki azalmadır. Literatür verilerine bakıldığında bu bakteri KOAH alevlenmeler esnasında %8-13 (8), hastaneye yatış gerektiren KOAH alevlenmelerde %16.0 (9), KOAH ve bronşektazi birlikteliğinde %34.7 (10) görülebilmektedir. Bizim çalışmamızda bu oran %11,3-16,1 arasındadır. Bu hasta grubunda yapılan diğer bir araştırmada pseudomonas kolonizasyonun %8.1 görüldüğü bildirilmiş, ve bu kolonizasyonun işlemde beklenen komplikasyonlara, ve işlemin efektivitesine etkisi henüz bilinmemektedir (2).

Araştırmamızda dikkati çeken diğer bir nokta ise işlemler sırasında insanlarda nadir görülen bakterilerin, fırsatçı bakterilerin, ve normal flora elemanları sayılan baktelerin üremesidir (Tablo-2). Bu bakteriler arasında Achromobacter grupları, Bordetella bronchiseptica, Chryseobacterium indologenes, Kocuria kristinae, Morganella morgagni, Neisseria elongata, Pseudomonas stutzeri, Rothia mucilaginosa, Serratia marcescens, ve Stenotrophomonas maltophilia değişen oranlarda görülmüştür. Bu bakterilerin klinik önemi henüz belirsizdir. Pseudomonas haricinde en sık (%3.2-8.0) görülen bakteri gram negatif patojen olan Stenotrophomonas maltophilia'dır.

Sonuç olarak, EAHA hastaların hava yolu florasını ve kolonizasyon paternini değiştirmektedir. Bu değişikliğin beklenen komplikasyonlara etkisi henüz bilinmemekte ve ileri araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

Tablo-1. Mikrobiyolojik sonuçların karşılaştırılması

İzole edilen bakteri	1. tedavi öncesi (n=62) %	1. tedavi sonrası 4-8 hafta (n=53) %	2.tedavi öncesi (n=25) %	12 aylık takipte (n=24) %
Normal flora	71.0	60.4	48.0	62.5
Pseudomonas aeruginosa	16.1	11.3	20.0	12.5
Stenotrophomonas maltophilia	3.2		8.0	4.2
Haemophilus influenzae	1.6	1.9		8.3
Streptococcus pneumoniae	1.6			
Moraxella catarrhalis	1.6	1.9		
Achromobacter xylosoxidans	1.6	5.7	4.0	4.2
Achromobacter denitrificans	1.6			4.2
Escherichia coli	1.6	5.7		
Serratia marcescens		1.9		
Neisseria elongata		1.9		
Rothia mucilaginosa		1.9		
Bordetella bronchiseptica		1.9		
Pseudomonas stutzeri		1.9		
Kocuria kristinae		1.9		
Acinetobacter baumanii		1.9		
Staphilococcus aureus			4.0	
Chryseobacterium indologenes			4.0	
Klebsiella pneumoniae			4.0	
Morganella morgagni			4.0	
Acinetobacter haemolyticus			4.0	4.2

Tablo-2. Bakterilerin klinik özellikleri

Bakteri	Klinik Önemi
Acinetobacter baumanii *Acinetobacter haemolyticus*	Gram negatif bakteriler içerisinde çoklu antibiyotik dirençli olmaları ve hastane infeksiyonlarından sıklıkla izole edilirler.
Achromobacter denitrificans	Fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilen aerobik, non-fermentatif ve gram negatif bir bakteridir. Kronik otitis media, kronik yara enfeksiyonu
Achromobacter xylosoxidans	İnsanlarda nadiren infeksiyona neden olan gram-negatif bir bakteridir. Sporadik olarak bildirilen menenjit, ampiyem, pulmoner apse, peritonit, üriner sistem infeksiyonu,
Bordetella bronchiseptica	Hayvanlarda solunum yolu enfeksiyonlarının sık görülen bir nedenidir ancak insanlarda nadiren ciddi enfeksiyonlara neden olur.
Chryseobacterium indologenes	Klorlanmış şebeke sularında da canlılığını sürdürebilmekte ve özellikle hastanelerin su sistemleri ve musluk sularında bulunabilmesi nedeniyle potansiyel enfeksiyon etkenidir. Hastane ortamında respiratör, entübasyon tüpleri, nem aygıtları ve yenidoğan inkübatörleri gibi su kullanımına dayalı tıbbi cihazların kontaminasyonu oluşturabilir.
Kocuria kristinae	Doğada yaygın bulunmakla beraber insanlarda deri, mukoz membran ve orofarenksin normal flora elemanları arasında yer alır. Infektif endokardite neden olabilir.
Morganella morgagni	Genellikle çevrede (su, bitki, toprak), insanların incebarsak florasında, memeli ve sürüngenlerin barsak normal florasında bulunur. Nozokomiyal ve fırsatçı enfeksiyonlara bağlı üriner sistem enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonları bildirilmiştir.
Neisseria elongata	Nazofarenkste mukozo elemanıdır, patojen değildir.
Pseudomonas stutzeri	Fırsatçı patojendir. Toprak, su ve hastane ortamında yaygın olarak bulunur ve nadiren toplum kökenli ciddi enfeksiyonlara yol açar.
Rothia mucilaginosa	Orofarenks ve üst solunum yollarının mikrobiyotasında yer almaktadır. Pnömoni, Bronşit, üriner sepsis sebebi.
Serratia marcescens	Hastane infeksiyonu etkenleri arasında önemli yeri vardır.
Stenotrophomonas maltophilia	Orofarinks ve balgamdan izole ediliyor. Nozokomiyal üriner sistem ve yara infeksiyonları yapar. Bazı kaynaklarda Pseudomonas'lar içerisinde ele alınıyor

REFERANSLAR:

1. Gülşen A. Bronchoscopic Lung Volume Reduction: A 2018 Review and Update. Turk Thorac J. 2018;19(3):141-149.

2. Herth FJF, Slebos DJ, Criner GJ, Valipour A, Sciurba F, Shah PL. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation - Update 2019. Respiration.2019;97(6):548-557.

3. Hu Y, Cheng Y, Zhang H, Li A, Li S, Wang G. A New-Designed Lung-Bending Device for Bronchoscopic Lung Volume Reduction of Severe Emphysema: A Feasibility Study in Pigs. Respiration. 2019;97(5):444-450.

4. Slebos DJ, Ten Hacken NH, Hetzel M, Herth FJF, Shah PL. Endobronchial Coils for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from an Expert Panel. Respiration. 2018;96(1):1-11.

5. Gulsen A, Sever F, Girgin P, Tamci NB, Yilmaz H. Evaluation of bronchoscopic lung volume reduction coil treatment results in patients with severe emphysema. Clin Respir J. 2017;11(5):585-592.

6. Gülsen A. Effects of Bronchoscopic Lung Volume Reduction Coil Treatment on Arterial Blood Gases. J Bronchology Interv Pulmonol. 2019;26(2):90-95

7. Bostancı K, Bilgi Z, Ömercikoğlu H, et al. Endobronchial coils in treatment of advanced emphysema: A single center experience. Turk Gogus Kalp Dama 2019;27:57-62.

8. Lieberman D, et al. Pseudomonal infections in patients with COPD: epidemiology and management. Am J Respir Med. 2003;2(6):459-68.

9. Almagro P, et al. Pseudomonas aeruginosa and mortality after hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease. Respiration. 2012;84(1):36-43.

10. Gallego M, et al. Pseudomonas aeruginosa isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. BMC Pulm Med. 2014;14:103.

İdiopatik Hafif Karpal Tünel Sendromlu Hastalarda Farklı Elektrodiagnostik Çalışmaların Duyarlılığı

Dr. Öğretim Üyesi Selma Eroğlu[1], Prof. Dr. Lale Aktekin[2], Prof. Dr. Hatice Bodur[2]

[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

[2]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Giriş ve Amaç:

Karpal Tünel Sendromu (KTS) en sık görülen tuzak nöropatisidir. Tanısı klinik bulgularla ile konulabilir, ancak tanıyı doğrulamak ve tedaviyi planlamak için elektrodiagnostik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, idiopatik hafif KTS'li hastalarda klinik semptomlar ve provokatif testler ile elektrodiagnostik testlerin duyarlılığını değerlendirmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 75 idiopatik hafif KTS tanılı hasta (90 el) ve 15 sağlıklı gönüllü (30 el) alındı. Hastalarda median sinir innervasyon alanında ağrı, parestezi, elde güçsüzlük, gece uyuşması, gece ağrısı ve elleri silkeleme ile şikayetlerde rahatlama semptomları sorgulandı; Tinel ve Phalen testleri yapıldı. Elektrodiagnostik incelemede; median sinir motor, miks, 1-2-3-4. parmak ve avuç içi duyusal iletim çalışmaları, ulnar sinir motor, miks ve 5.parmak duyusal iletim çalışmaları, median ve ulnar F dalgası, radial sinir 1.parmak duyusal iletim çalışması yapıldı. 1, 2, 3 ve 4.parmak ve avuç içi median duyusal distal latansları ve iletim hızlarının; karşılaştırmalı elektrodiagnostik testlerden 1. parmaktan median-radial duyusal distal latans farkının, 4. parmaktan median-ulnar duyusal distal latans farkının, 2-5, 3-5, 4-5. parmaklar arasında median-ulnar duyusal distal latans farklarının; median ve ulnar F dalgası latans farklarının duyarlılığı hesaplandı.

Bulgular:

İdiopatik hafif KTS'li hastalarda en sık rastlanan iki semptom parestezi (%95,6) ve gece uyuşması (%88,8) idi. Phalen ve Tinel testlerinin duyarlılığı sırasıyla %67,8 ve %56,7 olarak bulundu. Elektrodiagnostik testlerin sonuçları değerlendirildiğinde, 1.parmak-bilek ve avuç içi-bilek segmenti duyusal iletim hızı çalışmaları %98,9 ile duyarlılığı en yüksek testler olarak bulundu. Uygulanan karşılaştırmalı testlerden 4-5.parmak median-ulnar duyusal distal latans farkı, %93,3 ile en duyarlı karşılaştırmalı test olarak tespit edildi. Median ulnar F latans farkı duyarlılığı en düşük test (%38,9) olarak saptandı.

Sonuç:

En duyarlı elektrodiagnostik testler 1.parmak-bilek ve avuç içi-bilek segmenti duyusal iletim hızıydı. 4-5 parmak median ulnar duyusal distal latans farkı diğer karşılaştırmalı sinir iletim çalışmalarından daha duyarlı olarak bulundu. KTS elektrodiagnostik tanısında bu testlerin kullanılması ile duyarlılık arttırılabilir.

Anahtar kelimeler: karpal tünel sendromu, elektrodiagnostik test, duyarlılık

Giriş

Karpal tünel sendromu (KTS), median sinirin karpal tünelde mekanik bası ve lokal iskemiye uğraması sonucunda meydana gelir ve en sık görülen tuzak nöropatidir [1-3]. KTS tanısı, hikaye, klinik belirti ve bulgular ile elektrodiagnostik çalışmalara dayanır [2]. Tanıyı doğrulamak ve tedaviyi planlamak için elektrodiagnostik çalışmaların altın standart olduğu bilinmektedir. Literatürde farklı elektrodiagnostik çalışmaların duyarlılığı konusunda %49-84 arasında değişen oranlar bildirilmiştir [1, 2, 4]. KTS tanısında parmak-bilek segmentinde konvansiyonel duyusal sinir ileti çalışmaları en sık kullanılan testlerden olsa da avuç içi-bilek segmentini içeren sinir ileti çalışmalarının daha üstün olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmada, hafif KTS'li hastalarda klinik semptomlar ve provokatif testler ile, elektrodiagnostik çalışmaların (motor, duyu ve miks sinir ileti çalışmalarının ve karşılaştırmalı testler) hangilerinin daha duyarlı olduğunun araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya elektronöromiyografi laboratuvarına KTS ön tanısı ile başvuran ve hafif düzeyli KTS tanısı konan 75 hasta (90 el) dahil edildi. Hafif KTS, ortodromik, antidromik veya palmar yolla median distal duyusal iletim hızı uzaması ile birlikte duyusal aksiyon potansiyeli (DAP) amplitüdünün normalin altına düşmesi olarak tanımlandı. Diabetes mellitus, hipotiroidi, romatoid artrit, amiloidozis, akromegali gibi inflamatuvar veya endokrin hastalığı olanlar, daha önce KTS operasyonu, el ve el bileği travması geçirmiş olanlar, radikulopati, ulnar nöropati ve polinöropatili hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Elektrodiagnostik çalışmalar için normal veriler, nöropati açısından risk faktörü olmayan ve nörolojik muayenede anormallikleri olmayan 15 sağlıklı gönüllüden (30 el) elde edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, meslek, tekrarlayan hareket öyküsü varlığı, dominant el ve etkilenen elleri kaydedildi. Hastalarda median sinir innervasyon alanında ağrı, parestezi, elde güçsüzlük, silkeleme hareketi, gece uyuşması, gece ağrısı semptomları ve var olan herhangi bir semptom için semptom süresi sorgulandı. Hastalara Phalen ve Tinel testleri uygulandı [5-7].

Tüm elektrodiagnostik testler çalışma populasyonuna aynı uygulayıcı tarafından ve supin pozisyonunda yatarken yapıldı. Çalışmada Nihon Kohden Neuropack 2-MEB 7102-K cihazı kullanıldı. Çalışma sırasında oda sıcaklığının 22-24°C arasında ve cilt sıcaklığının 32°C'nin üstünde olmasına dikkat edildi. Tüm uyarımlar ve kayıtlar yüzeyel elektrodlar kullanılarak yapıldı. Median ve ulnar motor, duyu ve miks sinir ileti çalışmaları, F yanıtları, radial duyu sinir ileti çalışması yapıldı ve distal latans(DL), amplitüd ve sinir ileti hızları (SİH) kaydedildi.

Motor sinir ileti çalışmaları ve F dalgası:

Motor sinir ileti çalışmalarında yüzeyel bar elektrod kullanıldı. Bipolar yüzeyel stimülatör ile 0,1 msn süreli supramaksimal stimülasyonla bileşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) elde edildi. BKAP'ın başlangıç noktası distal motor latans (DML) olarak ölçüldü. Oluşan potansiyelin en üst ve en alt noktalarının arasındaki mesafe, amplitüd olarak kullanıldı. Median motor sinir ileti çalışmasında kayıt elektrodu abduktor pollisis brevis (APB) kasının en şişkin olduğu yere, referans elektrodu ise distal tendon insersiyosuna yerleştirildi.

Ulnar motor sinir ileti çalışması da aynı şekilde abduktor digiti minimi (ADM) kasından kaydedildi. Median ve ulnar sinirler, bilekte aktif elektrodun 8 cm proksimalinden ve

dirsekten stimüle edilerek BKAP değerleri elde edildi. Her iki sinir için BKAP'ın elde edildiği aynı motor noktadan yüzeyel elektrod kaydı ile bilekten supramaksimal en az 10 uyarı ile F yanıtı alındı. Çalışmada en kısa F dalgası latansı kullanıldı. Median ve ulnar sinirlerin F latanslarının farkı hesaplandı [6, 8].

Duyu sinir ileti çalışmaları:

Median ve ulnar sinirler ortodromik, radial sinir antidromik olarak stimüle edilerek duyusal aksiyon potansiyeli (DAP) değerleri elde edildi. Median duyu sinir ileti çalışmasında başparmak (P1), işaret parmağı (P2), orta parmak (P3), yüzük parmağın (P4) lateral kısmı ve avuç içinden (Aİ) stimülasyonla ve el bileğinden kayıtla, ulnar duyu sinir ileti çalışmaları P4 medial kısmı ve 5. parmaktan (P5) stimülasyon ve el bileğinden kayıtla yapıldı. DAP'lar, P1 ve avuç içi-bilek (B) segmentleri arasında 8 cm mesafeden uygulanan stimülasyonla, diğer parmaklarda 13 cm mesafeden uygulanan stimülasyonla elde edildi. Radial duyu sinir ileti çalışması ise ön kol stimülasyonu ve başparmak kaydı ile antidromik olarak yapıldı. Stimülasyon süresi 0,1 msn, yoğunluğu 10-30 mA arasında tutuldu. Supramaksimal cevaplar alındı. Distal duyusal latans için, oluşan aksiyon potansiyelinin pik (tepe) noktası ve amplitüd için ise oluşan potansiyelin en alt ve tepe noktaları arası kullanıldı. Tüm duyusal cevaplar en az 10 kez averajlandı. Karşılaştırmalı testler, median-radial duyusal distal latans farkı (MRDDLF), P1'den elde edilen median sinir ve radial sinir DAP'larının distal latanslarının (DL) farkı alınarak ve median-ulnar distal latans farkları (MUDDLF) ise P2,P3,P4'ten alınan median DAP'ların DL'ları ile P5'ten alınan ulnar DAP'ların DL farkları hesaplanarak (MU2-5DDLF, MU3-5DDLF, MU4-5DDLF) ve P4'ten elde edilen median ve ulnar sinir DAP'larının DL'larının farkı alınarak hesaplandı. Median ve ulnar miks sinir iletim hızları, bilek-dirsek segmentleri arasında ortodromik yolla elde edildi. [6, 8]

İstatistiksel Analiz:

Çalışmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Science) 15 paket programına girilerek istatistiksel analizler yapıldı. Ortalama ve standart sapmayı(SS) içeren tanımlayıcı istatistikler uygulandı. Ortalama ± 2,5 SS hesaplanarak normal sinir ileti çalışmalarının değerlerinin üst veya alt limitleri kontrol grubundan elde edildi. Bu aralıkta olmayan değerler anormal kabul edildi. Duyarlılık; testin pozitif olduğu el sayısı/hafif KTS'li el sayısı x %100 formülü kullanılarak hesaplandı.

Bulgular

Elektrodiagnostik olarak 170'inde hafif düzeyde KTS tespit edilen hastalardan 15'inde diğer nöropatiler (polinöropati, ulnar nöropati vs.) tespit edildi. Bu hastalardan çalışma kriterlerine uygun olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 75 idiopatik hafif KTS (90 el) hastası ve 15 sağlıklı kontrol değerlendirildi[6, 8]. Hastaların yaş ortalamaları 46,7± 11,3 (23-74 yaş), kontrol grubunun yaş ortalaması 46,8±7,6yıl (31- 60 yaş) idi ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Hastaların 72'si (%96,0) kadın, 3'ü (%4,0) erkek idi. Hastaların meslekleri, 60 (%80) ev hanımı, 1 (%1,3) emekli, 1 (%1,3) hasta bakıcı, 1 (%1,3) aşçı, 2 (%2,7) bilgisayar teknisyeni, 1 (%1,3) doktor, 7 (% 9,3) çiftçi, 1 (%1,3) elektrik teknisyeni, 1 (%1,3) inşaat işçisi şeklinde dağılmaktaydı. İncelenen ellerden 80'inde (%88,9) el bileğinde tekrarlayan hareket öyküsü mevcuttu. Hastaların tamamında dominant olan el sağ idi. Bunların 32'sinde (%42,6) etkilenen el sağ, 28'inde (%37,3) etkilenen el sol iken, 15'inde (%20) bilateral etkilenim

mevcuttu. Hastaların KTS ön tanısı ile elektrodiagnostik çalışma yapıldığı andaki ortalama semptom süreleri 19,85±9,14 ay olarak saptandı. Semptom ve muayene bulgularının sonuçlarında, median sinir innervasyon alanında ağrı %84,4; parestezi %95,6; güçsüzlük %10; silkeleme hareketi %72,2; gece uyuşması %88,8; gece ağrısı %61,1 duyarlılığa sahip olduğu tespit edildi. Phalen testi %67,8 ve Tinel testi %56,7 duyarlılık gösterdi.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hafif KTS'li 90 elden 78'inde P1 DL'si normalden uzun bulunmuş olup duyarlılığı %86,7 olarak hesaplanmıştır. P2 DL'si 75 elde uzamıştır ve %83,3 oranında duyarlı olarak tespit edilmiştir. P3 DL'si ve P4 DL'si 85 elde normalden uzun bulunup duyarlılık oranı %94,4 olarak hesaplanmıştır. Duyu iletim hızları incelendiğinde P1-B segmentindeki iletim hızları 89 elde yavaşlamış ve duyarlılık oranı %98,9 olarak bulunmuştur. P2-B ve P3-B segmenti ileti hızında 87 elde yavaşlama bulunmuş olup ve duyarlılık oranı %96,7 olarak hesaplanmıştır. P4-bilek segmentinde ileti hızı 86 elde yavaşlamış olup, %95,6 oranında duyarlı bulunmuştur. Seksen sekiz elde avuç içi-bilek segmentinde duyu DL'si uzamış, 89 elde ileti hızı yavaşlamış olarak bulundu ve testlerin duyarlılığı sırasıyla %97,8 ve %98,9 olarak hesaplandı. Karşılaştırmalı testlerin duyarlılıkları hesaplandı ve şu şekilde bulundu; P1 MRDDLF %84,4; P4 MUDDLF %63,3; MU2-5DDLF %88,9; MU3-5DDLF %92,2; MU4-5DDLF %93,3 ve MUFLF %38,9.

Tartışma

KTS'de semptomlar hastalığın şiddetine bağlı olarak değişir. Erken dönemde semptomlar duyusal liflerin tutulumuna bağlı iken, geç dönemde motor liflerin tutulumuna bağlı olarak ortaya çıkar. En sık görülen semptomlar, el bileğinin distalinde median sinir dağılım bölgesinde uyuşma, karıncalanma ve ağrıdır. Nora ve ark. 1039 hastada yaptıkları bir çalışmada, en sık görülen semptomun ağrı (%82,9) ve parestezi (%82,4) olduğunu bildirmiştir [9]. Bizim çalışmamızda da parestezi % 95,6 oranında ve en sık rastlanan semptom iken ağrı üçüncü sıklıkta %84,4 oranında tespit edildi. 327 hasta içeren başka bir çalışmada parestezi %95,7 oranında ve en sık semptom olarak bildirilmiş olup, hastaların %38'inde sadece gece, %58'inde gece daha şiddetli olmak üzere hem gece hem gündüz, %5'inde sadece gündüz olduğu bildirilmiştir [2]. Çeşitli araştırmalarda gece uyuşması %51-96 oranında bildirilmiştir [4, 10-12]. Hastalarımızda gece uyuşmasını ikinci en sık semptom olarak %88,8, gece ağrısını %61,1 ve şikayetleri azaltmak için elleri silkeleme hareketini %72,2 oranlarında saptadık.

Provokatif testlerden Phalen ve Tinel testleri en çok kullanılan ve araştırılan testlerdir. Çeşitli çalışmalarda Phalen testinin sensitivitesinin %10-91 arasında olduğu [4, 13-18] ve Tinel testinin sensitivitesinin ise %23-67 arası oranlarda olduğu bildirilmiştir [4, 13-15, 19-21]. Bu farklı oranların sebebi testlerin birçok faktörden etkilenmesi olabilir. KTS'de el bileği distal kıvrımı altında median sinirin sürekli rejenerasyon göstermesi, uygulayıcı kişinin test tekniği ve Tinel testi sırasında uygulanan kuvvetin farklılığı sonuçları etkileyebilmektedir [21]. Çalışmamızda Phalen testi %67,8, Tinel testi %56,7 oranında duyarlı tespit edilmiştir. KTS tanısında kullanılan bu provokatif testlerin kombine edilerek kullanılmasıyla tanısal değerlerinin arttığı bildirilmiştir [4].

Karpal tünel içindeki duyusal liflerin anatomik yerleşimleri farklı olduğundan, KTS'de dijital dallarda ileti hızındaki yavaşlama oranları da değişken olabilmektedir. Hafif KTS vakalarında iletim anormallikleri genellikle karpal tünel altındaki proksimal segmentte sınırlıdır. Bu yavaşlama distal segmentteki hızlı iletim ile maskelenebilir. Bu yüzden,

Aİ-B segmentindeki median duyu iletim çalışmaları ve aynı eldeki diğer sinirlerle yapılan karşılaştırmalarla tanısal sensitivite arttırılmaya çalışılır [22, 23]. Bu çalışmada da tanısal duyarlılığı arttırmak amacıyla uygulanan bir seri test arasında Aİ-B ve P1-B segmenti duyusal ileti hızı yavaşlamasını %98,9 ile en duyarlı testler olarak tespit edildi. Aydın ve ark. KTS'li 506 elde en yaygın elektrodiagnostik bulguyu %98,5 ile Aİ-B segmentinde duyu ileti hızının yavaşlaması olarak tespit etmişlerdir. Parmak-bilek segmentlerinden ise, P1-B %95,4 oranı ile en fazla etkilenen segment olarak bildirilmiştir [24].

Literatürde median sinirin hangi duyu dalının ve segmentinin daha önce etkilendiği konusunda da farklı görüşler vardır. MacDonell ve ark. 55 KTS'li elde ileti hızı yavaşlamasının en sık P1'de, en az P2'de olduğunu bildirmiştir [25]. Kothari ve arkadaşları hafif KTS'li olgularda P1 ileti hızındaki yavaşlamayı en duyarlı test olarak kabul etmişler ancak DML'si uzamış vakalarda parmaklar arasında önemli farklılık olmadığını savunmuşlardır [26]. Demirci ve ark.'nın hafif KTS'li 127 olguda yaptıkları çalışmada Aİ-B segmentinde iletim hızı yavaşlaması %98,8 oranında saptanmıştır. Parmak iletim hızları sırasıyla P1'de %76, P2'de %72, P3'de %68 ve P4'de %68 oranlarında yavaşlamış olarak tespit edilmiştir [3]. Terzis ve ark., hafif KTS'li 72 hastada 1-2-3 ve 4. parmaklarda duyusal sinir iletim duyarlılığını sırasıyla %61, %22, %50 ve %88 olarak bildirmiştir [27]. Lauritzen ve ark., ise erken KTS'de P1-B ve P3-B segmentlerinde median duyusal sinir iletiminde anlamlı farklılık gösterilemediğini bildirmişlerdir [28]. Bu çalışmada P2-B ve P3-B segmentlerinde 87 elde (%96,7) ileti hızında yavaşlama saptandı. Stevens'ın derlemesinde , KTS tanısında en sık 2. parmağın kullanıldığı bildirilmiş olsa da Kothari, Macdonell, Demirci, Aydın ve bu çalışmada P1- B iletim hızının daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir[3, 24-26, 29].

Dördüncü parmağın duyu innervasyonunun lateral yarısının median sinir, medial yarısının ulnar sinir tarafından innerve edilmesinden dolayı 4. parmaktan median ulnar duyu latanslarının karşılaştırılmasının, avantajları vardır. Bu nedenle aynı mesafelerden stimüle edildiğinde latanslar direkt olarak karşılaştırılabilir. Benzer olarak birinci parmak median ve radial sinirle innerve olduğu için duyusal distal latanslarının karşılaştırılmasının faydalı olduğu düşünülmektedir. KTS'nin elektrodiagnostik değerlendirmesi, iletim hızı, uyarılan cevapların amplitüd ve sürelerindeki normal değişkenliklerden ve el sıcaklığından etkilenebilir. Aynı eldeki diğer sinirlerin karşılaştırmalı olarak test edilmesiyle bu değişkenlerin kontrol edilebileceği bildirilmiştir. Böylece aynı zamanda hafif fokal tuzaklanmanın tespitinde sensitivite arttırılabilir [46]. Chang ve ark.'nın çalışmasında MRDDLF %86,7 oranında duyarlı olarak bulunmuş ve parmak duyusal DL'lerinden ve avuç içi-bilek ileti hızından daha duyarlı olduğu bildirilmiştir [23]. Demirci ve ark. MRDDLF'nin %94,1, MU2-5DDLF'nin %89,4 ve P4 MUDDLF'nin %84,7 duyarlı bulunduğunu bildirmiştir [3]. Pease ve ark. hafif KTS'li 86 hastadaki çalışmada MRDDLF'nin duyarlılığını %87, MUDDLF'nin duyarlılığı ise %88 olarak ve rutin median motor DL ve P3 DL'sinin duyarlılığı sırasıyla %29 ve %52 olarak bulunmuştur. Araştırmacılar bu sonuçlardan yola çıkarak P1'den bakılan MRDDLF'nin ve MU3-5DDLF'nin oldukça duyarlı göstergeler olduklarını bildirmişlerdir [30]. Bu çalışmada bakılan karşılaştırmalı testler arasında MU4-5DDLF %93,3 oranı ile en duyarlı test olarak saptandı. MRDDL farkı çalışmamızda %84,4 olarak bulundu. P4 MUDDLF en az duyarlı test %63,3 olarak bulundu ve literatürdeki diğer çalışmalara oranla daha az duyarlı olarak izlendi. Diğer çalışmalarda sıklıkla antidromik yöntem kullanılmıştır. Bu çalışmada ortodromik yöntemin tercih edilmesinin nedeni antidromik yöntemin motor lifleri de uyarabilmesidir [24, 31]. İleride P4'ten yüzük elektrodla ortodromik ve antidromik

yöntemlerin karşılaştırılması ile ilgili çalışmalar yapılabilir. Sonuçların farklılığının bir diğer nedeni de median sinirin bilekte tuzaklanırken anatomik tutulumunun farklılığı olabilir. KT'de anteromedial ve anterolateral yerleşimli liflerin, santral yerleşimli liflerden daha sık tuzaklandığı bildirilmiştir [32, 33]. Demirci ve ark. da bu çalışmaya benzer şekilde MUDDLF'nin, MRDDLF ve MU2-5DDLF'den daha az duyarlı olduğunu tespit etmişler ve bu farklılığın funiküler topografi ile ilişkili olabileceğini savunmuşlardır [3].

Median ulnar F dalgası latanslarının karşılaştırılması da KTS tanısında kullanılan testlerden biridir. Ancak bilindiği gibi bu test nonspesifiktir ve lezyonu lokalize edemez. Bu nedenle KTS tanısında sadece doğrulayıcı bir kanıt olarak kullanılabilir [34]. Sander ve ark. MUFLF'yi inceledikleri çalışmalarında bu testin duyarlılığı %78 olarak bildirmişlerdir [35]. Bu çalışmada ise MUFLF'nin duyarlılığı %38,9 olarak bulunmuştur. Bu farklılığın nedeni bu çalışmadaki hafif KTS'li hastalardan oluşan çalışma grubuna karşın Sander'ın çalışmasında KTS sınıflandırmasına gidilmemesi olabilir. Sander'ın da belirttiği gibi, tek başına F latansları arasındaki farklılık KTS tanısında yeterli değildir. Bunun yanında mutlaka başka bir testin bozukluğu da gösterilmelidir.

KTS yüksek oranda (%20-60) bilateral bir hastalıktır [22, 23, 36-38]. ANOVA, t-test, Wilcoxon nonparametrik testleri genellikle örneklemin bağımsızlığını kabul ettiği için bir hastada iki elin sonuçlarının istatistiksel anlamlılığının analizi aşırı tahmine neden olabilmektedir. KTS ile ilgili çalışmalarda özel istatistik yöntemleri kullanılmadığı sürece veriler hasta olarak (el olarak değil) değerlendirilmelidir. Bu problemle ilgili olarak çeşitli çözümler önerilmiştir. Bunlar; sağ ve sol elin ayrı ayrı değerlendirilmesi, bilateral çalışılan bir hastada randomize olarak bir elin alınması, daha semptomatik olan elin seçilmesi, dominant olan ve dominant olmayan ellerin ayrılmasıdır. Ancak bu yöntemler istatistiksel doğruluk taşısa da klinik olarak yeterli sonuç vermemektedir. Her iki elin de analizi için genel istatistiksel yöntemler uygun ve yeterli değildir. Ancak özel tasarlanmış yazılımlar kullanılabilir. Bu teknikler günümüzde klinik araştırmacılar için henüz yabancıdır ve kullanılmamaktadır. Sonuç olarak çalışmalarda amaç ve yönteme göre bir yaklaşım seçilmelidir [39]. Bu çalışmadaki amaç hafif KTS tanısında hangi testin daha duyarlı olduğunu tespit etmek ve hangi tekniklerin tanıda kullanılabileceğini tartışmak olduğundan, bu istatistiksel testler kullanılmamıştır.

Sonuç

KTS'de median sinirin KT'de anatomik yerleşimine bağlı olarak farklı elektrodiagnostik sonuçlar elde edilebilir. Çalışmamızda, KTS elektrodiagnostik tanısında P1-B ve Aİ-B segmentlerinde duyusal iletim hızının duyarlılığının en yüksek olduğu bulundu. MU4-5DDLF %93.3 oranıyla en duyarlı karşılaştırmalı test olarak tespit edildi. MUFLF'nin duyarlılığının ise %38.9 gibi düşük bir oranda bulunmakla tek başına yeterli bir test olmadığı ve diğer testlerle desteklenmesi gerektiği sonucuna varıldı.

Kaynaklar

1) Jordan, R., T. Carter, and C. Cummins, A systematic review of the utility of electrodiagnostic testing in carpal tunnel syndrome. Br J Gen Pract, 2002. 52(481): p. 670-3.

2) Aroori, S. and R.A. Spence, Carpal tunnel syndrome. Ulster Med J, 2008. 77(1): p. 6-17.

3) Demirci, S. and B. Sonel, Comparison of sensory conduction techniques in the

diagnosis of mild idiopathic carpal tunnel syndrome: which finger, which test? Rheumatol Int, 2004. 24(4): p. 217-20.

4) Katz, J.N., et al., The carpal tunnel syndrome: diagnostic utility of the history and physical examination findings. Ann Intern Med, 1990. 112(5): p. 321-7.

5) Bland, J.D., Carpal tunnel syndrome. Curr Opin Neurol, 2005. 18(5): p. 581-5.

6) Ertekin, C., Pleksus brakiyalisten çıkan sinirler, in Sentral ve periferik EMG. 2006. p. 403-427.

7) MacDermid, J.C. and J. Wessel, Clinical diagnosis of carpal tunnel syndrome: a systematic review. J Hand Ther, 2004. 17(2): p. 309-19.

8) Oh, S.J., Normal values for common nerve conduction tests, in Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies, S.J. Oh, Editor. 2003, Lippincott Williams&Wilkins: Philedelphia. p. 86-106.

9) Nora, D.B., et al., Clinical features of 1039 patients with neurophysiological diagnosis of carpal tunnel syndrome. Clin Neurol Neurosurg, 2004. 107(1): p. 64-9.

10) Szabo, R.M., et al., The value of diagnostic testing in carpal tunnel syndrome. J Hand Surg Am, 1999. 24(4): p. 704-14.

11) Gupta, S.K. and T.J. Benstead, Symptoms experienced by patients with carpal tunnel syndrome. Can J Neurol Sci, 1997. 24(4): p. 338-42.

12) Kendall, W.W., Results of treatment of severe carpal tunnel syndrome without internal neurolysis of the median nerve. J Bone Joint Surg Am, 1988. 70(1): p. 151.

13) Buch-Jaeger, N. and G. Foucher, Correlation of clinical signs with nerve conduction tests in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. J Hand Surg Br, 1994. 19(6): p. 720-4.

14) Gerr, F., et al., Sensitivity and specificity of vibrometry for detection of carpal tunnel syndrome. J Occup Environ Med, 1995. 37(9): p. 1108-15.

15) Golding, D.N., D.M. Rose, and K. Selvarajah, Clinical tests for carpal tunnel syndrome: an evaluation. Br J Rheumatol, 1986. 25(4): p. 388-90.

16) De Smet, L., et al., Value of clinical provocative tests in carpal tunnel syndrome. Acta Orthop Belg, 1995. 61(3): p. 177-82.

17) Kaufman, M.A., Differential diagnosis and pitfalls in electrodiagnostic studies and special tests for diagnosing compressive neuropathies. Orthop Clin North Am, 1996. 27(2): p. 245-52.

18) Bruske, J., et al., The usefulness of the Phalen test and the Hoffmann-Tinel sign in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. Acta Orthop Belg, 2002. 68(2): p. 141-5.

19) Kuhlman, K.A. and W.J. Hennessey, Sensitivity and specificity of carpal tunnel syndrome signs. Am J Phys Med Rehabil, 1997. 76(6): p. 451-7.

20) Mondelli, M., S. Passero, and F. Giannini, Provocative tests in different stages of carpal tunnel syndrome. Clin Neurol Neurosurg, 2001. 103(3): p. 178-83.

21) Kuschner, S.H., et al., Tinel's sign and Phalen's test in carpal tunnel syndrome. Orthopedics, 1992. 15(11): p. 1297-302.

22) Padua, L., et al., A useful electrophysiologic parameter for diagnosis of carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve, 1996. 19(1): p. 48-53.

23) Chang, M.H., et al., Comparison of sensitivity of transcarpal median motor conduction velocity and conventional conduction techniques in electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome. Clin Neurophysiol, 2006. 117(5): p. 984-91.

24) Aydin, G., et al., Sensitivity of median sensory nerve conduction tests in digital branches for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. Am J Phys Med Rehabil, 2004. 83(1): p. 17-21.

25) Macdonell, R.A., M.S. Schwartz, and M. Swash, Carpal tunnel syndrome: which finger should be tested? An analysis of sensory conduction in digital branches of the median nerve. Muscle Nerve, 1990. 13(7): p. 601-6.

26) Kothari, M.J., et al., Comparison of digital sensory studies in patients with carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve, 1995. 18(11): p. 1272-6.

27) Terzis, S., et al., Early diagnosis of carpal tunnel syndrome: comparison of sensory conduction studies of four fingers. Muscle Nerve, 1998. 21(11): p. 1543-5.

28) Lauritzen, M., R. Liguori, and W. Trojaborg, Orthodromic sensory conduction along the ring finger in normal subjects and in patients with a carpal tunnel syndrome. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1991. 81(1): p. 18-23.

29) Stevens, J.C., AAEM minimonograph #26: the electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Muscle Nerve, 1997. 20(12): p. 1477-86.

30) Pease, W.S., C.D. Cannell, and E.W. Johnson, Median to radial latency difference test in mild carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve, 1989. 12(11): p. 905-9.

31) Oh, S.J., Nerve conduction techniques, in Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies, S.J. Oh, Editor. 2003, Lippincott Williams&Wilkins: Philedelphia. p. 37-53.

32) Uncini, A., et al., Ring finger testing in carpal tunnel syndrome: a comparative study of diagnostic utility. Muscle Nerve, 1989. 12(9): p. 735-41.

33) Uncini, A., et al., Sensitivity of three median-to-ulnar comparative tests in diagnosis of mild carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve, 1993. 16(12): p. 1366-73.

34) Preston D. C., S.B.E., Median neuropathy at the wrist, in Electromyography and neuromuscular disorders. 2005, Elsevier. p. 255-279.

35) Sander, H.W., et al., Sensitive median-ulnar motor comparative techniques in carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve, 1999. 22(1): p. 88-98.

36) Bland, J.D., Carpal tunnel syndrome. Bmj, 2007. 335(7615): p. 343-6.

37) Padua, L., et al., Neurophysiological classification and sensitivity in 500 carpal tunnel syndrome hands. Acta Neurol Scand, 1997. 96(4): p. 211-7.

38) Carroll, G.J., Comparison of median and radial nerve sensory latencies in the electrophysiological diagnosis of carpal tunnel syndrome. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1987. 68(2): p. 101-6.

39) Padua, L., P. Pasqualetti, and R. Rosenbaum, One patient, two carpal tunnels: statistical and clinical analysis--by hand or by patient? Clin Neurophysiol, 2005. 116(2): p. 241-3.

Auralı-Aurasız Migren Hastalarında Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) Düzeyinin Yeri

Gülgün UNCU[1], Zeynep ÖZÖZEN AYAS[1]

1 Eskişehir Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Eskişehir-Türkiye

Özet:

Giriş ve Amaç:

Migren, primer baş ağrılarında ikinci sıklıkta görülen genel popülasyonun yaklaşık %10'undan fazlasını etkileyen yaşam kalitesini bozan ciddi bir sağlık problemidir. Aura, migrenlerinin %20'sinde gözlenen, baş ağrısı öncesinde görülen geçici bir nörolojik defisittir. Eritrosit büyüklüğünü belirten eritrosit dağılım genişliğinin (RDW) inflamasyonda ve nörohumoral aktivasyona bağlı inefektif eritropoeze bağlı arttığı bildirilmiştir. Akut koroner sendrom, pulmoner tromboemboli, sinüs ven trombozu, akut pankreatit gibi birçok hastalıkta RDW yüksekliği saptanmıştır. Bu çalışmada auralı ve aurasız migrenli hastalar, inflamasyon ile ilişkisi bilinen RDW düzeyleri açısından karşılaştırılmış, bu hematolojik parametre düzey değişikliğinin iki grup arasındaki ilişkisi araştırılarak literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır. Materyal ve Yöntem: Bu çalışmada migren tanılı 94 hastadan oluşan örneklem retrospektif olarak incelenmiştir. İki grubun benzer demografik özellikleri mevcuttu. Yaş, cinsiyet, migren süresi, migrenin sıklığı, aura, sigara içimi, aile hikayesi hemoglobin (Hb), RDW değerleri kaydedildi. Bulgular: Aura tarifleyen 40 hasta (34K, 6E), aurası olmayan 54 hasta (44K, 10E) mevcuttu. Hb değerleri erkeklerde daha yüksek, RDW değerleri ise kadın hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Hb ve RDW açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sonuç: Çalışmamızda RDW inflamasyonla ilişkili bir marker olarak, auralı migrenlilerde ve aurasız migrenlilerdekine kıyasla pozitif yönlü zayıf bir ilşikinin bulunduğu saptanmıştır. Bu çalışma auralı ve aurasız migrenlerin hematolojik biyobelirteçler düzeyinde farklılığını araştırmasından dolayı önemli bir çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Eritrosit Dağılım Genişliği, Auralı Migren, Belirteç

GİRİŞ

Migren toplumda oldukça sık görülen ve hayat kalitesini etkileyen önemli bir primer başağrısı nedenidir (Öge, 2004). Hastalığın neden olduğu disabilitenin geniş etkileri ve sosyoekonomik yükü bulunmaktadır. Migren prevalansı yaş ve cinsiyete göre değişmektedir. Beyaz ırktaki prevalansı; erkeklerde %4-8, kadınlarda %13-18 olarak bildirilmiştir. Hastaların %80'inden fazlasında başlangıç yaşı 30'un altındadır (Adams, 1997). Ülkemizde yapılan epidemiyolojisi çalışmasında, 15-55 yaş grubunda migren prevalansı %16.4 olarak bulunmuş olup, bu oran kadınlar için % 21.8, erkekler için % 10.9 olarak belirlenmiştir (Siva et al., 2003). Migren prevalansı yaş, cinsiyet, ırk, genetik ve çevresel faktörler gibi çoklu nedenler etkilemektedir (Siva, et al. 2003). Aile fertlerinde migren varlığı diğer bireylerde aile hikayesi olmayanlara göre karşılaşma olasılığını 2-4 kat artırmaktadır.

Aura, migrenlerinin %20'sinde gözlenen, baş ağrısı öncesinde görülen geçici bir nörolojik defisittir. Aura evresi 4 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer ve aura evresini takiben

en çok 1 saat içinde ağrı başlar. (Cephalalgia 2004) En sık olarak, görsel halüsinasyon gibi, görsel aura görülmekle birlikte, duyusal veya motor auralar da görülebilir (Curter et al., 2007). Görsel aura semptomları serebral korteks boyunca yayılır ve tipik olarak negatif semptomları (skotom) takiben pozitif fenomen ile (sintilasyonlar) ortaya çıkar. Seyrek olarak aura bulguları duysal (hemihipoestezi veya parestezi), motor (hemiparezi veya pleji), afazi, oftalmopleji, beyinsapı işlev bozukluğu (baziler belirtiler; çift görme, bulantı kusma, baş dönmesi, motor veya duysal kusurlar, dizartri gibi bulguların biri, birkaçı ya da tümü) şeklinde olabilir ve bunlara görsel bulgular eşlik edebilir veya etmeyebilir. Eritrosit dağılım genişliği (RDW), eritrosit boyutunu gösteren bir parametredir. Rutin tam kan sayımı testinde çalışılmaktadır. RDW'nin inflamasyonda ve nörohumoral aktivasyona bağlı inefektif eritropoeze bağlı arttığı bildirilmiştir. İnflamasyona bağlı ortaya çıkan sitokinler eritrosit maturasyonunu baskılayarak heterojenitenin artmasına neden olur. Akut koroner sendrom, pulmoner tromboemboli, akut pankreatit gibi birçok hastalıkta RDW yüksekliği saptanmıştır (Danese et al., 2015; Zorlu et al., 2012; Oh et al. 2010).

Yüksek RDW düzeylerinin inflamasyon ve zayıf beslenme düzeyi ile ilişkili olabildiği düşünülmektedir (Forhecz et al., 2009). Migrende de inflamatuar mekanizmalar önemli rol oynamaktadır. Aura patofizyolojisinde vasküler teoriler yanında erken ortaya çıkan enflamatuar mekanizmaların da rolü olduğu kabul görmektedir. Bu çalışma auralı ve aurasız migrenlerin hematolojik biyobelirteçler düzeyinde farklılığını araştırmasından dolayı önemli bir çalışmadır.

MATERYAL & YÖNTEM

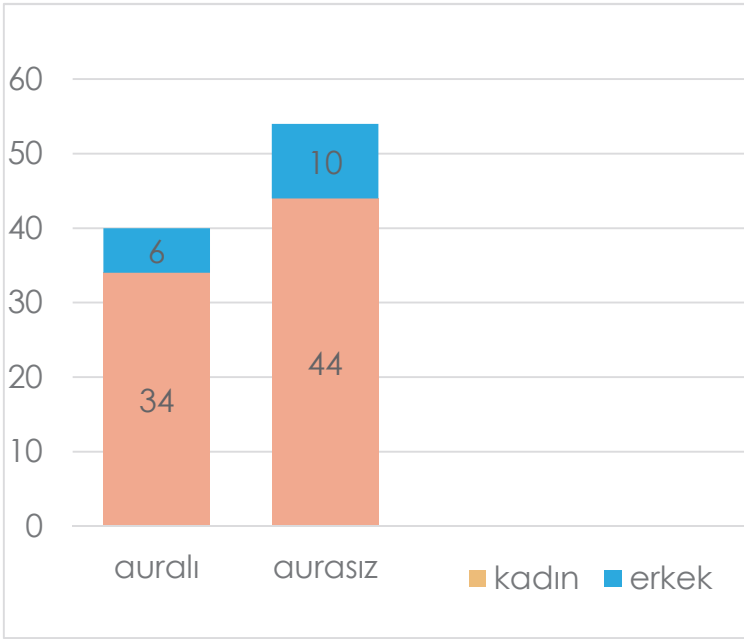
Bu çalışmada 'Uluslararası Başağrısı Bozuklukları Sınıflandırmasına' göre migren tanılı hastalar retrospektif olarak incelenmiştir (ICHD, 2004). Hastaların; yaş, cinsiyet, migren süresi, migrenin sıklığı, aura, aile hikayesi, sigara içiciliği, hemoglobin (Hb) ve RDW değerleri retrospektif olarak kaydedildi. Aurası olan ve olmayanlar olarak 2 grupta incelendi.

İstatistik:

Çalışmanın verileri bilgisayar ortamında SPSS 22.0 paket programına aktarılmış olup very kontrolü ve analizler bu programda yapılmıştır İlişki ölçümünde SPSS programındaki korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede Ki-kare testi, Fisher'in kesin testi ve iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanılmıştır. $p<0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı değer olarak kaydedilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada migren tanılı 94 hastadan oluşan örneklem retrospektif olarak incelendi. İki grubun benzer demografik özellikleri mevcuttu. Yaş, cinsiyet, migren süresi, migrenin sıklığı, aura, sigara içimi, aile hikayesi hemoglobin (Hb), RDW değerleri kaydedildi. Aura tarifleyen 34'ü kadın, 6'sı erkek olmak üzere 40, aura tariflemeyen 44'ü kadın 10'u erkek olmak üzere 54 hasta çalışmaya alındı. (Şekil 1) Hastaların yaş ortalaması kadınlarda 33.597, erkeklerde 35,33 olarak saptandı. (Tablo 1) Erkek hastalarda ortalama Hb değeri kadınlardan daha yüksek olarak saptanmıştır. ($p=0.001$) RDW değerleri kadın hastalarda erkeklerden daha yüksek olarak saptanmıştır. ($p=0.003$) (Tablo 2) İki grup karşılaştırıldığında Hb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p=0.155$) Auralı ve Aurasız iki grup karşılaştırıldığında RDW değerleri açısından pozitif yönlü zayıf bir ilişkinin varlığı tespit edildi.(sig değeri 0,025 pearson korelasyon katsayısı 0,250) (Tablo 3)



	Kadın (78)	Erkek (16)	Toplam (94)
Ort. Yaş ± SS	33.59± 3.11	35.33±2.78	33.45±3.18
Min-Max	20-55	20-44	20-55
Median	34	27	34

Şekil 1. Hastaların cinsiyet dağılımı.

Tablo 1.Hastaların cinsiyeti ve yaş dağılımları

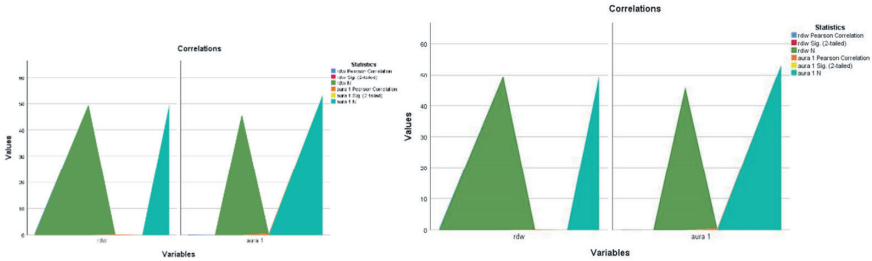
	Kadın	Erkek	p
Ort Hb (mg/dL) ± SS	12.67±1.55	15.45±1.0	0.001
Ort RDW (%) ± SS	19.22±1.55	15.25±1.46	0.003

Tablo 2. Cinsiyete göre Hb ve RDW değerleri

Correlations

		rdw	aura
rdw	Pearson Correlation	1	,250*
	Sig. (2-tailed)		,025
	N	81	81
aura	Pearson Correlation	,250*	1
	Sig. (2-tailed)	,025	
	N	81	81

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).



Tablo 3. Auralı migrenlerde RDW korelasyonu

TARTIŞMA VE SONUÇ

Migren patofizyolojisi net olmayan genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu primer bir başağrısıdır. Son yıllarda vasküler teoriden çok entegre neovasküler teoriler önemsenmektedir. Vasküler teori kranial damarlardaki vazospazm ve vazodilatasyon ile migren semptomlarının ortaya ile semptomların ortaya çıktığı düşünülmektedir. Nörovasküler teoride ise trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu sonrası vazoaktif peptidlerin salınmasına sekonder olarak vasküler değişiklikler görüldüğünü savunmaktadır. Bu olaylar sonrasında ağrılı duyarlı damarların dilatasyonu nörojenik inflamasyonu arttırmakta ve sinir aktivasyonu ile ağrıya yol açmaktadır. (Goadsby et al, 2002, Iadecola, 2002, Silberstein et al. 1998)

İnme, koroner arter hastalığı gibi birçok hastalıkta RDW artışı tanımlanmıştır (Feng et al, 2017, Lee et al, 2018). Ayrıca RDW'nin multipl kardiovasküler hastalıkların mortalitesinde önemli bir biyomarker olduğu bildirilmiştir (Warwick, 2013). Öte yandan geniş çaplı bir çalışmasında venöz tromboembolizmli hastalarda ise RDW ile bir ilişki saptanmamıştır (Ellingsen et al, 2017). 25992 kişinin dahil edildiği çalışmada ise klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak inme için RDW'nin bir parametre olduğu bildirilmiştir (Lappegard et al, 2016). Bizim çalışmamızda auralı ve aurasız iki grup karşılaştırıldığında RDW değerleri açısından pozitif yönlü zayıf bir ilşikinin varlığı tespit edildi.

RDW; rutin kan sayımı analizinin bir parçası olarak değerlendirilebilen, dolaşımdaki eritrosit boyutlarının değişimini gösteren, kolay ulaşılabilir, pahalı olmayan bir parametre olması açısından önemlidir. RDW ve migren arasındaki kesin biyolojik mekanizmalar net değildir. İnflamasyon ve oksidatif stresin migren ve RDW ilişkisi arasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

İnflamasyon ve oksidatif stres demir metabolizmasını değiştirip, eritrosit yarı ömrünü kısaltmaktadır ve kemik iliğinin eritropoetine cevabını değiştirmektedir. Yapılan çalışmalarda RDW inflamasyonu ile sitokinlerin (C-reaktif protein, interlökin-6, TNF reseptör) pozitif korelasyonu olduğu bildirilmiştir (Semba et al, 2010, Patel et al, 2010.)

Çalışmamızda ortalama Hb değeri erkeklerde yüksek, ortalama RDW değeri ise kadınlarda daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar beklenildiği üzere sağlıklı popülasyon sonuçları ile uyumlu olarak Hb değerlerinin kadınlarda erkeklerden daha düşük ve buna bağlı olarak RDW yüksekliği olarak saptanmıştır.

Yapılan 100 migrenli hasta ve 100 kontrolün değerlendirildiği bir çalışmada RDW, migren hastalarında kontrollerden anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. (Celikbilek et al, 2013). Bizim çalışmamızda da aura varlığı ile RDW arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişkinin varlığı tespit edilmiştir

Çalışmamızda RDW inflamasyonla ilişkili önemli bir marker olarak, auralı migren hastalarında zayıf bir korelasyon ile daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışma auralı ve aurasız migrenlerin hematolojik biyobelirteçler düzeyinde farklılığını araştırmasından dolayı önemli bir çalışmadır.

KAYNAKLAR

1. Öge, AE. (2004) Nöroloji Nobel Tıp Kitabevi 309-321.

2.Adams, RD., Victor, M., Ropper AH. (1997) Principle of Neurology 7th edition, New York Mc Graw Hill 175-189.

3.Siva, A. (2003) Başağrısı epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri 2:94-97.

4. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24 (Suppl 1) : 16-151.

5. Cutrer FM, Huerter K. Migraine aura. Neurologist 2007; 13:118-125

6.Danese, E., Lippe, G., Montagnana, M. (2015) Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases J Thorac Dis, 7:E402-11.

7.Zorlu, A., Bektasoglu, G., Guven, F.M., Dogan, O.T., Gucuk, E., Ege, M.R., et al. (2012) Usefulness of admission red cell distribution width as a predictor of early mortality in patients with acute pulmonary embolism. Am J Cardiol, 109: 128-134.

8.Oh, H.J., Park, J.T., Kim, J.K., Yoo, D.E., Kim, S.J., Han, S.H., et al. (2010) Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in acute kidney injury patients treated with continuous renal replacement therapy. Nephrol Dial Transplant, 27: 589-594.

9.Forhecz, Z., Gombos, T., Borgulya, G., Pozsonyi, Z., Prohaszka, Z., Janoskuti, L. (2009) Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. Am Heart J, 158(4):659-666.

10.Goadsby, PJ., Lipton, R., Ferrari, M. (2002) Migraine: Current understanding and management. N Engl J Med 346(4): 257-270.

11.Iadecola, C. (2002) From CSD to headche: A long and winding road. Nature Med 8(2): 100-112.

12.Silberteins SD., Lipton, RB., Goadsby, PJ. (1998) Headache in clinical practice. 2 nd edition. ISIS Medical Media. Oxford: 11-91.

13.Feng, GH., Li, HP., Li QL., Fu, Y., Huang, RB. (2017) Red blood cell distribution width and ischaemic stroke. Stroke Vasc Neurol 23;2(3):172-175.

14. Lee, SI., Lee, SY., Choi, CH, Park, CH., Park, KY., Son, KH. (2018) Relation between changes in red blood cell distribution widht after coronary artery bypass grafting and early postoperative morbidity. J Thorac Dis. 10(7):4244-4254.

15.Warwick, R., Mediratta, N., Shaw, M., McShane, J., Pullan, M., Chalmers, J., Poullis, M. (2013) Red cell distribution widht and coronary artery bypass surgery. Eur J Cardiothrac Surg 43(6):1165-1169.

16.Ellingsen, TS., Lappegard, J., Skjelbakken, T., Mathiesen, EB., Njolstad, I., Braekekan, SK., Hansen, JB. (2018) Res Pract Thromb Haemost 19;2(2):327-333.

17.Lappegard, J., Ellingsen, TS., Skjelbakken, T., Mathiesen, EB., Njolstad, I., Wilsgaard, T., et al. (2016) Red cell distribution width is associated with future risk of incident stroke. The Tromso Study. Thromb Haemost 115;(1):126-134.

18.Semba, RD., Patel, KV., Ferrucci, L. (2010) Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: the Women's Health and Aging Study I. Clin Nutr. 29:600-604.

19.Patel, KV., Semba, RD., Ferrucci, L. (2010) Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 65:258-265.

21.Celikbilek, A., Zararsiz, G., Atalay, T., Tanik, N. (2013) Red cell distribution width in migraine. Int J Lab Hematol, 35(6):620-628.

İntroital Sonografi İle Stres İnkontinansda Posterior Vezikouretral Açı Değerlendirilmesi

Işıl Yurdaışık*, M.Yılmaz Salman**

*Dr Öğretim Üyesi İstinye Üniversitesi Medicalpark GOP Eğitim Araştırma Hastanesi Radyoloji ABD

**Şehit Prof.Dr İlhan Varank Sancaktepe Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

GİRİŞ

Üriner inkontinans (UI), Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından " Sosyal ya da hijyenik durum oluşturan objektif olarak gösterilebilen her türlü idrar kaçırma olarak tanımlanmıştır. UI özellikle kadınlarda daha çok görülmekle birlikte, prevalansı %20-50 arasında değişmektedir (1-2).

Stres Üriner İnkontinans (SUİ) ise UI'in kadınlarda en sık görülen şeklidir (3) ve kişinin bir güç sarfetmesi (egzersiz, hapşırma, öksürmekle v.b) ile idrar kaçması şeklinde tanımlanabilir. Temel patoloji intraabdominal basıncın arttığı durumlarda üretral basıncın, mesane içindeki basınca karşı koyamamasıdır. Birçok üretral patoloji buna sebep olabilse de, özellikle üretranın hipermobil olması ya da retropubik yerleşimdeki açının değişmesi nedeniyle üretraya basınç aktarımın azalmasının etyopatogenezde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (4)

Biz bu çalışmamızda klinik olarak SUİ tanısı almış hastalarda introital ultrasonografi ile posterior vezikoüreteral açı (beta açısı) değişiminin değerlendirilmesini amaçladık.

MATERYAL METOD

Çalışmada klinik olarak SUI tanısı yapılmış olan 62, başka nedenlerle ultrasonografik incelemeye gelen ve inkontinans şikâyeti olmayan 13, yanı sıra başka nedenlerle incelemeye gelen fakat inkontinans şikâyeti olan 17 ve 30 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 122 kadın hasta introital ultrasonografi ile değerlendirildi. SUI tanısı alan hastalar grup-1, şikâyeti olmayan hastalar grup-2, şikâyeti olan hastalar grup-3 ve sağlıklı gönüllüler ise grup-4 olarak isimlendirildi. Çalışma, hastaların mesane hacmi yaklaşık 300 cc olarak yapıldı. İncelemeler hasta supin pozisyonda yatarken, dinlenme ve stres esnasında Toshiba SAL 38 real time ultrasonografi cihazı ile 5 mHz'lik vajinal sektör prob kullanılarak gerçekleştirildi. Vajinal sektör prob, mesaneyi, üretrayı ve vezikoüretral bileşkeyi etkilemeden görüntülemek için introitus yakınına, eksternal üretral orifisin hemen altına yerleştirildi. Hastalar önce dinlenme esnasında, hemen ardından Valsalva manevrası esnasında incelendi. Elde edilen görüntülerde posterior vezikoüretral açı ölçülerek strese bağlı açı değişimi değerlendirildi.

BULGULAR

Grup-1 hastalarda ortalama yaş 54, ortalama doğum sayısı ise 7,4 olarak kaydedildi. Bu gruptaki hastalarda, β açısı dinlenme durumunda ortalama 98,5 ve stres durumunda ise 125-160 derece arasında olup ortalama 148 derece bulundu (Şekil-1). Bu grupta açı değişikliği istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi ($p<0.05$)

	Dinlenme anında	Stres anında	Ortalama Doğum Sayısı
Grup-1 β açı değişikliği	98,5	148	7,4

Şekil-1

Grup-2 ve Grup -3 hastalar beraber değerlendirilmiş olup ortalama yaş 51'dir. Grup-2 de ortalama doğum sayısı 5,5 ve grup 3 de ortalama doğum sayısı ise 3,5 olarak kaydedildi. Grup-2 de açısı dinlenme durumunda ortalama 97,5 ve stres durumunda ise 140 derece bulundu (Şekil-2). Bu grupta açı değişikliği grup ile uyumlu olup istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi ($p<0.05$) Grup-3 de ise açısı dinlenmede 96 ve stres durumunda ise 133 derece ölçüldü (şekil-2). Bu grupta ise açı değişikliği stress anında artmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p<0.05$)

	Dinlenme anında	Stres anında	Ortalama Doğum Sayısı
Grup-2 β açı değişikliği	97,5	140	5,5
Grup-3 β açı değişikliği	96	133	3,5

Şekil-2

Grup-4 hastalarda ortalama yaş 33, doğum sayısı ise 0 (sıfır) olarak kaydedildi. Bu gruptaki hastalarda ise β açısı dinlenmede 92 ve stres durumunda ise 110 derece ölçüldü (şekil-3). Bu grupta ise açı değişikliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p<0.05$)

	Dinlenme anında	Stres anında	Ortalama Doğum Sayısı
Grup-4 β açı değişikliği	92	110	0

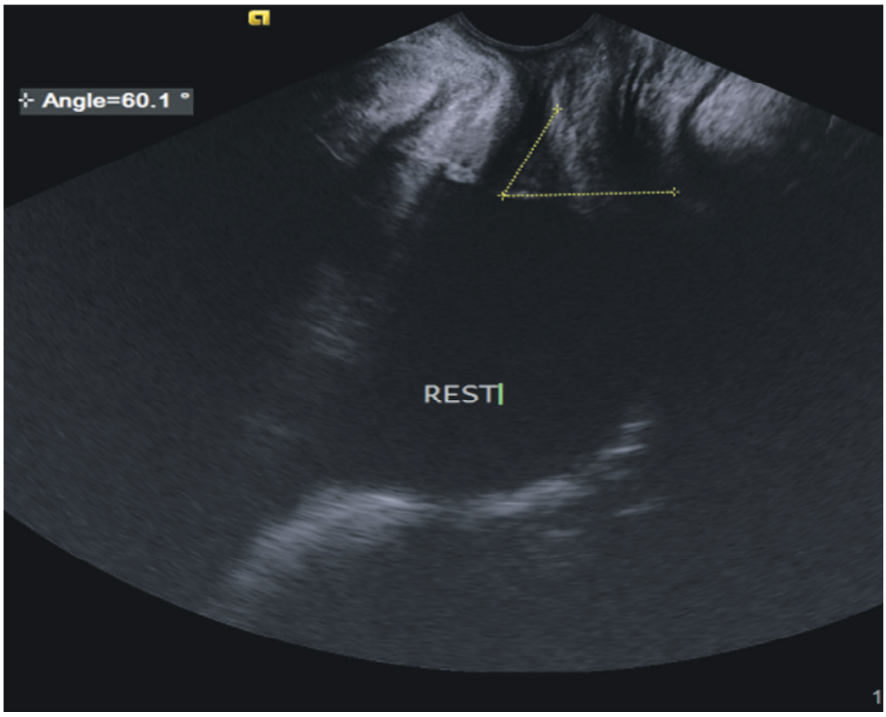
Şekil-3



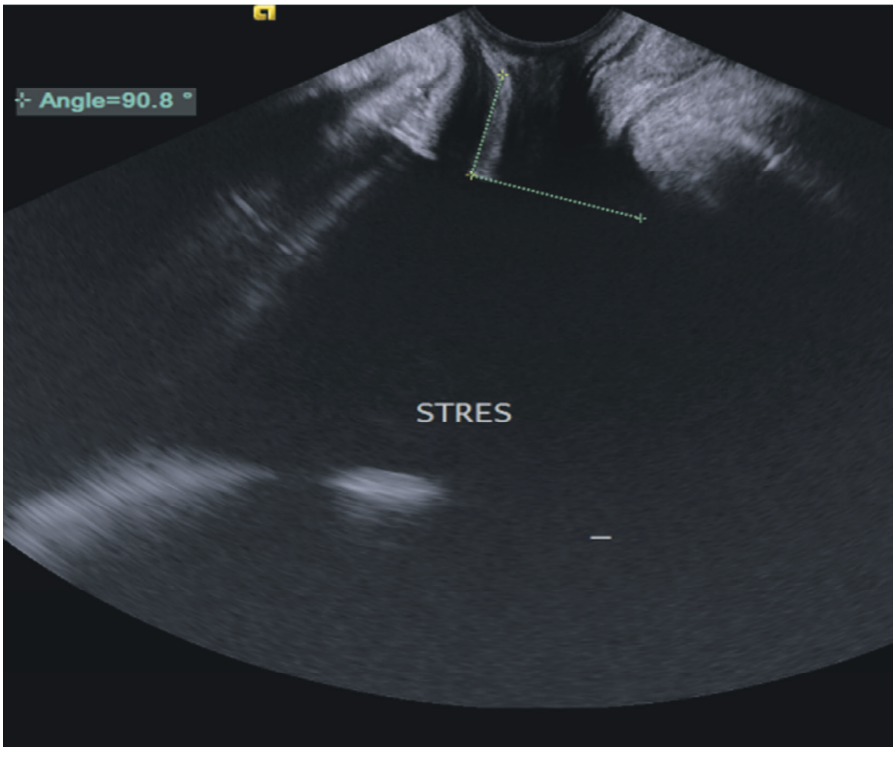
Resim 1: SUI tanılı hastada dinlenme sırasında posterior vezikouretral açı



Resim2:SUI tanılı hastada stres sırasında posterior vezıkouretral açının artışı



Resim 3: SUI tanı ve şikâyeti olmayan hasta dinlenmede ß açısı



Resim 4: SUI tanı ve şikâyeti olmayan hastada stres sırasında ß açısı

TARTIŞMA

SUI değerlendirmesinde posterior vezikoüretral açının değerlendirilmesi esas olup bu amaçla özgüllüğü tartışmalı olan Q-tip testi, X-ray kullanılan lateral sistoüretrografi ve daha ileri ve pahalı bir değerlendirme olan video-üretrosistografi gibi yöntemler uygulanabilir. Tüm bunlar düşünüldüğünde introital ultrasonografi, uygulaması basit, invaziv olmayan, radyasyon riski taşımayan bir yöntem olup aynı zamanda ek patolojileri de gösterdiği için önemli bir değerlendirmedir.

SUI değerlendirmesinde ultrasonografinin rolünü değerlendiren bir çalışmada 50 SUI ve 50 kontrol hastası karşılaştırılmış ve posterior vezikoüretral açı hem transvaginal hem de transperineal ultrasonografi ile ölçülmüştür. SUI grubunda, transperineal ultrasonografi ölçümünde dinlenme esnasında açı 94 ve stres esnasında 102 derece ölçülmüş ($p<0.001$) olup, transvaginal ultrasonografik ölçümde ise dinlenme esnasında 100 ve stres esnasında 103 derece ölçülmüştür ($P>0.05$)(5) . Buna benzer başka bir çalışmada da transperineal ultrasonografik ölçümün SUI değerlendirmede önemli olduğu ve özellikle 120 derece üzerindeki posterior vezikoüretral açının klinik ile korele olduğu izlenmiştir (6).

Minardi ve ark. yaptıkları çalışmada ürodinamik inceleme sonrası sınıflandırılmış 36 üretral hipermobilitenin eşlik ettiği SUI, 30 urge üriner inkontinans ve 14 sağlıklı kontrol hasta transperineal ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. Valsalva manevrası esnasında ölçülen posterior vezikoüretral açılar SUI da 187 derece, urge üriner inkontinansta 107 derece ve kontrol grubunda 101 derece olarak ölçülmüş olup SUI grubu istatistiksel olarak farklı bulunmuştur (7). Bizim çalışmamızda da SUI grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi.

Transperineal ultrasonografi ile 40 kontrol ve 40 SUI hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada posterior vezikoüretral açıda dinlenme esnasında fark izlenmezken stres esnasında ise kontrol grubunda 101 derece ve SUI grubunda ise 185 derece ölçülmüş olup istatistiksel olarak fark gözlenmiştir(8). Bizim çalışmamızda ise 2 grup arasında 38 derece açı farkı izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

Koebl ve ark 25 hastayı içeren serilerinde introital ultrasonografi ile SUI'yı değerlendirmişler, sonuçları ürodinamik ölçümlerle karşılaştırmışlar ve ultrasonografik değerlendirmenin kolay uygulanabilir ve sonuçlarının benzer olduğu görüşüne varmışlardır. Elde ettikleri posterior vezikoüretral açılar bizim çalışmamıza benzer sonuçlar göstermektedir (9).

SONUÇ

Hastanın klinik öyküsü ve fizik muayenesi her ne kadar SUI tanısı için önem taşısa da gerçek SUI tanısı koymak için ürodinamik inceleme gerekmektedir. Ancak ürodinamik değerlendirmenin rutin uygulanmasındaki zorluklar nedeniyle intraoital ultrasonografi iyi bir alternatiftir. Aynı zamanda vezikoüretral bölgedeki defektleri göstermesi, radyasyon riskinin olmaması, menstrüel siklusun her döneminde uygulanabilmesi,inmobilize hastada yatağında uygulanabilmesi nedeniyle de avantajlıdır. Ancak anterior inklinasyon açısının ölçülememesi ve vezikoüretral elevasyon derecesinin belirlenememesi bu değerlendirmenin limitasyonlarıdır.

Sonuç olarak, introital sonografinin abdominal, rektal, vajinal ultrasonografiye göre avantajlı olduğunu; posterior vezikoüretral açı ölçümü ve mesane boynu, proksimal üretra ile mesane tabanının değerlendirilmesinde lateral sistoüretrografinin yerini alabileceğini düşünüyoruz.

REFERANS

1. Payne CK. Epidemiology, pathophysiology, and evaluation of urinary incontinence and overactive bladder. Urology 1998;51:3-10

2. Kocak I, Okyay P, Dundar M, Erol H, Beser E. Female urinary incontinence in the west of Turkey: prevalence, risk factors and impact on quality of life. Eur Urol 2005;48:634-41.

3. Hunskaar S, Lose G, Sykes D, Voss S. The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries. BJU Int 2004; 93: 324-30.

4. DeLancey Jol: Stress urinary incontinence: where are we now, where should we go? Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 311-319

5. Alper T., Cetinkaya M., Okutgen s., Kokcu A., Malatyalioglu E. Evaluation of uretthrovesical angle by ultrasound in women with and without urinary stress incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2001; 12: 308-311

6. Sendag F., Vidinli H., Kazandi M., Itil IM., Askar N. et all. Role of perineal sonography in the evaluation of patients with stress urinary incontinence. Australian and New Zealand J of Obs and Gyn. 2003; 43: 54-57

7. Minardi D., Piloni V., Amadi A, El Asmar Z., Milanese G., Muzzonigro G. Correlation between urodynamics and perineal ultrasound in female patients with urinary incontinence. Neurourology and urodynamics 2007; 26: 176-182

8. Sweed MS., Sharara S. Transperineal ultrasound evaluation of females with stress urinary incontinence. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2016; 5(3): 637-641

9. Koebl H., Bernaschek G., Deutinger J. Assement of female urinary incontinance by İntroital sonography. J. Clin Ultrasound 1990;18: 370-74

*0532 7393033

isil.yurdaisik@gmail.com

isil.yurdaisik@istinye.edu.tr

isil.yurdaisik@isu.edu.tr

**0532 7234778

mdyılmaz@gmail.com

Hipersensitivite Pnömonisi

1 Uzm.Dr.Kerim YEŞİLDAĞ

Göğüs Hastalikları Uzmanı Konya İl Sağlik Müdürlügü

Konya Numune Hastanesi KONYA

2 Prof.Dr.Turgut Teke Göğüs Hastalıkları Uzmanı

Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi

Meram Tıp Fakültesi Gögüs Hastalıkları Anabilim Dalı KONYA

ÖZET

Nefes darlığı, öksürük balgam çarpıntı şikayetleri ile gelen detaylı anamnezle sultan papağan maruziyeti öyküsü tarifleyen ve hipersensitivite pnömonisi tanısı alan olguyu sunduk. 50 yaşında bayan hasta 2.5 yıldır olan nefes darlığı, öksürük balgam şikayetleri ile polikliniğine başvurdu. Fizik muayenesinde Solunum sistemi muayenesinde heriki hemitorks bazallerde martı sesi(squavk) sesleri alınıyordu. Çevresel, mesleksel maruziyet ve özellikli bir ilaç kullanım öyküsü yoktu. PA akciğer grafisi normaldi. Toraks bilgisayarlı tomografisinde bilateral akciğer parankiminde mozaik atenüasyon paterni ile uyumlu görünüm mevcut.. Hastanın evinde 10 yıldır sultan papağan beslediği öğrenilmesi üzerine papağanla direk ve dolaylı maruziyetinin kesilmesi önerildi. Çarpıntı ve polisitemi bulguları olan hastaya prednisolon tedavisi başlandı. Bir hafta sonraki kontrolünde öksürük, nefes darlığı çarpıntı semptomlarında gerileme olduğu öğrenildi. Kontrol toraks bilgisayarlı tomografisinde bilateral akciğer parankiminde mozaik atenüasyon paterni kaybolduğu görüldü. Nefes darlığı, öksürük gibi semptomlarla başvuran hastalarda akciğer grafisi normal bile olsa hipersensitivite pnömonisinin çarpıntı ve polisitemi bulgularıylada başvurbileceğide göz önünde bulundurulmalı ve hastaların maruziyet öyküsü detaylı olarak sorgulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hipersensitivite pnömonisi, çarpıntı ,polisitemi

GİRİŞ

Hipersensitivite pnömonisi (HP); inhale edilen antijenlerin neden olduğu, intertisyumu çevreleyen ve periferik hava yollarında lenfositik infiltrasyon ve granülomatöz lezyonlarla karekterize, immünolojik kaynaklı bir akciğer hastalığıdır (1)

Seyrek görülmesi ve tipik bir semptomu olmaması nedeniyle gözden kaçabilmektedir. Biz burada nefes darlığı, öksürük semptomları ile gelen çarpıntı ve polisitemi bulguları olan PA (postero-anterior) akciğer grafisi doğal olan ancak detaylı anamnezle papağan maruziyeti öyküsü tarifleyen ve HP tanısı alan olguyu sunduk.

OLGU:

50 yaşında ev hanımı kadın hasta 2,5 yıldır olan eforla artan progresif nefes darlığı öksürük çarpıntı şikayeti ile başvurdu .Bu şikayetlerle başvuran hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla kliniğimize yatırıldı.

Olgunun ek olarak hipotirodisi mevcut ve levotiron kullnamı mevcuttu.Sigara ,alkol kullanımı yoktu.

Olgunun 10 yıldır evinde sultan papağını besleme öyküsü mevcuttu.

Fizik bakıda , ateş: 36,0 C di;oda havasında SpO2:91 geldi. Taşikardisi mevcuttu ve hasta dispneik ve siyanoze görünümdeydi. Solunum sistemi muayenesinde heriki hemitorks bazallerde martı sesi(squavk) sesleri alınıyordu.

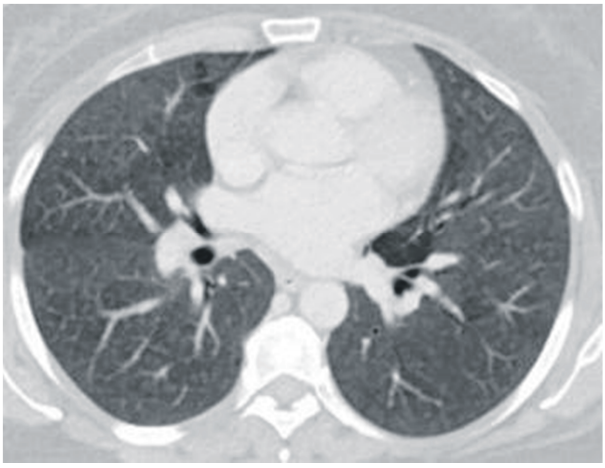
Laboratuar bulgularında hemoglobin: 16,6 htc: 50,3 polisitemisi mevcuttu. Plt: 406.000 ,CRP: 1,39 bulundu .Diğer rutin biyokimya ve hemogram tetkikleri normaldi. Kollajen doku markerları negatif, RF: 12,5 bulundu.

Solunum fonkisyon testlerinde(SFT) beklenene göre zorlu vital kapasite(FVC) : 54 birinci saniye zorlu ekspiratuar hacim(FEV1): 63% FEV1/FVC: 93,6 olarak bulundu. Hastanın difüzyon kapasitesi (DLco) beklenene göre %59 du.

Hastaya yapılan 6 Dakika yürüme testinde(6 DYT) başlangıç SpO2: 90 Nb: 87 bitiş SpO2: 67 ve nb:133 ve toplam mesafe 422 m (beklenenin %78 i) olarak ölçüldü.

Bronkoskopik incelemede , endobronşiyal lezyon izlenmedi. Sağ orta lob segment içinden bronkoalveoler lavaj(BAL) alındı. Genel olarak bronş mukozası hiperemik ve mikronodüler görünüm mevcuttu. BAL sıvısının hücresel analizinde alveoler makrofaj %20 , lenfosit %68 , nötrofil %5 , eozinofil %5 bulundu. BAL sıvıısnın asido-rezistan basil (ARB) teksif kültür sonucu nonspesifik bakteriyolojik incelemesi. Mantar kültürü sonucu aspergillus incelemesi sonucu menfi bulundu.

Toraks bilgisayarlı tomografisinde bilateral akciğer parankiminde mozaik atenüasyon paterni ile uyumlu görünüm mevcut (Resim1)



resim 1

Öykü ve bu bulgularla hastaya papağan beslemeye bağlı gelişen hipersensivite pnömonisi tanısı konuldu.

Papağan beslemenin sonlandırılması ve evin temizlenmesi konusundan gerekli bilgilendirme yapılan hastaya ,1 mg/kg /gün den İV prednisolon tedavisi başlandı. Tedaviden 2 hafta sonra 6 DYT tekrarlandı. Test başlangıç SpO2: 93 bitiş SpO2: 83 ve toplam mesafe 432 metreye çıktı. Radyolojik bulgular bir hafta sonraki kontrol filmlerinde belirgin düzelme görüldü.(Resim2)



resim2

TARTIŞMA

HP veya ekstrensek alerjik alveolit çeşitli organik partiküllere tekrarlayan maruziyet sonrası duyarlı kişilerde akciğer parankiminde ve küçük hava yollarında immunolojik ilişkili inflamasyon yapan çeşitli organik partiküllere tekrarlayan maruziyet sonrası ortaya çıkan heterojen bir grup hastalıktır (1-2)

Hastalıktan sorumlu olan antijenler kuş ve memeli hayvan proteinleri, çeşitli funguslar, bakteriler, izosiyanat, trimellitik anhidrat, sodyum dibenzen sülfat, pitalik anhidrat gibi bazı küçük kimyasal moleküllerdir(3)

Birçok kişi gerek mesleki gerekse ev ortamında sorunlu antijenlere maruz kalmaktadır. Ancak fazla sayıda bireyin HP ile ilişkili antijenlerle temas etmesine rağmen hastalığın prevalansı ve insidansı göreceli olarak düşüktür. Bunun iki nedeni olabileceği düşünülmektedir. Birincisi hastalığın fark edilememesi ve tanı konulamaması olduğu, ikincisi ise diğer çevresel ve genetik birtakım kolaylaştırıcı faktörlerin hastalığın gelişimini tetiklediği ileri sürülmüştür (4)

Kuş besleyenlerde görülen hipersensitivite reaksiyonu HP'lerinin bir alt grubudur. Kuşa ait organik partiküllerin tekrarlayan solunumu sonucu akciğerde parankim harabiyeti oluşur. Düşük doz maruziyet ve indirekt karşılaşanlardaki insidansı bilinmemektedir. Kuşa ait yoğun antijenle karşılaşanlar arasında HP prevalansının %5-15 arasında olduğu bildirilmiştir (5)

Hastalığın şiddeti, kuşlardan salınan antijenlere maruziyetin süresiyle orantılıdır. Güvercinler HP oluşumuna neden olan en sık kuş türü olarak bilinse de benzer hastalık papağan, muhabbet kuşu, hindi ve tavuk proteinleriyle de oluşabilmektedir(6)

Akut formda kuru vasıfta öksürük ve nefes darlığı gibi semptomlarla birlikte ateş, üşüme, titreme ve miyalji gibi sistemik semptomlar da görülebilir. Subakut ve kronik HP tekrarlayan düşük düzey inhaler antijen maruziyeti sonrası haftalar veya birkaç ay içerisinde görülür. Nefes darlığı, öksürük, yorgunluk gibi semptomlarla karakterizedir. Bu formda genellikle nefes darlığı ve öksürük progresif olarak devam eder.(7)

Olgumuz ikibuçuk yıldır nefes darlığı öksürük tarif ediyor uzun yıllar papağan

maruziyetine kaldığı için kronik formu olarak degerlendirildi.Bu hastalarda polisitemi ve çarpıntı şikayetleri olması maruziyetin uzun süre olduğunu düşündürdü. Sıklıkla bu hastalarda progresif fibrozis görülür ve ilerlemiş formu idipatik pulmoner fibrozise ve fibrotik nonspesifik interstisyel pnömoniye benzer (8) Anormal olduğu zaman buzlu cam alanları veya kötü sınırlı küçük nodüller olabilir. Yine subakut HP'de buzlu cam alanları ve kötü sınırlı küçük nodüller sıktır. Mozaik atenüasyon paterni de izlenebilir (9). Bizim olgumuzda bilgisayarlı tomografide bilateral akciğer parankiminde mozaik atenüasyon paterni ile uyumlu görünüm mevcuttu. Kronik HP'nin BT bulguları idyopatik pulmoner fibrozis (İPF)'e benzer. Ancak mozaik atenüasyon, sentrilobüler nodüler görünümlerin olması ve alt zon dominansının görülmemesi İPF'den ayırt edici özellikleridir (10).

HP'de akciğer fonksiyon testleri diğer interstisyel akciğer hastalıkları ile benzer özellikler taşıdığından spesifik veya tanısal değildir. İlerlemiş olgularda FVC ve total akciğer kapasitesindeki azalmayla karakterize restriktif ventilatuar anormallikleri ve kısıtlanmış kompliansla birlikte DLCO azalması görülür (11-12).

Bizim olgumuzda Laboratuar bulgularında hemoglobin: 16,6 htc: 50,3 polisitemisi mevcuttu. Solunum fonkisyon testlerinde(SFT) beklenene göre zorlu vital kapasite(FVC) : 54 birinci saniye zorlu ekspiratuar hacim(FEV1): 63,% FEV1/FVC: 93,6 olarak bulundu. Hastanın difüzyon kapasitesi (DLco) beklenene göre %59 du.

Hastaya yapılan 6 Dakika yürüme testinde(6 DYT) başlangıç SpO2: 90 Nb: 87 bitiş SpO2: 67 ve nb:133 ve toplam mesafe 422 m (beklenenin %78 i) olarak ölçüldü.

HP diğer intertisyel akciğer hastalıklarından ayırt edilemeyebilir bu nedenle tanısında zorluklar yaşanır. HP tanısı yüksek klinik şüpheye, antijen maruziyet öyküsüne, klinik, radyolojik, laboratuar ve patolojik bulguların kombinasyonuna bağlıdır (13).Olgumuzda yapılan bronkoskopik incelemede , endobronşiyal lezyon izlenmedi. Sağ orta lob segment içinden bronkoalveoler lavaj(BAL) alındı. Genel olarak bronş mukozası hiperemik ve mikronodüler görünüm mevcuttu. BAL sıvısının hücresel analizinde alveoler makrofaj %20 lenfosit %68 nötrofil %5 eozinofil %5 bulundu. BAL sıvıısnın asido-rezistan basil (ARB) teksif kültür sonucu nonspesifik bakteriyolojik incelemesi. Mantar kültürü sonucu aspergillus incelemesi sonucu menfi bulundu.

Hastanın semptomları, papağanla uzun yıllar temas öyküsü olması, tipik toraks BT bulguları ve papağanla maruziyetinin kesilmesi ile semptomların belirgin bir şekilde azalması hipersensitivite pnömonisi tanısı koymamıza olanak sağladı

Tedavinin en önemli bileşeni erken tanı ve antijen maruziyetinin en kısa sürede kesilmesidir. Antijen temasının kesilmesi ekonomik ve sosyal nedenlerden dolayı her zaman mümkün olama- maktadır. Böyle durumlarda hem ev hem de mesleki ortamda koruyucu önlemlerin alınması gerekir (15) Tedavinin temelini erken tanı ve antijen maruziyetinden kaçınma oluşturmaktadır. Antijen maruziyetinin engellenmesi ile akut HP'de genellikle spontan düzelme görülür. Kortikosteroid tedavisi ciddi akut ve subakut HP'lerinde ve ciddi ya da ilerleyici kronik HP'lerinde önerilmektedir (12). Bizim olgumuzda Papağan beslemenin sonlandırılması ve evin temizlenmesi konusundan gerekli bilgilendirme yapılan hastaya , 1 mg/kg /gün den İV prednisolon tedavisi başlandı. Tedaviden 2 hafta sonra 6 DYT tekrarlandı. Test başlangıç SpO2: 93 bitiş SpO2: 83 ve toplam mesafe 432 metreye çıktı. Radyolojik bulgular bir hafta sonraki kontrol filmlerinde belirgin düzelme görüldü.(Resim2)



resim 2

Sonuç olarak uzun süreli nefes darlığı ,öksürük şikayeti olan hastalarda polisitemi ve çarpıntı tarif ediyorsa dikkatli anamnez sorgusunda uzun süreli kuş besleme öyküsü olan maruziyetin ortadan kaldırılması ile sikayetlerin bariz bir şekilde azalıyorsa akciğer grafisi normal olup tomografisinde bilateral akciğer parankiminde mozaik atenüasyon paterni ile uyumlu görünüm mevcutsa bronkoskopik olarak herhangi bir patoloji yoksa akla mutlaka hipersensitivite pnömonisi gelmelidir.

Çıkar Çatışması: herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Costabel U, Guman J. Less common diseases: hypersensitivity pneumonitis. In: Baugman RP, Du Bois RM, Lynch JP, Wells AU (eds). Diffuse Lung Disease. A Practical Approach. London: Arnold, 2004; 203-12.

2. Bojko T, Notterman DA, Greenwald BM, De Bruin WJ, Magid MS, Godwin T. Acute hypoxemic respiratory failure in children following bone marrow transplantation: an outcome and pathologic study. Crit Care Med 1995; 23: 755-9.

3. Bertorelli G, Bocchino V, Oliveri D. Hypersensitivity pneumonitis. Eur Respir Mon 2000; 14: 120-36.

4. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: a multifaceted deceiving disorder. Clin Chest Med 2004; 25: 531-47.

5. Cimrin AH, Goksel O, Demirel YS. General aspects of hypersensitivity pneumonitis in Turkey. Tuberk Toraks 2010;58:242-51.

6. Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Munoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. Medicine 2008;87:110-30.

7. Cimrin AH, Goksel O, Demirel YS. General aspects of hypersensitivity pneumonitis in Turkey. Tuberk Toraks 2010; 58: 242-51.

8. Churg A, Muller NL, Flint J, Wright JL. Chronic hypersensitivity pneu- monitis. Am J Surg Pathol 2006; 30: 201-8.

9. Okuno K, Kobayashi K, Kotani Y, Ohnishi H, Ohbayashi C, Nishimura Y. A case of hard metal lung disease resembling a hypersensitive pneumonia in radiological images. Intern Med 2010; 49: 1185-9. Epub 2010 Jun 15.

10. Hirschmann JV, Pipavath SN, Godwin JD. Hypersensitivity pneumonitis: a historical, clinical, and radiologic review. Radiographics 2009; 29: 1921-38

11. Selman M, Pardo A, King TE. Concise Clinical Review Hypersensitivity Pneumonitis Insights in Diagnosis and Pathobiology. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 314-24.

12. Girard M, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010; 10: 99-103.

13. Selman M, Buendía RI. Immunopathology, diagnosis, and manage- ment of hypersensitivity pneumonitis. Semin Respir Crit Care Med 2012; 33: 543-54.

14. Kurup VP, Zacharisen MC, Fink JN. Hypersensitivity pneumonitis. Indian J Chest Dis Allied Sci 2006; 48: 115-28.

15. Kurup VP, Zacharisen MC, Fink JN. Hypersensitivity pneumonitis. Indian J Chest Dis Allied Sci 2006;48:115-28.

Tip 2 Diyabetes Mellituslu Hastaların Hastalıklarına Yönelik Tutum Ve Davranışlarının İncelenmesi

Ahmet Kayabaşı[1], Yasemin Korkut Kurtoğlu[1]

[1]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Aile Hekimliği AD

Abstract

Diabetes Mellitus is a chronic metabolic disease in which continuous medical care is required due to insulin deficiency or insulin effect disorders. Diabetes Mellitus can occur at any stage of life, causes serious complications, significantly affects the quality of life of the individual and is common in the community. Individuals' perception of their disease, their attitudes towards the disease, has an important effect on the methods of coping with the disease. The study was conducted to evaluate the attitudes and behaviors of patients with type 2 diabetes mellitus. This study aimed to evaluate the attitudes and behaviors of diabetic patients.

This cross-sectional study was carried out between September 1 and December 31, 2018, in the outpatient clinics of Evliya Çelebi Training and Research Hospital. The sample was calculated as 183 patients via the Epi info program. After the written informed consent was obtained, a questionnaire including Sociodemographic Characteristics Form, Clinical Data Form, Diabetes Attitude Scale and Satisfaction With Life Scale was used for face to face interview technique. Descriptive statistics, Mann Whitney-U, Kruskal Wallis, Spearman Correlation tests were used to analyze the data. Statistical significance was set as $p < 0.05$. Among the patients 71% were female and 29% were male. The mean age was 64.7 ± 11.6 years. Of the patients, 64.5% were primary school graduates and 74.3% were married. According to the distribution of clinical features, 50.3% had diabetes for 10 years, 25.7% was using insulin in treatment, 14.8% had a diabetic foot. The mean score of diabetes attitude scale was 3.61 ± 0.41. There was a statistically significant difference between the ages of the patients, their monthly income levels, the duration of diabetes disease and diabetes attitude scale scores. There was a significant difference between satisfaction with life scale scores and age, educational status, marital status, and family status of patients with diabetes. A positive weak correlation was found between the patients' diabetes attitude scale and life satisfaction scale scores. As a conclusion, as the life satisfaction of the individuals who have more positive attitudes towards diabetes is higher, it is important to determine the factors that cause negative and positive attitudes in patients and to support them accordingly.

Key Words; Type 2 diabetes, home care, attitude, life satisfaction

Giriş

Diyabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki bozukluklar nedeniyle karbonhidrat, yağ ve proteinden yeterince yararlanamamak gibi sorunlara yol açan, sürekli tıbbi bakımın gerektiği, kronik bir metabolizma bozukluğudur (1). Yanlış alışkanlıklar bilindiği takdirde davranışa dönüşmeden düzeltilebilir, bu nedenle diyabetli bireyin eğitim öncesinde tutumları ve yanlış olan alışkanlıklarının değerlendirilmesi önemlidir. Etkin hastalık yönetimi ve kontrolü bireyin uyumluluğunu gerektirir. DM'li bireylerin hastalıkla

ilgili inanç ve tutumları ile tedavinin gerekliliği için tanımlanan davranış uyumu arasında anlamlı ilişki vardır (2). Hastalık ile başa çıkmak için hastanın iyilik halinin pozitif olmasına, özbakım becerilerine, hastalık ile ilgili geniş bilgiye, sağlığına ve kendine bakıma dair pozitif tutum göstermesine gereksinim vardır (3). DM'li hastaların tedavisini etkileyecek olan tutum ve davranışların belirlenmesine yönelik çalışmalar, daha sonra yapılacak olan girişimlere ışık tutacaktır. Çalışmamızın amacı; T2DM'li hastaların diyabet tutum ve davranışlarını incelemek ve bu tutum ve davranış değişikliklerinin yaşam doyumuna etkisini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın tipi; Araştırma, evde bakım hizmeti almakta olan T2DM hastalarının T2DM ile ilgili tutum ve davranışları ile yaşam doyumlarını belirlemek amacıyla yapılan tanımlayıcı kesitsel bir çalışmadır.

Araştırmanın yeri ve zamanı; Araştırma, 1 Eylül-31 Aralık 2018 tarihleri arasında Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Evde Sağlık Hizmetleri biriminde yapılmıştır.

Araştırmanın evren ve örneklemi; Çalışmanın evrenini Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Evde Sağlık Birimine kayıtlı 2000 hasta oluşturmuştur. Epi info programına göre hesaplanan 183 T2DM hastası çalışmaya alınmıştır. T2DM tanısı için hastane kayıtları esas alınmıştır.

Etik kurul ve izinler; Bu çalışma için Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı (Sayı: 2018/10-6. Tarih:08.08.2018).

Araştıma protokolü; 1 Eylül-31 Aralık 2018 tarihleri arasında Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Evde Sağlık Hizmetleri birimine kayıtlı, dahil edilme kriterlerine uyan ve dışlanma kriterlerini taşımayan 183 T2DM hastası çalışmaya alınmıştır. Hastalar çalışma hakkında sözel olarak bilgilendirilip yazılı onam formları alındıktan sonra veri toplama aracı olan Sosyodemografik Özellikler Formu, Klinik Veriler Formu, Diyabet Tutum Ölçeği (DTÖ) ve Yaşam Doyum Ölçeği (YDÖ) yüz yüze görüşme tekniği ile uygulanmıştır.

Veri Toplama Araçları;

Araştırmada, veri toplama aracı olarak Sosyodemografik Özellikler Formu, Klinik Veriler Formu, Diyabet Tutum Ölçeği (DTÖ) ve Yaşam Doyum Ölçeği'nden oluşan anket formu kullanılmıştır.

Sosyodemografik Özellikler Formu; Araştırmacılar tarafından literatür taranarak oluşturulan ve hastaların genel bilgilerini içeren 7 soruluk formdur.

Klinik Veriler Formu; Araştırmacılar tarafından literatür taranarak oluşturulan ve hastaların klinik özelliklerini sorgulayan 15 sorudan oluşan formdur.

Diyabet Tutum Ölçeği (DTÖ); Diyabet tutum ölçeği Anderson ve ark. tarafından geliştirilmiştir ve Türkçe'ye uyarlanması ile geçerlik ve güvenirlik çalışması Özcan Ş tarafından 1999 yılında gerçekleştirilmiştir (4). Ölçeğin alt gruplarının test-tekrar korelasyon katsayıları 0,52-0,93, Cronbach's Alpha değerleri ise 0,61-0,93 olarak saptanmıştır. DTÖ, T2DM eğitimlerinin etkinliğini, eğitimin etkinliğinde hastaların tutumlarının önemi ile tutum ve davranış arasındaki ilişkiyi açıklamada kullanılmaktadır (5).

Yaşam Doyum Ölçeği; Araştırmada, bireylerin yaşamdan aldıkları doyumu belirlemek amacıyla Deiner, Emmons, Larsen ve Griffin tarafından geliştirilmiş olan Yaşam Doyumu Ölçeği (The Satisfaction with Life Scale -SWLS) kullanılmıştır (6).

İstatistiksel yöntemler; İstatistiksel analiz için SPSS 22.0.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik veriler için sayı ve yüzde; numerik veriler için ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük ve en büyük değer olarak sunuldu. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov Smirnov testi ile incelendi. Hipotez testleri olarak Mann Whitney-U, Kruskal Wallis, Spearman Korelasyon testleri kullanıldı. İstatistiksel olarak önemlilik sınırı $p<0,05$ kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 183 hasta dahil edildi. Hastaların %71'i (n=130) kadın, %29'u (n=53) erkekti. Yaş ortalamaları 64,7±11,6 yıl olup %82'si (n=150) 80 yaşından küçük, %18'i (n=33) 80 yaş ve üzerindeydi. Hastaların %27,3'ü (n=50) okuryazar değildi. Hastaların sosyodemografik özelliklerinin dağılımı Tablo 1'te sunulmuştur.

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik özelliklerinin dağılımı

	N	%
Cinsiyet		
Kadın	130	71
Erkek	53	29
Yaş grupları		
<80 yaş	150	82
≥80 yaş	33	18
Eğitim durumu		
Okuryazar değil	50	27,3
İlköğretim	118	64,5
Lise	10	5,5
Üniversite	5	2,7
Medeni durum		
Evli	136	74,3
Bekar	2	1,1
Dul/ boşanmış	45	24,6
Çocuk sayısı		
Çocuğu olmayan	5	2,7
1 çocuk	11	6
2 çocuk	55	30,1
3 çocuk ve üzeri	112	61,2
Evde yaşayan kişi sayısı		
Tek başına	12	6,6
2 kişi	74	40,4
3 kişi ve üzeri	97	53

Yaşadığı yer		
Şehir	157	85,8
Kırsal	25	14,2
Aylık gelir düzeyi		
2000 TL ve altı	114	62,3
2000 TL üzeri	69	37,7

Hastaların klinik özelliklerinin dağılımına bakıldığında, T2DM tanısı <10 yıl olan hastalar katılımcıların %50,3'ünü (n=92), 10-20 yıl olan hastalar %20,2'sini (n=37), >20 yıl olan grup ise %29,5'ini (n=54) oluşturmaktaydı. Hastaların %48,6'sı (n=89) oral antidiyabetik, %25,7'si (n=47) insülin, %25,7'si (n=47) oral antidiyabetik ve insülin kullanmaktaydı. Kan şekeri ortalamaları hastaların %45,4'ünde (n=83) <150 mg/dl, %44,8'inde (n=82) 150-250 mg/dl arasında, %9,8'inde (n=18) >250 mg/dl idi. Hastaların HbA1c değerleri ortalaması %8,1±1,2 olup HbA1c değerleri %57,9'unda (n=106) %6,5-8 arasında, %42,1'inde (n=77) %8'in üzerinde idi. Ailesinde T2DM'li birey olanlar hastaların %55,2'sini (n=101), olmayanlar %44,8'ini (n=82) oluşturmaktaydı. T2DM dışı ilaç kullanımı hastaların %88'inde (n=161) mevcuttu, %12'si (n=22) T2DM ilacı dışında bir ilaç kullanmıyordu. Hastaların evde bakım hizmeti alma nedenlerinin büyük çoğunluğunu serebrovasküler olay öyküsü ve senilite oluşturmaktaydı. Hastaların %36,6'sı 3 aydan daha sık kontrol takiplerine devam ederken, %1,1'i (n=2) 3-6 ay arası , %7,1'i (n=13) 6 aydan daha uzun aralıklı olarak takibe gidiyordu. Hastaların %55,2'i (n=101) takiplerine düzensiz gidiyordu. Diyabetik ayak hastaların %14,8'inde (n=27) vardı; %85,2'sinde (n=156) diyabetik ayak sıkıntısı yoktu. Hastaların %56,8'i (n=104) diyetine uyduğunu, %43,2'si (n=79) diyetine uymadığını belirtti. Daha önce diyabet eğitimi alanlar hastaların %50,3'ünü (n=92) oluşturmaktaydı ve %49,7'si (n=91) daha önce bir diyabet eğitimi almadığını belirtmiştir. Hastaların %24'inin (n=44) VKİ'i normal iken (<25 kg/m2), %37,7'si (n=69) fazla kilolu (25-30 kg/m2), %38,3'ü (n=70) obez (>30 kg/m2) idi.

Hastaların diyabet tutum ölçeği puan ortalaması 3,61±0,41 idi. Diyabet tutum ölçeği alt boyut puan ortalamaları özel eğitim gereksinimi alt boyutu 3,86±0,57; hasta uyumuna karşı tutum alt boyutu 3,35±0,45; T2DM'nin ciddiyeti alt boyutu 3,35 ±0,70; kan glukoz kontrolü ve komplikasyonlar alt boyutu 3,87±0,57; hasta yaşamına diyabetin etkisi alt boyutu 3,41±0,70; hasta otonomisine karşı tutum alt boyutu 3,54±0,39; ekip bakımına karşı tutum alt boyutu 3,76±0,56 puandı. Tüm boyutlarda ve toplamda katılımcıların yanıtları pozitif tutumu (>3) göstermekteydi. Çalışmamızda diyabet tutum ölçeğinin Cronbach Alpha katsayısı 0,84 olarak hesaplanmıştır. Hastaların diyabet tutum ölçeği ve alt boyutları puanları Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 21. Hastaların diyabet tutum ölçeği ve alt boyutları puanları

	Ortalama±SS
DTÖ özel eğitim gereksinimi puanı	3,86 ±0,57
DTÖ hasta uyumuna karşı tutum puanı	3,35 ±0,45
DTÖ T2DM'nin ciddiyeti	3,35 ±0,70
DTÖ kan glukoz kontrolü ve komplikasyonlar puanı	3,87 ±0,57
DTÖ hasta yaşamına diyabetin etkisi puanı	3,41 ±0,70

DTÖ hasta otonomisine karşı tutum puanı	3,54 ±0,39
DTÖ ekip bakımına karşı tutum puanı	3,76 ±0,56
DTÖ toplam puan	3,61±0,41

Araştırmaya katılan hastaların YDÖ puan ortalamaları 19,9±5,85 puandı (Tablo 3). Çalışmamızda yaşam doyum ölçeğinin Cronbach Alpha katsayısı 0,86 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 3. Hastaların Yaşam Doyum Ölçeği puanları

	Ortalama±SS
YDÖ	19,9 ±5,85

YDÖ: Diyabet Tutum Ölçeği, SS: Standart Sapma

Hastaların YDÖ puanları ile DTÖ puanları arasında pozitif yönlü zayıf ilişki mevcuttu. DTÖ alt boyutlarına bakıldığında özel eğitim gereksinimi, T2DM'nin ciddiyeti, hasta yaşamına diyabetin etkisi, ekip bakımına karşı tutum alt boyut puanları ile YDÖ puanları arasında pozitif yönlü zayıf ilişki; kan glukoz kontrolü ve komplikasyonlar, hasta otonomisine karşı tutum puanları ile YDÖ puanı arasında pozitif yönlü çok zayıf ilişki vardı (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların YDÖ puanları ile DTÖ ve DTÖ alt boyut puanları arasındaki ilişki

	Yaşam Doyumu Ölçeği puanı	
	R	p
DTÖ puanı	0,309	<0,001
DTÖ özel eğitim gereksinimi puanı	0,313	<0,001
DTÖ hasta uyumuna karşı tutum puanı	0,134	0,071
DTÖ T2DM'nin ciddiyeti	0,285	<0,001
DTÖ kan glukoz kontrolü ve komplikasyonlar puanı	0,168	0,023
DTÖ hasta yaşamına DM'nin etkisi puanı	0,276	<0,001
DTÖ hasta otonomisine karşı tutum puanı	0,190	0,010
DTÖ ekip bakımına karşı tutum puanı	0,306	<0,001

DTÖ: Diyabet Tutum Ölçeği, YDÖ: Yaşam Doyum Ölçeği, T2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus, p<0,05

Tartışma ve Sonuç

Birçok hastalıkta olduğu gibi T2DM'de de obezite önemli bir risk faktörüdür ve sıklıkla eşlik eden bir sağlık sorunudur. T2DM'ye obezite eşlik ettiğinde kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları ile birlikte T2DM'nin komplikasyonlarına yakalanma ihtimali artmakta ve ölüme sebep olabilmektedir. Bu nedenle T2DM hastalarında kilo kontrolüne yönelik eğitim ve müdahale çalışmalarına gereken önem verilmelidir. Diyetine yeterince uyum sağlamadığı görülen T2DM hastalarının diyetin uygulanışı ile ilgili bilgi ve becerileri yeterince içselleştirmesi ve yeterince farkındalık oluşması için gerekli diyet eğitimlerinin verilmesi; toplumun genel beslenme alışkanlıklarının iyileştirilmesi için gerekli çalışmaların yapılması gerekmektedir. Araştırmamızda tüm hastaların DTÖ'ne göre pozitif tutuma sahip olduğu ve hastaların diyabet tutumları ile yaşam doyumları arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır. Hem yaş hem de diyabet süresinin artmasıyla diyabet tutumu olumsuz etkilenmekte, hastaların yaşları ve diyabet tanı süreleri arttıkça

DTÖ ve YDÖ puanları azalmaktadır. Bu duruma göre, ileri yaştaki ve uzun süreli tanısı olan T2DM hastalarının eğitimleri gözden geçirilmeli, ileri yaş gruplarına yönelik T2DM eğitim ve farkındalık programları geliştirilmelidir. Çalışmamızda hastaların diyabetle ilgili en güçlü pozitif tutum alanları kan glukoz kontrolü ve komplikasyonlar ile özel eğitim gereksinimi alt boyutundadır. Ayrıca çalışmamıza dahil olan hastaların eğitim düzeyleri de göz önünde bulundurursak bölgemizde evde sağlık hizmeti almakta olan T2DM hastalarına yönelik verilecek eğitimlerin verimli olacağı öngörülmekte, bu konuda gerekli planlama ve çalışmaların yapılması önerilmektedir. Çalışmamızda eğitim durumu yüksek olan ve evli olan T2DM hastalarının yaşam doyumunun daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Bu durum T2DM hastalarının sosyal yönden desteklenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Böylelikle hastaların yaşam doyumları dolayısıyla hastalıkla ilgili tutumları olumlu yönde gelişecek ve sağlık sonuçlarını iyileştirecektir. T2DM; tedavi süreci ilaç tedavisi, diyet tedavisi, egzersiz tedavisi gibi pek çok komponenti olan, hastalarda yaşam tarzı değişikliği gerektiren kronik bir süreçtir. Bu nedenle T2DM hastalarına tedavide bütüncül yaklaşılması gerekir. Tanı anından itibaren kapsamlı hasta eğitimi çok büyük önem taşımaktadır. T2DM'li bireylerin T2DM alanında uzman kişilerce eğitilmesi gerekmekte, bunu sağlamak için diyabet eğitiminde yer alan ekip üyelerinin hem T2DM ile ilgili hem de eğitim teknikleri konusunda donanımlı olması gerekmektedir. Doğru bilginin doğru kaynaklardan doğru şekilde verilmesi ile hastaların hem bilgisine hem de tutumuna yansıması sağlanabilir. Hastaları erken dönemde doğru ve uygun şekilde eğitir, takip edersek daha az olumsuz tecrübe yaşamalarını sağlayabilir, hastalığa uyumlarını ve tutumlarını iyileştirebiliriz. Hastalığa uyumlu ve pozitif tutumu olan bireylerin hayattan memnuniyetleri ve yaşam doyumları da daha yüksek olacaktır. Böylelikle toplumun sağlık durumu sosyal ve mental yönden de desteklenmiş olacaktır.

Kaynaklar

1. Eren İ, Erdi Ö, Özcankaya R. Tip II diabetik hastalarda kan şekeri kontrolü ile psikiyatrik bozuklukların ilişkisi. Türk Psikiyatri Dergisi. 2003;14(3):184-91.

2. Karlıdağ R, Ünal S, Yoloğlu S. Hekimlerde iş doyumu ve tükenmişlik düzeyi. Türk Psikiyatri Dergisi. 2000;11(1):49-57.

3. Yüksel S. Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastaların uyku kalitesi, anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,Yüksek Lisans Tezi, 2007, Afyon (Danışman:Yrd. Doç. Dr. Mehmet Çölbay).

4. Anderson RM, Donnelly MB, Dedrick RF. Measuring the attitudes of patients towards diabetes and its treatment. Patient Education and Counseling. 1990;16(3):231-45. PMID: 2290778.

5. Özcan H. Ş. Diyabetli hastalarda hastalığa uyumu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 1999, İstanbul (Danışman: Doç. Dr. Zehra Durna).

6. Diener E, Emmons RA, Larsen RJ, Griffin S. The satisfaction with life scale. Journal of personality assessment. 1985;49(1):71-5. doi:10.1207/s15327752jpa4901_13.

Purple Bag Sendromu: Olgu Sunumu

Yasemin Korkut Kurtoğlu[1], Ahmet Kayabaşı[1]

[1]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Aile Hekimliği AD

Giriş

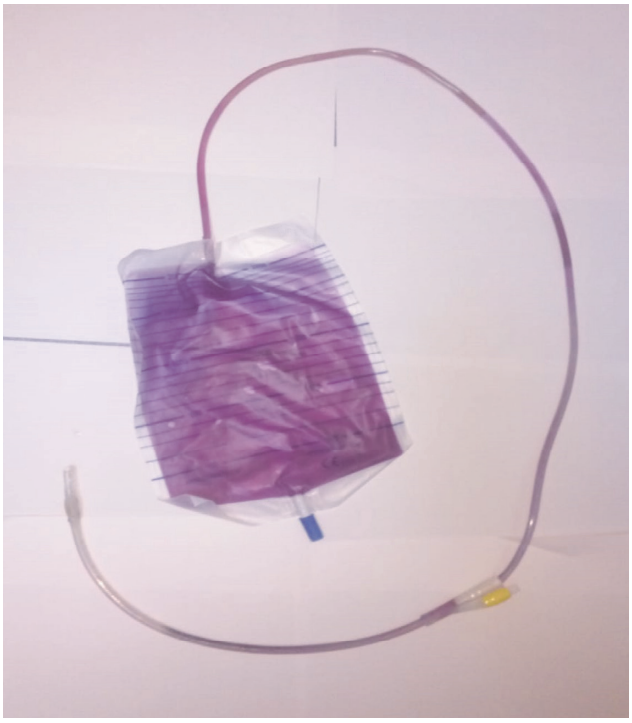
Purple Bag Sendromu (PUBS), hasta idrar ile temas halindeyken plastik idrar torbasında ve tüpünde mor renk değişikliği ile kendini gösteren idrar yolu enfeksiyonuna (İYE) bağlı nadir bir klinik durumdur. Uzun süreli kalıcı idrar sondalarında tekrarlayan İYE ile sık ilişkilidir ve eğer yeterince tedavi edilirse iyi huylu bir prognoza sahiptir. Etyolojisi, yaşlılık, kadın cinsiyet, yatalak hasta, kabızlık, kronik idrar sondası olması, alkali idrar, idrar yolu enfeksiyonu, böbrek yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastaların idrar kültürlerinde; Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Providencia türleri, E. Coli, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Citrobacter türleri, Metisiline dirençli Staphylococcus aureus, Grup B streptokoklar, Enterococcus türleri sıklıkla üremiştir (1). Patogenezinde; Genellikle kabızlıkta triptofanın bakteriler tarafından deaminlenmesi ile indol oluşur. İndol daha sonra karaciğerde ve idrarla atılan indoxyl sulfate (indican) konjuge edilir. İndikan daha sonra, üriner sistemde pigment indigo (mavi) ve indirubin (kırmızı) kolonileştiren sülfataz / fosfataz içeren bakteriler tarafından oksitlenir. İndikanın oksidasyonu, bir alkalin idrar ile kolaylaştırılır. Bu pigmentler plastik bir idrar torbası veya boru ile temas ettiğinde, idrar torbasında mor bir renk olmasına neden olur. Tedavisinde; altta yatan risk faktörlerini kontrol etmek, kronik idrar torbası kullanımından kaçınmak, uygun ürolojik sanitasyon, antibiyotik tedavisi sadece semptomatik iye olan hastalar için önerilmektedir (2).

OLGU

Evde Sağlık Hizmetlerine beslenme bozukluğu ve idrardan kan gelmesi şikayetiyle başvuran 88 yaşında erkek hasta palyatif bakım servisine yatırıldı. Hastanın özgeçmişinde hipertansiyon, koroner arter hastalığı, alzheimer, kronik böbrek yetmezliği, astım ve uzun süredir idrar sondası kullanımı mevcuttu.

Yapılan fizik muayenesinde akciğer seslerinde bazalde krepitan ral mevcuttu, bilateral tibial ödem yoktu, skrotal ödem mevcut idi, kostovertebral açı hassasiyeti yoktu. Diğer sistem muayeneleri de normaldi. Uzun süredir idrar sondası mevcut olan hastanın idrar sondası ve idrar torbasındaki idrar mor renkliydi (Resim 1-2).





Resim 1-2: Mor renkli sonda

Hastanın tam idrar tetkikinde; lökosit 9, eritrosit 0, Kreatinin 4,37, Üre 405 idi. İdrar kültüründe, Seftriakson duyarlı klebsiella pneumoniae üredi.

İdrar torbasında mor görülen idrar torbadan boşaltıldığında sarı renkliydi ve idrar sondası ve torbası değiştirildiğinde mor renk görülmedi. Hastaya Nefroloji önerisiyle hemodiyalize başlandı. Hastaya ıv seftriakson tedavisi başlandı ve bir hafta sonraki kontrol idrar kültüründe üreme olmadı.

Hasta daha sonraki takiplerinde, pnömoni, septik şok gelişmesi ve solunum yetersizliği ile yoğun bakım ünitesine devir edildi.

Sonuç

Takip ettiğimiz hastada ileri yaş, KBY, İYE, yatalak olma ve kronik idrar sondası olması PUBS için risk faktörleriydi. PUBS nadir görülen bir durum olmakla birlikte sağlık çalışanının deneyimi ve risk faktörleriyle birlikte değerlendirildiğinde tanı konabilen bir durumdur. PUBS ayrıca altta yatan ciddi patolojileri öngörebilmek açısından da uyarıcı olabilir.

Kaynaklar

1. Al Montasir A, Al Mustaque A. Purple urine bag syndrome. J Family Med Prim Care. 2013;2(1):104-105. doi:10.4103/2249-4863.109970

2. Pandey S, et al. Purple urinary bag syndrome: what every primary healthcare provider should knowBMJ Case Rep 2018. doi:10.1136/bcr-2018-226395

Beyinde Paramanyetik Madde Birikimi İle Seyreden Nadir Nörogenetik Hastalıklar; Bolu Deneyimi

Dr Murat Yılmaz

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Fahr sendromu, Pantotenik Kinaz İlişkili Nörodejenerasyon (PKAN) ve Wilson hastaliği(WH) beyinde paramanyetik madde birikmi ile seyreden farklı ve geniş nöropsikiyatrik spekturumlu nörodejeneratif hastalıklar olarak tanımlanır. Bu yazıda farklı klinik görünümler ile başvuran 8 olguyu sizinle paylaşarak beyinde paramanyetik madde birikimi ile seyreden nadir nörogenetik hastalıklara dikkat çekmek istedik.

YÖNTEM: Kliniğimize 2009 ile 2019 yıllari arasında farklı şikayetler ile başvuran ve etyolojide FAHR sendromu, PKAN ve Wilson hastalığıi saptanan 8 olgu retrospektif olarak incelendi. Hastaların başvuru semptomları, fizik muayene bulguları, radyolojik ve laboratuvar bulguları ile tedavi yanıtları değerlendirildi.

BULGULAR: Kliniğimize 10 yillik süreçte başvuran 8 olgudan 5 tanesi kadın, 3 tanesi erkekti. Ortalama başvuru yaşı 29.3 olarak saptandı. Hastaların tamamı başvuru sonrası yeni tanı aldı. Hastalar ilerleyici yürüme güçlüğü, dengesizlik, yazı yazmada bozulma, tinnitus, ajitasyon, sürekli ağlama, konvülsiyon, sık düşmeler, konuşma bozukluğu, hareketlerde yavaşlama gibi çeşitli şikayetler ile başvurdu. Etyolojide hastalardan 3 tanesinde PKAN, 4 tanesinde FAHR sendromu ve izole nörolojik semptomlarla başvuran 1 tanesinde ise Wilson hastalığı tespit edildi.

TARTIŞMA: Nörolojik hastaliklarda metallerin rolleri ile ilgili son gelişmelerin çoğu yeni genetik hastalıklarin tanımlanmasından ortaya çıkmıştır. Piramidal ve ekstrapiramidal bulgulardan nöropsikiyatrik bulgulara kadar çok farkli klinik görünümlerle karşımıza çıkabilen bu nadir nörogenetik hastalıklar, sıklıkla genç popülasyonu etkilediğinden ve erken tanı ile dizabilite ve mortalite oranları azaltılabildiğinden, ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Wilson, Fahr, Bazal Ganglion Birikimi, Pkan, Wilson

GİRİŞ

Beyinde paramanyetik madde birikimi ile seyreden hastalıklar oldukça nadir görülen ve tanınmaları oldukça zor olan hastalıklardır. Fahr sendromu, Pantotenik Kinaz İlişkili Nörodejenerasyon (PKAN) ve Wilson hastalığı (WH) beyinde paramanyetik madde birikimi ile seyreden farklı ve geniş nöropsikiyatrik spekturumlu nörodejeneratif hastalıklar olarak tanımlanır.

Fahr sendromu bazal gangliyonlar, serebellar dentat nükleus ve sentrum semiovalede kalsifikasyonla karakterize, genellikle otozomal dominant geçişli, ancak sporadik ve otozomal resesif vakaların da bulunduğu ender bir hastalıktır (1). Sendrom ilk kez 1930 yılında Fahr tarafından tanımlanmıştır. Sıklıkla nöropsikiyatrik, ekstrapiramidal, serebellar

belirtiler, konuşma bozukluğu, demans saptanır. Ancak, yaygın kalsiyum birikimine rağmen asemptomatik kalan vakalar da vardır (2).

Eskiden Hallervorden-Spatz sendromu olarak bilinen pantotenat kinaz ile ilişkili nörodejenerasyon (PKAN), merkezi sinir sisteminde spesifik bölgelerin ilerleyen dejenerasyonu (nörodejeneratif bozukluk) ile karakterize nadir görülen, kalıtsal bir nörolojik hareket bozukluğudur (3,4).

PKAN, beyin demir birikimi ile seyreder. İlerleyen anormal istemsiz hareketler, kas tonusunda değişiklikler ve postural bozukluklar (ekstrapiramidal) ile seyreden nörodejenerasyon türüdür (4,5).

Wilson hastalığı (WH) siroz ve dejeneratif santral sinir sistemi bozukluğu ile karakterize herediter bakır metabolizması hastalığıdır. Klinik prezentasyon oldukça değişken olabilir. Akut ve kronik karaciğer hastalığının tüm formları, hafiften şiddetli dereceye kadar nörolojik hastalıklar, psikiyatrik problemler, kemik deformiteleri, hemolitik anemi ve endokrin bulgulara neden olabilir (6).

AMAÇ

Bu çalışmada farklı klinik görünümler ile başvuran 8 olguyu sizinle paylaşarak beyinde paramanyetik madde birikimi ile seyreden nadir nörogenetik hastalıklara dikkat çekmek istiyoruz.

YÖNTEM

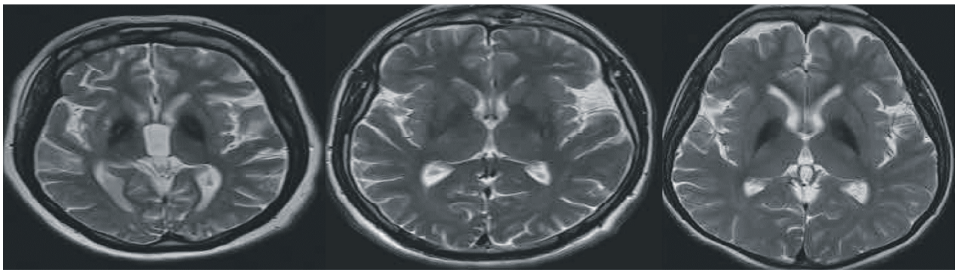
Araştırma Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim Araştırma Hastanesi'nde yapıldı. 2009 ile 2019 yılları arasında farklı şikayetler ile başvuran ve etyolojide FAHR sendromu, PKAN ve Wilson hastalığı saptanan 8 olgu retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya çalışma periyodu içerisinde beyinde paramanyetik madde birikimi ile seyreden kişiler dahil edildi. Hastaların semptomları, muayene bulguları kaydedildi. Her hastanın laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri sonucu elde edilen bulguları değerlendirildi. Ayrıca hastaların tedavi ve takip görüşmeleri kaydedildi.

BULGULAR

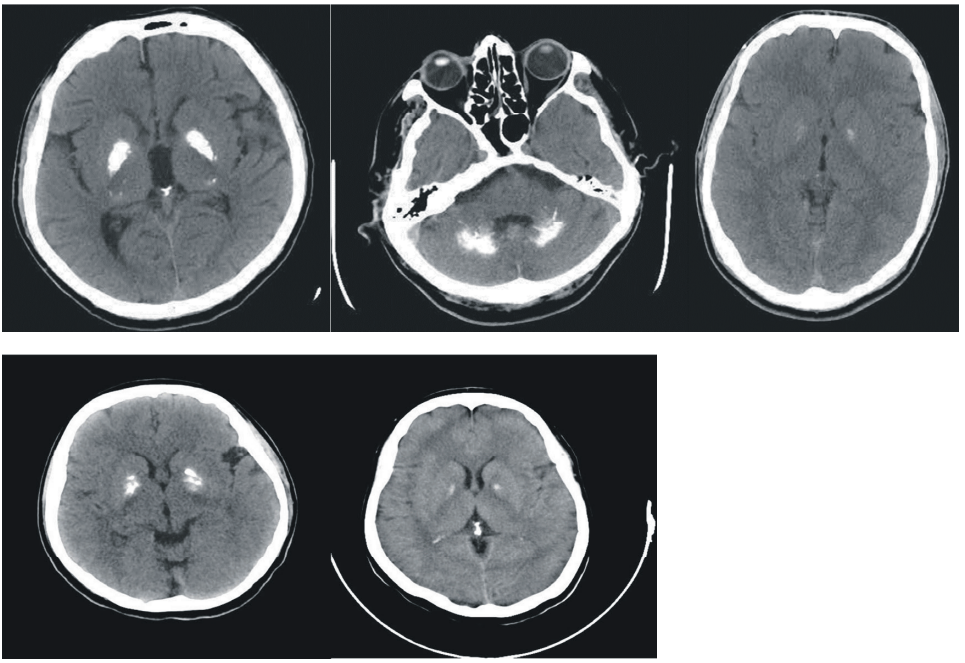
Kliniğimize 10 yıllık süreçte başvuran 8 olgudan 5 tanesi kadın, 3 tanesi erkekti. Ortalama başvuru yaşı 29.3 olarak saptandı. Hastaların tamamı başvuru sonrası yeni tanı aldı. Hastalar ilerleyici yürüme güçlüğü, dengesizlik, yazı yazmada bozulma, tinnitus, ajitasyon, sürekli ağlama, konvülsiyon, sık düşmeler, konuşma bozukluğu, hareketlerde yavaşlama gibi çeşitli şikayetler ile başvurdu. Etyolojide hastalardan 3 tanesinde PKAN, 4 tanesinde FAHR sendromu ve izole nörolojik semptomlarla başvuran 1 tanesinde ise Wilson hastalığı tespit edildi.

No	Cinsiyet	Yaş	Geliş semptomu	Görüntüleme bulgusu	Tedavi
1.PKAN	K	37	Yürüme güçlüğü, içe basma	Globus palliduslarda ve substansia nigrada demir birikimi	Lioresal, şelasyon
2. PKAN	E	67	Bilişsel bozukluk, günlük aktivitelerde yardım ihtiyacı	Substansia nigrada demir birikimi	Antiparkinson,antidepresan
3. PKAN	K	21	Yazma zorluğu, yürüyüş bozukluğu	Bilateral globus palliduslarda substantia nigraya doğru uzanan T2 sinyalinde azalma ve gradient ekoda sinyal kaybı (Madde birikimi)	Şelasyon
4. FAHR	E	66	Epileptik nöbet	Bilateral globus pallidus, talamus, sentrum semiovale ve serebellar dentat nükleuslarda simetrik kalsifikasyonlar	Antiepileptik
5. FAHR	E	23	Kulak çınlaması	Bilateral bazal ganglionlarda kalsifikasyon	Semptomatik
6. FAHR	K	34	Epileptik nöbet	bilateral globus pallidusta paramanyetik madde birikimine ikincil sinyal kaybı	Antiepileptik tedavi
7. FAHR	K	50	Baş dönmesi	Bilateral Bazal Ganglion kalsifikasyonu	Semptomatik
8.WİLSON	K	26	Kognitif fonksiyonlarda bozulma, konuşma bozukluğu,Kayser-Fleischer halkası	Bilateral caudat nucleus, putamen, globus pallidus, mesencephalonda sag cerebellumda hiperintens lezyonlar	Penisilamin

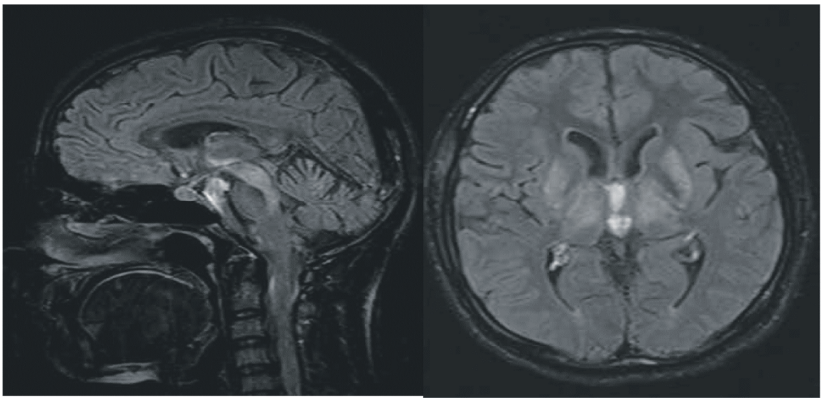
Tablo 1: Hastaların klinik ve görüntüleme özellikleri



Resim 1: Üç PKAN hastasının KR MR bazal ganglialarda madde birikimi



Resim 2: Fahr hastalarında BBT de bazal ganglialarda ve serebellumda kalsifikasyon



Resim 3: Wilson tanılı hastada KR MR da bilateral caudat nucleus, putamen, globus pallidus, mesencephalonda, serebellumda hiperintens lezyonlar

TARTIŞMA

PKAN; Pantotenat kinaz ile ilişkili nörodejenerasyon (PKAN) olarak bilinen Hallervorden-Spatz hastalığı, beyinde demir birikimi ile ilişkili ve ilerleyici ekstrapiramidal disfonksiyon ve demans ile karakterize nadir görülen otozomal resesif nörodejeneratif bir hastalıktır (7).

PKAN'ın kesin etiyolojisi tam olarak anlaşılmamıştır. Önerilen hipotezlerden biri, lipofusinin nöromelanin'e anormal oksidasyonunun ve beyinde anormal demir birikimine yol açan yetersiz sistein dioksijenaz olmasıdır. Globus pallidus ve pars retikülaris kısımlarının, sağlıklı bireylerde göreceli olarak daha yüksek demir içeriğine sahip olmasına rağmen,

PKAN'lı bireylerin, bu çekirdeklerde biriken aşırı miktarda demir vardır (8).

PANK2'de mutasyon Gen (bant 20p13), çeşitli çalışmalarda PKAN'ın etiyolojisi olarak en fazla kalıtsal olan PKAN vakalarını açıklar. PKAN prevalansı 1-9 / 1000000 arasındadır. Klasik presentasyon, ilk on yılın sonunda veya ikinci on yılın ilk bölümünde, 7-15 yaşları arasındadır. PKAN distoni, kaslarda rijidite, koreoatetoz gibi ekstrapiramidal bulgular ve kortikospinal disfonksiyonun görüldüğü bir hastalıktır. Ayrıca mental değişiklikler ve demans, hastalığın ilerleyici olması ve hastaların genellikle erişkin çağda kaybedilmeleri diğer klinik özellikleridir (9).

Etkili bir medikal tedavisi bulunmayıp (Desferrioksamin, Koenzim A ve yüksek doz pantotenat verilmesi), distoni için talamotomi ve pallidotomi gibi stereotaktik cerrahi yöntemler uygulanmaktadır. Bizim vakalarımızda bu literatür verileri uyumlu olup çocukluk çağında semptomlar başlamıştır ve vakalarımızın tamamında extrapramidal bulgularla birlikte kognitif etkilenme bulunmaktadır (4).

Fahr Sendromlu hastalar; Fahr sendromu serebellum, talamus ve bazal ganglionlarda kalsiyum ve fosfor metabolizma bozukluğu sonucu oluşan kalsinozisle seyreden nörodejeneratif bozukluklarla karakterize beyin tomografisi (BT) ile kalsiyum ve çeşitli minerallerin birikiminin gösterilebileceği nadir görülen bir hastalıktır (1).

Hipoparatiroidizm veya psödohipoparatiroidizm ile birlikte genetik, gelişimsel, metabolik, enfeksiyöz, sporadik ve diğer koşulların da sebep olduğu çeşitli nedenler bildirilmiştir. Ayrıca genetik aktarımın çoğu vakada otozomal dominant, bazı vakalarda ise otozomal resesif olduğu gösterilen ailesel Fahr sendromu vakaları bildirilmiştir (10).

Fahr sendromu klinik olarak genellikle kolay yorulma, dengesiz yürüme, yavaş konuşma veya konuşma bozukluğu, yutma güçlüğü, istemsiz hareketler, ya da kas krampları ile başlayıp psikoz, demans, kişilik değişiklikleri gibi nöropsikiyatrik semptomlarla devam edebilir.Klinik bulgular daha çok 4 ve 5. dekatta görülmektedir (11).

Fahr sendromu tanısında en sık kullanılan yöntem kranial bilgisayarlı tomografidir. BT'nin kullanılması ile birlikte Fahr sendromlu vakalarda bazal gangliyonlardaki kalsifikasyonları gösterilme sıklığı artmıştır. Özellikle dentat nükleus, bazal ganglion, talamus ve sentrum semiovalede simetrik olarak yerleşen kalsifikasyon BT ile gösterilmektedir (12).

Fahr sendromu tedavisinde kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesi ile birlikte çeşitli ajanlar denenmiş olup bunlar arasında santral sinir sis-temine spesifik bir kalsiyum kanal blokörü olan nimodipin bulunmakta olup tedavi başarısız olmuştur, ayrıca disodyum etidronatın kalsifikasyonları azaltmada etkili olmadan semptomları düzelttiği gösterilmiştir. Genelde semptomatik tedavi ile hastalar takip edilmektedir (13). Bizim vakalarımızda literatürdeki bu verilerle uyumlu olup belirgin farklılık gözlenmemiştir.

Wilson hastalığı (WH) bakır metabolizma bozukluğuna bağlı olarak gelişen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Etkilenen kişilerde karaciğer ve beyin başta olmak üzere pek çok organ bakır birikiminden etkilenebilir. Wilson hastalığı eğer tedavi edilmezse ölümcül seyirlidir. Hastalığın sıklığı 1/5000 ile 1/30000 arasında değişmektedir.On üçüncü kromozomun uzun kolunda (13q14-q21) kodlanan ATP7B gen mutasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Transmembran proteini olan ATPaz'ı (ATP7B) kodlar. Hepatositlerde eksprese edilen ATP7B fonksiyonunun bozulması karaciğerde bakır birikimine yol açarak WH'ya neden olur. Hastalığın semptomları genellikle 2. ve 3. dekatlarda başlar (14).

Wilson hastalığının klinik gösterileri (14)

- **Hepatik**
- Kalıcı karaciğer enzimlerinde yükselme
- Kronik hepatit
- Siroz (dekompanse veya kompanse)
- Fulminan hepatik hasar (+/- hemolitik anemi)
- **Nörolojik**
- Dizartri-Anartri, Disfaji, Distoni, Kore
- Tremor (sıklıkla "flapping")
- Kognitif bozukluk , Yürüme bozukluğu
- Parkinsonizm (rijidite, bradikinezi, postural değişiklikler)
- **Oftalmik**
- Kayser-Fleischer halkası
- Ayçiçeği katarakt
- **Psikiyatrik**
- Depresyon
- Anksiyete
- Kişilik değişiklikleri
- Psikoz
- **Diğer sistemler (nadir)**
- Böbrek yetmezliği, aminoasidüri ve böbrek taşı
- Amenore, over disfonksiyonu, infertilite, abortus
- Kardiyomiyopati, artimiler

Serum aminotransferaz aktivitesi çok erken evre hastalık dışında genellikle yükselmiştir. Tipik bir tabloda serum seruloplazmin düzeyi düşük (0,2 g/L'den az, Normal: 0,2-0,5 g/L), serumdaki bakır düzeyi de yüksek olarak saptanır. Hastaların hemen hepsinde 24 saatlik idrarda bakır atılımı artmıştır ki bu bulgu serum bakır ve seruloplazmin düzeylerine göre daha duyarlı bir ölçümdür (15).

WH'da yapılabilecek laboratuvar testleri içinde en güvenilir olanı karaciğer biyopsisidir. Karaciğer kuru dokusunda bakır miktarının artmış bulunması WH'yi büyük oranda destekler. KR MR da Putamen, globus pallidus, kaudat nükleus, talamus, mezensefalon, pons ve serebellumda sinyal değişikllikleri ve nekroz en dikkati çeken bulgulardır (6,16).

Serumda dolaşan bakırın korneanın iç yüzeyindeki desement tabakasına çökmesi sonucu, Gözde tespit edilen Kayser flascher halkası tek başına tanı koydurucudur. Wilson hastalığında en sık kullanılan şelatör ilaçlar Penisilamin ve Trientin'dir. Bizim hastamızda KCFT normal sınırlardayken Kayser flascher halkasının görülmesi ile tanı konulmuştur. Wilson tanısı konulurken klinik olarak şüphe edilen hastalarda KCFT normal olsa dahi gözde mutlaka Kayser flascher halkası araştırılmalıdır (14).

SONUÇ

Beyinde paramanyetik madde birikimi ile giden hastalıkları sunduğumuz bu çalışmamızda, hastalarımızın verileri literatürdeki sonuçlarla uyumluydu.

Sonuç olarak bu hastalıkların tanınması uzun sürebilmektedir. Anormal ve tam olarak açıklanamayan nörolojik bulgulara sahip kişilerde ayırıcı tanıda beyinde paramanyetik madde birikimi düşünülebilir.

Nörolojik hastalıklarda metallerin rolleri ile ilgili son gelişmelerin çoğu yeni genetik hastalıkların tanımlanmasından ortaya çıkmıştır.

Piramidal ve ekstrapiramidal bulgulardan nöropsikiyatrik bulgulara kadar çok farklı klinik görünümlerle karşımıza çıkabilen bu nadir nörogenetik hastalıklar, sıklıkla genç popülasyonu etkilediğinden ve erken tanı ile dizabilite ve mortalite oranları azaltılabildiğinden, ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. B. Bozkurt ve ark., Fahr Hastalığı: Vaka Sunumu; Çocuk Dergisi 11(2):90-93, 2011

2. H Yoshikawa, T Abe; Transient parkinsonism in bilateral striopallidodentate calcinosis. Pediatr Neurol 2003; 29:75-7.

3. D Aygün, M Terzi, L Güngör, M K Onar; Multipl Sklerozda "Kaplan Gözü İşareti": Bir Olgu Sunumu; Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi 2011;14(1):17-20

4. U Işık, Y Akgün, S Peker, M Özek; Pantotenat Kinaz ile İlgili Nörodejenerasyon (PKAN)'a Bağlı Distonide Derin Beyin Stimülasyonu; Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Cilt: 3 Sayı: 1 Ocak 2012

5. H Per, A K Bayram; Çocukluk Çağında Distoni; Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2017;13(2)

6. Öztürk, R Tıraş, S Özben ve ark; Olgularla Wilson Hastalığı : Tanı ve Tedavi; Parkinson Hast. Hareket Boz. Der., 2006;9(2): 118-124

7. A Gregory, SJ Hayflick . Neurodegeneration with brain iron accumulation. Folia Neuropathol 2005;43:286-96

8. K F Swaiman; Hallervorden-Spatz Syndrome and Brain Iron Metabolism; Arch Neurol. 1991;48(12):1285-1293

9. B Zhou, SK Westaway, B Levinson, MA Johnson,J Gitschier, SJ Hayflick.; A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome; Nat Genet. 2001 Aug;28(4):345-9.

10. S Kobayashi, I Yamadori, H Miki, M Ohmori. Idiopathic nonarteriosclerotic cerebral calcification (Fahr's disease): an electron microscopic study. Acta Neuropathol (Berl) 1987;73(1):62-6

11. E Kaçar; Nadir Görülen Bir İntrakranial Kalsifikasyon Olgusu: FAHR Sendromu; Kocatepe Tıp Dergisi The Medical Journal of Kocatepe 11: 31-33 / Ocak-Mayıs-Eylül 2010

12. Y Baba, DF Broderick, RJ Uitti, ML Hutton, ZK Wszolek. Heredofamilial brain calcinosis syndrome. Mayo Clin Proc, 2005; 80: 641-651.

13. F Demircan, N Gözel, F Kılınç, C Göya; Konvülsiyon ile Başvuran Fahr Sendromu: Olgu Sunumu; Fırat Tıp Derg/Firat Med J 2014; 19(4): 217-219

14. F Hanağası, HA Hanağası; Wilson's Disease; Turkish Journal of Neurology 2013; 19:122-127

15. C Martins da Costa,D Baldwin, B Portmann ,Y Lolin, AP Mowat, G MieliVergani. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. Hepatology 1992; 15:609-615.

16. Z. Kuloğlu, N Girgin; Wilson Hastalığı; Türkiye Klinikleri J Pediatr 2004, 13:246-253

Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2018 Yılı Tam Kan Kullanım Oranlarındaki İyileştirme

Müjgan Gürler[1] *, Ali Can Önal[2], Musa Kaya3

[1]Abant İzzet Baysal Universitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

[2]Abant İzzet Baysal Universitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

[3]Abant İzzet Baysal Universitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı

**Corresponding author: Müjgan Gürler*

GİRİŞ:

Tam kan; tek vericiden elde edilen, donörden alındıktan sonra herhangi bir işlem uygulanmadan hazırlanabilen doğrudan kullanılan yaklaşık 500 ml hacimde en genel kan ürünüdür. Tam kan eritrosit, lökosit, plazma, trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinden oluşmaktadır. Ortalama hematokrit değeri %35-45 dir. Aktif trombosit içermez. İçeriğinde bulunan trombositler 48 saatte, diğer pıhtılaşma faktörleri 5-7 gün içinde etkinliklerini yitirirler. İçerdiği koruyucu maddeye göre 35 - 45 gün kadar saklanabilir. 6 ’de saklanır. Tam kanla karşılaştırıldığında eritrosit süspansiyonu %70-80 hematokrite ve 200 ml hacme sahiptir. Tam kanda ki eritrosit hacmi de yaklaşık 200 ml kadardır (1).

Sosyal medya üzerinden ve eğitimler ile kan bağışının özendirilmesi sağlanmaya çalışılsa da kan bağışı yeterli düzeyde olmayıp zaman zaman kan ürünü temininde sıkıntı yaşanabilmekte, bağışçılar kendi hastaları dışında kan bağışında hassasiyet göstermemektedir (2). Bu nedenle de kan ürünlerinin kullanımında gerekli titizliğin gösterilmesi zaten yeterince güç temin edilen bu önemli replasman ürünleri için elzem olmaktadır. Hastalara tam kan ürünü vermek yerine tam kandan eritrosit, trombosit, pıhtılaşma faktörleri ve plazma gibi yan ürünlerin temin edilerek ihtiyacı olan hastaya ihtiyaç duyduğu ürünü sağlamak diğer ürünlerin de farklı ihtiyaçlar için kullanılmasını sağlamak mevcut koşullarda ve tek kaynağı insan olan kan ürünleri için akılcı bir yönetim şeklidir.

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tam kan kullanımı sonrası hemovijilans birimi tarafından kontrollerde transfüzyon izlem formlarında herhangi bir ramak kala olay ya da istenmeyen olay bildiriminin olmadığı saptanmıştır. Tüm transfüzyon toplantılarında, hasta güvenliği toplantılarında gündemde tutularak ve her tam kan isteminde hekimiyle görüşülerek tam kan isteminin nedeni sorgulanmış, farkındalık arttırılarak tam kan isteminde diğer kan ürün bileşenlerine yönlendirilmiştir. Tam kan kullanımı ile kan ürünlerinin dengeli kullanımı sağlanmaya çalışılmıştır.

AMAÇ: Ulusal Kan Programı dahilinde kan ve kan ürünlerinin gerekli şartlara sahip olarak temininin sağlanması için kan bağışçılarının detaylı bilgileri alınmakta, HİV, Sifiliz, Hepatit B ve C taramaları ile kan grubu tayini de Kızılayca gerçekleştirilmektedir (2). Hastanemiz de bulunan merkezimiz Transfüzyon Merkezi kapsamında olduğundan acil durumlar dışında

kan bağışı alamamaktadır. Bu nedenle tam kan ürünlerinin kullanımı sadece acil durumlarda olup, bağışçı kabulü ve kan bağışı özel şartlar gerektirmektedir. Bunun dışında kalan kullanımlar için Kızılay'dan kan ürünleri teminine gidilmekte, kan ürünlerinin endikasyon dahilinde ve titizlikle kullanılmasına çalışılmakta, talep edilen ancak kullanılmayacak kan ürünlerinin istemlerinin iptali için geri bildirim istenmektedir. Bu nedenle hastanemiz Bolu İzzet Baysal Eğitim Araştırma Hastanesi'nde 01.01.2018- 31.12.2018 tarihleri arasında kullanılan tam kan kullanım oranını tespit ederek (tablo 1), tam kan kullanımının azaltılması ve klinikleri endikasyon dahilinde kan bileşenlerinden olan eritrosit, trombosit, taze donmuş plazma kullanımına yöneltmek. Özellikle tam kan kullanımım tercih edildiği Kalp Damar Cerrahisi Servisinde bu tercihlerin klinik alışkanlık ve "rutin uygulama" kapsamından çıkarılarak tıbbi uygunluk durumlarında diğer kan ürünlerinin kullanımının tercih edilmesini sağlamak ve bu bilinci yerleştirmek olarak ifade ettik. Hastanemiz klinikleri program dahilinde rutin olarak kontrol edilerek kan ürünün kullanım oranları takip edilmiştir.

YÖNTEM: Kan ürünlerinin kullanım amaçlarının ve endikasyonlarının tam olarak belirlenmiş olması olası yan etkiler ile karşılaşmayı azaltacağı gibi bu ürünlerinin içeriklerine göre endikasyonlarına uygun kullanım için bilgilendirme yapılmasını gerektirmektedir (4). Transfüzyon işleminin güvenli yapılabilmesi için istem formunun tam ve doğru doldurulması, endikasyonun uygun olması ve ihtiyaç olmayan kan ürününün kam merkezi ile iletişime geçilerek isteminin iptal edilmesi gereksiz kullanım, kullanılmayan kan ürünlerinin imhasının önlenmesi ve temini kolay olmayan bir ürünün verimli kullanılması için dikkat edilmesi gereken ana unsurlardır (5,6). Bizim çalışmamızda kan ürünlerinin kullanıldığı birimlerden üçer aylık periyotlarla veri toplanarak kan ürünün kullanımı takip edilmiştir. Takip işlemi hemovijilans hemşirelerimizce yapılmış olup veriler hastanemizin hastane bilgi yönetim sisteminde 2018 yılına dair veriler değerlendirilmiş, kullanılan tam kan oranları hesaplanmıştır (Tablo-1).

BULGULAR: Hastanemizde 2018 yılı içinde kullanılan üçer aylık periyotlarda kullanılan tam kan oranları; ocak-şubat-mart aylarında 1,19; nisan-mayıs-haziran aylarında 2,15; temmuz-ağustos-eylül aylarında 1,21; ekim-kasım-aralık aylarında ise 0,97 olarak tespit edilmiştir (Tablo-1). Yılın başlangıcı ve sonu arasında kan ürünü kullanım oranında artış görünmekle birlikte tam kan ürünlerinin kullanımında azalma sağlanmıştır. Veriler yüzdelik dilim olarak hesaplanmış olup söz konusu dönem içinde kullanılan tam kan ürünlerinin aynı dönemde kullanılan total kan ürününe oranlanması ile elde edilmiştir. Kan istemi yapan hekimlerle sürekli olarak yapılan görüşmeler ile istem oranlarının hekimlerle paylaşılması sonucunda tam kan ürünlerinin tercihinin azaldığı hekimlerin hassas davranarak endikasyon ile kullanıma daha özenli davrandığı görülmüştür (5).

Tablo-1. Tam Kan Kullanım Oranı

ÜRÜNLER	1. 3 AY	2. 3 AY	3. 3AY	4. 3AY
TAM KAN	24	40	29	21
TOPLAM	2008	1854	2379	2151
ORAN	1,19	2,15	1,21	0,97

SONUÇ: Tam kan günümüzde kullanım endikasyonu gittikçe azalan bir kan ürünüdür. Tam kan kullanımının amacı eritrosit replasmanı ile kanın oksijen taşıma kapasitesini arttırmak ile hacim desteği sağlayarak kan hacmini arttırmaktır. Asıl endikasyonu aktif kanayan ve kan hacminin yaklaşık ¼'ünü kaybetmiş hastalardır(7). Tam kan volüm yüklemesi olabilecek normovolemik hastalarda kullanılmamalı, transfüzyon esnasında pıhtılaşma faktörlerinin de replasmanı akılda tutulmalıdır(7). Bu bilgiler ışığında hastanemizde 2018 yılındaki periyotlar incelendiğinde oranın nisan-mayıs-haziran aylarındaki periyotta artış göstermiş olup devam eden ardışık dönemlerde azalma tespit edilmiştir. Nisan-mayıs-haziran aylarındaki toplam kullanılan tam kan 40, toplam kullanılan kan ürünü sayısı da 1854 olup; bu durum hastanemiz transfüzyon komitesinde görüşülmüş ve sebebinin büyük oranda kalp damar cerrahisi ameliyatlarındaki artıştan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Tüm yıl boyunca tam kan kullanımındaki artış ve azalışlarda hekim oryantasyon eğitimlerinde tam kan kullanımının azaltılmasının önemi vurgulanmasının büyük rolü olmuştur. Tüm dönemlerde ise oran %3'ün altında tespit edilmiştir. Artan vaka sayısı ile kullanım oranlarında da artış görülse de yapılan bilgilendirme ve takip ile tam kan kullanım oranlarında düşüş izlenmiş, yapılan bilgilendirmenin olumlu sonuçları alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kan, Kan Ürünleri, Tam Kan, Transfüzyon.

Kaynakça:

1. Dr Yücel Ayhan, Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu, Kan Bileşenleri ve Pratiği,

2. Çankaya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi,Journal of Arts and Sciences Say›: 7, May›s 2007

3. Dr Yücel Ayhan, Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu, Kan Merkezleri,

4. Seyhan Ördekçi, Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonu, Bakırköy Tıp Dergisi 2006;2:113-122

5. Klinik Uygulamada Kan ve Kan Ürünleri İsteminde Dikkat Etmesi Gereken Noktalar, TAF Prev Med Bull 2010; 9(3):239-244,

6. Konuralp Tıp Dergisi 2011;3(2):38-45, Kan ve Kan Ürünleri Nakli ile Bulaşan Enfeksiyonlar

7. Önder Aslan, Transfüzyon ve Kan Komponentleri; Blood Transfusion Therapy, AABB (6th editör) 1999

Improvement in Whole Blood Use Rates in 2018 At Abant İzzet Baysal Faculty of Medicine Education and Research Hospital

Müjgan Gürler[1 *] , Ali Can Önal[2] , Musa Kaya[3]

[1]Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine

[2]Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Pathology

[3]Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine

[*]Corresponding author: Müjgan Gürler

INTRODUCTION: Whole blood, obtained from a single donor, can be prepared without any procedure after the donor is used directly in the volume of approximately 500 ml of blood. Whole blood consists of erythrocytes, leukocytes, plasma, platelets and coagulation factors. The mean hematocrit value was 35-45%.It was found that there was no near-miss or undesired event in the transfusion follow-up forms by the hemovigilance unit after the use of whole blood in our hospital. In all transfusion meetings, patient safety meetings, the cause of the whole blood request was questioned by discussing with the physician at every whole blood request, and awareness was directed to other blood product components in the whole blood request.

OBJECTIVE: To determine the rate of whole blood use in our hospital between 01.01.2018 and 31.12.2018,to reduce the use of whole blood and to direct the use of erythrocytes, platelets, fresh frozen plasma, which are among the blood components.

METHODS: In the hospital information management system of our hospital, the data for 2018 were examined quarterly and whole blood ratios used were calculated.

RESULTS: The rates of whole blood used in our hospital every 3 months in 2018;1.19 in January-February-March;2.15 in April-May-June;1.21 in July-August-September and 0.97 in October-November-December (Table-1).

CONCLUSION: When the periods in 2018 were examined in our hospital, the rate increased in the period between April-May-June and a decrease was observed in the consecutive periods. The total number of whole blood used in April-May-June was 40 and the total number of blood products used was 1854.This was discussed in the transfusion committee and it was determined that the reason was mostly due to the increase in cardiovascular surgery. Emphasizing the importance of decreasing whole blood use in physician orientation trainings in the increase and decreases in whole blood use throughout the year has played a major role. The rate was below 3% in all periods.

Keywords: Blood, Blood Products, Blood Transfusion, Whole Blood.

Table-1. Whole Blood Using Rates

Blood Products	1st 3 month	2nd 3 month	3rd 3 month	4th 3 month
WHOLE BLOOD	24	40	29	21
TOTAL	2008	1854	2379	2151
RATIO	1,19	2,15	1,21	0,97

Masif Kardiyomegalinin Eşlik Ettiği Ölümle Sonuçlanan Metabolik Sendrom Olgusu

Salih Güven

Adli Tıp Kurumu Malatya Grup Başkanlığı

Özet

Fizyopatolojisinde esas olarak insülin direnci olan hiperglisemi, hiperlipidemi, abdominal obezite, koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansiyonun (HT) eşlik ettiği metabolik sendrom (MS) morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Metabolik sendrom ayrıca insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dörtlü ve uygarlık sendromu gibi farklı şekillerde de isimlendirilebilmektedir. National Cholesterol Education Program (NCEP) metabolik sendorum tanısı için; Abdominal obezite, hipertrigliseridemi, düşük HDL, hipertansiyon, kan glukozu ≥110 mg/dl veya Tip 2 diyabet kompomenentlerden 3 veya daha fazlasının olmasını yeterli görmektedir. KAH ve HT ile kardiyak yük artmakta ve kalp yetmezliği gelişmektedir. Artan yetmezlikle beraber plevral ve perikardiyal efüzyon, pulmoner konjesyon, pretibial ödem bulguları görülebilmekte, kardiyotorasik oran kalp lehine artmaktadır. Vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmadan erkeklerde 400 g, kadınlarda ise 350 g dan fazla olan kalp ağırlığı kardiyomegali olarak tanımlanmıştır. Bizim olgumuzda VKİ 49.5 olan 57 yaş erkek cesette kalp ağırlığı 1108 g olarak tartılmış ve ileri derecede kardiyomegali bulguları tespit edilmiştir. Ölüm sebebi de kalp ve damar hastalığına bağlı meydana geldiği şeklinde raporlanmıştır. Otopsi bulgularının literatüre katkı yapması amacıyla olgumuz sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Metabolik sendrom, kardiyomegali, otopsi.

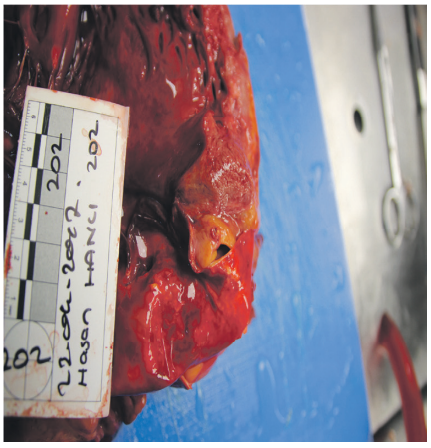
Giriş-Amaç

Metabolik sendromlu hastalarda kardiyovasküler olay riski diğer populasyonlara göre daha yüksektir (1). Fizyopatolojisinde esas olarak insülin direnci olan hiperglisemi, hiperlipidemi, abdominal obezite, KAH ve HT eşlik ettiği metabolik sendrom morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Metabolik sendrom ayrıca insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dörtlü ve uygarlık sendromu gibi farklı şekillerde de isimlendirilebilmektedir (2). National Cholesterol Education Program (NCEP) metabolik sendorum tanısı için; abdominal obezite, hipertrigliseridemi, düşük HDL, hipertansiyon, kan glukozu ≥110 mg/dl veya Tip 2 diyabet kompomenentlerden 3 veya daha fazlasının olmasını yeterli görmektedir (3). Vakalarda kalp yetmezliği gelişmesi oranı yüksektir. Konjestif kalp yetmezliğinde (KKY) şilöz asit, şilotoraks, perikardiyal efüzyon ve pretibial ödem izlenebilmektedir (4). Vücut kitle indeksi hesaplanmadan erkeklerde 400 g, kadınlarda ise 350 g dan fazla olan kalp ağırlığı kardiyomegali olarak tanımlanmıştır (5).

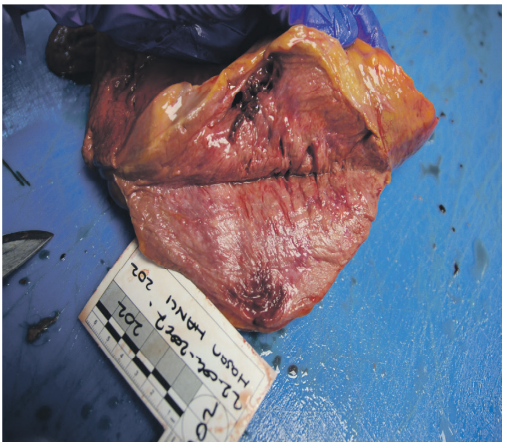
Olgu

Ani ölüm değerlendirilerek adli vaka tutulan ve otopsiye gönderilen 57 yaş erkek hastanın boyu 171cm, ağırlığı 145kg (VKİ 49,5 kg/m2) olarak ölçüldü. İncelenen tıbbi evraklarında şahsın koroner arter hastalığı, koroner anjioplasti ve grefti, arteryel hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diabetus mellitus ve metabolik sendrom tanıları olduğu görüldü. Muayenede bilateral

periorbital ve gode bırakan grade 2-3 pretibial ödem izlendi. Batın ve göğüs boşluklarında çürümeye bağlı az mikarda seröz sıvı olduğu ancak perikardiyal kese içerisinde 120 cc seröz sıvı izlendi. KKY'ne bağlı gelişen konjesyon sonucu iç organ ağırlıklarının da arttığı (karaciğer; 1550g, dalak; 394g tartıldı) görüldü. Ağırlık artışının en bariz olduğu organın kalp olduğu tespit edildi. Kalp; pulmoner çıkımın 2 cm üstünden ve assenden aortun semilunar kapaklardan ayrılma noktasından kesildikten çıkartıldı. Tartı işlemi fiksasyondan önce ve epikardiyal yağ dokusu uzaklaştırılmadan yapıldı. Ağırlığının 1108g olduğu, sağ ventrikül duvar kalınlığının 0,8cm, sol ventrikül duvar kalınlığının 3,2cm olduğu tespit edildi. Massif kardiyomegali (cor bovinum) olarak tariflenebilecek kalpte, yaygın hipertrofi bulguları olduğu, sol ventrikülde geçirilmiş myokard infarktüslerine sekonder fibrotik alanlar olduğu görüldü. Histopatolojik incelemesinde kalpte nedbe alanları olduğu, koroner arterlerde lümeni orta-ileri derecede daraltıcı özellikte, kalsifiye aterom plakları izlendiği raporlandı.



Resim 1



Resim 2



Resim 3

Tartışma ve Sonuç:

Günümüzde obezite vakalarının sayısının arttığı bilinmektedir. Kilo artışı beraberinde insülin direncini arttırmakta ve MS gelişme riskini arttırmaktadır. Metabolik sendrom da diabetes mellitus tip 2 ve KAH riski artmaktadır (6). Mortalite ve morbiditesi yüksek olan bu sendroma kalp yetmezliği de eşlik edebilmekte ve massif kardiyomegali (cor bovinum) gelişebilmektedir.

Kalp ağırlığı normalde vücut ağırlığı, boy ve yaş ile değişkenlik gösterirken kalbin ağırlığını arttıran ve kardiyak hipertrofiye yol açan hastalıklardan başlıcası hipertansiyondur. Zhang ve ark. ani kardiyak ölüm olan 232 vaka üzerinde yaptıkları çalışmada stenoz, kardiyomegali, kalp ağırlığı ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmada kardiyomegali ile stenoze damar sayısı ilişkili bulunmuştur. Yine ciddi darlık ile kalp ağırlığında anlamlı artış görülürken kardiyomegali skoru üzerinde anlamlı artış görülmemiştir. Sol ventrikül hipertrofisi iskemik kalp hastalığında sık rastlanan bir durum olarak gösterilmiştir (7). Ancak Dean ve Ghalleger otopside 34 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada kalp ağırlığı ile ciddi oranda daralmış koroner arterler arasında anlamlı ilişki buldular (8). Warnes ve Roberts 450 gramdan ağır kalplerin ciddi darlıkla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (9). Aşırı kilolu veya obez olan genç ve orta yaştaki bireylerin kalp hastalığına yakalanma oranının daha zayıf olan akrabalarına göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. VKİ'si en azından 33 kg/m2 olan erkeklerde üç yıllık takiplerde KAH riskinin üç kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (3). Rompanen ve ark. çalışmalarında 342 erişkin otopsisinden 110'unda iskemik kalp hastalığı buldular. Bu hastalardan kalbin ağırlığının en fazla arttığı durumda ventriküler anevrizmanın eşlik ettiğini ve total ağırlığın 599 g olduğunu gördüler. Bizim vakamızda ventriküler anevrizmaya rastlanmadığı halde kalp 1108g tartıldı (10).

Sonuç olarak günümüzde sıklığı artmakta olan mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan MS ileri derecede kalp yetmezliğine neden olmaktadır. Özellikle HT ve KAH ile birlikte dev kardiyomegaliye neden olmakta ve ani kardiyak ölümlere yol açabileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar:

1. Mansourian, M., Babahajiani, M., Jafari-Koshki, T., Roohafza, H., Sadeghi, M., & Sarrafzadegan, N. (2019). Metabolic Syndrome Components and Long-Term Incidence of Cardiovascular Disease in Eastern Mediterranean Region: A 13-Year Population-Based Cohort Study. Metabolic syndrome and related disorders.

2. Metabolik Sendrom Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2009

3. İslamoğlu, Y., Koplay, M., Sunay, S., & Açıkel, M. (2008). Obezite ve metabolik sendrom. Tıp Araştırmaları Dergisi, 6(3), 168-174.

4. Çakmak, H. A., Yenidünya, G., Karadağ, B., & Öngen, Z. (2011). Development of chylothorax and chylous ascites in a patient with congestive heart failure. Turk Kardiyol Dern Ars, 39(6), 495-498.

5. Kıtzman, D. W., Scholz, D. G., Hagen, P. T., Ilstrup, D. M., & Edwards, W. D. (1988, February). Age-related changes in normal human hearts during the first 10 decades of life. Part II (maturity): a quantitative anatomic study of 765 specimens from subjects 20 to 99 years old. In Mayo Clinic Proceedings (Vol. 63, No. 2, pp. 137-146). Elsevier.

6. Gören, B., & Fen, T. (2008). Metabolik Sendrom. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 28(5), 686-696.

7. Zhang, M., Shields, J., Zhang, Y., Li, L., Fowler, D., Zhao, Z., & Burke, A. (2012). Correlation between coronary plaque burden and heart weight. Pathology-Research and Practice, 208(10), 610-614.

8. Dean, J. H., & Gallagher, P. J. (1980). Cardiac ischemia and cardiac hypertrophy. An autopsy study. Archives of pathology & laboratory medicine, 104(4), 175-178.

9. Warnes, C. A., & Roberts, W. C. (1984). Sudden coronary death: relation of amount and distribution of coronary narrowing at necropsy to previous symptoms of myocardial ischemia, left ventricular scarring and heart weight. The American journal of cardiology, 54(1), 65-73.

10. Romppanen, T., Seppä, A., & Roilas, H. (1983). Ischemic heart disease and heart weight. Cardiology, 70(4), 206-212.

Detection of Cryptosporidium and Cyclospora in children with diarrhea in Tikrit city-Iraq

Mohammed Abdul-Aziz , College of Medicine, Kirkuk university -Iraq

Suhair T. ElYassin, AbdulGani M A , College of Medicine, Tikrit university -Iraq

Suheila S. Tahir, Directory of Health, Kerkuk-Iraq

Abstract

Back ground: Cryptosporidium and Cyclospora are causative agents of diarrhea in humans; they are very common protozoan parasites in immunocompromised patients.

Objective: To show the distribution of Cryptosporidium and Cyclospora among children aging 6-12 years old in Tikrit City.

Materials and Methods: A cross sectional study was carried on (1100) school children attended Tikrit Primary Heath Care Centers. For each child the clinical examination was carried on by physicians in addition to anthropometric measurements, laboratory investigations including haematological, biochemical and general stool examination.

Results: Stool samples were collected from 1100 children from both sexes, the rate of Cryptosporidium was 8.1% and Cyclospora 2.9%. The overall rate of both infections was highest among >10-12 years (13.7%) followed by 6-7 (11.9%) and >7-10 years (9.3%) years. The distribution of both infections did not vary significantly between sexes. The anthropomedtric measurements in infected children were lower than non-infected controls. Although haemoglobin concentration in both infections did not vary from non-infected children, while the white blood cells were higher among infected children in both infections than non-infected ones. In both infected groups, the neutrophils were lower while monocytes were higher than non infected ones. In Cryptosporidium the eosinophils were lower while the lymphocytes were higher. In both infections, the mean values of alkaline phosphatase, total protein and albumin did not differ between infected and non-infected ones. The globulin value in both infections was higher than non infected ones. The concentration of zinc in serum of infected children was lower than non-infected ones. In both infections , T-rosette and B lymphocyte were lower while the Null cells were higher in infected children than non -infected ones.

Conclusions: The rate of Cryptosporidium and Cyclospora in Tikrit city was high. The highest rate of infections was among 6-7 years. The infections did not lead to anemia, but increased total leucocytes count and Null cells but decreased anthropometric measurements, T-rosette cells, B lymphocytes and zinc concentration

Key words: Cryptosporidium and Cyclospora, anthropometric measurements, haematological and biochemical parameters

Introduction

Cryptosporidium species is a coccidian water-borne protozoa causes a self limiting diarrheal infection in immunocompetent individuals and illness longer than 1 or 2 weeks in

immunocompromised patients (1). It predispose to substantially increased diarrheal illness in young children in developing countries (2). The infection is consider an opportunistic in HIV infected patients (3).

The Cryptosporidium oocysts are resistant to the usual water purification procedures as chlorination of water. Infection can survive for 3.5-10.6 days in water where free chlorine levels are 1-3mg/l (4). Transmission is facilitated by the low infectious dose, it has been demonstrated that ingestion of ≤ 10. Cryptosporidium parvum oocysts can cause infection in healthy persons (5).

The majority of Cryptosporidium species all with multiple subtypes, are morphologically indistinguishable by traditional diagnostic tests. Thus molecular methods must be used to distinguish species and subtype are needed to better understand the epidemiology of cryptosporidiosis (6).

Examinations of stool samples for parasites are not valuable for cryptosporidium because the oocysts excretion can be intermittent. The parasite might not be detected in a given stool specimen, three stool specimens collected on separate days should be examined to prove the test is negative (7). Direct fluorescent antibody test and antigen detection immunoassay is more sensitive and specific than microscopic examination (8).

In Iraq, Al-Alousi (9) in Tikrit, found the rate of Cryptosporidium infection was 9.42% among children, it did not vary between males and females with highest rate of infection was among <one year. In Kut (10) found the rate of infection among 100 children who suffered from watery diarrhea and abdominal pain was higher in children aged less than one year than the children the children older than one year, with the rate of infection in males was higher than female (17% vs 13%). In U.S. (6) found the overall of infection rates were higher among females than males; for specific age groups, rates were higher among males than females aged <15 and higher among females than males aged ≥ 15 years. It has been reported that the prevalence of cryptosporidiosis among children aging below 12 years in Iraq, Jordan and Malysia were 8.56%, 3.73% and 4.6% respectively (11).

Cyclospora caytanensis is an obligate coccidian parasite inhabit the small intestine of human, it lead to prolonged diarrhea among children (12). It is one of significant cause of morbidity and mortality in subtropical and tropical countries. The infection is often associated with traveler returning from tropical region (13). Direct fecal-oral transmission cannot occur because the sporulation of of oocysts occurs after days or weeks in the environment (14).

The epidemiological studies, revealed that the role of water and food such as fresh fruit and vegetables in an outbreak of many cases of infection (15). In Iraq, three cases reported in Basrah with infection rate 1% infection rate in children (16); in Baghdad 1.6% among children (17), in Tikreet 1.2% among children below ten years who were suffering from gastroenteritis (18). In Kirkuk It was found the rate of infection was 8.89% among patients attended Kirkuk hospitals and Health Care Centers , their age were ranging from 10-70 years old with the highest rate was among those below 21-30 years old, followed by 41-50 and 61-70 years; the sex of individual and clinical symptoms had no relationship with number of oocysts in stool samples (19).

Diagnosis of infection based on clinical signs and laboratory diagnosis. The laboratory diagnosis including are wet mount technique, concentration method, modified acid fast stain, UV fluorescent and Polymerase chain reaction (PCR) and others (4).

Materials and Methods

Study population: The total number of samples collected in Tikrit city composed of 1100 children aged from 6-12 years old (445 boys and 655 girls). Those were children submitted to the clinical centers during the time of the study suffering from diarrhea. All the children were exposed to complete clinical examination in the three Medical Centers and private medical laboratories, including laboratory investigations. The study started from beginning of February 2010 until end of June 2012.

A special questionnaire form was arranged to collect information, using direct interviewing to the eligible adults for the individuals, and with children parents.

Anthropometric measurements: The body weight of children were measured by electronic balance distributed by (WHO/UNICEF to primary health care's) with minimal clothing.

The height of the children measured to the nearest 0.5cm with a vertical measuring scale fixed to the metal bar connected to the beam balance.

The skin fold thickness was measured using Harpenden skin fold caliper of a constant pressure of 10gm/sq.mm was used to serve as an index of subcutaneous fat.

The mid upper arm circumference was measured to the nearest 0.1 centimeter with a non-elastic fiber glass measuring tape, which was placed gently but firmly round the middle of the left upper arm to avoid compression of the soft tissue.

Collection of the specimen: Stool samples were collected from each patient in a tightly covered wide mouth plastic disposable container. These were labeled with sample numbers, date and name of the patient. The sample was examined within 1 hour from collection to detect the parasitic infection. The samples were examined by direct wet mount method; formal-ether concentration and modified acid fast stain (20).

About 10 mls of blood samples were obtained, from each patient, 9 ml of blood without EDTA was used for T-and B-lymphocyte counts, biochemical tests, and zinc concentration and 1 ml of blood was added in EDTA tube used for hemoglobin estimation, total and differential WBC count.

Hematological parameters: The hematological parameters (hemoglobin, white blood cell numbers and differential leucocytes count) were performed using Swelab Alfa Boule Medical AB, Plus analyzer, Sweden.

Biochemical tests: The total serum protein and albumin were measured by using kits from Randox Laboratories Ltd., U.K. The value of serum globulin was estimated by subtracting the value of serum albumin from the total protein. The blood urea was estimated by using urea-kit S.180 (bioMerieux); The uric acid was estimated by using uric acid-enzymatic kit RAP 150 (bioMerieux). The serum creatinine was estimated by using creatinine-colorimetric method (RANDOX). The alkaline phosphatase was estimated by colorimetric method using kit of bioMerieux sa Marcyl Etoile-France.

The serum zinc level was estimated using atomic absorption spectrophotometer (Varian, Australia) after dilution of serum samples with deionized distilled water 1:4 to bring the metal concentration within the working range of atomic absorption spectrophotometer by direct aspiration of the samples.

Statistical analysis: Both Chi-square and student's t-test were used according to the requirement of the test (21).

RESULTS

The overall rate of Cryptosporidium and Cyclospora infections among school children was 11.0 %. The frequency of Cryptosporidium 8.1%, the highest rate was among 6-7 years (8.8%) followed by >10-12 (8.4%) and the lowest was among >7-10 (7.7%); Cyclospora 2.9 %, the highest rate was among >10-12 years old (5.3%), followed by 6-7 years (3.1%)years and the lowest was among >7-10 years old (1.6%) respectively. The overall rate of both infections, was (13.7%) among 10-12 year , followed by 6-7 years (11.9%) and >7-10 years (9.34%) respectively.

Table (1) Distribution of Cryptosporidium and Cyclospora infections according to age of children

Age Year	No.examined	Cryptosporidim		Cyclospora		Total	
		No. +ve	+ ve %	No. +ve	+ve %	No.+ve	+ve %
6-7	159	14	8.8	5	3.1	19	11.9
>7-10	621	48	7.7	10	1.6	58	9.3
>10-12	320	27	8.4	17	5.3	44	13.7
Total	1100	89	8.1	32	2.9	121	11.0

Table 2 shows distribution of Cryptosporidium and Cyclospora infections according to gender. In Cryptosporidium infection, the rate of male vs female was 10.5/ 6.4; in Cyclospora 4.7/1.7. Statistically there was no significant difference between gender in all infections.

Table (2) Distribution of Cryptosporidium and Cyclospora infections according to gender of children

Age Year	No. examined	Cryptosporidium		Cyclospora	
		Male	Female	Male	Female
6-7	159	8	6	2	3
>7-10	621	26	22	8	2
>10-12	320	13	14	11	6
Total examined	1100	47	42	21	11
		4.3%	3.8%	1.9%	1%
% out of total boy 445		10.5%		4.7%	
% out of total girl 655			6.4%		1.7%

Table 3, shows the anthropometric measurements values among children infected with Cryptosporidium and Cyclospora infections were lower than non-infected controls of different age groups. The difference between infected and non infected groups in all parameters in both infections was statistically significance ($P<0.05$).

Table (3) Anthropometric measurements values among Cryptosporidium and Cyclospora infected children.

(Mean value ±S.D.)

Parasites	Age	Infection	Mean Weight kg	Mean height cm	Mean SFT mm	Mean MUAC mm
Cryptosporidium						
	6-7	+ve	18.5±0.4	111.0±1.3	8.5±0.7	18.0±1.2
		-Ve	19.0±0.7	111.5±0.8	9.1±1.1	18.3±0.4
	>7-10	+ve	24.5±0.6	128.2±0.5	9.0±1.4	18.5±0.9
		-ve	26.0±1.7	129.5±1.8	9.7±1.4	18.9±1.3
	>10-12	+ve	41.0±1.8	141.8±1.9	12.0±1.3	22.3±1.1
		-ve	42.5±1.3	143.0±0.9	12.5±1.2	22.8±0.9
Cyclospora						
	6-7	+ve	19.0±0.4	110.5±1.3	8.9±0.4	17.5±0.9
		-ve	19.4±1.3	111.0±0.5	9.5±0.5	17.9±0.4
	>7-10	+ve	25.5±1.1	129.0±1.5	9.4±0.9	18.5±0.4
		-ve	26.2±0.9	130.3±1.4	9.8±0.5	18.7±0.3
	>10-12	+ve	41.5±1.0	142.0±1.5	12.5±0.7	22.5±0.5
		-ve	41.9±1.3	143.0±0.9	12.8±0.4	22.9±1.2

+ve=Infected -ve=Not infected P<0.05

Table 4, shows the haemoglobin concentration (g/dl) and total white blood cells count among children infected with Cryptosporidium and Cyclospora and non-infected children. Although the haemoglobin concentration in both infections was lower than non-infected ones. The white blood cell counts in both infections was significantly higher (P<0.05) than non-infected groups. Both haemoglobin and white blood cell counts were within normal range.

Table (4) Hemoglobin concentration and white blood cells count among Cryptosporidium and Cyclospora infected children.

Infection	Infected	Hemoglobin g/dl	Sig.	WBC count Cell/10^3/Mcl	Sig
Cryptosporidium	Yes	11.2±2.40	NS	9.60±0.87	<0.05
	No	13.0±2.84		8.04±1.94	
Cyclospora	Yes	11.8±1.54	NS	9.37±1.60	<0.05
	No	13.7±5.30		8.7±2.37	

Table 5, shows that in Cryptosporidium infected children, the neutrophil and eosinophil counts were lower; lymphocyte and monocytes counts were higher than non infected ones while basophil count did not vary significantly. In Cyclosporqa infected group the neutrophil count was lower; the lymphocyte and monocyte counts were higher than non infected childerenvalues of The eosinophil and basophil count did not vary significantly between infected and non infected ones, using student t-test.

Table (5) Differential leucocytes count among Cryptosporidium and Cyclospora infected children

Mean±S.D.

Group	Infec-tIon	Neutrophil %	Eosinophil %	Basophil %	Lymphocyte %	Monoc Yte %
Cryptosporidium	Yes	50±1.3 <0.01	2.0±1.9 <0.05	0.4±0.5 NS	42±0.8 <0.01	4.0±0.9 <0.05
	No	52±2.4	2.2±0.8	0.5±0.9	40±1.7	3.8±1.1
Cyclospora	Yes	50±1.6 <0.01	2.0±0.9 NS	0.6±1.3 NS	40±1.1 <0.01	5.0±1.3 <0.01
	No	51±2.0	1.80±1.2	0.5±0.8	38±1.2	4.0±1.1

Table 6, shows that in Cryptosporidium and Cyclospora infections, the alkaline phosphatase, total protein and albumin values did not differ significantly between infected and non-infected children. The globulin in both infected children was higher than non infected ones.

Table (6) Biochemical parameters among Cryptosporidium and Cyclospora infected children.

Mean±S.D.

Parasites	Infected	ALP	Total protein	Albumin	Globulin
Cryptospo-Ridium	Yes	98.00± 4.34	5.27± 0.70	3.84± 1.37	1.44± 1.17 <0.01
	No	97.67 ±4.27	5.50± 0.94	4.17± 1.07	1.30± 0.84
Cyclospora	Yes	97.67± 3.17	5.54± 0.64	3.77± 0.90	1.77± 0.54 <0.5
	No	99.00± 3.47	5.64± 0.94	4.10± 1.17	1.54± 0.97

Table 7, shows significant difference of zinc concentration (µmol/L) in serum of children with Cryptosporidium and Cyclospora infected than non-infected children. Serum zinc concentration in all infected children was significantly lower than non-infected ones (P<0.05).

Table (7) Serum zinc concentration among children infected with Cryptosporidium and Cyclospora.

Mean±S.D.

Infection	Infected	Non-infected	T-test
Cryptosporidium	60.00± 0.8	62.00± 0.50	P<0.05
Cyclospora	64.50± 0.75	65.50± 0.60	P<0.05

Table 8, Shows the T rosette forming cells, B lymphocyte and Null cells counts among Cryptosporidium and Cyclospora infected children and non-infected ones. In infected children, the T-rosette and B lymphocyte were lower while the Null cells were higher than non-infected children.

Table (8) Values of T rosettes forming cells, B-lymphocyte and Null cells (%) among Cryptosporidium and Cyclospora infected children.

Mean±S.D.

Parasites	Infection	T rosette cells	B lymphocyte	Null cells county
Cryptosporidium	Yes	50±4.2	16±5.1	31±4.5
	No	59±4.8	20±5.0	21±4.8
Cyclospora	Yes	53±3.8	17±3.7	30±5.7
	No	57±4.3	18±3.6	25±6.1

t-test=0.01

DISCUSSION

The overall rate of Cryptosporidium and Cyclospora among 1100 children aged from 6-12 years old was 11.0%. This reflects that both infections are common in Kirkuk. These infections are endemic worldwide and are a major public health problem especially in tropical and subtropical countries (22). Comparing the rate of infections with those from different part of the country and neighboring countries, showed a considerable difference. The differences can be explained by the influence of level of sanitation, environmental conditions, human behavior, laboratory diagnosis used for detection of infections and health education among school children (23).

High infection rates were found in children aged from 6-7 and >7-10 years old and low infection rates were found among children aged from >10-12 years. There was no significant difference between infected and non-infected ones in relation to age group. This finding is almost identical to that reported by Hussein et al (24) in Baghdad City, who reported that the rate of intestinal parasites among children was 57.9%., the highest prevalence (71.4%) was recorded among 6-11 years age group followed by age group 12-18 years (55.1%), while

the group below than 2 were the less affected group (30.6%). In Kirkuk, (25) examined 417 stool samples from internal displaced persons living under poor hygienic condition and low level of sanitation in Kirkuk; recorded the rate of Cryptosporidium 1.43%, Cyclospora 0.49%. They showed high rate among those aging from 1-10 years and no significant difference between males and females. In Malatya province in Turkey (26) examined 2281 stool samples taken from patients with digestive system complaints, found 129 (5.7%) were positive for Cyclospora species. In USA, (6) reported that the rate of infection was higher among males than females for persons below 15 years, while in persons over 15 years the rate of infection was higher among females.

and >10-12(8.4%) years were higher than among patients >7-10 years (7.7%). There was no significant difference in the rate of infection between males (52.8%) and females (47.1%). The high infection rate of Cryptosporidium gives the fact that similar studies have shown consistency variable rates: 3.5% in Turkey (27), 7.5% in Burkina Fasco (28). The reasons for this are not clear but it is possible that application of various identification methods such as modified acid fast staining combined with concentration method and direct method as it was used in the current study could have contributed to the considerably higher detection rate.

The rate of Cyclospora was 2.9%, the highest rate of infection was among >10-12 years old (5.3%) followed by 6-7 years (3.1%) years and the lowest was among 7-10 years old (1.6%) respectively. There was no significant difference between children infected in relation to sex although the frequency rate among males was higher than females. This result agreed with those reported by Nassef et al. (29), and a study of Centre of Disease Control and Prevention (30). The higher rate of infection in boys is due to boys tend to spend their time in street and playing in sand most of time in homes. This finding is contrast to (31) who found the rate of intestinal parasites was higher in females than in males.

The lower anthropometric measurements in infected children indicate that protozoal infections lead to growth retardation, this finding is in agreement with that reported by (32) in Hawija district, Kirkuk governorate.

In the present study, although the hemoglobin concentration was lower in all infected children groups than non-infected ones, but statistically there was no significant difference between infected and non-infected groups. The lower hemoglobin concentration among infected children reflects that protozoan infections affect the general health of those children.

The white blood cells main function is to fight infection defend the body by phagocytosis against invasion by foreign organisms, and to produce or at least transport and distribute antibodies in the immune response. In this study the white blood cells count was higher among infected children than non-infected ones. This finding is in agreement with study done in Kut-Iraq (10) whom reported lower PCV and, Hb but higher WBC in Cryptosporidium parvum children than non infected ones. This finding is also reported in other infections as Giardia lamblia and Entamoeba histolytica (33) .

Blood serum contains large amounts of proteins. Two major groups of proteins in blood serum are albumin and globulins. A total serum protein test measures the the total amount of protein in blood serum as well as the amount of albumin and globulin. Because the total protein represents the sum of albumin and globulin. It is important to know which protein fraction is high or low than the total protein is (32). In this study the values of

serum total protein and immunoglobulin did not differ between infected and non-infected children. Decrease albumin may also be explained by malnutrition or a low protein diet.

Higher concentration of serum globulin among infected patients than non-infected ones is identical to study reported by Baqai (34) who recorded higher concentration of total globulin in serum in G. lamblia infected 2.57gm/dl compared to control 1.83gm/dl.

The value of alkaline phosphatase, total protein, albumin did not vary significantly between infected and non-infected children. It has been reported that Alkaline phosphatase and leucocyte counts were elevated in amoebic liver abscess (35).

Zinc is essential trace element for a wide range of biochemical, immunological and clinical infections. Zinc deficiency is due to lack of intake of animal protein, high dietary phytate that limit zinc absorption and intake, in addition to increased fecal losses during diarrhea (31). The lower zinc concentration in infected children than non infected ones is in agreement with (36) who reported decrease in zinc level in serum of children aged 6 years infected with diarrhea. This is also identical to that reported by in B. hominis infection among primary school children in Baghdad (37) and in Giardia lamblia infection in Turkey (38).and Iran (39).

References:

1-Sherchand SP, Joshi DR, Adhikar N, Poudel RC, Pant KP, Madhav KC, Shretha D, Sherchan S. Prevalence of cryptosporidiosis among school going children in Kathmandu, Nepal. EC Microbiology, 2016, 4.1:641-646.

2-White ACJr. "Cryptosporidiosis (Cryptosporidium species). Bennett JE, Dolin R, Blaser MK, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Elsevier Churchill Livingstone, 2015:3173-3183. EC MIC.

3-Moore RD, Chatsson RE. Natural history of opportunistic disease in an HIV-infected urban clinical cohort. Ann Intern Med., 1996, 124: 633-42.

4-Shields JM, Hill VR, Arrowood MJ. , Beach MJ. Inactivation of Cryptosporidium parvum under chlorinated recreational water conditions . J Water Health, 2008, 6: 513-20.

5-Chappell CL, Okhuysen PC, Langer-Curry R. Cryptosporidium hominis: experimental challenge of healthy adults. Am Trop Med Hyg., 2006, 75: 851-7.

6-Painter JE, Hlavsa MC, Collier SA, Xiao L, Yoder JS. Cryptosporidiosis surveillance-United States, 2011-2012. MMWR, 2015, 64(3): 1-14.

7-Van Gool T, Weijts R, Lommerse E, Mank TG. Triple faeces an effective tool for detection of intestinal parasites in routine clinical practice. Eur J Clinical Microbiol Infect Dis, 2003, 22: 284-9o.

8-Johnson SP, Ballard MM, Beach MJ, Causer L, Wilkins PP. Evaluation of three commercial assay for detection of Giardia and Cryptosporidium organisms in in fecal specimens. J Clin Microbiol, 2003, 41: 623-6.

9-Al-Alousi TI. Prevalence of Cryptosporidium sp. In different resources with a trial treatment by using medical plant extracts. PhD. Thesis, College of Medicine, Tikrit Univ., 2004.

10-Ali MA, Khamesipour A, Valian HK & Rahi AA. Diarrhea caused by Cryptosporidium parvum in Kut, Iraq using Different methods. Scholars J of Applied Medical Sciences

(SJAMS), 2014, 2(3D): 1134-1138.

11-Latif B and Rossle NF. Cryptosporidiosis among children with diarrhea in three Asian countries: A review. Asian Pacific Journal Tropical Biomedicine, 2015, 5(11): 885-888.

12-Chacin-Bonilla L. Epidemiology of Cyclospora cayetanensis.: A review focusing in endemic areas. Acta Trop., 2010, 115: 181-193.

13-Bendall RP, and Chiodini PL. The epidemiology of human Cyclospora infection in the UK. In Betts W.B., Casemore D, Fricker C & Watkins J. (eds). Protozoan parasites and water. The Royal Society of Chemistry ,Cambridge University Press, 1995.

14-Bhandari D, Tandukar S, Parajuli H, Thapa P, Chaudhary P, Shretha D, et al. Cyclospora infection among school children in Kathmand, Nepal: Prevalence and associated risk factors. Trop. Med. Health, 2015, 43(4): 211-216.

15-Robertson LJ, Gjerde B. Isolation of Cyclospora oocysts from fruits and vegetables using lectin-coated paramagnetic beads. J. Food Prot, 2000, 63: 1410-1414.

16-Ali NH, Mahdi NK. Firt reported three cases of Cyclosporiosis in Iraq. East Mediterr Health J., 1999, 5(5): 1055-7.

17-Al-Aukaily SG. Epidemiology of Cyclospora cayetanensis and some intestinal protozoan infections in humans, animals and vegetables in Baghdad Governorate/ Karch. MSc thesis, Med Coll, Baghdad Univ., Iraq.2007.

18-Al-Samarrai AI. Epidemiological and diagnostic study of Cyclospora cayetanensis in Tikreet City and its surroundings. PhD. Thesis, Science Coll, Tikreet Univ., Iraq, 2008.

19-Abdullah TJ. A study of the evaluation of some laboratory methods for detecting Cyclospora cayetanensis, and some parasites in Kirkuk province. MSc Thesis, College of Science, Kirkuk Univ., 2016.

20-John DT and Petri WA. Markell and Voge's Medical Parasitology. 9 th edit. Saunders Elsevier, 2006.

21- Dunn OJ and Clark VA Basic Statistics. A primer for Biomedical Sciences . 4th edition. Hoboken New Jersey: John Wiley & Sons Inc., 2009.

22-Dash N, Al-Zarouni M, Anwar K and Panigraphi D. Prevalence of intestinal parasitic infection in Sharjah , United Arab Emirates. Human Parasitic Diseases, 2010, 2: 21.

23-Kanoa B, George E, Abed Y and Al-Hindi A. Evaluation of the relationship between intestinal parasitic infection and health education among school children in Gaza city, beit-lahia village and jabalia refugee camp, gaza strip , Palestine. The Islamic University J., 2006, 14(2): 39-49.

24-Hussein RA, Shaker MJ and Majeed HA. Prevalence of intestinal parasitic infections among children in Baghdad City. J. College Education Basic Science, 2011, 71, 1-9.

25-Salman YJ, Al-Tae AA and Abid AM. Prevalence of Giardia lamblia among Iraqi displaced peoples in Kirkuk province. Int J Curr Microbiol App Sci , 2016, 5(1): 753-760.

26-Karaman U, Daldal N, Ozer A, Enginyurt O & Erturk O. Epidemiology of Cyclospora species in humans in Malatya province in Turkey. Jundishapur J Microb, 2015, 8(7): e18661, 1-6.

27-Akyon Y, Erguven S, Arikan S, Yurdakok K and Gunalp A. Cryptosporidium parvum

prevalence in a group of Turkish children. Turk J.Pediat, 1999, 41: 189-196.

28-Nacro B, Bonkougou P, Nagalo K, Tall FR and Curtis V. Clinical profile of cryptosporidiosis in a pediatric hospital environment in Burkina Faso. Med Trop., 1998, 58: 47-50.

29-Nassef NE, El-Ahi SA, El-Shafee OK and Nawar M. Cyclospora in Egypt. J. Egy. Soc Parasitol., 1998, 28: 213-219.

30-Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of diarrheal illness associated with cyanobacteria (blue green algae)-like bodies. WKLY Epidemiol. Rec., 1991, 66: 241-243.

31-Kadir MA, El-Yassin S and Ali AM. Detection of Blastocystis hominis in children with diarrhea and the effect of infection on nutritional status of of them in Tikrit City-Iraq. Ankara Med. J. Sayi, 2016, 6: Mizanpaj1. 9xd.https://www. Journal agent.com/ttd/pdfs//TTD_83-89-96.pdf.

32-Hameed MA. Prevalence of parasitic diseases and its effect on nutritional status of school children in Hawija district . A Diploma Dissertation in Primary Health Care (DPHC). Tikrit University College of Medicine, 1998.

33-Al-Laham NA, El-Haddad RJ and Ridwan FN. Possible haematological changes associated with acute gastroenteritis among kindergarten children in Gaza. Ann Med Health Sci Res., 2015, 5(4): 292-298.

34-Baqai R. Incidence, pathogenesis and serodiagnosis of Giardia lamblia in Karachi, Pakistan. Ph.D. Thesis, Karachi Univ. Pakistan, 1997.

35-Nazir Z and Moazem F. Amebic liver abscess in children. Peditr Infect Dis J, 1993, 12: 929-32.

36-Bahijri SM. Serum zinc in and preschool children in the Jeddah area. Effect of diet and diarrhea in relation to growth. Annals of Saudi Medicine, 2001, 21: 324-9.

37-Al-Bayatti AJ & Jawad SQ. The association of intestinal parasites with serum zinc level among primary school children in Iraq. J Coll. Basic Education , 2011, 17: 131-8.

38-Ertan P, Yereli K, Kurt O, Balcioglu IC and Onag A. Serological levels of zinc, copper and iron elements among Giardia lamblia infected children in Turkey. Ped Int 2002, 44: 286-288

39-Zarebavani M, Dargahi D, Einollahi N, Dashti N, Mohebali M and Rezacian M. Serum levels of zinc, copper, Vitamin B12, Folate and immunoglobulins in individuals with giardiasis. Iranian J. Public Health, 2012, 41(12):47-53.



ISBN: 978-605-7736-10-9