

Diyabetik Ayak Ülserlerine Eşlik Eden Cilt Lezyonlarının Sıklığı ve Wagner Sınıflaması ile İlişkisi

The Frequency of Skin Lesions Accompanied by Diabetic Foot Ulcers and Relation with Wagner Classification

Hüseyin Demirci¹, Işıl Kayan Sarı², Canan Kevlekçi³, İsmail Küçüköğüt⁴, Kevser Özdemir⁵, Yağmur Burak Öztürk⁶
Metin Arslan⁷

¹Özel Medica International Ankara Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Ankara, Türkiye

²Burdur Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Burdur, Türkiye

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁶Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁷Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada; diabetes mellituslu hastalarda diyabetik ayak ülserlerine eşlik eden cilt lezyonlarının klinik spektrumunun ve insidansının belirlenmesi ve lezyonların Wagner sınıflaması ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı Diyabetik Ayak Polikliniği'nde diyabetik ayak ülseri tanısı ile izlenen 120 hasta retrospektif olarak incelendi. Wagner sınıflamasına göre belirlenen diyabetik ayak ülser derecesi, yara tedavisi, dermatolojik muayene ile belirlenen cilt lezyon karakteri ve sayısı, glisemik kontrol ve komplikasyonlar kaydedildi.

Bulgular: 120 hastanın 57'si kadın, 63'ü erkek, ortalama yaşları 59,32±12,53 yıl, ortalama diyabet süreleri 15,31±8,61 yıldır. Ortalama HbA1c düzeyi 9,12±2,06 idi. Hastaların %34,1'inde osteomyelit, %55'inde en az bir deri lezyonu [en sık Tinea unguium (%47,3)] saptanmıştı. Deri lezyonu olan hastaların %87,8'ini Wagner evre 1, 2, 3 diyabetik ayak ülseri olan hastalar oluşturuyordu, yarıya yakınında (%42,4) evre 3 diyabetik ayak ülseri mevcuttu. Cilt lezyonu bulunan hastalarda anlamlı olarak antibiyotik tedavisi alma sıklığının, amputasyon oranının yüksek, yara bakım süresinin uzun olduğu görüldü (p<0,05).

Sonuç: Cilt lezyonları diyabetik ayak ülserlerine sıklıkla eşlik etmektedir. Wagner evre 1 ve 3 diyabetik ayak ülserlerinde cilt lezyonlarına daha çok rastlanmıştır. Cilt lezyonu varlığında yara bakım süresinin uzadığı, amputasyon oranının arttığı görülmektedir. Morbiditeyi önlemek ve tedavi maliyetini azaltmak için yara tedavisine ek olarak cilt lezyonlarının dikkatlice incelenen zamanında tedavi edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Diyabetes mellitus, diyabetik ayak ülseri, Wagner sınıflaması, cilt lezyonları

Geliş Tarihi: 22.04.2015

Kabul Tarihi: 30.03.2016

ABSTRACT

Objective: We aimed to determine the incidence and clinical spectrum of skin lesions accompanied with diabetic foot ulcers and investigate the relationship between Wagner Classification.

Methods: A hundred and twenty patients with diabetic foot ulcers admitted to Gazi University Faculty of Medicine, Diabetic Foot Clinic were evaluated retrospectively. The Wagner grade of diabetic foot ulcers, wound treatment, character and number of skin lesions determined by dermatologic examination, glycemic control and complications were recorded.

Results: Fifty seven patients were female, 63 were male. The mean age was 56.88±14.8, mean diabetes duration was 15.31±8.61 years. Mean HbA1c was 9.12±2.06%. Osteomyelitis were observed in 34.1%. 55% patients had at least one cutaneous sign [most frequently Tinea unguium (47.3%)]. 87.8% of patients with skin lesions had grade 1,2,3 and nearly half (42.4%) had grade 3 diabetic foot ulcers. Antibiotics use, amputation and prolonged wound care were observed significantly higher in patients with skin lesions (p<0.05).

Conclusion: The prevalence of skin lesions is high in diabetic foot ulcers. It is found that grade 1 and 3 diabetic foot ulcers were frequently accompanied by skin lesions. The presence of skin lesions was associated with prolonged wound care and a high rate of amputation. Consequently; to reduce morbidity and treatment costs in addition to ulcer treatment skin lesions should be carefully examined and treated in early period.

Key Words: Diabetes mellitus, diabetic foot ulcer, Wagner classification, skin lesions

Received: 04.22.2015

Accepted: 03.30.2016

Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Işıl Kayan Sarı, Burdur Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Burdur, Türkiye. E-posta: kalanisilay@gmail.com.

©Telif Hakkı 2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2016.33>

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), obezite ve yaşam tarzı değişikliği nedeniyle tüm dünyada sıklığı giderek artan ve ülkemizde sıklığı %13.7'ye ulaşan, komplikasyonları ile yaşam kalitesini bozan, önemli bir sağlık sorunudur (1). Hastaların %10'dan azı tip 1 DM iken çoğunluğunu tip 2 DM hastaları oluşturmaktadır. Hastaların en az %30'unda hastalığın seyri esnasında cilt bulgularına rastlanmaktadır. Bunlar; bakteri ve mantar enfeksiyonları, diyabetik mikro ve makrovasküler komplikasyonlara eşlik eden cilt bozuklukları, DM ile ilişkili cilt hastalıkları ve antidiyabetik tedaviye bağlı gelişen cilt komplikasyonlarıdır (2) DM'de karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasındaki bozukluklar ve hiperglisemi ile ilişkili olarak kollajenin glikozilasyonu ve glikozilasyon son ürünlerinin deri ve eklerinde birikmesi, ilaçlar ve vasküler komplikasyonlar çeşitli deri bulguların ortaya çıkmasından sorumludur ancak çoğu lezyonun patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır (2,3). Diyabetik ayak; motor, duysal ve otonom nöropati, makrovasküler hastalık, cilt enfeksiyonları ve mekanik faktörler sonucu gelişen diyabet komplikasyonlarından biridir (4). Yapılan çalışmalar DM hastalarının dörtte birinin diyabetik ayak ülseri geliştirme riski ile karşı karşıya olduğunu göstermektedir (5). Diyabetik ayak sendromu gelişen hastaların da yaklaşık %25'inde amputasyon gereksinimi olabileceği bildirilmektedir (6). Diyabetik ayak lezyonlarının sınıflandırılmasında en sık olarak; yara derinliği ve doku nekroz genişliğini temel alan Wagner ülser klasifikasyon sistemi kullanılmaktadır (7) (Tablo 1).

Çalışmamızda, retrospektif olarak, diyabetik ayak ülserlerinde, eşlik eden cilt lezyonları ve bu lezyonların Wagner sınıflaması ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

MATERİYAL ve YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı bünyesinde bulunan, endokrinoloji, dermatoloji, plastik ve rekonstruktif cerrahi, enfeksiyon hastalıkları ve ortopedi kliniklerinden gönüllü hekimlerin katıldığı, multidisipliner bir ekip tarafından oluşturulan Diyabetik Ayak Polikliniği'nde Ocak 2005 - Aralık 2006 tarihleri arasında diyabetik ayak ülseri tanısı ile izlenen 120 hasta retrospektif olarak incelendi. Diyabetik ayak takip formlarından; Wagner sınıflamasına göre belirlenen diyabetik ayak ülser derecesi, yara bakım süresi, kullanılan tedavi, dermatolojik muayene sonucu belirlenen cilt hastalığının tipi, sayısı ve tedavisi, gerekli durumlarda yapılan cilt biyopsi histopatolojik inceleme sonuçları, fungal veya bakteriyel enfeksiyon düşünülen lezyonlardan yapılan kültür, antibiyogram ve kazıntı inceleme sonuçları kaydedildi. Diyabet süresi, glisemik kontrol ve vasküler komplikasyonlar, hastalığın başlangıcı ve süresi ile ilgili anamnez kayıtları kaydedildi. Alt ekstremité amputasyonları, ayak bileği seviyesine göre major ve minör amputasyon olarak ayrıldı.

Mikrovasküler komplikasyonların varlığı hastaların dosyası incelenerek kaydedildi. Retinopati tanısı için; oftalmolojik konsültasyon, göz dibi ve floroanjiyografik inceleme kullanıldı. Periferik damar hastalığı tanısı; alt ekstremité arteriyel dopler ultrasonografi ya da anjiyografi sonucu ile kalp damar cerrahisi konsültasyonuna dayanıyordu. 24 saatlik idrarda 30 mg/gün üzeri albuminüri varlığı nefropati olarak kabul edilmisti. Nöropati tanısı için öykü, fizik muayene, gerektiğinde nöroloji konsültasyonu sonucunda yapılan elektrofizyolojik incelemeler kullanıldı.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada 57'si kadın, 63'ü erkek olmak üzere 120 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş ortalaması 59,32±12,53 yıl, ortalama diyabet süreleri 15,31±8,61 yıldır. Hastaların %60'ında nöropati, %32.5'inde nefropati, %60'ında retinopati, %31.6'sında periferik arter hastalığı mevcuttu. Hastaların %18,3'ünde sigara kullanımı öyküsü vardı. Ortalama HbA1c düzeyi % 9,12±2,06 idi. İnflamasyon belirteçlerinden c-reaktif protein değeri ortalama 25,61±4,29 mg/dl (0-1 mg/dl), ortalama sedimentasyon değeri 72,39±37,3 mm/h (0-20 mm/h) idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları

Hastalar (n=120)	
Cinsiyet (K/E) (n)	57/63 (%47.5/52.5)
Yaş (yıl)	59.3±12.53
Diyabet süresi (yıl)	15.3±8.6
Açlık kan şekeri(mg/dl)	173.2±78.6
Tokluk kan şekeri(mg/dl)	220.8±90.8
HbA1c (%)	9.1±2.0
Sedimentasyon (mm/h)	72.3±37.3
C-reaktif protein (mg/dl)	25.6±4.2
Nöropati (n)	72 (%60)
Nefropati (n)	39 (%32.5)
Retinopati (n)	72 (%60)
Periferik arter hastalığı (n)	38 (%31.6)
Sigara (n)	22 (%18.3)

Çalışmamızdaki hasta grubu incelendiğinde Wagner sınıflamasına göre hiçbir hastada Wagner evre 5 ülser yoktu, 15 hasta evre 0 idi (Tablo 2). Dört hastada Wagner evre 4 ülser mevcutken hastaların büyük çoğunluğunu Wagner evre 1,2,3 hastalar oluşturuyordu. Hastaların % 34.1'inde osteomyelit saptanmıştı ve %17.5'inde major ya da minör amputasyon yapılmıştı. Hastaların % 65'inin tedavisinde antibiyotik kullanımı gerekmişti (Tablo 3).

Tablo 2. Wagner Sınıflaması

Derece	Lezyon
0	Ülser yok, riskli ayak
1	Yüzeyel ülser, subkutan dokuda tutulum yok
2	Subkutan dokuya, ligamen, tendon, eklem kapsülü ya da fasyaya penetrasyon, abse veya osteomyelit yok
3	Abse veya osteomyelit ile beraber derin ülser
4	Ayağın ön kısmına sınırlı gangren
5	Ayağın ileri derece gangreni

Tablo 3. Wagner sınıflamasına ve tedavi gereksinimine göre hastaların dağılımı

Hastalar (n:120)	
Antibiyotik kullanımı (n)	78 (%65)
Yara bakım süresi (gün)	123.3±28.76
Yatış süresi (gün)	31.89±25.53
Osteomyelit (n)	41 (%34.17)
Major cerrahi (n)	4 (%3.33)
Minor cerrahi (n)	17 (%14.17)
Medikal tedavi (n)	99 (%82.5)
Evre 0 (n)	15 (%12.5)
Evre 1 (n)	24 (%20)
Evre 2 (n)	34 (%28.3)
Evre 3 (n)	43 (%35.8)
Evre 4 (n)	4 (%3.33)
Evre 5 (n)	0 (%0)
Eşlik eden cilt hastalığı (n)	66 (%55)

Diyabetik ayak ülseri olan hastaların %55'inde (n=66) eşlik eden en az bir cilt hastalığı mevcuttu. Hastaların ikisinde (%3,03) üç, dördünde (%6,06) iki farklı cilt hastalığı bulunurken, 60 hastada (%90,91) tek cilt hastalığı bulunuyordu. En sık görülen cilt hastalığı Tinea unguium (onikomikoz) (%47.3), 2. en sık görülen hastalıklar ise kallus (%9) ve tinea pedis (%9) idi (Tablo 4).

Tablo 4. Diabetik ayak ülserlerine eşlik eden cilt lezyonları

Cilt hastalığı (n=74)	
Tinea unguum (onikomikoz)	35 (%47.3)
Tinea pedis	9 (%12.1)
Kallus	9 (%12.1)
Kuruluk	8 (%10.8)
Diabetik dermopati	4 (%5.4)
Selülit	4 (%5.4)
Paranişi (paronychia)	2 (%2.7)
Bül	2 (%2.7)
Hipergranulasyon	1 (%1.3)

Cilt hastalığı olan ve olmayan diabetik ayak olguların özellikleri incelendiğinde yaş, cinsiyet, diyabet süresi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Görüldüğü üzere cilt hastalığı olan hastaların neredeyse yarıya yakınında (%42,42) evre 3 diabetik ayak ülseri mevcut olup; %24.2'sini de evre 1 diabetik ayak ülseri olan hastalar oluşturmuyordu. Eşlik eden cilt lezyonu olan evre 0 ve 1 diabetik ayak ülserli hastalarda birer, evre 2 ve 3'de ise ikişer hastada en az iki farklı cilt lezyonu vardı. Evre 4 hastadaki lezyon ise tek bir türden lezyondu. HbA1c değerlerinde iki grup arasında anlamlı bir fark yok iken cilt lezyonu olan grupta açlık kan şekeri anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Cilt lezyonu olan ve olmayan grupta nöropati varlığı sırasıyla %63,64 ve %55,56 idi ($p<0.05$). Diğer komplikasyonlar açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Yara kültüründe üreme ve antibiyotik kullanım oranları cilt bulgusu olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Hastanede kalış süresi açısından anlamlı fark yok iken yara bakım süreleri cilt lezyonu olan ve olmayan grupta sırasıyla 136,43±40,93 gün ve 29,7±12,05 gün olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Osteomyelit oranları açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Ancak cerrahi tedavi gereksinimi cilt lezyonu olan grupta %24.2 iken cilt lezyonu olmayan grupta %9.2 bulundu, fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 5).

Tablo 5. Cilt hastalığı olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	Cilt hastalığı olanlar (n=66)	Cilt hastalığı olmayanlar (n=54)	p
Yaş (yıl)	59,63±11,93	63,63±10,06	AD
Cinsiyet (K/E) (n)	32/34 (%48,48/51,52)	27/27 (%50/50)	AD
Diabet Süresi (yıl)	17,05±7,1	16,32±9,17	AD
Açlık kan şekeri (mg/dl)	192,36±121,6	160,33±41,34	<0,05*
Tokluk kan şekeri (mg/dl)	231,78±147,57	207,55±56,84	AD
HbA _{1c} (%)	9,37±2,3	8,34±1,61	AD
Sedimentasyon (mm/h)	76,58±38,44	76,67±43,87	AD
C-reaktif protein (mg/dl)	26,17±6,78	25,7±10,78	AD
Nöropati (n)	42 (%63,64)	30 (%55,56)	<0,05*
Nefropati (n)	22 (%33,33)	17 (%31,48)	AD
Retinopati (n)	40 (%60,61)	34 (%62,96)	AD
Periferik arter hastalığı (n)	21 (%31,82)	17 (%31,48)	AD
Kültürde üreme (n)	31 (%46,97)	20 (%37,04)	<0,05*
Antibiyotik kullanımı (n)	45 (%68,18)	33 (%61,11)	<0,05*
Yara bakım süresi (gün)	136,43±40,93	29,7±12,05	<0,05*
Yatış süresi (gün)	43,3±35,19	40±29,44	AD
Osteomyelit (n)	22 (%33,33)	19 (%35,19)	AD
Sigara (n)	12 (%18,18)	10 (%18,52)	AD
Cerrahi tedavi (n)	16 (%24,24)	5(%9,26)	<0,05*
Medikal tedavi (n)	54 (%81,82)	45 (%83,33)	AD
Evre 0 (n)	7 (%10,61)	8 (%14,81)	AD
Evre 1 (n)	16 (%24,24)	8 (%14,81)	<0,05*
Evre 2 (n)	14 (%21,21)	20 (%37,04)	AD
Evre 3 (n)	28 (%42,42)	15 (%27,78)	<0,05*
Evre 4 (n)	1 (%1,52)	3 (%5,56)	<0,05*

AD: Anlamlı değil

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

TARTIŞMA

Diabetik ayak ülserlerine eşlik eden cilt hastalıklarının sıklığını ve Wagner evrelemesi ile ilişkisini araştırdığımız çalışmamızda, farklı cilt hastalıklarının diabetik ayak ülserlerine sıklıkla (%55) eşlik ettiği bulundu. Ülkemizde yapılan çalışmalarda diabette cilt hastalıkları sıklığının %74.3-86,2'e kadar çıktığı saptanmıştır (8,9). Yabancı literatürde ise %30-60 olarak verilmektedir (2,9). Bu fark, çalışma gruplarının, çevresel ve sosyoekonomik faktörlerin ve cilt hastalığı olarak değerlendirilen durumların farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda saptanan oran literatür verileri ile benzerdir.

Çalışmamızda diabetik ayak ülserli hastalara en sık eşlik eden cilt hastalığı olarak tinea unguum bulundu (%47,3). Literatür incelendiğinde özellikle kötü kontrollü tip 2 diyabet hastalarında, cilt enfeksiyonlarına sık rastlandığı ve bu enfeksiyonların büyük çoğunluğunu mantar enfeksiyonlarının oluşturduğu belirtilmektedir. Cilt enfeksiyonlarının; kötü dolaşım, diabetik nöropati, periferik vasküler hastalık, bozulmuş savunma mekanizması ile ilişkili olabileceği söylenmiştir (3). Çalışmamızda cilt hastalığı olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da HbA1c düzeyinin daha yüksek olduğunu yine istatistiksel anlamlı olarak açlık kan şekeri yüksek olduğunu görmekteyiz. Yine literatürle uyumlu olarak kötü glisemik kontrole ek olarak bu grupta nöropatiye daha sık rastlanmıştır.

Çalışmamızda, etiolojisinde ön planda nöropatinin rol oynadığı düşünülen, Wagner sınıflamasına göre evre 1, 2 ve 3 diabetik ayak ülserlerinde cilt hastalıklarının daha sık olduğu görüldü (%87,87). Bunda, hastanın evre 4 ve 5'e gelene kadar genellikle hastaneye başvurması ve doktorlar tarafından gereken tedavilerin yapılmış olmasının etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Hastaların diabetik ayak problemleri ilerledikçe, aldıkları tedavi yoğunluğu da arttığından; cilt hastalıkları o aşamada tedavi edilmiş olabilir. Bununla birlikte hasta popülasyonumuzda Wagner evre 4 ve 5 hasta sayısının az olması nedeniyle bu evrelerde cilt hastalıklarına daha az rastlanmış olabilir.

Çalışmamızda, nöropatik zeminde gelişmiş, açlık kan şekeri yüksek, enfekte ve antibiyotik tedavisi alan diabetik ayak ülserli hastalarda cilt hastalıklarına daha sık rastlandı. Bu hastalarda çalışmamızda bulunan, uzamış yara bakım süresinin, iyileşme ve zaten uzun olan hastanede kalış sürelerini ve tedavi giderlerini daha da arttırdığını düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda, cerrahi tedavi gereksinimi bu hastalarda daha yüksek oranda saptandı.

Çalışmamızda hasta sayısının kısıtlı olması, daha farklı cilt hastalıklarına rastlanmamış olmasının bir nedeni olabilir. Yine Wagner evrelemesine göre dağılım yapıldığında her evrede benzer ve yeterli sayıda hasta bulunamaması, Wagner sınıflaması ile cilt hastalıkları arasındaki ilişkinin doğru olarak değerlendirilmesini güçleştirmiştir.

SONUÇ

Tüm bu sonuçlar çerçevesinde; diabetik ayak ülserlerinde, hem koruma hem de tedavi aşamasında, sadece ülsere odaklanmamalı, bir risk faktörü olan cilt lezyonlarının da multidisipliner olarak iyice araştırılması, önemsenmesi ve gereken tedbirlerin gecikmeden alınması gerekmektedir. Daha fazla sayıda hastayı değerlendiren daha kapsamlı çalışmalar ile diabetik ayak ülserlerinde cilt hastalıklarının mortalite ve morbidite üzerindeki etkisinin daha açık olarak ortaya konulmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Satman İ, TURDEP Çalışma Grubu. TURDEP-II Çalışması ilk sonuçlar, 32. TEMH Kongresi, 13-17 Ekim 2010, Antalya
2. Perez MI, Kohn SR. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. J Am Acad Dermatol 1994;30: 519-31
3. Paron NG, Lambert PW. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. Dermatology 2000;27: 381-3
4. Bowering CK. Diabetic foot ulcers: pathophysiology, assessment, and therapy. Can Fam Phys 2001;47: 1007-16
5. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA 2005;293: 217-28
6. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care: 7-8 April 1999, Boston, Massachusetts. American Diabetes Association. Diabetes Care 1999; 22: 1354-60.
7. Wagner FW. The dysvascular foot: a system of diagnosis and treatment. Foot Ankle 1981; 2: 64-122.
8. Çiçek D, Kandi B, Oğuz S. Diyabetes mellituslu hastalarda gözlenen deri bulguları. F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg. 2010;24: 77-8
9. Romano G, Moretti G, Di Benedetto A. Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations. Diabetes Research and Clinical Practice 1998; 39: 101-6.

Sağlıklı Yetişkin Bireylerde Yeme Tutum ve Ortorektik Davranışlar ile Obezite Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Relationship Between Obesity with Eating Attitudes and Orthorexic Behavior in Healthy Adults

Makbule Gezmen Karadağ, Emine Elibol, Hilal Yıldırım, Gamze Akbulut, Meryem Gülnaz Çelik, Merve Değirmenci Meltem Söğüt, Meryem Güneş, Muhammet Fatih Dinler

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışma sağlıklı bireylerde, sağlıklı beslenme, yeme tutum ve davranışları ile ortoreksiya durumunu değerlendirilmek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma 19-50 yaş arasındaki 375'i kadın ve 375'i erkek olmak üzere toplam 750 sağlıklı bireyde yapılmıştır. Oluşturulan soru formu ile bireylerin genel özellikleri öğrenilmiş, antropometrik ölçümleri alınmış, yemek yeme davranışlarına ilişkin testler yapılmış ve besin tüketim kayıtları alınmıştır. Yemek yeme tutum ve davranışlarını ölçmede EAT-40 ve ORTO-15 testleri kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan erkek ve kadın bireylerin yaş ortalaması sırasıyla 25.94±6.61 yıl ve 25.60±6.83 yıl olarak belirlenmiştir. Bireylerin beden kütle indeksleri ortalaması ise sırasıyla erkek ve kadınlarda 23.92±3.47 kg/m² ve 22.77±4.46 kg/m²'dir. Bireylerin %46,1'inin öğün atladığı ve en fazla atlanan öğünün kahvaltı (%56,1) olduğu saptanmıştır. Ortorektik eğilimler incelendiğinde bireylerin yarısının ortorektik eğilim gösterdiği ve erkeklerin sayısının kadınlardan daha fazla olduğu görülmüştür. Kadınlarda ortorektik eğilim durumu ile beden kütle indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (p<0.05). Yeme davranış bozukluğu incelendiğinde ise bireylerin %3'ünün yeme davranışı bozukluğu gösterdiği belirlenmiştir. Tüm bireylerde ortorektik eğilim olma durumu ile günlük diyetle aldığı yağ, doymuş yağ, kolesterol ve tekli doymamış yağ asitleri alımı arasında, yeme davranışı bozukluğu görülen bireylerde ise diyetle C vitamini alımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0.05).

Sonuç: Ortorektik eğilim ve yeme davranışı bozukluklarının beslenme durumu ve antropometrik ölçümlerle ilişkili olduğu görülmektedir. Toplumun bilinçlendirilmesi ve diyetisyenin de içinde olduğu multidisipliner bir yaklaşımla bireyler bilgilendirilmeli ve sağlıklı beslenme alışkanlıkları kazandırılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Ortoreksiya, yeme davranışı bozukluğu, diyet kalitesi, beslenme

Geliş Tarihi: 15.07.2015

Kabul Tarihi: 13.05.2016

ABSTRACT

Objective: This study was conducted to evaluate healthy diet, eating attitudes and behaviors with orthorexia in healthy subjects.

Material and Method: The research was made with the 750 healthy individuals in total, 375 female and 375 male between the ages of 19 and 50. By generating a questionnaire form, general features of the individuals, data of their anthropometric measurements, information related to their eating attitude and records of their food consumptions are taken. In measurement of their eating attitude and behavior, EAT-40 and ORTO-15 tests were used.

Result: The average age of male and female subjects participated in the study is respectively 25.94 ± 6.61 years and 25.60 ± 6.83 years. The average body mass index of individuals in males and female is respectively 23.92 ± 3.47 kg/m² and 22.77 ± 4.46 kg /m². 46.1% of individuals' most skipped breakfast (56.1%) is the highest number of skipping meals due to lack of time (31.4%). Individuals are grouped according to ORTO-15, EAT-40 and HEI-2010 scores. When orthorexic trends examined, half of individuals are found in orthorexic and number of orthorexia was more than orthorexic males than females. There was statistically significant correlation between orthorexic trends and body mass index for females (p< 0.05). When the behavior of eating disorders examined, 3% of individuals has determined that eating behavior disorders. All individuals tend to be case with daily dietary fat, saturated fat, cholesterol and mono unsaturated fatty acid intake was found statistically significant correlation with between the orthorexia (p <0.05) and eating disorders were found statistically significant for intake of Vitamin C (p <0.05).

Conclusion: Eating disorders orthorexic tendency is demonstrated to be associated with nutrition and anthropometric measurements. For individuals with a multidisciplinary approach including dieticians for enhancing the awareness of the society be informed and healthy eating habits should be bringing in.

Key Words: Orthorexia, eating disorders, diet quality, nutrition

Received: 07.15.2015

Accepted: 05.13.2016

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), sağlıklı; hastalık ve sakatlığın olmaması değil “fiziksel, mental ve sosyal yönden tam bir iyilik hali” şeklinde tanımlamaktadır (1). Sağlıklı yaşam biçimi ise; yaşam boyu tüm bireylerin sağlığının korunması, geliştirilmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve sağlıklı yaşam biçimlerinin benimsenmesi için; yaşam kalitesini bozan beslenme sorunlarının en aza indirilmesi, diyetle ilgili kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisine yönelik yaşam şeklinin iyileştirilmesi, çevre koşullarının düzeltilmesi ve geliştirilmesidir (2).

Yeterli ve dengeli beslenme sadece bireylerin yaşamsal faaliyetleri için değil tüm toplumun gelişmesi için temel koşuldur. Yeterli ve dengeli beslenmenin zihinsel gelişime ve iş verimine olumlu etkileri, beklenen yaşam süresini yükseltmesi, sağlık risklerini azaltması gerçeğinin ortaya konması ile tüketicilerde giderek tüketme yerine doğru ve dengeli tüketme anlayışı geliştirmektedir (3-6).

Beslenme alışkanlıklarının olumlu yönde değiştirilmesi, kronik hastalık riskinin azaltılmasında temel parametrelerden biridir. Diyetle ilgili olumlu değişiklikler bireylerin sağlık durumunun korunmasını sağlarken, daha sonradan oluşabilecek kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, osteoporoz vb. hastalıkların oluşum riskini de önlemektedir (7).

Yeme tutumu ve davranışlarının incelenmesi, çeşitli yönleriyle ele alınan ve sık tartışılan bir konu durumunda bulunmaktadır. Yeme tutumlarındaki değişimler yeme bozukluklarına kadar varan birçok sorunun oluşmasına neden olmaktadır. Beslenmenin fizyolojik yönü kadar psikolojik yönü de olduğu için, yeme bozuklukları günümüzde beslenmenin psikolojik yönünün de daha fazla tartışılması gerekliliğini doğurmuştur (8,9).

Ortoreksiya nervoza (ON), sağlıklı yiyeceğin tüketilmesi ile ilgili patolojik durumu ifade etmektedir. Tüketilen yiyeceğin kalitesi, saflığı ve sağlıklı beslenme konusunda aşırı uğraşın ön planda olduğu, önemli bir yeme bozukluğu tipi olan ON sağlıklı beslenme konusunda katı kurallarla aşırı uğraşının bu hastaların zamanlarının çoğunu kapladığı ve sosyal işlevlerin bozulmasına yol açabildiği gözlenmiştir (10). ORTO-15 ölçeği gibi testlerle yapılan çalışmalarda ON riskindeki artış obsesif davranış riskindeki artış ve yeme davranış bozukluğu riskindeki azalış ile ilişkilendirilmiştir (11-13).

Bu çalışmada; bireylerin beslenme alışkanlıkları ve antropometrik ölçümleri ile yeme tutum davranışları ve ortorektik olma durumları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, 19-50 yaş arasındaki rastgele seçilmiş sağlıklı bireyler ile Ekim-Aralık 2014 tarihleri arasında 375 kadın ve 375 erkek olarak toplam 750 bireyde uygulanmıştır. Gebe ve emzikliler, kronik hastalığı olanlar, düzenli ilaç kullananlar ve beslenme eğitimi almış olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Araştırmaya gönüllü olarak katılan bireylere ilişkin veriler yüz yüze görüşülerek doldurulan anket formu ile elde edilmiştir. Bu anket formu, bireylerin yaş, cinsiyet, eğitim durumu, beslenme alışkanlıkları, besin tüketim kayıtları, antropometrik ölçümleri, fiziksel aktivite durumları ile sağlıklı yemek yeme davranışlarına ilişkin değerlendirmeyi içeren sorulardan oluşmaktadır. Sağlıklı yemek yeme tutum ve davranışlarını ölçmede EAT 40 ve ORTO-15 testleri kullanılmıştır.

Yüz yüze görüşme tekniği ile “24 Saatlik Geriye Dönük Besin Tüketim Kaydı”, “Besin ve Fotoğraf Kataloğu”ndan yararlanılarak alınmıştır (14). Günlük tüketilen besinlerin ortalama enerji ve besin ögesi değerleri ‘Bilgisayar Destekli Beslenme Programı, Beslenme Bilgi Sistemi 6 (BeBİS 6) versiyonu ile analiz edilmiştir (15).

ORTO-15 testi bireylerin sağlıklı beslenme takıntısının belirlenmesine yönelik geliştirilmiş bir ölçektir. Ankette bulunan ORTO-15 testi ile bireylerdeki ortorektik eğilimlerin yeme tutumu ve obsesif kompulsif belirtilerle ilişkili olup olmadığı bireylerin 15 soruya verdiği her zaman, sık sık, bazen ve hiçbir zaman sıklıklarıyla incelenmiştir. Ölçeğin değerlendirilmesinde puan artışı ON riskinin azaldığını göstermektedir. ORTO – 15 testi ON’nın teşhis edilmesinde kullanılan 15 sorudan oluşan bir testtir. Testte 2,5,8,9 uncu sorular da her zaman 4, sık sık 3, bazen 2, hiçbir zaman 1 puan olarak; 3,4,6,7,10,11,12,14,15 inci sorular da her zaman 1, sık sık 2, bazen 3, hiçbir zaman 4 puan olarak; 1 ve 13 üncü sorular her zaman 2, sık sık 4, bazen 3, hiçbir zaman 1 puan değerlendirilir (11). Ölçeğin puanlamasında 40 kesit noktasıdır, bunun üstünde puan alan bireyler ortorektik eğilimlidirler olarak değerlendirilmektedir.

EAT-40 testi ile ise bireylerin sağlıklı yemek yeme tutum ve davranışları sorgulanmıştır. EAT-40 ölçeği hem yeme bozukluğu olmayan hem de yeme bozukluğu olan bireylerde yeme davranışındaki bozuklukları değerlendirmek için geliştirilmiştir. Bu ölçek 40 sorudan oluşmakta ve puan artışı yeme davranış bozukluğu riskindeki artışla ilişkilendirilmektedir. Testin cevaplarında her zaman için ‘1’, hiçbir zaman için ‘6’ olacak şekilde kodlanır. 1., 18.,19., ve 23.sorularda cevaplar kodlandıktan sonra 6=3 puan; 5=2 puan ; 4=1 puan ; 3, 2, veya 1=0 puandır. Geri kalan soruların cevapları ise kodlandıktan sonra 1 = 2 puan; 2=2 puan; 3=1 puan ve 4, 5, veya 6=0 puan olarak puanlanır (16).

Bireylerin boy ve ağırlığı beyana dayalı olarak, bel ve kalça ölçümleri ise mezura ile ölçülerek anketlere kaydedilmiştir. Beden Kütle İndeksi (BKİ) ve bel/kalça hesabı bu ölçümlere göre hesaplanmıştır. Bel çevresi alınmasında; en alt kaburga kemiği ile krista iliak arası bulunarak, orta noktadan geçen çevre mezür ile ölçülmüş, kalça çevresi için ise en yüksek noktadan çevre ölçümü alınarak ölçümler kaydedilmiştir.

BKİ bireyin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesiyle elde edilmiştir. Bu hesaplama göre, BKİ’si <18.4 kg/m² ve altı olan bireyler zayıf , BKİ’si 18.5-24.9 kg/m² arası olan bireyler normal ağırlıkta, BKİ’si 25.0-29.9 kg/m² arası olan bireyler hafif şişman, BKİ’si 30-34.9 kg/m² arası olan bireyler I.derecede şişman, BKİ’si 35-39.9 kg/m² arası olan bireyler II.derecede şişman, BKİ’si >40 kg/m² ve üzeri olan III.derecede şişman olarak gruplandırılmıştır (17).

Bel kalça oranı bireyin bel çevresinin kalça çevresine bölümü ile elde edilmiştir. Erkeklerde 0.85, kadınlarda 0.80’in altı düşük, erkeklerde 0.85-0.90 arası, kadınlarda 0.80-0.85 arası normal, erkeklerde 0.90, kadınlarda 0.85 üstü ise yüksek olarak sınıflandırılmıştır (17).

Verilerin değerlendirilmesinde kalitatif (nitel) veriler için sayıları (S) ve yüzdeleri (%) verilmiştir. Nitel verilerin karşılaştırılmasında khi kare testi kullanılmıştır. İki grup için, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t testi, normallik varsayımını sağlamayanlarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İkiiden fazla gruplar için normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında One way Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde post hoc Tukey HDS testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel hesaplamalar, %95 güven aralığında , p<0.05 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir. İstatistiksel analiz SPSS 22.0 (Statistical Programme Social Sciences) paket programı ile yapılmıştır (18).

BULGULAR

Tablo 1’de görüldüğü gibi çalışma grubuna dahil edilen 375 erkeğin 250’si (%66.7) lise mezunu iken kadınların 250’si (%50.4) lise üniversite mezunudur.

Tüm bireylerin ise 500’ü (%66.7) lise mezunudur. Çalışma grubuna dahil edilen 375 erkeğin 248’i (%66.1) öğrenci iken kadınların 298’i (%79.5) öğrencidir. Tüm bireylerin 546’sı (%72.8) öğrencidir.

Tablo 1: Bireylerin genel özellikleri.

Tanımlayıcı Bilgiler	Erkek (n:375)		Kadın(n:375)		Toplam (n:750)	
	S	%	S	%	S	%
Eğitim Düzeyi						
İlkokul mezunu	8	2.1	8	2.1	16	2.1
Ortaokul mezunu	5	1.3	7	1.9	12	1.6
Lise mezunu	250	66.7	250	66.7	500	66.7
Üniversite mezunu	112	29.9	110	29.3	222	29.6
Meslek						
Emekli	9	2.4	4	1.1	13	1.7
Ev hanımı	-	-	28	7.5	28	3.7
Memur	79	21.1	39	10.4	118	15.7
İşçi	29	7.7	1	0.3	30	4.0
Serbest meslek	10	2.7	5	1.3	15	2.0
Öğrenci	248	66.1	298	79.5	546	72.8

Tablo 2’ incelendiğinde; çalışmaya dahil edilen erkek bireylerin yaşları ortalaması 25.94±6.61 yıl, kadın bireylerin ise 25.60±6.83 yıl’dır. Erkek ve kadın bireylerin vücut ağırlıkları ortalaması sırasıyla 75.08±11.36 kg ve 60.57±10.71 kg, boy uzunluğu ortalaması sırasıyla 176.92±8.98 cm ve 163.43±6.54 cm, BKİ ortalaması sırasıyla 23.92±3.47 kg/m² ve 22.77±4.46 kg/m², bel çevresi ortalaması sırasıyla 86.20±9.43 cm ve 79.22±10.84 cm, kalça çevresi ortalaması sırasıyla 93.82±8.99 cm ve 96.78±8.36 cm, bel/kalça oranı ortalaması sırasıyla 0.92±0.09 cm ve 0.84±0.08 cm’dir.

Tablo 2: Bireylerin cinsiyete göre antropometrik ölçüm değerleri ($\bar{x} \pm SS$).

Ölçümler	Erkek (n:375)	Kadın (n:375)
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$
Yaş (yıl)	25.94±6.61	25.60±6.83
Vücut ağırlığı (kg)	75.08±11.36	60.57±10.71
Boy uzunluğu (cm)	177.18±7.63	163.43±6.54
BKİ (kg/m²)	23.92±3.47	22.77±4.46
Bel çevresi (cm)	86.20±9.43	79.22±10.84
Kalça çevresi (cm)	93.82±8.99	96.78±8.36
Bel/kalça oranı	0.92±0.09	0.84±0.08

Tablo 3’de görüldüğü gibi bireylerin ana öğün sayısına göre dağılımında erkeklerin 221’i (%58.9), kadınların 222’si (%59.2) ve tüm bireylerin 443’ü (%59.1) üç öğün tüketmektedir. Ara öğün sayısına göre dağılımda erkeklerin 115’i (%30.7) bir ana öğün tüketiyor iken, kadınların 114’si (%38.4) iki ara öğün tüketmektedirler.

Tüm bireylerin ise 256’ sı (% 34.1) iki ara öğün tüketmektedir. Erkek bireylerin 166’sı (%44.3), kadın bireylerin ise 180’i (%48) ana öğün atlamamaktadır. Tüm bireylerin 346’sı (%46.1) öğün atlamaktadır. Ana öğün atlayan erkeklerin 105’i (%63.3) ve kadınların 89’u (%49.4) sabah, öğününü atlamaktadır. Tüm bireylerin ise 194’ü (%56.1) sabah, 191’i (%40.8) öğle ve 11’i (%3.2) akşam öğününü atlamaktadır.

Tablo 3: Bireylerin ana ve ara öğün tüketme durumları.

Öğün tüketme durumları	Erkek (n:375)		Kadın (n:375)		Toplam (n:750)	
	S	%	S	%	S	%
Ana öğün sayısı						
1 öğün	1	0.3	5	1.3	6	0.8
2 öğün	153	40.8	148	39.5	301	40.1
3 öğün	221	58.9	222	59.2	443	59.1
Ara öğün sayısı						
Hiç	77	20.5	46	12.3	123	16.4
1 öğün	115	30.7	112	29.9	227	30.3
2 öğün	112	29.9	144	38.4	256	34.1
3 öğün	71	18.9	73	19.5	144	19.2
Ana öğün atlama durumu						
Evet	166	44.3	180	48.0	346	46.1
Hayır	209	55.7	195	52.0	404	53.9
Atlanan öğün						
Sabah	105	63.3	89	49.4	194	56.1
Öğle	54	32.5	87	48.3	141	40.8
Akşam	7	4.2	4	2.2	11	3.2

Tablo 4: Bireylerin ortorektik eğilim ve yeme bozukluğu durumlarının dağılımı.

Cinsiyet	Ortorektik Eğilim Olmayan		Ortorektik Eğilim Olan		Yeme Davranışı Bozukluğu Olan		Yeme Davranışı Bozukluğu Olmayan	
	S	%	S	%	S	%	S	%
Erkek	181	48.7	194	51.3	11	40.7	364	50.4
Kadın	191	51.3	184	48.7	16	59.3	359	49.6
Toplam	372	100	378	100	27	100	723	100

Tablo 4'te görüldüğü gibi ortorektik eğilimi bulunan bireylerin 181'i (%48.7) erkek, 191'i (%51.3) kadındır. Yeme davranışı bozukluğu görülen bireylerin 11'i (%40.7) erkek, 16'sı (%59.3) kadındır.

Tablo 5: Bireylerin BK'ye göre ortorektik eğilim olma durumlarının dağılımı.

BKİ	Ortorektik Eğilim Olmayan		Ortorektik Eğilim Olan		λ^2	p değeri
	S	%	S	%		
Erkek (n:375)						
Zayıf	9	56.3	7	43.8	3.713	0.294
Normal	105	45.5	126	54.5		
Hafif Şişman	55	50.0	55	50.0		
Şişman	12	66.7	6	33.3		
Kadın (n:375)					9.681	0.021*
Zayıf	19	46.3	22	53.7		
Normal	122	47.3	136	52.7		
Hafif şişman	32	71.1	13	28.9		
Şişman	18	58.1	13	41.9		
Toplam (n:750)						
Zayıf	28	49.1	29	50.9	7.274	0.064
Normal	227	46.4	262	53.6		
Hafif şişman	87	56.1	68	43.9		
Şişman	30	61.2	19	38.8		

* p<0.05 ** p<0.01

Gezmen Karadağ ve ark.

Yeme tutum ve ortorektik davranışlar ve obezite

Bireylerin BKİ sınıflamasına göre ortorektik eğilim olma durumlarının dağılımı Tablo 5’de incelendiğinde ortorektik eğilimi olan erkeklerin 7 ‘si (%43.8) zayıf ve 6’sı (%33.) şişman olarak sınıflandırılmıştır. Ortorektik erkeklerde en yüksek oran ise normal bireylerde 126 kişi ile (%54.5) ve hafif şişman bireylerde 55 (%50) kişidir.

Kadınlarda ise ortorektik eğilimi olan kadınların 22’si zayıf (%53.7) ve 13’ü şişmandır (%41.9). En yüksek oran ise normal bireylerde 136 kişi ile (%52.7) ve hafif şişman bireylerde 13 (%28.9) kişidir. Kadınlarda ortorektik eğilim durumu ile BKİ grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır. ($p<0.05$) Tüm bireyler için ortorektik bireylerde en yüksek normal bireylerin oranı bulunurken (%50.9), ortorektik olmayan bireylerde en fazla oran şişman bireylere aittir (%30).

Tablo 6: Bireylerin BKİ’ye göre yeme davranış bozukluğu olma durumlarının dağılımı.

	Yeme Davranışı Bozukluğu Var		Yeme Davranışı Bozukluğu Yok		λ^2	p değeri
BKİ	S	%	S	%		
Erkek(n:375)						
Zayıf	-	-	16	4.4	2.123	0.547
Normal	6	54.5	225	61.8		
Hafif Şişman	5	45.5	105	28.85		
I.derecede şişman	-	-	15	4.1		
II. derecede şişman	-	-	1	0.3		
III. derecede şişman	-	-	2	0.5		
Kadın(n:375)						
Zayıf	-	-	41	11.42	2.637	0.451
Normal	12	75.0	246	68.52		
Hafif Şişman	3	18.7	42	11.70		
I.derecede şişman	-	-	20	5.57		
II. derecede şişman	1	6.25	9	2.51		
III. derecede şişman	-	-	1	0.3		
Toplam(n:750)						
Zayıf	-	-	57	7.9	3.570	0.312
Normal	18	66.7	471	65.15		
Hafif Şişman	8	29.6	147	20.3		
I.derecede şişman	-	-	35	4.9		
II. derecede şişman	1	3.7	10	1.4		
III. derecede şişman	-	-	3	0.4		
Toplam	27	100	723	100		

* $p<0.05$ ** $p<0.01$

Bireylerin BKİ sınıflamasına göre yeme davranış bozukluğu olma durumlarının dağılımı Tablo 6’da verilmiştir. Tablo 6 incelendiğinde yeme davranışı bozukluğu olan erkeklerin 6’sı (%54.5), 5’i hafif şişman (%45.5); yeme davranışı bozukluğu olan kadınlarda ise kadınların 12’si (%75) normal, 3’ü hafif şişman (%18.7), 1’i (%6.25) I. derecede şişmandır.

Tüm bireylerde yeme davranışı bozukluğu gösterenlerin oranı en fazla normal (%18), daha sonra hafif şişman (%8) ve en az I. derecede şişman (%3.7) sınıflarında olduğu görülmüştür. Yeme davranış bozukluğu ile BKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0.05$)

Tablo 7: Bireylerin temel özelliklerinin ve bazı antropometrik ölçümlerinin ortorektik eğilim ve yeme tutum testi gruplandırmalarına göre dağılımı.

	Ortorektik Olan $\bar{X} \pm SS$	Eğilim Ortorektik Olmayan $\bar{X} \pm SS$	Eğilim Yeme Olan $\bar{X} \pm SS$	Davranış Bozukluğu Yeme Davranışı Bozukluğu Olmayan $\bar{X} \pm SS$
Eğitim Düzeyi				
İlkokul mezunu	41.3±0.8	36.1±1.7	37.0±8.5	10.5±3.6 ^c
Ortaokul mezunu	41.4±1.5	36.4±2.6	-	11.7±4.2
Lise mezunu	41.6±1.7	36.5±2.3	36.6±6.0	13.1±5.2 ^{c,f}
Üniversite mezunu	41.9±1.6	36.6±2.5	34.3±4.5	11.8±4.4 ^f
p değeri	0.417	0.901	0.569	0.007 ^{**}
BKİ Sınıflaması				
Zayıf	41.3±1.7	36.4±2.2	-	14.6±4.5 ^{a,b}
Normal	41.8±1.7	36.5±2.4	37.1±6.4	12.4±5.2 ^a
Hafif Şişman	41.5±1.5	36.4±2.2	34.8±3.6	12.4±4.6 ^b
Şişman	41.6±1.2	36.6±2.2	31.0	12.7±4.5
p değeri	0.284	0.987	0.437	0.017 [*]
Bel/Kalça Oranı				
Düşük	41.6±1.6	36.5±2.3	36.7±6.2	12.5±5.1
Normal	41.9±1.9	36.3±2.4	32.5±1.9	13.6±5.1 ^d
Yüksek	41.8±1.6	36.8±2.7	37.0±5.4	12.0±4.3 ^d
p değeri	0.345	0.425	0.400	0.026 [*]

* p<0.05 ** p<0.01

^a1. ve 2. Grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, ^b 1. Ve 3. Grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, ^c1. ve 4. Grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, ^d 2. ve 3. Grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, ^e2. Ve 4. Grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, ^f 3. Ve 4. Grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, p<0.05 ** p<0.01

Tablo 7’de tüm bireyler için eğitim durumu ve yeme davranışı bozukluğu durumu incelenmiş yeme davranışı bozukluğu olmayan bireylerde ilkökul mezunlarının skorları ortalaması 10.5±3.6, ortaokul mezunlarının 11.7±4.2, lise mezunlarının 13.1±5.2, üniversite mezunlarının 11.8±4.4 olarak bulunmuştur. Yeme davranışı bozukluğu olmayan lise mezunlarının skorlarının ortalaması ilkökul mezunları ve üniversite mezunlarının skorlarının ortalamasından yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p<0.01)

Tüm bireylerde yeme davranışı bozukluğu olmayanların BKİ durumları için skorlar incelendiğinde zayıf bireylerde skor ortalaması 14.6±4.5, normal

bireylerde 12.4±5.2, hafif şişman bireylerde 12.4±4.6, şişman bireylerde ise 12.7±4.5 olarak bulunmuştur. Zayıf bireylerin skorları ortalaması, normal ve hafifşişman bireylerin skorları ortalamasından yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.(p<0.05)

Bel/kalça oranı ve yeme davranışı bozukluğu durumu incelendiğinde yeme davranışı bozukluğu olmayan bireylerde bel/kalça oranı düşük bireylerin skor ortalaması 12.5±5.1, normal bireylerin 13.6±5.1, yüksek bireylerin 12.0±4.3, olarak bulunmuştur. Bel/kalça oranı normal bireylerin yeme davranışı bozukluğu skorları ortalaması, yüksek bireylerin skorları ortalamasından yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (p<0.05)

Tablo 8: Bireylerin günlük diyetle aldıkları enerji ve makro besin öğelerinin ortorektik eğilim ve yeme tutum testi gruplandırmalarına göre dağılımı.

	Ortorektik Eğilim Olmayan $\bar{X} \pm SS$	Ortorektik Eğilim Olan $\bar{X} \pm SS$	p	Yeme Davranış Bozukluğu Olan $\bar{X} \pm SS$	Yeme Davranış Bozukluğu Olmayan $\bar{X} \pm SS$	p
Enerji(kkal)	1787±579.7	1854 ±570.4	0.108	1672±653.0	1826±572.3	0.173
Protein(g)	63.5±26.3	78.2±222.0	0.206	66.3±32.2	71.1±161.6	0.877
Yağ (g)	74.9±28.7	80.4±31.4	0.013	71.7±33.5	77.9±30.1	0.296
Karbonhidrat(g)	207.4±79.5	210.6±74.2	0.569	185.4±84.4	209.9±76.5	0.104
Posa (g)	19.9±8.3	21.1±14.7	0.171	21.4±12.4	20.5±12.0	0.698
Doymuş yağ asidi (g)	23.9±10.5	25.9±10.9	0.008	23.5±12.5	24.9±10.7	0.479
Tekli doymamış yağ asidi (g)	24.6±10.3	26.8±11.5	0.005	24.8±12.3	25.7±11.0	0.655
Kolesterol (mg)	233±148.8	257±147.1	0.027	245±147.6	245±148.5	0.993

* p<0.05 ** p<0.01

Gezmen Karadağ ve ark.

Yeme tutum ve ortorektik davranışlar ve obezite

Tüm bireylerin günlük diyetle aldıkları enerji ve besin ögesi alımlarının ortorektik gruplandırılmalarına göre dağılımı Tablo 8’de incelenmiş ortorektik bireylerin yağ alımı 80.4±31.4 g, doymuş yağ asitleri alımı 25.9±10.9 g, tekli doymamış yağ asitleri alımı 26.8±11.5 g ve kolesterol alımı olarak 257.3±147.1 mg, ortorektik olmayan bireylerde yağ alımı 74.9±28.7 g, doymuş yağ asitleri alımı 23.9±10.5 g, tekli doymamış yağ asitleri alımı 24.6±10.3 g ve kolesterol alımı 233.4±148.8 mg olarak bulunmuştur.

Ortorektik bireyler ile ortorektik olmayan bireyler arasında yağ ve kolesterol alımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir. (p<0.05) Ortorektik bireyler ile olmayan bireyler arasında doymuş yağ asidi ve tekli doymamış yağ asitleri alımında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir. (p<0.01) Ortorektik olan bireylerde yağ, doymuş yağ asitleri alımı ve kolesterol alımı ortalaması ortorektik olmayan bireylere göre daha yüksek bulunmuştur.

Ayrıca tabloda belirtilmemiş olmasına rağmen tüm bireyler arasında yeme davranış bozukluğu olan (143.7±132.6 mg) ve olmayanlar (97.2±91.6 mg) arasında C vitamini alımındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüş ve yeme davranış bozukluğu olan bireylerde C vitamini alımının daha yüksek olduğu saptanmıştır (p<0.05).

TARTIŞMA

Bireyin ve toplumun sağlıklı yaşaması ve ekonomik yönden gelişmesi onu oluşturan bireylerin sağlıklı olmasına bağlıdır. Sağlığın temeli ise yeterli ve dengeli beslenmeye bağlıdır. Bu doğrultuda yaşam boyu tüm bireylerin sağlığının korunması, iyileştirilmesi ve geliştirilmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve sağlıklı yaşam biçimlerinin bireyler tarafından uygulanması gerekmektedir. Besin öğeleri alımı ile besin öğeleri gereksinmesi arasındaki dengenin sağlanması optimal sağlık için önem taşımaktadır (19).

Yapılan bu çalışmada 18-50 yaş herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan sağlıklı yetişkin bireylerin yaş, cinsiyet, eğitim durumu, beslenme alışkanlıkları, besin tüketim durumları, antropometrik ölçümleri, fiziksel aktivite durumlarını kaydederek ve sağlıklı yemek yeme davranışlarına ilişkin değerlendirme uygulanmıştır.

Boy ve ağırlık ölçümlerinden yararlanılarak hesaplanan bir parametre olan ve günümüzde en çok kullanılan yöntemlerden biri olan BKİ’ nin >21 kg/m² olması; diyabet, iskemik kalp hastalıkları ve bazı kanser türlerine neden olmaktadır (3). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA-2010) çalışmasında tüm yaş grubu bireylerin (19 ve üzeri yaş) BKİ ortalaması erkeklerde 26.4±4.5 kg /m2, kadınlarda ise 28.9±6.4 kg/m2 bulunmuştur. Her iki cinsiyet grubunda da BKİ ortalama değerleri WHO sınıflamasına göre hafif şişmanlık (BKİ: 25.0-29.9 kg/m2) düzeyindedir. Yapılan bu çalışmada ise BKİ ortalaması erkeklerde 23.92±3.47kg /m2 ve kadınlarda 22.77±4.46 kg /m2 dir. Bel çevresi ve bel/kalça oranlarının yaş ve BKİ arasındaki ilişkinin de istatistiksel olarak önemli olduğu yapılan çalışmada belirlenmiştir (p<0.01) (20). Yapılan çalışmada bel çevresi ve bel/kalça oranları BKİ nin fazla olduğu gruplarda daha yüksek bulunmuştur.

Bireylerin sağlıklı beslenebilmesi için günlük besin alımlarının üç ana öğüne bölünerek alınması önemlidir. Yapılan mevcut çalışmada bireylerin toplam olarak %46.1 i ana öğün atlamakta, en çok sabah öğünü atlattığı gözlenmektedir (%56.1) ve atlama nedeni olarak en fazla ‘zaman yetersizliği’ olduğu beyan edilmiştir (%31.4). Üniversite öğrencilerinin beslenme alışkanlıklarının incelendiği bir çalışmada grubunun beslenme alışkanlıkları incelendiğinde; öğrencilerin %90.3’ü öğün atlattığını, en fazla atlanan öğünün %65.8 ile öğle öğünü olduğunu, %51.3’ü zaman bulamama nedeniyle öğün atlattığı ifade edilmiştir (21). Türkiye’de bulunan 18 yaş ve üzeri bireylerin düzenli sabah kahvaltısı yapma durumu incelendiğinde her gün kahvaltı yapan bireylerin %79.6, yapmayanların ise %6.6 oranında olduğu görülmektedir (22). Yapılan bu çalışmada kahvaltıcı atlayanların oranı ise %14.9dur.

Tüketilen yiyeceğin kalitesi, sağlığı ve sağlıklı beslenme konusunda aşırı uğraşın ön planda olduğu ON’da bir yeme bozukluğu tipidir (23). Sağlıklı beslenme konusunda katı kurallarla aşırı uğraşı bu hastaların zamanlarının çoğunu kaplamaktadır ve sosyal işlevlerin bozulmasına yol açabilmektedir. ON bu açıdan obsesif kompulsif bozuklukla benzerlik göstermektedir (24).

Fidan ve diğerleri (2010) tarafından Türkiye’deki tıp öğrencileri arasında ON’nın yaygınlığını belirlemek amacıyla yapılan çalışmada da, ON yaygınlığının erkek öğrencilerde kız öğrencilere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (25). Arusoğlu ve diğerleri (2008) tarafından yapılan çalışmada ise, erkeklerin ortorektik eğilimlerinin kadınlara oranla daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (11). Yapılan bu çalışmada ortorektik erkek bireyler(%51.3) , kadın bireylerden (%48.7) daha fazladır. Eğitim durumları incelendiğinde üniversite üstü eğitim alanların diğer eğitim seviyelerindekilere göre daha düşük ortorektik eğilimler gösterdiği bulunmuştur.

Üniversite öğrencilerinde ON belirtilerinin incelenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada toplam ortoreksiya puan ortalamasına göre, hafif şişman (34.40±2.89) üniversite öğrencilerinin puan ortalamaları diğer BKİ grubundaki öğrencilere göre daha düşüktür. Buna göre hafif şişman üniversite öğrencileri, diğer gruptaki öğrencilere göre daha fazla ortorektik eğilimler göstermektedir. En düşük ortorektik eğilimler gösteren grup şişman üniversite öğrencileridir (26). Yapılan mevcut çalışmada ise kadınlarda ortorektik eğilim durumu ile BKİ grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır. (p<0.05)Tüm bireyler için ortorektik bireylerde en yüksek normal bireylerin oranı bulunurken (%50.9), ortorektik olmayan bireylerde en fazla oran şişman bireylere aittir (%30).

Beslenmenin fizyolojik yönü kadar psikolojik yönü de olduğu için, yeme bozuklukları günümüzde beslenmenin psikolojik yönünün de daha fazla tartışılması gerekliliğini doğurmuştur (8). Yeme tutumunun taranması ve değerlendirilmesinde kullanılan Eatin Behaviours Test-40 (EAT-40) bireylerden yeme alışkanlıklarını bilgilerini her bir maddenin kendisine en uygun olan halini cevaplamaları sağlayacak şekilde seçimini sağlayarak önemli rol oynamaktadır (9).

Yeme davranışı bozukluğu olan bireylerin dağılımına bakıldığında bu çalışmada kadınların (%59.3), erkeklerden (%40.7) daha yüksek yeme tutum bozukluğuna sahip oldukları bulunmuştur. Benzer sonuç olarak Türkiye’de de, adölesan kızlarda yeme tutumu ile ilgili bozuklukların erkeklere oranla daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (27). Üniversite öğrencilerinde yapılan bir çalışmada BKİ’ye göre zayıf grupta yer alan üniversite öğrencilerinin diğer BKİ gruplarında yer alan öğrencilere göre daha yüksek yeme bozukluğu riski taşıdıkları bulunmuştur. Farklı BKİ’ye sahip üniversite öğrencilerinin yeme tutumu puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05) (25) Yapılan bu çalışmada ise toplamda yeme davranışı bozukluğu olan bireylerin oranı en fazla normal (%18), daha sonra hafif şişman (%8) ve en az 1.derecede şişman (%3.7) olarak dağılmıştır. Yeme davranış bozukluğu ile BKİ grupları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur.(p>0.05)

Üniversite öğrencilerinde yapılan bir çalışmada ORTO 15 ve EAT 40 testinden alınan sonuçlar karşılaştırıldığında yeme bozukluğu belirtileri olan üniversite öğrencilerinin ortorektik belirtiler göstermeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ve pozitif bir korelasyon göstermiştir (p<0.001). Buna göre, üniversite öğrencilerinde yeme bozukluğu riski arttıkça ON belirtileri arasında düşük düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur Beslenme ve diyetetik öğrenciler arasında yapılan bir çalışmada ORTO 15 ve EAT 40 testlerinden alınan sonuçlar için yeme davranış bozukluğu riski arttıkça ON ile obsesif kompulsif davranış riski istatistiksel yönden anlamlı olarak azalmaktadır (p<0.05). Ayrıca ON riskindeki artış, obsesif kompulsif davranış riskindeki artış ve yeme davranış bozukluğu riskindeki azalış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (26) (p<0.01). Arusoğlu ve diğerleri (2008) tarafından yapılan çalışmada, yeme tutumundaki bozulma ve obsesif kompulsif belirtiler ortorektik eğilimlerle ilişkili bulunmuştur. BKİ’ye göre ORTO-11 puanları farklılaşmamış, ancak kadınlarda, yeme tutumu bozuldukça ve obsesif kompulsif belirtiler arttıkça yüksek BKİ’nin ortorektik eğilimlere yol açtığı görülmüştür (28).

SONUÇ

Ortoretik eğilim ve yeme davranışı bozuklukları son yıllarda beslenmeyi önemli ölçüde etkileyen değişkenler olarak ortaya çıkmaktadır. Bu durumların ilerleyen dönemlerde daha da yaygınlaşacağı, toplumu daha fazla oranda etkileyeceği düşünüldüğünden toplumun bilinçlendirilmesinde ve diyetisyenin de içinde olduğu multidisipliner bir yaklaşımla bireylerin bilgilendirilmesi son derece önemlidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Baysal A, Bozkurt N, Pekcan G, Besler HT, Aksoy M, Kutluay Merdol T, ve diğerleri Diyet El Kitabı . 7. Basım Ankara: Hatiboğlu; 2013.
2. Yücecan S, Optimal Beslenme. 2012.
3. Baysal A, Beslenme 12. Basım Ankara: Hatiboğlu; 2009.
4. Samur G, İşçi ve işçi veriminin geliştirilmesinde beslenmenin önemi. İş Hukuku ve İktisat Dergisi 2002; 7: 53-60.
5. Dölekoğlu CÖ, Yurdakul O, Adana ilinde hane halkının beslenme düzeyleri ve etkili faktörlerin logit analizi ile belirlenmesi. Akdeniz İ.İ.B.F.Dergisi, 2004; 8: 62-86.
6. Şanlıer N, Konaklıoğlu E, Güçer E, Gençlerin beslenme bilgi, alışkanlık ve davranışları ile beden kütle indeksleri arasındaki ilişki. Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi 2009; 29: 333-52.

7. Gezer C, Beslenme ve diyetetik bölümü kız öğrencileri arasında görülen ortoreksiya nervosa riski, S.D.Ü Sağlık Bilimleri Dergisi 2013; 4:14-22
8. Kundakçı H, Hovardaoğlu S. Üniversite öğrencilerinin yeme tutumları benlik algısı, vücut algısı ve stres belirtileri açısından karşılaştırılması. Ankara Üniversitesi 2005.
9. Aydemir Ö, Köroğlu E, Psikiyatride kullanılan klinik ölçekler. Medico Graphics Matbası, Ankara.2007. 153-61
10. Zincir S, Yeme Bozukluklarında Nöroendokrin ve Moleküler Etkileşimler. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2014; 6:389-400 .
11. Arasuoğlu G, Ortoreksiya Nervosa ve Orto-11'in Türkçeye Uyarlama Çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi 2008; 19: 283-91.
12. Janas-Kozik M, Zejda J, Stochel M, Brozek G, Janas A, Jelonek I. Orthorexia a new diagnosis? Psychiatr Pol. 2012; 46: 441-50
13. Arusoğlu G, Kabakçı E, Köksal G, Merdol TK, Ortoreksiya nervosa orto-11'in Türkçeye uyarlama çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi 2008; 19: 283-91.
14. Rakıcıoğlu N, Tek Acar N, Ayaz A, Pekcan G, Yemek ve Besin Fotoğraf Katalogu-Ölçü ve Miktarlar. III. Baskı, Ata Ofset Matbaacılık, 2012 Ankara.
15. Bebis Nutrition Data Base Software Data Base, 2004. The German Food Code and Nutrient Data Base (BLS II.3, 1999) with additions from USDA-sr and other sources, Istanbul, Turkey.
16. Talwar P, Factorial Analysis of The Eating Attitude Test (EAT-40) among a group of Malaysian University Students. MJP Online Early 2011; (3)
17. WHO/FAO, 2003. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. WHO Technical Report Series, 916, Geneva.
18. SPSS Inc. Chicago, IL, USA
19. Pekcan G, Beslenme Durumunun Saptanması. 2012.
20. Yardımcı H. Ankara ili gölbaşı ilçesinde yetişkin kadınların antropometrik ölçümleri ve beslenme alışkanlıkları üzerinde bir araştırma. Ankara Üniversitesi ev ekonomisi yüksekokulu Bilimsel Araştırma ve İncelemeler: 2006; 13:10-12.
21. Vançelik S. Üniversite Öğrencilerinin Beslenme Bilgi ve Alışkanlıkları ile İlişkili Faktörler. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2007; 6: 242-8
22. Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2012.
23. Pinel JP, Assanand S, Lehman DR, Hunger, Eating and ill health. Am Psychol 2000; 55:1105-16
24. Mathieu J. What is orthorexia? Journal of the American Dietetic Association; 2005. 105: 15 81.
25. Fidan T, Ertekin V, Işıkay S, Kırpınar I. Prevalence of orthorexia among medical students in Erzurum. Turkey. Compr Psychiatry 2010; 51: 49-54.
26. Kazkondu, İ. Üniversite Öğrencilerinde Ortoreksiya Nervosa (Sağlıklı Beslenme Takıntısı) Belirtilerinin İncelenmesi, Gazi Üniversitesi 2010.
27. Batıgün, AD, Utku Ç Bir grup gençte yeme tutumu ve öfke arasındaki ilişkinin incelenmesi. Türk Psikoloji Dergisi 2006; 21: 65-78.
28. Ulaş B, Malatya Asker Hastanesinde 2007 Yılında Görev Yapan Personelin Sağlıklı Beslenme Konusundaki Tutum ve Davranışları. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2010; 17: 187-93.

Diyabetik Hastaların Hepatit-B, İnfluenza ve Pnömonokok Aşı Farkındalıkları

Awareness of Hepatitis B, Influenza and Pneumococcal Vaccine among Diabetic Patients

İsmail Emre Arslan, Alev Altınova, Füsün Baloş Törüner, Mehmet Muhittin Yalçın, Çiğdem Özkan, Nuri Çakır Müjde Aktürk Metin Arslan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada ana amaç olarak diyabetik hastalarda Hepatit-B, İnfluenza ve Pnömonokok aşılarının yapılması gerekliliği hakkında hastaların farkındalığının saptanması belirlenmiştir. İkincil amaçlar olarak Hepatit-B, İnfluenza ve Pnömonokok aşılarının yaptırılmasının gerekli olduğunun farkında olan hastaların bu bilgiyi nereden edindiklerinin saptanması ve bilgi edindikleri kaynağın (doktor, tv, komşu vb.) aşı yaptırılmaları üzerine olan etkisinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Yöntem: Diyabet-Obezite polikliniğine başvuran diyabetik hastalardan Diyabet Aşı Anketini doldurmaları istendi. Anketi doldurmayı kabul eden hastalar gerekli yerlerde Doktor yardımıyla birlikte anketi doldurdular. Tamamlanan anketlerin veri girişi yapıldı. İstatistik çalışmaları SPSS programı ile yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 318 hasta katıldı. Ortalama yaş 54,77 idi (%61,9 kadın, %38,1 erkek). Hastaların %90,9'u Ankarada yaşamaktaydı. %37,7 oranda ilkökul mezunu, %28 lise mezunu, %28 üniversite mezunu iken %5 hastanın okuma-yazması yoktu. Hastaların %6,9'u Tip 1 diyabetik, diğerleri Tip 2 diyabetikti. Ortalama diyabet süresi 8,8 yıldır. %46,3 hasta İnfluenza aşısı, %18,9 hasta pnömonokok aşısı ve %34,5 hasta hepatit-B aşısı yaptırılmaları gerektiğini biliyorlardı. Hastalar bu bilgiyi büyük oranda doktor önerisi yoluyla edinmişlerdi. (İnfluenza aşısı grubunun %72'si, pnömonokok aşısı grubunun %75'i ve hepatit-B aşısı grubunun %71,6'sı.) Aşı konusunda bilgilendirme yapan doktorların büyük bir kısmını Aile hekimleri, dahiliye doktorları ve endokrinologlar oluşturmaktaydı. (Üç doktor grubunun ortak oranları İnfluenza aşısı grubunda %81,7, pnömonokok aşısı grubunda %76,8 ve hepatit-B aşısı grubunda %72,6 idi.) Bilgi kaynağı olarak ikinci sırayı bütün gruplarda televizyon aldı. (İnfluenza aşısı grubunun %16,7'si, pnömonokok aşısı grubunun %19,6'sı ve hepatit-B aşısı grubunun %18,6'sı.) Hastaların tümünde İnfluenza aşısı yaptıranların oranı 14,6, pnömonokok aşısı yaptıranların oranı %3,8, hepatit B aşısı yaptıran oranları %15,5 olarak saptandı. Hepatit-B grubunda öğrenim durumunun yükselmesiyle birlikte aşılanma oranının da arttığı gözlemlendi. Diğer gruplarda bu ilişki saptanmadı. Bilgi edinilen kaynağın aşılanma oranları üzerinde etkisi olmadığı gözlemlendi.

Sonuç: Çalışmamızda diyabetik hastalarda aşılanma gerekliliği konusunda farkındalığın ve aşılanma oranlarının gelişmiş ülkelerdeki oranların altında olduğu gözlemlendi. Bu oranların artması için sağlık birimlerinin daha çok çalışması gereklidir.

Anahtar Sözcükler: Diyabet, Hepatit B aşısı, İnfluenza aşısı, Pnömonokok aşısı, anket

Geliş Tarihi: 24.08.2015

Kabul Tarihi: 27.03.2016

ABSTRACT

Objective: The main purpose of this study is to determine the awareness of diabetic patients on the necessity of having hepatitis B, influenza and pneumococcal vaccinations. As secondary objectives, the resources of this information and the influence of the resource (doctor, tv, neighbour etc.) on having this vaccination were evaluated.

Material and Method: Diabetic patients referred to the Diabetes-Obesity clinic were asked to fill the Diabetes Vaccine Questionnaire. Patients who agree to fill out the questionnaire completed the forms with the help of doctors. Completed data entries were gathered together in computer and statistical studies were performed with SPSS software.

Results: 318 patients participated in the study. The average age was 54.77 (61.9% women, 38.1% men). 90.9% of the patients were living in Ankara. 37.7% of the patients were primary school graduates, 28% were high school graduates and 28% of university graduates. 5% of patients did not know reading or writing. 6.9% of patients had Type 1 diabetes while the rest had Type 2 diabetes. Mean duration of diabetes was 8.8 years. 46.3% of the patients knew they had to get influenza vaccine. The rates were 18.9% for pneumococcal vaccine and 34.5% for hepatitis B vaccine. Most of the patients acquired the information from their doctors (72% for influenza vaccine group, 75% for pneumococcal vaccine group and 71.6% for hepatitis B vaccine group). Most of the patients were informed by family doctors, internal medicine doctors and endocrinologists (81.7% for influenza vaccine group, 76.8% for pneumococcal vaccine group and 72.6% for hepatitis B vaccine group). TV came second as the information source (16.7% for influenza vaccine group, 19.6% for pneumococcal vaccine group and 18.6% for hepatitis B vaccine group). Vaccination ratios of the patients for influenza, pneumococcus and hepatitis B were 14.6%, 3.8% and 15.5% respectively. Higher education status seemed to increase the vaccination rates in Hepatitis B group but no similar effect was found in influenza and pneumococcal vaccination groups. In terms of resources giving the information, data showed no effect on immunization.

Conclusion: In our study, it was observed that the ratios of awareness about the necessity of vaccination and immunization rates in the diabetic patients are lower than it is in developed countries. More effort is needed by the responsible health units to increase these rates.

Key Words: Diabetes, Hepatitis B vaccine, influenza vaccine, pneumococcal vaccine, questionnaire

Received: 08.24.2015

Accepted: 03.27.2016

GİRİŞ

DiabetesMellitus tüm dünyada ciddi ve giderek büyüyen bir sağlık sorunudur. Gelişmiş ülkelerde %20 ve gelişmekte olan ülkelerde %69 artışla birlikte 2030 yılında 439 milyon erişkinin DiabetesMellitus hastası olacağı tahmin edilmektedir(1). 2013 yılında Türkiye’de yapılan epidemiyoloji çalışmasında da diyabet prevalansı %16,5 (%7,5 yeni tanı) olarak saptanmıştır. Bu, Türkiye’de yaklaşık 6,5 milyon erişkin diyabet hastası olduğunu göstermektedir(2).

Diyabette, anormal glukoz metabolizması nedeniyle fagositoz, kemotaksis ve lökosit bağlanması gibi lökosit fonksiyonlarında bozukluklar görülmektedir. Bu nedenle, diyabetik hastalar özellikle influenza ve pnömokok olmak üzere enfeksiyonlara daha yatkındır ve bu hasta grubunda enfeksiyonlar daha ağır seyretmektedir(3). Diyabetli hastalarda influenzaenfeksiyonlarına bağlı ölüm, diyabetik olmayanlara göre iki-dört kat daha fazla bulunmuştur (4). Aynı zamanda diyabetik hastalarda influenza ve pnömokokenfeksiyonlarına bağlı hospitalizasyon ihtiyacı sağlıklı popülasyona göre daha fazla görülmektedir. Diyabetik hastalarda influenza ve pnömokok aşılamalarının artmasıyla bu durumun önüne geçmek mümkündür (5, 6). Diyabetli hastalarda akut hepatit B enfeksiyonu sağlıklı popülasyona göre daha sık görülmektedir (7). Bu veriye bağlı olarak kronik hepatit B enfeksiyonriski de artmaktadır. Hepatit B aşısıyla bu durum engellenebilmektedir. Erişkin diyabetik bireylerde akut ve kronik hepatit B enfeksiyonuna bağlı hospitalizasyon artmakta ve beraberinde maliyet artışını getirmektedir. Bu yaş grubunda hepatit B aşısının toplamda maliyeti azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (8).

ADA (Amerikan Diyabet Cemiyeti) ve ACIP (İmmünizasyon uygulamaları tavsiye komitesi), diyabetik hastalarda her yıl influenza sezonundan önce ve yaşam süresince en az bir kere pnömokok aşısının yapılmasını influenza ve invazivpnömokok hastalıklarının etkisini en etkin şekilde azaltacak uygulamalar olarak görmektedir (9, 10). Ek olarak ACIP diyabetik hastalarda Hepatit B immünizasyonunu, yaş aralığı uyan, hepatit B aşısı olmamış ve hepatit B virüsüyle karşılaşma durumu bilinmeyen hastalarda önermektedir(10).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) de tüm diyabetlilereyılın influenza (tercihen Kasım ayında), hepatit B aşısı ve yaşam boyu en az bir kez pnömokok aşısını önermektedir.Toplumumuzdaki diyabetik bireylerin aşılanma konusunda bilgi sahibi olma oranı ve bu bilince sahip olan bireylerin hangi kaynaktan bunu sağladığını tespit etmek için bu çalışmayı planladık. Ek olarak, bu bilgiyi edinmiş olan diyabetik bireylerde aşıyı yaptırma oranını belirlemeyi tasarladık.

MATERYAL ve YÖNTEM

Haziran 2014 – Mart 2015 tarihleri arasında GÜTF Diyabet-Obezite polikliniğine başvuran diyabetik hastalara onamları alındıktan sonra, tarafımızca hazırlanmış Diyabet Aşı Anketini doldurmaları teklif edildi. Anketi doldurmayı kabul eden hastalar gerekli yerlerde Doktor yardımıyla birlikte anketi doldurdular. Ankette hastanın yaşı, yaşadığı yer, öğrenim durumu, DM tipi ve süresi dışında Hepatit-B, İnfluenza ve Pnömokok aşılarının gerekliliğini bilip bilmedikleri, eğer biliyorlarsa hangi kaynaktan bu bilgiyi edindikleri (doktor,komşu,internet,tv,gazete vb) soruldu. Doktor tarafından bilgilendirilen hastalara doktorun branşı soruldu. Son olarak Hepatit-B, İnfluenza veya Pnömokok aşıları yaptırmaları gerekliliğini bilen hastaların aşılarını yaptırıp yaptırmadıkları ve Hepatit-B aşısını yaptırdıysa antikor düzeyi kontrolünü yaptırıp yaptırmadığı, İnfluenza aşısının yıllık tekrarlarını yaptırıp yaptırmadığı ve Pnömokok aşısı yaptırdıysa zamanı soruldu. Anketi tamamlayan hastalardan anketler alınarak veri girişi yapıldı ve SPSS programındaistatistiksel analiz yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 318 hastanın ortalama yaşı 54,77 idi (min:18, maks:88) ve %61,9’u kadın hastaydı. Hastaların %90,9’u Ankarada yaşamaktaydı. %37,7’si ilkökul mezunu, %28’i ortaokul ve lise mezunu, %28’i yüksekokul mezunuydu; hastaların %5’i ise okuma-yazma bilmiyordu. 22 hasta Tip 1 DiabetesMellitus tanısına sahipti (%6,9). Hastaların %23’ü 65 yaş ve üstü grubunda idi. Diyabet tanısının ortalama süresi 8,8 yıldır (0,5 yıl -30 yıl).

Ankete katılan hastaların %46,3’ü influenza için aşı yaptırmaları gerektiği bilgisine sahiptiler ve çoğu bu bilgiyi doktordan edindiklerini belirttiler (%72). Bu doktorların %55,1’inin Aile Hekimi, %13,3’ünün İç Hastalıkları Uzmanı ve %13,3’ünün Endokrinolog olduğunu tespit ettik. İkinci önemli bir kaynak %16,7 oranına sahip olan televizyondur. İnfluenza için aşılanma oranı %14,6 idi.

Ankete katılan hastaların %34,5’u Hepatit B için aşı yaptırmaları gerektiği bilgisine sahiptiler ve hastaların %90’dan fazlası bu bilgiyi doktorlarından ya da televizyondan edinmişlerdi (sırasıyla %71,6 ve %18,6).

Diyabetik hastaların aşı farkındalıkları

Öneriyi yapan doktorların dağılımında Aile Hekimleri, İç Hastalıkları Uzmanları ve Endokrinologlar ön plandaydı (sırasıyla %31,5, %19,2 ve %21,9). Hepatit B aşısı yaptıрма oranı %15,5 olarak saptandı. Aşı yaptıran hastalar %42,5 oranda antikor titrelerini kontrol ettirmişlerdi.

Pnömokok aşısı yaptırmaları gerektiğini bilen diyabetik hasta oranı %18,9 idi. Bilgi edinme kaynağı diğerlerine benzer şekilde ağırlıklı olarak doktorlar ve televizyondur (sırasıyla %75 ve %19,6), (tablo 1). Ön planda Aile Hekimleri, İç Hastalıkları Uzmanları ve Endokrinologlar öneride bulunmuşlardı (sırasıyla %46,5, %16,3 ve %14). Pnömokok aşısı yaptıрма oranı %3,8 olarak tespit edildi.

Tablo 1. Diyabetik hastaların bilgi edinme kaynaklarının dağılımı

	Doktor (%)	TV(%)	Gazete (%)	İnternet (%)	Diğer (Komşu vb) (%)
Hepatit B	71,6	18,6	4,9	2	2
İnfluenza	72	16,7	5,3	2,3	3
Pnömokok	75	19,6	1,8	1,8	1,8

Tablo 2. Diyabetik hastaların aşı gerekliliği bilgileri ve yaptıрма oranları

	Hepatit B (%)	İnfluenza (%)	Pnömokok (%)
Bilgi sahibi olma oranları	34,5	46,3	18,9
Aşı yaptıрма oranları	15,5	14,6	3,8

Tablo 3. Diyabetik hastaların yaşa göre aşı yaptıрма yüzdeleri

	Hepatit B (%)	İnfluenza (%)	Pnömokok (%)
65 yaş altı (%77)	14,5	12,6	2,1
65 yaş ve üstü (%23)	18,8	21,4	9,6

Hepatit B aşısı yaptıran hastalar incelendiğinde eğitim seviyesi arttıkça aşı yaptıрма oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p=0,04$) arttığı gözlemlendi. Oranlar sırasıyla okuma-yazma bilmeyenlerde %6,3, ilkökul mezunları arasında %13,3, ortaokul-lise mezunları arasında %14 ve yüksekokul mezunlarında %22,4 olarak saptandı. İnfluenza ve pnömokok aşısı yaptıran hastalarda bu ilişki saptanmadı.

Hastaların bilgi edinme kaynaklarının aşı yaptıрма oranı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü. Doktorlardan bilgi edindikten sonra aşı yaptıran hasta oranı hepatit B için %42,9, influenza için %35,5 ve pnömokok için %26,2 idi. Ek olarak doktorların branşlarının aşı yaptıрма oranı üzerine anlamlı etkisi olmadığı saptandı. Televizyondan bilgi edindikten sonra aşı yaptıran hasta oranları ise Hepatit-B, influenza ve pnömokok için sırasıyla %35,3 - %14,3 ve %9,1 idi.

Hastaların aşılanma oranları yaşa göre değerlendirildiğinde, tüm hastaların %23’ünü oluşturan 65 yaş ve üstü hastalarda Hepatit B, İnfluenza ve Pnömokok aşısı yaptıрма oranları sırasıyla %18,8 , %21,4 ve %9,6 idi. 65 yaş altı hastalarda aşılanma oranları Hepatit B aşısı için %14,5 , İnfluenzaaşısı için %12,6 ve pnömokok aşısı için %2,1 olarak tespit edildi (Tablo 3).

TARTIŞMA

Diyabetik hastalarda Hepatit B, influenza ve pnömokok aşılarının yaptırılması bu hasta grubunda hospitalizasyon, mortalite, morbidite ve sağlık maliyeti açısından önemli bir unsurdur. Türkiyede genel popülasyon ve diyabetli hastalarda aşılanma oranları gelişmiş ülkelere göre daha düşük olarak gözlenmektedir(11). 2009’da Kanada’da yapılan influenza aşılanma oranları üzerine bir çalışmada diyabetik ve diyabetik olmayan tüm yaş gruplarında aşılanma oranlarının beklenilenden daha düşük olduğu gözlenmekle beraber diyabetik olmayan popülasyonda oranlarının %34-50 gibi değerlere ulaştığı dikkat çekmektedir(12). Amerika’da 2012’de bildirilen İnfluenza aşılanma oranları sonuçlarında 18-64 yaşları arasında gruplar oluşturarak dağılım incelendiğinde ileri yaş gruplarında %67’ye varan aşılanma oranlarının yakalandığı görülmektedir (13). 2008 yılında 11 Avrupa ülkesinin incelendiği bir derlemede %9,5 (Polonya) ile %27 (İngiltere) arasında değişen oranlarda İnfluenza aşısının uygulandığı görülmüştür. İleri yaş grubunda bu oranlar minimum %13,9 (Polonya) ve maksimum %70,2 (İngiltere)’ye ulaşmıştır (14). Dünya Sağlık Örgütü 2003 yılında ve 65. Dünya Sağlık Örgütü toplantısında aşılanma oranlarının her ülkede özellikle ileri yaş ve kritik hastalık sahiplerinde öncelikli olarak %75 seviyesine ulaşılmasını ve 2015 yılı sonunda %90’lı değerlere ulaşılması gerektiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda tüm aşı gruplarında gelişmiş ülkelerin çoğunda saptanan değerlerin daha altında aşılanma oranlarına sahip olduğumuzu saptadık. İnfluenza aşısı yaptırmakla ilgili olarak hastaların yarısına yakınının doktorlar ve TV yoluyla bilgilendirilebildiğini ve bilgi sahibi hastalardan yaklaşık 3 hastadan birinin aşısı yaptırdığı görülmektedir. Hepatit aşısı ile ilgili olarak ise; 3 diyabetik hastadan birine bilgi sahibi verilebildiği ancak hastaların bu aşısı daha ciddiye alarak Hepatit B aşısı önerilen her 2 hastadan yaklaşık birinin aşısı yaptırdığı görülmektedir. Diyabetli hastalarda pnömokok aşısı yapma gerekliliğinin ise hem duyurulma-bilgilendirme konusunda düşük oranlara sahip olduğu hem de bu bilgiye sahip 5 hastadan ancak birinin aşısı yaptırdığı görülmektedir. Hastaların İnfluenza, pnömokok ve Hepatit B aşısı yaptırmaları konusunda daha fazla bilgilendirilmeleri gerektiği açıktır. Bu konuda sağlık çalışanlarının özellikle doktorların üzerine görev düşmektedir. Kanada'da yapılan influenza ve pnömokok aşılanmasında ilgili bir çalışmada aşılanmamış hastaların %90'ının son bir yıl içinde hekim ziyaretinde bulundukları saptanmıştır (15). Amerika'da yapılan bir çalışmada aşılanma oranlarında düşüklük nedenleri araştırılırken aşılanmış hastaların %61'inin son bir yıl içinde birkaç kez hekime gittiği gözlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca hekimlerin aşılanma konusunda bilgi sahibi oldukları ancak aşılanmanın önemini tam anlamıyla hastaya aktaramadıkları saptanmıştır (16). Ülkemizde de hastaya ayrılabilen zamanın kısıtlı olması, reçetelenmiş ilaçlara ulaşımındaki güçlükler ve bu ilaçların kullanımı konusunda geri bildirimin zayıf olması hekimlerin aşılanma konusundaki kabuller hakkında bilgi sahibi olmalarına rağmen aşılanma oranlarının artmamasına neden olan sebepler olarak gösterilebilir (17). Sağlık çalışanlarının kendilerinin aşılanma konusundaki davranışları da hastaya yaklaşımlarını etkilemektedir. İnfluenza aşısı yaptıran hekimlerin aşılanma konusunda hastalara daha fazla oranda öneride bulundukları ve aşılanma prosedürünü daha ciddiye aldıkları gösterilmiştir (18). Diyabetik hastaların çoğunda ek hastalıklarında bulunması ve kontrollerde sıklıkla Diyabet ve ek hastalıkların tedavisine odaklanılmasının aşılanma konusunda öneride bulunmayı geri planda bıraktığı düşünülebilir. Hekimlerin bu konuda daha bilinçli ve istikrarlı olması hem hastaların bilinçlendirilmesini hem de aşılanma oranlarının artmasını sağlayabilir.

Çalışmamızda yaş nedeniyle risk grubundaki diyabetik hastaların aşılanma oranlarının da dahil olmak üzere tüm gruplarda aşılanma oranlarının çok düşük olduğunu saptadık. Diyabetik hastalarda aşılanma oranları yaşa göre incelendiğinde, 65 yaş ve üstü geriatrik hasta grubunda aşılanma oranlarının 65 yaş altı hasta grubuna göre daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Bu durum geriatrik hasta grubunda hem hastanın, hem de hasta yakınlarının yapılan uyarılara daha duyarlı olduklarını ve uyarıları dikkate aldıklarını düşündürmektedir.

Bilgi sahibi olan hastalarda aşılanma oranlarının da yarıdan az olması dikkat çekicidir. İspanya'da yapılan bir çalışmada influenza için aşılanma oranı 1993'te %50,1 olarak saptanmışken, 2003'te %63,7, 2010'da %65'e yükselmiş ve artışta ileri yaş, erkek cinsiyet, kronik hasta olmak ve son 2 hafta içinde hekime gitmek aşı oranını arttıran unsurlar olarak saptanmıştır (19). Aşılanma konusunda bilgi verilirken daha fazla zaman ayırarak bu eylemin koruyucu sonuçları ya da aşılanmadıkları takdirde karşılaşabilecekleri sorunların vurgulanması ve bunun ilerleyen vizitlerde hatırlatmalarla pekiştirilmesi hastaların aşı yaptırmaya oranlarını arttırabilir. Aşı kampanyalarının düzenlenmesi, endikasyonu bulunan hastalarda hasta için olan maliyetin düşürülmesi, aşıların poliklinik şartlarında temin edilerek uygulanabilmesi ya da reçete takip sisteminin iyileştirilmesi hastalarda aşılanma oranlarına katkıda bulunabilir.

SONUÇ

Merkezimizde Diyabetli hastaların aşılanma oranlarının düşük olduğunu bulduk. Diyabetli hastaların aşılanması konusunda çeşitli eğitimlerle hasta ve sağlık personelinin bilinçlendirilmesi gereklidir. Buna ilaveten yazılı ve görsel medyanın, sivil toplum kuruluşlarının bilinçlendirilmesi ve farkındalığın artırılması üstünde durulması gereken bir durumdur.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Shaw, J.E., R.A. Sicree, and P.Z. Zimmet, Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010; 87: 4-14.
2. Satman, I., et al., Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, 2013; 28: 169-80.
3. Delamaire, M., et al., Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med*, 1997; 14: 29-34.
4. Wang, I.K., et al., Effectiveness of influenza vaccination in elderly diabetic patients: a retrospective cohort study. *Vaccine*, 2013;31: 718-24.
5. Colquhoun, A.J., et al., Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect*, 1997;119: 335-41.
6. Giannattasio, A., et al., Pneumococcal and influenza vaccination rates and their determinants in children with chronic medical conditions. *Ital J Pediatr*, 2010;36: 28.
7. Reilly, M.L., et al., Increased risk of acute hepatitis B among adults with diagnosed diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*, 2012;6: 858-66.
8. Hoerger, T.J., et al., Cost-effectiveness of hepatitis B vaccination in adults with diagnosed diabetes. *Diabetes Care*, 2013; 36: 63-9.
9. American Diabetes, A., Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care*, 2013. 36 Suppl 1: p. S11-66.
10. Group, A.A.I.W., et al., Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended immunization schedule for adults aged 19 years and older--United States, 2013. *MMWR Surveill Summ*, 2013. 62 Suppl 1: p. 9-19.
11. Satman, I., et al., The effect of physicians' awareness on influenza and pneumococcal vaccination rates and correlates of vaccination in patients with diabetes in Turkey: an epidemiological Study "diaVAX". *Hum Vaccin Immunother*, 2013; 9:2618-26.
12. Quach, S., et al., Influenza vaccination coverage across ethnic groups in Canada. *CMAJ*, 2012;184: 1673-81.
13. National Vaccine Advisory, C., A pathway to leadership for adult immunization: recommendations of the National Vaccine Advisory Committee: approved by the National Vaccine Advisory Committee on June 14, 2011. *Public Health Rep*, 2012. 127 Suppl 1: p. 1-42.
14. Jimenez-Garcia, R., et al., Coverage and predictors of influenza vaccination among adults with diabetes in Spain. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008; 79: 510-7.
15. Al-Sukhni, W., et al., Impact of public vaccination programs on adult vaccination rates: two examples from Ontario, Canada. *Vaccine*, 2008;26: 1432-7.
16. McKinney, W.P. and G.P. Barnas, Influenza immunization in the elderly: knowledge and attitudes do not explain physician behavior. *Am J Public Health*, 1989;79:1422-4.
17. Satman, I., et al., A patient-based study on the adherence of physicians to guidelines for the management of type 2 diabetes in Turkey. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012;98:75-82.
18. LaVela, S.L., et al., Attitudes and practices regarding influenza vaccination among healthcare workers providing services to individuals with spinal cord injuries and disorders. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2004;25: 933-40.
19. Jimenez-Trujillo, I., et al., Influenza vaccination coverage rates among diabetes sufferers, predictors of adherence and time trends from 2003 to 2010 in Spain. *Hum Vaccin Immunother*, 2013; 9: 1326-32.

Effectiveness of Community Nurse Home Visits in Improvement of Infant Mortality and Health from the Perspectives of Community Health Nurses in Jordan

Ürdün'de Toplum Sağlığı Hemşireliği Perspektifinden Bebek Ölümleri ve Sağlıkta İyileştirme için Toplum Hemşire Ev Ziyaretlerinin Etkinliği

Mariam Kawafha

Irbid National University, Jordan

ABSTRACT

Objective: Pregnant mothers in the rural areas of Jordan are known to face multiple health risks for their infants. Currently, individuals tend to face barriers to access clinic-based services. Evidence indicates that majority of infant deaths in Jordan occur due to this reason, which can be prevented through provision and promotion of infant care practices through home visits. This study aims to assess the effectiveness of community nurse home visits from the perspectives of community health nurses to improve infant mortality rates within the rural areas of Jordan.

Methods: A hundred community health nurses were recruited from the rural areas of Jordan (the response rate was 100%). Quantitative method along with descriptive techniques and Pearson correlation test is utilized for analyzing responses obtained from participants.

Results: The majority of community health nurses revealed that the inclusion of community nursing is beneficial for healthcare sector. Approximately, 49% of experienced community nurses revealed that infant mortality rates can be easily controlled through home visits. A significant relationship exists between the increase in community nurse home visits and declined rates of infant mortality.

Conclusion: Home visits by community nurses play a crucial role in improving infant mortality rates and health. Various interventions are required to inspect the most efficient strategy to promote infant care practices and reach families living in the rural areas of Jordan. The community health visiting profession needs to embrace the national guidelines to offer safer information to mothers during pregnancy and throughout the initial year of a child's life.

Key Words: Nurses, community health, mortality, infant, house calls, treatment outcome

Received: 12.18.2015

Accepted: 04.19.2016

ÖZET

Amaç: Ürdün'ün kırsal bölgelerinde yaşayan hamile annelerin, bebekleri için birden fazla sağlık riski ile karşı karşıya geldikleri bilinmektedir. Güncel olarak, bireyler klinik tabanlı hizmetlere erişirken engellerle karşılaşmak eğilimindedir. Kanıtlar, Ürdün'deki bebek ölümlerinin çoğunluğunun bu nedene bağlı olduğunu ve ev ziyaretleri yoluyla bebek bakım uygulamalarının sağlanması ve desteklenmesi yoluyla önlenebileceğini de işaret etmektedir. Bu çalışma, toplum sağlığı hemşirelik perspektiflerinden bakarak toplum hemşireliği ev ziyaretleri etkinliğini Ürdün'ün kırsal bölgelerindeki bebek ölüm oranlarını iyileştirmek bağlamında ölçmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Ürdün'ün kırsal alanlardan 100 toplum sağlığı hemşiresi dahil edildi (cevap oranı % 100 idi). Katılımcılardan elde edilen yanıtların analizi için tanımlayıcı teknikler ve Pearson korelasyon testi gibi nicel yöntemler kullanıldı.

Bulgular: Toplum sağlığı hemşirelerin çoğunluğu, toplum hemşireliğinin sisteme dahil edilmesinin sağlık sektörü için yararlı olduğunu ortaya koymuştur. Deneyimli toplum hemşirelerinin yaklaşık % 49'u bebek ölüm oranlarının ev ziyaretleri yoluyla kolaylıkla kontrol edilebilir olduğunu tecrübe etmişlerdir. Toplum hemşireliği ev ziyaretlerinde artış ile bebek ölümleri oranındaki azalma arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

Sonuç: Toplum hemşireleri tarafından uygulanan ev ziyaretleri, bebek ölüm oranlarını azaltmada ve sağlığın geliştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bebek bakım hizmetleri ve Ürdün'ün kırsal bölgelerinde yaşayan ailelere ulaşmayı desteklemek ve en etkili stratejiyi incelemek için çeşitli müdahaleler gerekmektedir. Toplum sağlığı ziyaret mesleğinin gebelik sırasında ve bebeklerinin ilk yılı süresince annelere güvenli bilgi sunması için ulusal kılavuzları benimsemesi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Hemşireler, toplum sağlığı, ölüm, bebek, ev aramaları, tedavi sonuçları

Geliş Tarihi: 18.12.2015

Kabul Tarihi: 19.04.2016

Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Mariam Kawafha Irbid National University, Jordan E-mail: mariamsltn204@gmail.com

©Telif Hakkı 2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2016.36>

INTRODUCTION

The economic boom of the 1970s contributed towards home visiting becoming a part of Jordan's landscape. The Ministry of Health, through maternal child health clinics that had spread over all Jordan, was responsible for home visits in addition to a few private home visit clinics, mainly located in Amman. The home visitors were sent to the homes of the poor population in order to act as an exemplar for assisting them to opt for better life and health standards (1,2). Currently, home visits for early childhood is an extensively disseminated approach to optimize the development and health of an infant. On estimate, 400,000-500,000 families were annually served by the programs of home visits leading up to 2010, along with a succeeding national investment of about 1.5 billion US dollars extended the reach (3-5). Whereas the model varies in content and focus, the programs of home visits are known to share a main goal to support child development and develop parenting skills (6). Increasing evidence is known to link positive early experiences to vigorous development of the brain, as well as revealing the risky physiological consequences of insufficient nurturing (7,8).

The flourishing engagement in home visits of "at risk-families" offers the prospect to either mitigate or prevent the unfavorable experiences in childhood, along with promoting normative development. Evidence for the efficacy of home visits has demonstrated favorable effects for preventing unfavorable infant outcomes for instance, mortality or delayed development (9-12). However, as soon as it is taken to the scale in a certain community, the health visit programs reduced efficacy (13). The majority of the families enrolled in the home visit programs are known to receive few home visits as prescribed and nearly fifty percent of the population exit the program before the child turns twelve months old (14,15). Though new studies indicated that the participation impact may not follow a simple dose-response association, participation levels can therefore influence the outcomes of the programs (16). For instance, a high frequency pertaining to home visits is linked with increased favorable gestational age at birth and positive parenting behaviors (17,18). Improving participation in home visits by means of retention and engagement might assist to generate substantive and reliable program effects.

The rates of infant mortality are founded on the registered deaths, which were estimated to be 6/1,000, live births (19). According to Dababneh et al., 20,000 deaths are registered per year in Jordan(20). Despite the substantial decrease in the rates of infant mortality over previous years, this gap in infant mortality rates in the rural areas of Jordan are considerably high. Moreover, the "full term infants" born to "low income families" in rural areas are known to suffer from higher rates of developmental problems and morbidity (21). Hence, a modern delivery approach related to healthcare that identifies the environmental, as well as social aspects affecting health of an infant are immediately required especially for the rural areas of Jordan. Nagy also emphasized studying the importance of the infant stage in the context of psychology, reflecting the importance of various social responses and preferences required(22). Globally, an extensively utilized primary health approach is to incorporate trained community workers as an element of a team of nurses. However, the community personnel in Jordan have not been widely utilized to promote the health of an infant.

Clinical settings are not considered to be an ideal venue to discuss sensitive concerns for instance, parenting behavior and maternal mental health such as breastfeeding or co-sleeping concerns. Studies indicate that parents consider clinics to be an inappropriate environment for private discussion with community workers or health visitors, while the home environment is thought to be the most favorable for developing relationships (23,24). Home visiting is often valued by health visitors and clients as part of a widespread health visiting service, and is central to the delivering of advice pertaining to health promotion to families (25-27). According to Plews, people are more receptive to recommendation and advice attained during home visits(28). Such visits offer time to discuss concerns and privacy along with offering suitable conditions for parents to disclose sensitive concerns such as co-sleeping behaviors or domestic violence that healthcare providers may perceive to be contrary or alternative to guidelines (29).

According to the Department of Health, a widespread offer of a new birth visit and antenatal contact at ten-fourteen days summarized in the Healthy Child Programs offers an opportunity for the home visits to undertake an inclusive assessment of health needs, and to discuss advice related to health promotion around safe-infant sleeping practices(30). On the other hand, Donetto and Maben stated that parents are known to value contact with the services of health visiting outside of the home(31). The prospect to attend clinics for child health diminishes their sense of social seclusion, as well as permitting them to form parental autonomy. By means of dynamic assessment of health needs, as well as skillful communication, community health visitors can examine which family would advantage follow-up appointments or targeted home visits to discuss complicated issues for instance, infant mortality. Moreover, rural areas need excessive concentration when compared to urban areas in the observation of infant mortality rates.

The aim of the study is to examine the effectiveness of community-based enrichment of home visits to improve infant mortality and health. It needs to be predominantly implemented within the high-risk communities of the rural areas of Jordan, which is known to have poor infant health outcomes and low retention concerning the programs of home visits.

Numerous community-based resources are required to leverage community home visits for the purpose of addressing genuine family requirements, while supporting home visit programs and community acceptance. Efforts are needed to reach all new mothers in the rural areas (or communities) of Jordan that are eligible for home visit services. These aspects can drastically assist in improving the current approaches practiced in Jordan.

MATERIALS and METHODS

Research Design

A cross-sectional quantitative research design was used to reveal the diverse range of specified outcomes related to the effectiveness of home visits by community health nurses. Cross-sectional approach is used to reveal advanced outcomes related to the research project. Different methods of carrying out research are documented in the literature, and among these methods, one of the most effective is quantitative research. Quantitative research methodology is a preferred choice by the majority of researchers because it allows an individual to compare different variables and to measure the impact of one variable against others (32). Surveys are also useful when the large groups are involved in a research with the requirement of standardization. There are two main constituents of a survey; questions and responses.

Data Collection

A survey questionnaire was used as a data collection procedure. Survey is a technique which comprises a set of items in the form of judgments or arguments applicable to a person's reaction. The survey questionnaires include close-ended questions, which are quick and easy for the target audience to attempt to answer. The items of questionnaires comprise of demographic information related to the participants experience in home health, training, and level of professional satisfaction. In total, seven survey questions were developed to examine if the mortality rates of infants can be improved through home visiting by community health nurses. The majority of the queries were related to training in-home healthcare, a supportive social network and education related to new guidelines that aid to improve the infant mortality rate. These survey questions helped to determine how training and education could improve the infant mortality rate. The infant mortality rate was measured through secondary studies and compared in the discussion. This study adds knowledge to the existing body of literature that education and training is important to improve the community health nurse awareness about home visits, which ultimately lead to the improvement in infant mortality rates.

Study Sample, Settings and Population

This research study has been conducted in the rural areas of Jordan. Community health nurses have been selected from different rural areas of Jordan in order to examine the effectiveness of community nurse home visits in improving rates of child mortality and health. In total, a random sample of 100 community health nurses has been surveyed. Random sampling method or probability sampling is employed so that each sample of the same size may have an equal probability of being selected. That is, each element in the population has an equal chance of being selected.

Data Analysis

The quantitative research data has been analyzed through two different computer software, including Microsoft Excel and SPSS (version 20). A statistical technique is applied to the data collected from the survey in order to obtain precise, reliable, valid, and applicable results. Differential statistical tests, including descriptive test, frequency and Pearson correlation test were performed in order to achieve relative outcomes within the research study.

Ethical Consideration

Informed consent was provided by the community health nurses in order that the participant's responses could be analyzed in the findings of the research. The participants were required to complete consent forms beforehand and return them to the researchers.

RESULTS

The investigation was based on finding the effectiveness of community nurse home visits from the perspectives of community health nurses in order to reduce infant mortality rates within rural areas of Jordan. This section demonstrates the demographic findings of the respondents. The questionnaire was sent to 100 community health nurses working in rural Jordan. All 100 respondents replied to the survey, yielding a response rate of 100 percent.

Table 1, in the Appendix, demonstrates the gender of the survey respondents. In this research, out of 100 participants, 85% of the participants are female, and 15% male. Conversely, the age group of the respondents varies between 21 years and 55 years (see Table 1). Table 1 also shows that 27% of the respondents were in between 50 years and 55 years old; hence, it is quite clear that there exists a variation in the age of community health nurses. Table 1 also presents the experience of the community nurses and time spent working in home healthcare in rural Jordan. Nurses averaged moderately lengthy experience in home healthcare (i.e. home health experience of 10-25 years), and relatively long-term employment at their respective agencies.

Table 1: Demographic Data of Community Health Nursing Working in Rural Areas of Jordan (N = 100)

Variables	Frequency	Percentage
1. Gender		
Male	15	15.0
Female	85	85.0
2. Age		
21-25 Years	12	12.0
26-30 Years	23	23.0
31-40 Years	19	19.0
50-55 Years	27	27.0
55 or Retired	19	19.0
3. For how many years have you worked as a community nurse in home health areas of Jordan?		
5-10 Years	26	26.0
10-25 Years	32	32.0
25-50 Years	18	18.0
Above 50 Years	24	24.0

Survey Responses

Table 2 presents the responses of the participants against the statement "home visiting programs assist in reaching at-risk population" and "the needs of at-risk pregnant children, mothers and families are being met in your community". The overall analysis of the survey demonstrates that the majority of respondents strongly agreed (46%) or agreed (47%) with the statement. It indicates that reaching the at-risk population was not a major concern for the nurses as it supported meeting the needs of the community.

Table 2 also presents results of descriptive statistics for nurse respondents on special education and training needs. Nurses reported being exposed to training related to home health on interactions with physicians. A significant percentage of the community nurses (46%) reported or believed that clinical guidelines, or fixed guidelines introduced and designed for home healthcare improved their efficiency at work. Conversely, quantitative estimates of nurses' contact with their coworkers, physician, and allied caregivers were also observed. They work collaboratively with the social support network to reduce infant mortality. However, these nurses were not known to make joint home visits with them on a continuous basis. They positively (29% agreed) indicated that social support network helped to respond sufficiently, played a role as home health consultants, and respected them as colleagues. Moreover, the community health nurses revealed that infant mortality rates can be controlled easily with the help of home visits by community health nurses. Approximately, 46% of the participants agreed to the fact that community nurse professionals play a vital role in helping mothers during pregnancy through home visits (Table 2). Furthermore, 33% of the participants agreed that home support and home visits are considered to be an effective service that aids family (re)unification.

Table 2: Percent and Frequency of Survey Result conducted from Community Health Nurses (N = 100)

No.	Questions	Strongly Disagree		Disagree		Neutral		Agree		Strongly Agree	
		Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent
1.	Home visiting program assist in reaching at risk population	1	1.0	4	4.0	9	9.0	46	46.0	40	40.0
2.	I have a supportive social network (of physician, and allied caregiver) through which I can effectively work to improve infant mortality rate	3	3.0	6	6.0	25	25.0	49	49.0	17	17.0
3.	Community health nurse plays a vital role in helping mothers during pregnancy through home visits	1	1.0	4	4.0	9	9.0	46	46.0	40	40.0
4.	I am adequately trained in home healthcare to deliver optimum care to mothers and their children	3	3.0	6	6.0	25	25.0	49	49.0	17	17.0
5.	The needs of at risk pregnant children, mothers, and families are being met in your community	5	5.0	13	13.0	27	27.0	47	47.0	8	8.0
6.	I receive continuous education related to new guidelines introduced and designed for home healthcare	3	3.0	6	6.0	16	16.0	46	46.0	29	29.0
7.	In home support and home, visits is considered to be an effective service that you feel aids family reunify	12	12.0	19	19.0	28	28.0	33	33.0	8	8.0

The correlation matrix shown in Table 3 illustrates the results of the correlation test, performed to determine the type of correlation between nursing home visits and infant mortality rate. A Pearson correlation value of 0.751 indicates that a positive correlation exists between the two selected variables of nursing home visits and infant mortality rates.

Moreover, the correlation between nursing home visits and infant mortality rate is noted to be significant, as the value of significance 0.012, observed between the two variables, is less than 0.05. From the results of the correlation test, it can be deduced that a positive and significant relation exists between the increase in nursing home visits and a decrease in the rate of infant mortality. Hence, infant home visitation by community health nurses is a promising means to reduce the mortality rates among infants living in highly disadvantaged settings.

Table 3: Results of Pearson Correlation Test

Correlations		Increased Nursing home visits	Decreased infant mortality rate
Increased Nursing home visits	Pearson Correlation	1	.751 [*]
	Sig. (2-tailed)		.012
	N	100	100
Decreased infant mortality rate	Pearson Correlation	.751 [*]	1
	Sig. (2-tailed)	.012	
	N	100	100

DISCUSSION

This cross-sectional survey offered essential information on the degree to which the home visits by community health nurses are important and effective in influencing care and health of an infant. The variables examined in the study included how visits by community health nurses to support and promote evidence-based infant care practices, along with emphasizing reducing some of the most widespread and damaging concerns faced by families and low income individuals living in rural areas of Jordan. Lower rates of mortality found among children, whom community nurses have visited considerably reflects that nurses' are effectively supporting mothers and protecting their children. The correlation analysis results indicate that a significant relationship exists between the increase in nurse home visits and improvements in the rates of infant mortality. The results of our study are consistent with the findings of Hockenberry and Wilson, indicating that the home visits by community health nurses are helpful for the mother and reduce the risk of acute complications and improve the child's outcome(33). The requirement for strengthened participation of community nurses in home visits has been the impetus for scheming different strategies that can assist to improve client-provider association. Interventions have embraced suppleness in the core services in order to better meet individual expectations and needs of clients along with offering access to subsidiary services for instance, support group sessions (14, 34,35). Limited attention has been given to it; however devoted to family engagement strategies that consider exclusive requirements and community challenges.

In other countries, through similar channels of influence, community violence is known to deter retention in home visits. Home visits acceptance and community-level support can assist to diminish individual ambivalence related to strengthening retention and service value. Conversely, in Jordan, people welcome the nurses who are doing home visits, especially in rural areas. Different community-based strategies are utilized in "Harlem Children's Zone, Inc." within the Harlem community, whereas broad reach triggers a positive shift in academic attainment of a child (36). Various community-based interventions assist to improve the outcomes of infants by means of support groups, home visiting, and community mobilization (37). This also aids to improve the infant mortality rates.

According to Malkawi, the infant mortality rates in Jordan have improved, declining from 48 deaths per 100,000 births in 1990, to 19 by 2009(38). Taha et al. suggested that enhancing the knowledge of nurses can only help to improve the rates of infant mortality(39).

Hence, in the past year, the conditions in Jordan have improved due to home visits. The utilization of community health nurses as part of the home-

visiting team is effectual, with the team of nurses fulfilling the requirements of families at huge risk of poor outcomes for their infants. This strategy is of national interest due to its potential to attain the required outcomes in a cost-effective way.

This study also supported the findings, where community health nurses were the preferred choice of home visitors due to their formal training with females, as well as child health, along with their competence in managing complicated clinical conditions often demonstrated by "at-risk families".

Based on these findings, a potential strategy needs to be formed to improve the capabilities of community health nurses to competently address family members' and mothers' concerns related to delivery, labor, and pregnancy complications, as well as physical infant health are considered to offer nurses with persuasive power in front of a family member's eyes and increases the credibility of nurses (40). Additionally, by means of their capability to teach family members and mothers to examine emerging health concerns and to utilize the system of healthcare, nurses are known to increasingly use their capabilities in treating infant issues and early detect such concerns which consequently reduce mortality rates of infants (41,42).

The strength of this study was to incorporate effective research design supporting the knowledge about the effectiveness of home visits by community health nurses. This study entails important insights regarding the awareness of community nurse home visits.

Acknowledgements

M.K. would like to extend sincere gratitude and appreciation to all the people who contributed for the accomplishment of this task. The research process required higher level of commitment and dedicated efforts, and the facilitators were a source of motivation and enrichment with their invaluable contribution in this study.

Conflict of interest

No conflict of interest was declared by the authors

REFERENCES

1. Aveller SA, Supplee LH. Effectiveness of home visiting in improving child health and reducing child maltreatment. *Pediatrics* 2013; 132: 90-9.
2. Weiss HB. Home visits: Necessary but not sufficient. *Future Child* 1993; 3: 113-28.
3. Gomby DS. Home visitation in 2005: Outcomes for children and parents (dissertation). Washington, DC: Committee on Economic Development. 2005.
4. Astuto J, Allen L. Home visitation and young children: An approach worth investing in? Society for Research in Child Development. Social Policy Report 2009; 23: 3-22.
5. Adirim T, Supplee L. Overview of the federal home visiting program. *Pediatrics* 2013; 132: 59-64.
6. Sweet MA, Appelbaum MI. Is home visiting an effective strategy? A meta-analytic review of home visiting programs for families with young children. *Child Dev* 2004; 75: 1435-56.
7. Shonkoff JP, Garner AS, Siegel BS, Dobbins MI, Earls MF, McGuinn L et al. The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics* 2012; 129: e232-e46.
8. Luby J, Belden A, Botteron K, Marrus N, Harms MP, Babb C et al. The effects of poverty on childhood brain development: The mediating effect of caregiving and stressful life events. *JAMA Pediatrics* 2013; 167: 1135-1142. Doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.3139.
9. Olds DL, Kitzman H, Cole R, Robinson J, Sidora K, Luckey DW et al. Effects of nurse home-visiting on maternal life course and child development: Age 6 follow-up results of a randomized trial. *Pediatrics* 2004; 114: 1550-9.
10. Olds DL, Kitzman H, Knudtson MD, Anson E, Smith JA, Cole R. Effect of home visiting by nurses on maternal and child mortality: Results of a 2-decade follow-up of a randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics* 2014; 168: 800-6.
11. DuMont K, Kirkland K, Mitchell-Herzfeld S, Ehrhard-Dietzel S, Rodriguez ML, Lee E et al. A randomized trial of Healthy Families New York (HFNY): Does home visiting prevent child maltreatment. 2010. Available from: URL <https://www.ncjrs.gov/pdffiles1/nij/grants/232945.pdf>.
12. Caldera D, Burrell L, Rodriguez K, Crowne SS, Rohde C, Duggan A. Impact of a statewide home visiting program on parenting and on child health and development. *Child Abuse & Neglect* 2007; 31: 829-52.
13. Duggan A, McFarlane E, Fuddy L, Burrell L, Higman SM, Windham A et al. (2004). Randomized trial of a statewide home visiting program: Impact in preventing child abuse and neglect. *Child Abuse & Neglect* 2004; 28: 597-622.
14. O'Brien RA, Moritz P, Luckey DW, McClatchey MW, Ingoldsby EM, Olds DL. Mixed methods analysis of participant attrition in the nurse-family partnership. *Prevention Science* 2012; 13: 219-28.
15. Duggan A, Caldera D, Rodriguez K, Burrell L, Rohde C, Crowne SS. Impact of a statewide home visiting program to prevent child abuse. *Child Abuse & Neglect* 2007; 31: 801-27.
16. Holland ML, Xia Y, Kitzman HJ, Dozier AM, Olds DL. Patterns of visit attendance in the nurse-family partnership program. *Am J Public Health* 2014; 104: 58-65.

17. Goyal NK, Hall ES, Meinzen-Derr JK, Kahn RS, Short JA, Van Ginkel JB et al. Dosage effect of prenatal home visiting on pregnancy outcomes in at-risk, first-time mothers. *Pediatrics* 2013; 132: 118-25.
18. Nievar MA, Van Egeren LA, Pollard S. A meta-analysis of home visiting programs: Moderators of improvements in maternal behavior. *Infant Ment Health J* 2010; 31: 499-520.
19. Khoury SA, Mas' ad DF. Causes of infant mortality in Jordan. *Saudi Medical Journal* 2002; 23: 432-5.
20. Dababneh F, Nichols EK, Asad M, Haddad Y, Notzon F, Anderson R. Improving mortality data in Jordan: a 10 year review. *Bulletin of the World Health Organization* 2014; 93: 727-31.
21. Hundt GL, Alzaroo S, Hasna F, Alsmearan M. The provision of accessible, acceptable health care in rural remote areas and the right to health: Bedouin in the North East region of Jordan. *Social Science & Medicine* 2012; 74: 36-43.
22. Nagy E. The newborn infant: A missing stage in developmental psychology. *Infant and Child Development* 2011; 20: 3-19.
23. Russell S, Drennan V. Mothers' views of the health visiting service in the UK: a web-based survey. *Community Practitioner* 2007; 80: 22-26.
24. Bidmead C. Health visitor/parent relationships: a qualitative analysis. Excerpt from The development and validation of tools to measure the parent/health visitor relationship (PhD thesis). King's College London. 2013.
25. Plews C, Bryar R, Closs J. Clients' perceptions of support received from health visitors during home visits. *Journal of Clinical Nursing* 2005; 14: 789-97.
26. Jack SM, DiCenso A, Lohfeld L. A theory of maternal engagement with public health nurses and family visitors. *J Adv Nurs* 2005; 49: 182-90.
27. Cowley S, Whittaker K, Malone M, Donetto S, Grigulis A, Maben J. Why health visiting? Examining the potential public health benefits from health visiting practice within a universal service: a narrative review of the literature. *Int J Nurs Stud* 2015; 52: 465-80.
28. Plews C. A consumer perspective on advice/information received from the health visitor during a home visit. *Clinical Effectiveness in Nursing* 1998; 2: 122-30.
29. McIntosh J, Shute J. The process of health visiting and its contribution to parental support in the Starting Well demonstration project. *Health & Social Care in the Community* 2007; 15: 77-85.
30. Department of Health. Improving outcomes and supporting transparency. Part 1A: A public health outcomes framework for England, 2013-2016. Department of Health 2014; London.
31. Donetto S, Maben J. These places are like a godsend': a qualitative analysis of parents' experiences of health visiting outside the home and of children's centers services. *Health Expect* 2015; 18: 2559-69.
32. Creswell JW. Research design: Qualitative, quantitative, and mixed methods approach. Sage Publications; 2013.
33. Hockenberry MJ, Wilson D. Wong's nursing Care of Infants and Children Multimedia Enhanced Version. Elsevier Health Sciences 2013.
34. Ingoldsby EM, Baca P, McClatchey MW, Luckey DW, Ramsey MO, Loch JM et al. Quasi-experimental pilot study of intervention to increase participant retention and completed home visits in the nurse-family partnership. *Prevention Science* 2013; 14: 525-34.
35. Constantino JN, Hashemi N, Solis E, Alon T, Haley S, McClure S et al. Supplementation of urban home visitation with a series of group meetings for parents and infants: Results of a Breal-world randomized, controlled trial. *Child Abuse & Neglect* 2001; 25: 1571-81.
36. Dobbie W, Fryer RG Jr. Are high-quality schools enough to increase achievement among the poor? Evidence from the Harlem children's zone. *American Economic Journal: Applied Economics* 2011; 3: 158-87.
37. Lassi ZS, Haider BA, Bhutta ZA. Community-based intervention packages for reducing maternal and neonatal morbidity and mortality and improving neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 11. Doi: 10.1002/14651858.CD007754.
38. Malkawi K. Reducing infant, maternal mortality key to meeting millennium goals in Jordan. 2012. Available from: URL <http://vista.sahafi.jo/art.php?id=1bb5cea1c79d085d154bf33804c99ffbec6205c1>.
39. Taha H, Nyström L, Al-Qutob R, Berggren V, Esmaily H, Wahlström R. Home visits to improve breast health knowledge and screening practices in a less privileged area in Jordan. *BMC Public Health* 2014; 14: 428. Doi: 10.1186/1471-2458-14-428.
40. Gallup Organization. Nurses remain at top of honesty and ethics poll; 2000.
41. Marston C, Renedo A, McGowan CR, Portela A. Effects of community participation on improving uptake of skilled care for maternal and newborn health: A systematic review. *PLoS ONE* 2013; 8: e55012. Doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0055012>.
42. Bomar PJ. Community-based participatory nursing research: A culturally focused case study. *Jpn J Nurs Sci* 2010; 7: 1-8. Doi: 10.1111/j.1742-7924.2010.00145.x.

APPENDICES

Demographic Questionnaire

1. Gender	Male
	Females
	21-25 years
2. Age	26-30 years
	31-40 years
	50 – 55 years
3. For how many years have you worked as a community nurse in home health in rural areas of Jordan?	55 or Retired
	5- 10 years
	10-25 years
	25-50 years
	Above 50 years

Please select the number which best describes your opinion

1 Strongly disagree. 2 Disagree. 3 Neutral. 4 Agree. 5 Strongly agree

The following statements are to know your opinion regarding

Statements		1	2	3	4	5
1	Home visiting programs assist in reaching at risk population					
2	I have a supportive social network (of physician, and allied caregiver) through which I can effectively work to improve infant mortality rate					
3	Community health nurse plays a vital role in helping mothers during pregnancy through home visits					
4	I am adequately trained in home healthcare to deliver optimum care to mothers and their children					
5	The needs of at-risk pregnant children, mothers and families are being met in your community					
6	I receive continuous education related to new guidelines introduced and designed for home healthcare					
7	In home support and home, visits is considered to be an effective service that you feel aids families reunify					

Remembering the Importance of an Old Friend: History Taking in Preoperative Evaluation of Healthy Children: A Single Center Experience

Sağlıklı Çocuklarda Rutin Preoperatif Laboratuvar Testlerinin Kullanımı ve Preoperatif Değerlendirmede Öykünün Önemi: Tek Merkez Deneyimi

Şule Toprak¹, Ülker Kocak², Emine Dibek Mısırlıoğlu³, Cihat Şanlı⁴, Meryem Albayrak⁵, Hülya Başar⁶

¹ Dr. Sami Ulus Children Hospital, Division of Pediatric Hematology and Oncology Ankara, Turkey

² Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Hematology, Ankara, Turkey

³ Dr. Sami Ulus Children Hospital, Division of Pediatric Allergy, Ankara, Turkey

⁴ Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Cardiology, Kırıkkale, Turkey

⁵ Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Hematology, Kırıkkale, Turkey

⁶ Ministry of Health, Ankara State Hospital, Department of Anesthesiology, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Objective: To investigate the consequences of routine laboratory tests that lead to surgical delay or high cost in patients with a normal medical history and physical examination who undergo minor surgical interventions.

Patients and Method: Files of 1,322 patients aged between 0-16 years that had undergone elective surgical intervention within six years were reviewed.

Results: Of the 1,322 patients, 1,246 (94.3%) had normal physical examination and laboratory findings. Seventy-six children who had abnormalities in laboratory findings and physical examination were referred to pediatrics. Of the 76 pediatric referees, 42 (55.3%) were reevaluated and were diagnosed with upper respiratory tract infection ($n=23$; 30.2%), iron deficiency anemia ($n=5$; 6.5%), innocent murmur ($n=4$; 5.3%), thalassemia minor ($n=2$; 2.6%), lower respiratory tract infection ($n=2$; 2.6%), urinary tract infection ($n=1$; 1.3%), mumps ($n=1$; 1.3%), acute gastroenteritis ($n=1$; 1.3%), minimal aortic and tricuspid valve insufficiency ($n=1$; 1.3%), minimal aortic stenosis ($n=1$; 1.3%), atrial septal defect ($n=1$; 1.3%). Surgical interventions were delayed until the recovery of the infectious diseases. In 25 of the patients, repeated tests showed normal ranges after the second test; however nine ($n=9$) of the patients showed increased or decreased numbers of white blood cell counts and whose medical history and physical examination revealed signs and symptoms related to infection.

Conclusion: Routine laboratory tests contribute little to preoperative evaluation of children with normal history and physical examination undergoing low grade surgery.

Key Words: Preoperative evaluation, children.

Received: 12.31.2015

Accepted: 06.03.2016

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, öykü ve fizik muayenesinde patolojik özelliği olmayan minör cerrahi uygulanan çocuklarda preoperatif değerlendirme sırasında istenen rutin laboratuvar testlerinin sonuçları ve preoperatif değerlendirmeye katkısını ortaya koymak amacıyla planlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Elektif koşullarda cerrahi işlem uygulanmış, yaşları 0 ile 16 yaş arasında değişen toplam 1322 çocuğun kayıtları retrospektif incelendi.

Bulgular: Çocukların 1246'sının (% 94.3) fizik muayene ve laboratuvar bulguları normaldi. Fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde patoloji saptanan 76 çocuğun pediatri polikliniğine danışıldığı görüldü. Bu çocuklar değerlendirildiğinde 42 çocuğun 23'ü (% 30.2) üst solunum yolu enfeksiyonu, beşi (% 6.5) demir eksikliği anemisi, dördü (5.3) masum üfürüm, ikisi (% 2.6) talasemi taşıyıcılığı, ikisi (% 2.6) alt solunum yolu enfeksiyonu, biri (%1.3) idrar yolu enfeksiyonu, biri (%1.3) kabakulak, biri (%1.3) akut gastroenterit, biri (%1.3) minimal aort ve triküspit kapak yetmezliği, biri (%1.3) minimal aort stenozu, biri (%1.3) atrial septal defekt tanısı aldı. Enfeksiyonu olan hastaların ameliyatı enfeksiyon tedavi süresince ertelendi. 25 çocukta ikinci kez tekrarlanan preoperatif testler normal bulundu, ancak 9 öykü ve fizik inceleme bulgularının enfeksiyonla ilişkisi saptanan 9 hastada lökosit sayısı artmış veya azalmış olarak devam etti.

Sonuç: Öykü ve fizik muayenesinde patolojik özelliği olmayan grade 1-2 cerrahi grubu çocuklarda rutin uygulanan laboratuvar testlerinin preoperatif değerlendirmeye çok az katkısı bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Preoperatif değerlendirme, çocuk

Geliş Tarihi: 31.12.2015

Kabul Tarihi: 03.06.2016

INTRODUCTION

Preoperative evaluation should be performed by a pediatrician and/or specialized anesthesiologist before surgery. The objectives of preoperative evaluations are to determine and decrease anesthetic and surgical risk, to admit patients for surgery in the most appropriate conditions to lessen morbidity and mortality, to know baseline functions in order to compare with intraoperative and postoperative ones, to decrease the cost of postoperative care with increased quality, and to help patients return to their normal function in the shortest time and the best possible condition (1-10).

Laboratory test packages vary according to each clinic (1-7). However, limited use, costs and in particular, false positive results lead to repetition of tests that also augment the costs. There is still no consensus about routine preoperative laboratory evaluations, particularly in children with normal medical history and physical examination who undergo minor surgical interventions. Hemoglobin concentration, hematocrit, urine tests, serum electrolyte levels, coagulation tests, electrocardiography (ECG) and postero-anterior chest radiography are routinely ordered for preoperative evaluation in many clinics without any inquiry (1-7).

The aim of this study is to find out the consequences of these routine laboratory tests that lead to surgical delay or high cost in patients with a normal medical history and physical examination who undergo minor surgical interventions.

PATIENTS and METHOD

Files of 1,322 patients that had electively undergone grade 1 (skin biopsy, tooth extraction, simple suture) and grade 2 surgical intervention (gastrointestinal endoscopic evaluation, surgical tooth extraction, adenoidectomy, tonsillectomy, ear drum repair, circumcision) within six years were reviewed. This amount of time was selected as this was the period that the majority of the authors (ST, UK, EDM, HB) had worked in that center. The study was approved by the institutional review board of Kirikkale University School of Medicine (#2011/0065).

Before these elective interventions, complete blood count (CBC), blood chemistry, urinalysis, urine culture, throat culture, hepatitis markers, blood group, PT, aPTT, bleeding time, electrocardiography (ECG), postero-anterior chest radiography used to be routinely ordered for every child by the surgical departments in our center, and referred to pediatrics where eventual evaluation was performed. Medical history and physical examination findings, diagnoses, results of the preoperative laboratory tests and repeated tests performed in pediatrics were recorded. Blood samples were tested by auto-analyzers. Electrocardiography (ECG) (Standard 12 derivations and V4R) were performed with Cardioline Digital Electrocardiograph. A pediatric cardiologist performed echocardiography in children with a heart murmur.

Descriptive statistics were used to analyze the data using the computerized SPSS program version 12.0.

RESULTS

The mean age of the 1,322 patients [793 male (59.9%), 529 female (40.1%)] was 5.7 ± 2.3 years (5 months - 16 years).

A total of 1,246 children (94.3%) had a normal physical examination and laboratory findings. The rest of the patients ($n=76$; 5.7%) were referred to pediatrics either with complaints (fever, ear pain, sore throat, nasal discharge, cough, diarrhea or vomiting) or pathologic findings from the

physical examination (oral aftous lesions, lymphadenopathy, tonsillar- oropharyngeal hyperemia and/or presence of crypts, rales, rhonchi, murmur) or abnormal laboratory findings (low hemoglobin level, thrombocytopenia, leukocytopenia, leukocytosis, increased bilirubin, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase [ALT] and aspartate aminotransferase [AST] levels, abnormalities in urinalysis, slightly prolonged prothrombin time [PT] and prolonged activated partial thromboplastin time [aPTT]). In our study, 76 patients with abnormal physical findings and/or laboratory results were referred to pediatrics for a specialist consultation. When leukopenia or leukocytosis, thrombocytopenia, elevated liver function tests, proteinuria and prolonged PT and aPTT were examined again, the results of repeated tests confirmed normal ranges in 25 of the patients (Table 1). Of the remaining nine patients, increased or decreased numbers of white blood cell count or decreased hemoglobin were found. However, medical history and physical examination of these patients revealed signs and symptoms related to infection. Further tests were performed to diagnose iron deficiency anemia, cardiac disease and thalassemia minor. Surgical interventions had been delayed because of these tests. The diagnoses that were determined before surgery had not caused any complications during the postoperative period (Figure 1, Table 1).

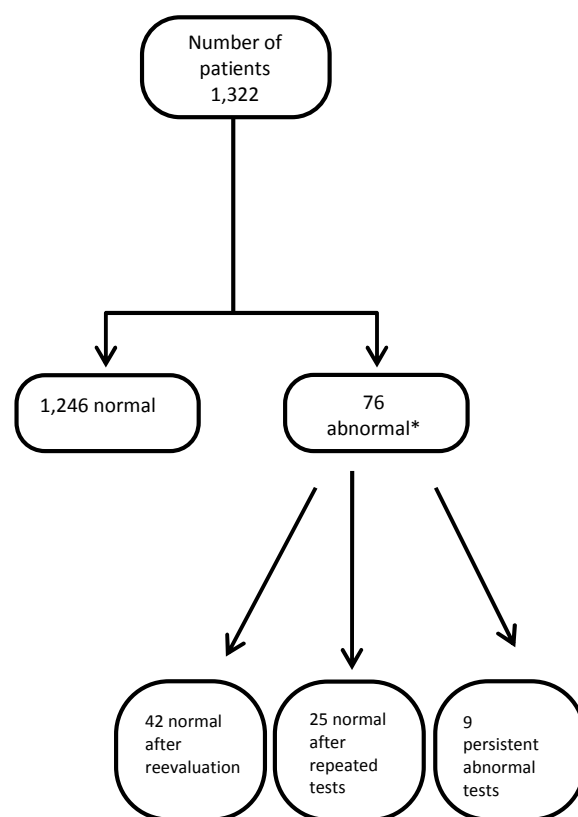


Figure 1. Flow diagram illustrating the patients.

*Abnormal physical examination and/or laboratory results

Table 1: Diagnoses of patients consulted to pediatrics (n=76)

Diagnosis	n*	%**	%***
Upper respiratory tract infection	23	30.3	1.73
Lower respiratory tract infection	2	2.6	0.15
Mumps	1	1.3	0.07
Acute gastroenteritis	5	6.6	0.37
Urinary tract infection	6	7.8	0.45
Cardiac findings****	7	9.2	0.50
Iron deficiency anemia	12	15.7	0.90
Thalassemia minor	2	2.6	0.15
Total	42	55.3	3.20
Laboratory test †	n ††	Abnormalities † † †	
Hemoglobin (gr/dl)	6	10.8 -11	
WBC (x10 ³ /ml)	10	< 3.5 or > 11	
Number of platelets (x10 ³ /ml)	1	120	
Urine Analysis	1	Proteinuria (trace)	
AST (U/L)	1	58	
ALT (U/L)	1	61	
Total and direct bilirubin (mg/dl)	1	2.08 /1.1	
Alkaline phosphatase (U/L)	1	821	
Prothrombin Time (sec)	1	14.4	
Activated thromboplastin time (sec)	2	42.8	
Total	25		
Persistently Abnormal Tests			
WBC (x10 ³ /ml)	7	< 3.5	
WBC (x10 ³ /ml)	2	> 11	
Hemoglobin (gr/dl)	2	10.8 -11	
Total	9		
*	Patients with more than one abnormality, either on physical examination or laboratory		
**	Percentage of patients according to diagnoses		
***	Percentage of patients among the study group		
****	Aortic and tricuspid valve insufficiency, aortic stenosis, atrial septal defect, innocent murmur		
†	Results of repeated tests.		
† †	Number of all patients who had abnormalities in laboratory tests		
† † †	Results of patients who had been consulted due to abnormalities in laboratory tests		

DISCUSSION

Preoperative evaluation is essential in patients who would undergo anesthesia or sedation. However the evaluation should be based on medical history and physical examination findings rather than laboratory tests, particularly in cases of minor surgeries as the usefulness of the routine laboratory tests are uncertain. However most surgeons continue to order them in order to be on the safe side, although routine tests are expensive and rarely change perioperative management. Abnormalities are frequently insignificant or cause delay in admittance to surgery (8-13).

In our study, 76 patients with abnormal physical findings and/or laboratory results were referred to pediatrics. Forty two patients were found to be suitable for minor surgery at the time of referral since diagnoses like iron-deficiency anemia, aortic and tricuspid valve insufficiency, atrial septal defect and thalassemia minor or laboratory abnormalities like trace proteinuria or slightly elevated liver function tests had no effect on the decision of either anesthetic methods or surgery. When leukopenia or leukocytosis, thrombocytopenia, elevated liver function tests and prolonged PT and aPTT were examined again, the results of the repeated tests confirmed normal ranges in 25 patients (Table 2). Of the remaining nine patients, increased numbers of white blood cell count ($>11 \times 10^3/\text{ml}$) were found in two of the patients. Both of these patients had cryptic tonsillitis and in one of them, beta-hemolytic streptococci were isolated. Surgery was postponed in these patients until the end of their course of penicillin treatment. Leukopenia ($<3.5 \times 10^3/\text{ml}$) was also persistently noticed in seven patients who had been diagnosed with either respiratory tract infections or acute gastroenteritis, probably of viral origin. Although these patients had been treated before they were admitted to surgery, no substantial delay was recorded as the medical history and physical examination of these patients revealed signs and symptoms related to infection. O'Connor et al. (14) retrospectively reviewed the records of 486 elective surgeries in children in order to determine the role of abnormal preoperative laboratory test results in the perioperative management. Only in five children (1%) was surgery actually cancelled due to abnormal laboratory tests: two due to anemia, two to an abnormal urine analysis (UA), and one because of a prolonged partial thromboplastin.

Both children with anemia had been treated with iron for a period of two months and subsequently underwent surgery without any complication. Of the abnormal urine analyses, one had been contaminated, and the cancellation of surgery resulted in a complication requiring emergency surgery. The other abnormal UA was a probable asymptomatic bacteriuria, and the infant later underwent surgery uneventfully (14).

The American Academy of Pediatrics disapproves the order of a routine chest X-ray before surgery, since considerable information is rarely possible when there are no positive findings in the patient's history and their physical examination. This approach also saves children from exposure to radiation as well as saving time and money (14). Our findings are also consistent with this.

INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) synthesis report limits preoperative tests to special age groups which are almost always beyond childhood or conditions deserving particular attention (chest X-ray for patients over 60 years of age, or with a body mass index over 30, or for patients smoking more than 20 cigarettes a day; ECG for patients over 60 years of age, or for those between 40-60 years who had never had an ECG; CBC for newborns, patients over 60 years, fertile women and those who are expected to bleed more than 500ml during the operation; coagulation tests for those who had a history of coagulation problems; and BUN, creatinine and glucose levels for patients over 40) (15). Van Klei et al. suggested that routine preoperative tests for patients below 60 years is not necessary because of its so limited usefulness and that false positive outcomes lead to repetition of tests which produce additional problems (16).

In a retrospective study, the data of 10,656 patients between 15 days and 17 years of age who were admitted to minor surgery were reviewed. The study group was divided into two groups in which group A included 1,884 children who underwent routine preoperative laboratory tests, whereas group B included 8,772 children in whom preoperative, selected laboratory tests were performed only when the child's history and/or clinical examination suggested any abnormalities. Complications in group A were not related to abnormal test results and in children with normal history and physical examination, it seems that costs and anxiety of the family and the child could be reduced if unnecessary preoperative tests are not performed (14-17). In the Mayo Clinic, preoperative tests have not been performed in healthy patients (by history and physical examination) since 1994 (18).

NICE (National Institute for Clinical Excellence) published clinical guidelines for preoperative evaluation in 2004. They suggested that for ASA class 1 and Grade 1-2 surgical groups, chest X-ray, ECG, CBC, coagulation and renal function tests, determination of glucose level, urine analysis for patients aged between 0 and 16 years are not necessary. However, for ASA class 1 and grade 3-4 surgical groups, NICE recommends preoperative chest X-ray, ECG, coagulation tests, however they suggest that CBC, renal function tests, determination of glucose level, urine analysis should be performed by the clinician's decision. If patients are admitted for neurosurgery, preoperative chest X-ray, ECG, measurement of glucose level are not suggested, however renal functions should be examined. On the other hand, if a cardiovascular surgery would be performed, preoperative chest X-ray, ECG, CBC, renal function tests must be evaluated. Nevertheless there is neither a certain opinion nor consensus about performing coagulation tests and urine analysis on these occasions (7).

Routine preoperative tests performed in our clinic were found to cost 200-250TL per patient in 2004. This significant amount should be taken into consideration when ordering preoperative tests in a country with a budget like Turkey. In the United States, for patients with normal history and physical examination, with the precise order of laboratory tests, \$100 per patient could be saved. In Turkey, the cost of history and physical examination is 14.5TL and it seems 185.5-235.5TL per patient could be saved if not examined with unnecessary preoperative tests.

Preoperative evaluation of pediatric patients due to undergo surgery is essential. However, the methods that are used for this evaluation should be in reasonable order, consisting of thorough medical history and detailed physical examination before performing laboratory tests. Besides, the laboratory tests should be well-planned and limited according to the risk during surgery. When children are to be monitored for elective surgery, it must be the pediatrician's mission to emphasize the importance and convince the surgeon of the value of precise history taking and physical examination. As most of the abnormalities found in the laboratory are usually independent of planning surgery, laboratory tests should only be performed where deemed clinically necessary, thereby reducing the cost of preoperative evaluation in minor surgeries. We believe that larger studies are warranted in order to assess the routine preoperative tests in the setting of our country's conditions.

Conflict of interest

No conflict of interest was declared by the authors

REFERENCES

1. Smetana GW, Macpherson DS. The case against routine preoperative laboratory testing. *Med Clin North Am* 2003; 87: 7-40.
2. Garcia-Miguel FJ, Serrano-Aguilar PG, Lopez-Bastida J. Preoperative assessment. *Lancet* 2003; 362: 1749-57.
3. Eckman MH, Erban JK, Singh SK, Kao GS. Screening for the risk for bleeding or thrombosis. *Ann Intern Med* 2003; 138: W15-24.
4. Burk CD, Miller L, Handler SD, Cohen AR. Preoperative history and coagulation screening in children undergoing tonsillectomy. *Pediatrics* 1992; 89: 691-5.
5. Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am* 2004; 84: 355-73.
6. Hartnick CJ, Ruben RJ. Preoperative coagulation studies prior to tonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 684-6.
7. National Institute for Clinical Excellence (2004). Guidance on the use of routine preoperative testing for elective surgery. NICE Clinical Guideline No. 3. London: National Institute for Clinical Excellence. Available from: www.nice.org.uk
8. Vural Ç. Pediatrik Hastaların Preoperatif Değerlendirmesi. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2014; 36: 38-43
9. Tercan E. Pediatrik Anesteziye Preoperatif Hazırlık ve Premedikasyon Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2006; 2: 96-100.
10. Akıncı SB, Sarıcaoğlu F, Dal D, Aypar Ü. Preoperatif anestetik değerlendirme. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005; 36:91-7.
11. France FH, Lefebvre C. Cost-effectiveness of preoperative examinations. *Acta Clin Belg* 1997; 52: 275-86.
12. Mantha S, Roizen MF, Madduri J, Rajender Y, Naidu KS, Gayatri K. Usefulness of routine preoperative testing: a prospective single-observer study. *J Clin Anesth* 2005;17: 51-7.
13. Roizen MF. More preoperative assessment by physicians and less by laboratory tests. *N Engl J Med* 2000; 342: 204-5.
14. O'Connor ME, Drasner K. Preoperative laboratory testing of children undergoing elective surgery. *Anesth Analg*. 1990; 70: 176-80.
15. López-Argumedo M., Asua J. Preoperative Evaluation in Elective Surgery. (INAHTA Synthesis Report). Vitoria-Gasteiz. Dpt. of Health Basque
16. Government. Basque Office for Health Technology Assessment, Osteba. 1999
17. van Klei WA, Grobbee DE, Rutten CL, Hennis PJ, Knape JT, Kalkman CJ, Moons KG. Role of history and physical examination in preoperative evaluation. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 612-8.
18. Meneghini L, Zadra N, Zanette G, Baiocchi M, Giusti F. The usefulness of routine preoperative laboratory tests for one-day surgery in healthy children. *Paediatr Anaesth* 1998; 8: 11-5.
19. Narr BJ, Warner ME, Schroeder DR, Warner MA. Outcomes of patients with no laboratory assessment before anesthesia and a surgical procedure. *Mayo Clin Proc*. 1997; 72: 505-9.

Association of Neutrophil-Lymphocyte Ratio with the Presence and Severity of Degenerative Aortic Valve Stenosis

Dejeneratif Aort Kapak Stenozu Varlığı ve Ciddiyeti ile Nötrofil-Lenfosit Oranı Arasındaki İlişki

Murathan Kucuk¹, Can Ramazan Oncel², Mustafa Ucar¹, Fulya Avcı Demir¹, Atakan Yanıkoglu¹, Aytul Belgi Yıldırım¹

¹ Akdeniz University Medical Faculty, Department of Cardiology, Antalya, Turkey

² Ataturk State Hospital, Department of Cardiology, Antalya, Turkey

ABSTRACT

Objective: In different studies, it has been shown that degenerative aortic stenosis and atherosclerosis had a common pathogenic mechanism. The goal of this study was to examine the association between NLR and the presence and severity of degenerative aortic valve stenosis.

Methods: Echocardiographic data (from May 2011 to September 2013) of our cardiology department was reviewed retrospectively. After evaluation according to exclusion criteria's, a total of 103 patients with degenerative AS and a control group of 35 age- and gender- matched patients who had normal echocardiographic findings were included in the study.

Results: The level of NLR was highest in severe AS. The neutrophil-lymphocyte ratio was significantly higher in severe AS group than for the mild and moderate AS group (1.95±0.42, 2.31±0.69, 2.67±0.73; p<0.001 respectively). In comparison of the degenerative aortic stenosis groups with the control group, NLR in all aortic stenosis groups was found to be significantly higher than the control group (p<0.001). In addition, there was a statistically significant correlation between NLR and transaortic peak pressure gradient in patients with degenerative aortic stenosis (r: 0.626, p<0.001).

Conclusion: The NLR, which is an inexpensive and readily available marker of chronic inflammation, may be useful in predicting the presence and severity of degenerative aortic stenosis.

Key Words: Aortic stenosis, inflammation, neutrophils

Received: 01.06.2016

Accepted: 05.09.2016

ÖZET

Amaç: Farklı çalışmalarda dejeneratif aort darlığı ve aterosklerozun ortak bir patojenik mekanizmaya sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, NLR ile dejeneratif aort kapak darlığının varlığı ve ciddiyeti arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve yöntemler : Kardiyoloji bölümünün ekokardiyografik kayıtları (mayıs 2011 ve eylül 2013) retrospektif olarak incelendi. Dışlanma kriterleri değerlendirildikten sonra 103 dejeneratif aort darlığı hastası ile normal ekokardiyografik bulguları olan , yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 35 hasta çalışmaya alındı.

Bulgular : NLR seviyesi ciddi aort darlığı (AD) grubunda en yüksek bulundu. Nötrofil lenfosit oranı ciddi AD grubunda hafif ve orta aort darlığı gruplarına kıyasla daha yüksek saptandı(1,95±0,42 , 2,31±0,69 , 2,67±0,73; p< 0,001 sırasıyla).Tüm aort darlığı gruplarında NLR kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı.(p< 0,001). Ayrıca dejeneratif aort darlığı hastalarında transaortik pik basınç gradienti ile NLR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlendi (r : 0,626 , p < 0,001).

Sonuç: Kronik enflamasyonun ucuz ve kolay ulaşılabilir bir göstergesi olan NLR ; dejeneratif aort darlığının varlığı ve ciddiyetini tahmin etmede kullanışlı bir rol oynayabilir.

Anahtar Sözcükler: Aort darlığı, enflamasyon, nötrofiller

Geliş Tarihi: 06.01.2016

Kabul Tarihi: 05.09.2016

Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Can Ramazan Oncel, MD, Ataturk State Hospital, Department of Cardiology, Anafartalar street 07040, Antalya, Turkey
E-mail: r_ oncel@hotmail.com

©Telif Hakkı 2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2016.38>

INTRODUCTION

Aortic valve stenosis (AS) is most common valvular heart disease in developed countries (1). In different studies, it has been shown that degenerative aortic stenosis and atherosclerosis had a common pathogenic mechanism. Progression of aortic valve stenosis involves an active cellular and inflammatory process which resembles atherosclerosis. Since chronic systemic inflammation plays an important role in the development of atherosclerosis, this process may also play a critical role in the development and progression of degenerative aortic stenosis (2-4). Recently it was shown that the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is an important marker of inflammation in cardiac disorders, especially in atherosclerotic heart disease (5,6).

The goal of this study is to examine the association between NLR and the presence and severity of degenerative aortic valve stenosis.

MATERIALS and METHODS

The echocardiographic data (from 2012 and 2013) of our cardiology department was reviewed retrospectively. After evaluation according to exclusion criteria's, a total of 103 patients with degenerative AS and a control group of 35 age- and gender- matched patients, who had normal echocardiographic findings, were included in the study. The exclusion criteria's were significant valvular heart disease (except for degenerative aortic valve disease), heart failure, presence of acute coronary syndrome, previous cardiac surgery, presence of atherosclerotic heart disease, malignancy, renal or hepatic failure, acute or chronic infectious disease, autoimmune disease, anemia (hemoglobin levels lower than 13 g/dl in men and 12 g/dl in women), pregnancy, recent blood transfusion, hematological disease, acute or chronic pulmonary disease, congenital and rheumatic aortic stenosis. Basal and clinical characteristics, laboratory parameters and the medical history of coronary heart disease were reviewed from the patients' medical files. Venous blood count was obtained from all the patients on admission as a routine part of clinical examination on the same day that the transthoracic echocardiography was performed. Neutrophils, lymphocytes and white blood cells were measured as part of the automated complete blood count. The NLR was calculated as the ratio of the neutrophils and lymphocytes, both obtained from the same automated blood sample. Diabetes mellitus was defined as a fasting blood glucose level >126 mg/dl or current use of a diet or medication to lower blood glucose and/or HbA1c>6.5%. Hypertension was considered to be present if the systolic pressure was >140 mmHg and/or diastolic pressure was >90 mmHg as well as patients receiving antihypertensive treatment were accepted as hypertensive.

Hyperlipidemia was defined as LDL cholesterol >130 mg/dl, Total cholesterol >200 mg/dl, Triglyceride >200 mg/dl or current use of any antihyperlipidemic medication.

Transthoracic echocardiography

Echocardiography was performed in the left lateral decubitus position with the GE-Vingmed Vivid 7 system (GE-Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) ultrasound device. The left ventricle ejection fraction was calculated according to the Teicholtz formula based on the diastolic and systolic diameters of the left ventricle. Mild aortic stenosis was defined by a peak aortic doppler velocity of 2.6-2.9 m/sn and peak gradient <35 mmHg, moderate as having a peak doppler velocity of 3.0-4.0 m/sn and 35-60 mmHg peak gradient, and severe as having a peak aortic doppler velocity of >4.0 m/sn and >60 mmHg peak gradient.

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean±standard deviation, while categorical variables are given as percentages. The Kolmogorov-Smirnov test was used to verify the normality of the distribution of continuous variables. Statistical analysis of clinical data between the two groups consisted of unpaired *t*-tests for parametric data and Mann Whitney U test analysis for nonparametric data, whereas one-way analysis of variance or Kruskal-Wallis tests was used to evaluate comparisons between the four groups. Post-hoc analysis was carried out by Bonferroni correction test and Fisher's least significant difference (LSD). Correlations were assessed with the Spearman correlation coefficient and the chi-square/Fisher's exact test were used for categorical variables. Analyses were performed with PASW 18 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) software and two-tailed P-value less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 103 patients with degenerative aortic stenosis and 35 patients in a control group were included in the study. The demographical, echocardiographical and hematological characteristic findings of the study group are presented in Table 1. There were no differences between the ages and genders of the patients within the groups. Also the distribution of HT, DM, and HPL was similar in all four groups. The level of NLR was highest in severe AS. The neutrophil-lymphocyte ratio was significantly higher in the severe AS group, than for the mild and moderate AS groups (1.95±0.42, 2.31±0.69, 2.67±0.73; *p*<0.001 respectively). In comparison of degenerative aortic stenosis groups with the control group, NLR in all aortic stenosis groups was found to be significantly higher than for the control group (Figure 1) (*p*<0.001). In addition, there was a statistically significant correlation between NLR and transaortic peak pressure gradient in patients with degenerative aortic stenosis (Figure 2) (*r*: 0.626, *p*<0.001).

Table 1. Demographic, echocardiographic and biochemical characteristics of study group patients

	Group 1 Normal (n=35)	Group 2 Mild (n=32)	Group 3 Moderate (n=36)	Group 4 Severe (n=35)	p
Age	68.2±6.4	69.9±5.8	74.6±7.74	72.2±9.29	0.006
Female n (%)	16 (24.2)	18 (27.3)	20 (30.3)	12 (18.2)	0.22
Hb	13.87±1.26	13.75±1.03	13.64±1.01	13.60±1.39	0.72
Htc	41.75±3.38	41.45±3.25	41.77±3.16	41.14±4.67	0.88
Aorta Velocity m/sn	1.84±0.42	2.75±0.11	3.4±0.22	4.78±0.47	<0.001
Peak Gradient	14.23±6.55	30.44±2.62	46.52±6.35	92.25±19.2	<0.001
Mean Gradient	4.155±1.639	10.145±1.663	20.572±3.719	41.640±7.032	<0.001
LVEF %	63.11±2.87	62.2±3.4	64±3.55	63.2±3.2	0.148
IVS	1.154±0.14	1.222±0.17	1.336±0.28	1.497±0.21	<0.001
PW	1.111±0.11	1.168±0.16	1.236±0.18	1.340±0.15	<0.001
LV Mass	192.990±39.7	208.012±58.7	232.902±74.5	265.237±59.2	<0.001
NLR	1.5±0.31	1.95±0.42	2.31±0.69	2.67±0.73	<0.001
Creatinine	0.8±0.16	0.79±0.19	0.9±0.16	0.9±0.18	0.007
HT	20	12	19	19	0.38
DM	20	13	14	15	0.40
HPL	10	9	12	13	0.83

HT, hypertension; DM, diabetes mellitus; HPL, hyperlipidemia; NLR, neutrophil/lymphocyte ratio; LVEF, left ventricle ejection fraction; Hb, hemoglobin; Htc, hematocrit

DISCUSSION

Degenerative aortic valve stenosis is an active disease process that represents proliferative and chronic inflammatory changes with lipid accumulation, up-regulation of angiotensin converting enzyme activity and infiltration of macrophages and T lymphocytes. Macrophages and lymphocytes infiltrate into endothelium which release cytokines acting on valvular fibroblasts to promote cellular proliferation and extracellular matrix remodeling (7-9). Previous studies showed that degenerative aortic stenosis has similar pathophysiological and histological features with atherosclerotic coronary artery disease (10-12). But inflammation and its role in the presence and progression of aortic valve disease is controversial. In their study, Gunduz et al. showed that severity of aortic stenosis does not correlate with increasing CRP levels (13). In another study, Galanta et al. demonstrated that CRP levels increased in patients with degenerative aortic stenosis and also showed an independent association of CRP with aortic stenosis (14). Moreover, Sanches et al. reported that elevated CRP levels could be a marker of aortic stenosis progression (15).

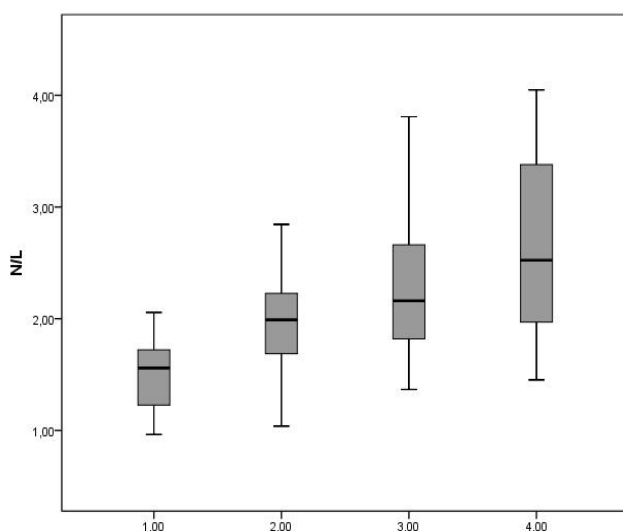


Figure 1. Box plot graph showing the neutrophil to lymphocyte ratios in control, mild, moderate, and severe aortic stenosis, respectively.

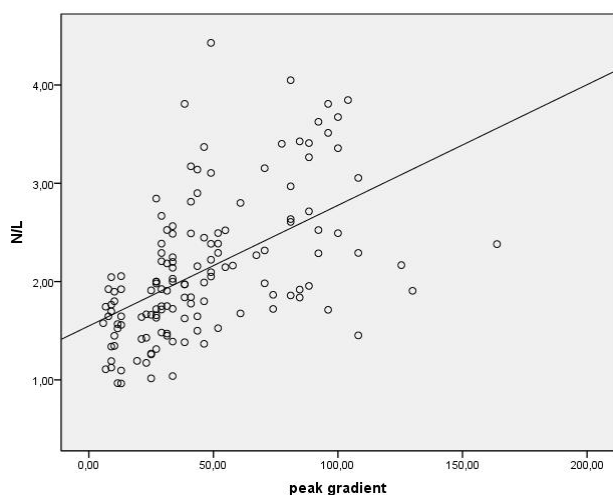


Figure 2. Correlation between NLR (neutrophil to lymphocyte ratio) and transaortic peak pressure gradient

White blood cell count and its subtypes are known as classic markers of inflammation in cardiovascular disease. In previous studies, it has been shown that increased NLR levels are independent predictors of the severity of coronary artery disease and slow coronary flow phenomenon (16,17). The relationship between NLR and atherosclerotic heart disease has been shown in several studies, yet there is limited available data about the association of NLR levels with degenerative AS. In our study, the NLR level was significantly higher in patients with AS compared to control group.

The NLR was positively correlated with transaortic peak pressure gradient and it was significantly higher in patients with severe AS, when compared to those with mild to moderate stenosis. Lymphocytes may have a critical role in modulating the inflammatory response in this chronic process.

Chronic pressure overload typically results in concentric left ventricle hypertrophy, with increased wall thickness and a normal chamber size in aortic stenosis. The increased wall thickness allows for normalization of wall stress, so that the left ventricle contractile function is maintained. Left ventricular overload with increased wall stress will result in remodeling process, which is predominantly governed by various inflammatory cascades. Pathophysiology of remodeling process includes increased pro-inflammatory cytokines expression, which is accompanied by leukocyte infiltration, and proteolytic myocardial destruction by neutrophil originated enzymes (18,19). In their study, Avci et al. showed the highest NLR in patients with calcific severe aortic stenosis with depressed LV systolic function. Also similar to our study results, they found a positive correlation with transvalvular peak aortic gradient and the NLR (20). Although the rheumatic mitral valvular stenosis has a different pathophysiology which resembles an autoimmune-like process triggered by a streptococcal agent, they share a common result; increased myocardial (atrial and ventricle) wall stress and remodeling. In a recent study, Polat et al. showed that increased NLR was related to severity of rheumatic mitral stenosis and could be a useful inflammatory marker in patients with rheumatic valvular disease (21). The association of N/L ratio with the severity of mitral and aortic stenosis in previous studies can also be explained by the myocardial remodeling process. Also there are additional evidences regarding the N/L ratio itself as a marker of ongoing inflammation and myocardial remodeling process (21,22). Thus, rather than the chronic inflammation regarding the aortic valve itself, the increased left ventricular pressure overload caused left ventricular remodeling in chronic stage may be the explanation of our findings.

CONCLUSION

Increased NLR can be both a sign of ongoing inflammation and myocardial remodeling process in patients with degenerative aortic stenosis. However, these findings must be confirmed through a further study in which additional biomarkers of ventricular overload such as "brain natriuretic peptide" is used.

Conflict of interest

No conflict of interest was declared by the authors

REFERENCES

1. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: A disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1854–63.
2. Mazzone A, Epistolato MC, De Caterina R, Starti S, Vittorini S, Sbrana S, et al. Neoangiogenesis, T-lymphocyte infiltration, and heat shock protein-60 are biological hallmarks of an immunomediated inflammatory process in end-stage calcified aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:1670-6.
3. Rajamannan NM, Gersh B, Bonow RO. Calcific aortic stenosis: from bench to the bedside – emerging clinical and cellular concepts. *Heart.* 2003; 89:801-5.
4. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation.* 2005; 111:3316-6.
5. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoeiry G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11 :55-9.
6. Kaya MG. Inflammation and coronary artery disease: as a new biomarker neutrophil/lymphocyte ratio [in Turkish]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2013;41 :191-92.
7. Losi MA, Brevetti G, Schiano V, Barbati G, Parisi V, Contaldi C, et al. Aortic valve sclerosis in patients with peripheral and/or coronary arterial disease. *Echocardiography.* 2010;27:608–12.
8. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM, et al. Apolipoprotein B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of degenerative valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb.* 1996; 16:523-32.
9. Helske S, Lindstedt KA, Laine M, Mayranpaa M, Werkkala K, Lommi J, et al. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1859–66.

10.Pohle K, Maffert R, Ropers D , Moshage W, Stilianakis N, Daniel WG ,et al. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation*. 2001;104:1927–32.

11.O’Brien KD. Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* .2006;26:1721–8.

12.Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O’Brien KD. Characterization of the early lesion of ‘degenerative’ valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*.1994;90:844–53.

13.Gunduz H, Akdemir R, Binak E, Tamer A, Keser N , Uyan C, et al. Can serum lipid and CRP levels predict the "severity" of aortic valve stenosis? *Acta Cardiol* .2003, 58:321-6.

14.Galante A, Pietroiusti A, Vellini M, Piccola P, Possati G , De Bonis M ,et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001, 38:1078-82.

15.Sanchez PL, Mazzone A. C-reactive protein in degenerative aortic valve stenosis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006, 4:24.

16.Kaya H, Ertas F, Islamoglu Y, Atılgan ZA, Çil H, Çalışkan A, et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease . *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014; 20 : 50-4

17.Dogan M, Akyel A, Cimen T, Bilgin M, Sunman H, Kasapkara HA , et al. Relationship between neutrophil to lymphocyte ratio and slow coronary flow. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015 ; 21 : 251-4.

18.Heymans S, Hirsch E, Anker SD, Aukrust P, Balligand JL, Cohen-Tervaert JW, et al. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:119–29

19.Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M ,et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;107;433-8

20.Avci A, Elnur A, Göksel A, Serdar F, Servet I ,Atilla K, et al. The Relationship between Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Calcific Aortic Stenosis. *Echocardiography*. 2014; 31 : 1031-5

21.Polat N, Yildiz A, Yuksel M, Bilik MZ, Aydın M, Acet H, et al. Association of Neutrophil-Lymphocyte Ratio With the Presence and Severity of Rheumatic Mitral Valve Stenosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014; 20: 793-8

22. Sonmez O, Ertem FU, Vatankulu MA, Erdogan E, Tasal A, Kucukbuzcu S, et al. Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation. *Med Sci Monit*. 2014; 20: 463-70.

Gonartroz Hastalarında İntraartiküler Ozon Enjeksiyonunun Ağrıya Etkisi

The Effect of Intraarticular Ozone Treatment on Pain in Patients with Gonarthrosis

Didem Akçalı, Nurten İnan, Doğa Vurallı, Hakan Dayanır, Avni Babacan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Diz osteoartriti tedavisinde hastalığın evresine göre medikal tedaviye ek olarak eklem içi ve çevresine enjeksiyon tedavileri kullanılmaktadır. Eklem içine medikal ozon uygulaması uzun süredir yapılmaktadır, ancak bu konuda yayınlanmış literatür sayısı azdır. Bu çalışmada amaç, intraartiküler ozon enjeksiyonu yapılan gonartroz hastalarının kayıtlarının incelenmesiyle ağrı şiddetinin, kısa ve uzun dönem hasta memnuniyetinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Semptomatik evre 2 ve 3 gonartroz olup intraartiküler ozon tedavisi uygulanmış hastalarda kayıtlar incelenerek tedavi öncesi ve sonrası numerik derecelendirme skalasıyla (NRS) ölçülen ağrı şiddeti karşılaştırılmıştır. Hastaların tedavi sonrasında ve daha geç dönemde tedaviden memnuniyetleri de incelenmiştir.

Bulgular: Diz osteoartriti olan hastalarda tedavi sonrasında ağrı skorlarında tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında anlamlı azalma kaydedilmiştir. Bunun hasta memnuniyetiyle de birlikte olduğu görülmüştür. Tedavi sonrasında hasta memnuniyeti % 78,1 iken 6. ayda hasta memnuniyetinin %37 olduğu kaydedilmiştir. Daha geç dönemlerde artan ağrı ve fonksiyon kaybı nedeniyle hastaların memnuniyeti azalmıştır.

Sonuç: Yapılan çalışmada ozon tedavisinin kısa dönem etkinliği gözlenmiştir. İleri yaşta hastalarda sık görülen gonartrozun tedavisinde ozonun etkinliğinin daha iyi gösterilmesi için uzun takipli prospektif çalışmalara ve hastaların kilo kontrolü ve yaşam tarzı değişiklikleriyle bütün olarak değerlendirilmesine gereksinim vardır.

Anahtar Sözcükler: Diz osteoartriti, gonartroz, ozon tedavisi, intraartiküler ağrı

Geliş Tarihi: 08.01.2016

Kabul Tarihi: 21.03.2016

ABSTARCT

Objective: Knee osteoarthritis is treated medically and intra or periarticular injections are added to the treatment if needed. Intraarticular medical ozone treatment have been applied for a long time but there is only limited literature. The aim of this study was to investigate pain scores of knee osteoarthritis patients treated with intraarticular ozone and also short and long term patient satisfaction.

Methods: In symptomatic grade 2 and 3 gonarthrosis patients, hospital records were reviewed; intraarticular ozone treated patients' pain scores with numeric rating scale (NRS) before and after the treatment were evaluated. Patient satisfaction was also evaluated after the treatment and later in the follow-up period.

Results: There was significant reduction of pain scores after intraarticular ozone treatment. This was together with patient satisfaction. Although 78.1% of patients were satisfied after the treatment, at 6th month 37% were satisfied with the treatment. In later period, patient satisfaction decreased due to recurrent pain and functional disability.

Conclusion: The short term efficacy of ozone treatment was shown in this retrospective study. Treatment of gonarthrosis is important in the elderly population and prospective long term studies by evaluating the patient as a whole with weight control and lifestyle changes are needed.

Key Words: Knee osteoarthritis, gonarthrosis, ozone, intraarticular, pain

Received: 01.08.2016

Accepted: 03.21.2016

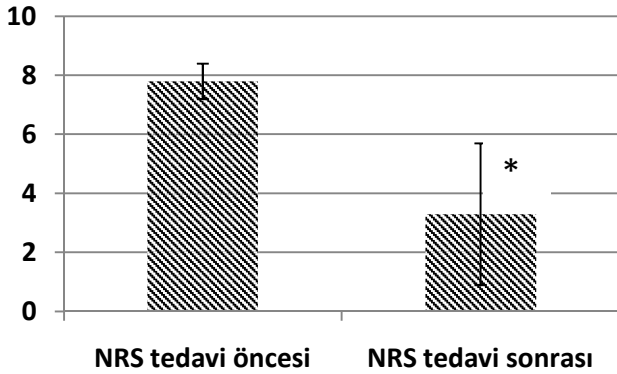
GİRİŞ

Osteoartrit (OA), kıkırdak doku dejenerasyonu ile ilişkili, subkondral kemik, ligamanlar, sinovyum, eklem kapsülü ve kasları etkileyen ilerleyici bir eklem hastalığıdır. OA tüm eklemleri etkileyebilse de, en sık etkilenen eklem diz eklemidir. Ağrı ve hareket kısıtlılığına bağlı olarak hastanın günlük yaşam aktivitelerini engeller ve yaşam kalitesini düşürür. Yaşla birlikte OA sıklığı artmaktadır (1,2). Kolaylaştırıcı faktörler obezite ve tekrarlayan travmalardır. Radyolojik olarak osteofitler, eklem aralığında daralma, subkondral skleroz ve kistler görülebilir. Tedavide amaç hastanın tetikleyen faktörlerden kaçınması, ağrısının azalması ve fonksiyonunun artmasıdır (3).

Osteoartritte hastalığın evresine göre tedaviler düzenlenmektedir. Evreleme hastanın klinik durumuyla beraber radyolojik standartlara göre yapılmaktadır (4,5). Dize fizik tedavi uygulanması ağrıyı ve Western Ontario McMaster Osteoarthritis indexi (WOMAC) skorunu azaltmaktadır (6). Semptomatik gonartrozda uygulanan diğer tedaviler, oral ya da topikal non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, tramadol (4), intraartiküler steroid, trombosit zengin plazma (PRP) veya hyaluronik asit enjeksiyonu tedavileridir.

Eklem içine medikal ozon da uzun süredir uygulanan bir tedavidir; ancak bu konudaki literatür sayısı sınırlıdır (7-9). Ozon tedavisinin inflamasyon ve ağrı olan dokularda kan akımını ve oksijenlenmeyi artırıp etkilenen eklemlerdeki metabolik atıkları temizleyerek daha iyi bir eklem mobilitesi sağladığı düşünülmektedir. Yine, antiinflamatuar, immünmodulator, antiödemik ve antioksidan etkisi bulunmaktadır (7-9). Diz osteoartriti olan hastalarda intraartiküler ozon enjeksiyonu ile ağrının azaldığı ve yaşam kalitesinin arttığına dair çalışmalar bulunmaktadır (7-9). İntraartiküler ozon enjeksiyonu konservatif tedavilere yeterli klinik yanıt alınamayan veya fizyoterapinin kontrendike olduğu hastalarda, minimal invazif ve iyi tolere edilen bir işlemdir (8).

Algoloji bölümümüzde yaklaşık 10 yıldır evre 2-3 gonartrozlu hastalarda diz eklemi içine medikal ozon tedavisi yapılmaktadır. Bu çalışmada amaç, retrospektif olarak 2010-2012 yılları arasında yapılan intraartiküler ozon enjeksiyonunun ağrıyı azaltmadaki etkinliğini ve hasta memnuniyetini araştırmaktır.



Şekil 1. İntraartiküler ozon tedavisi yapılan hastaların tedavi öncesi ve sonrasında ağrı skorlarının karşılaştırılması (NRS=0-10)

*p<0,05 NRS: numerik derecelendirme skalası (0-10).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastaların kayıtları incelenerek çalışmaya diz grafisine göre evre 2-3 gonartroz tanısı alan ve intraartiküler ozon enjeksiyonu yapılmış olgular dahil edilmiştir. Retrospektif çalışma için etik kurul onayı alınmıştır (Etik Kurul No: 2015-69). Gonartroz hastalarının klinik durumu ve tedavilerinin bilgisine, Anestezi ve Reanimasyon ABD Algoloji BD polikliniği arşivindeki dosya kayıtlarından ulaşılmıştır.

Seçilen hastalara haftada bir olmak üzere toplam 5 hafta steril koşullarda diz eklemi içine ozon enjeksiyonu yapılmıştır. Patellanın alt dış kenarından aseptik teknikle 2 ml %2 lidokainle lokal anestezi sağlandıktan sonra, 22 G iğne ile eklem aralığına girilip 15-20 ml 10 µg ml⁻¹ ozon enjeksiyonu uygulandıktan sonra diz eklemine fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri yaptırılarak verilen ozonun eklem içinde dağılımı sağlanmıştır. Hastaların ağrı şiddeti numerik derecelendirme skalası (NRS 0-10) ile değerlendirilmiş ve memnuniyet düzeyleri kaydedilmiştir. Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası NRS skorları karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrasında memnuniyet düzeyleri ve tedaviden sonra takiplerinde uzun dönem memnuniyetleri kayıtlardan incelenmiştir.

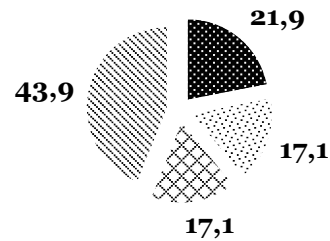
Klinik veriler Microsoft Excel 2007 sayfasına kaydedilmiş, SPSS 15.0 paket programı kullanılarak istatistiksel değerlendirme yapılmıştır. Örneklem büyüklüğü 50 hasta olarak alınmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası NRS değerlerinin karşılaştırılması Mann Whitney-U testiyle yapılmış, hasta memnuniyeti Ki kare testi ile değerlendirilmiştir. p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

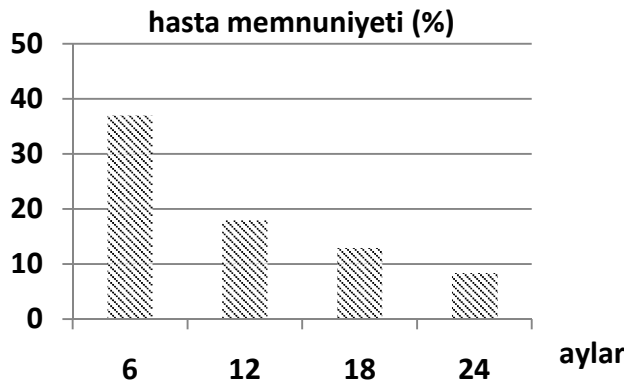
İncelenen 50 hastanın %91,1'i kadın, %8,9'u erkekti. Medyan yaş 64 (49-99) idi. Hastaların eklem içine medikal ozon uygulanmadan önce NRS değerleri ortalama 7,8±0,6 olarak bulunmuştur. Eklem içi medikal ozon 5 seans uygulanan hastalarda tedavi sonrası NRS değerleri ortalama 3,3 ±2,4 olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi ve sonrasında NRS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterilmiştir (p<0.05) (Şekil 1).

Hastaların 5 haftalık tedavi sonrası memnuniyet yüzdesi değerlendirildiğinde; çok memnun olan hastalar %43,9 iken, kısmen memnun, memnun ve çok memnun hastaların toplamı %78,1, tedaviden memnun olmayan hastalar ise % 21,9 olarak tespit edilmiştir. (Şekil 2). Hastaların uzun dönemde eklem içi ozon tedavisinden memnuniyetleri ise Şekil 3'te gösterilmiştir. Tedaviden sonra 6. ayda memnuniyet %37 iken memnuniyetin birinci yılda % 18'e 2. yılda ise % 8,5'e düştüğü izlenmektedir. Hastaların uzun dönemde durumları değerlendirildiğinde ağrı ve fonksiyon kaybının arttığı kaydedilmiştir.

■ memnun değil
◐ kısmen memnun
◑ memnun
▨ çok memnun



Şekil 2. İntraartiküler ozon tedavisi yapılan hastaların 5 haftalık tedavi sonrasında memnuniyet yüzdesi



Şekil 3. İntraartiküler ozon tedavisi yapılan hastaların uzun dönemde tedavi memnuniyeti.

TARTIŞMA

Gonartroz tanısı alan hastalara uygulanan haftada bir, 5 seans eklem içine ozon tedavisi retrospektif olarak değerlendirildiğinde anlamlı olarak ağrı skorlarında gerileme ve hasta memnuniyetinde artış kaydedildiği tespit edilmiştir. Aynı hastalar uzun dönemde değerlendirildiklerinde ise bu olumlu etkinin hastalarda yaklaşık 6 ay devam ettiği, daha sonra zaman içinde tedavi etkisinin azaldığı gözlenmiştir.

İntraartiküler ozon enjeksiyonunun konservatif tedavilere yeterli klinik yanıt alınamayan veya fizyoterapinin kontrendike olduğu gonartroz hastalarında, ağrıyı azaltan ve yaşam kalitesini arttıran minimal invazif ve iyi tolere edilen bir tedavi olduğu bildirilmektedir (7-11). Etkili tek bir ozon dozu yoktur. İtalya Ozon-Oksijen Tedavisi Birliği (SIOOT), yüksek hacmin uygulandığı eski yöntemle göre daha az hacimde ozonun yavaşça uygulanmasını önermektedir. Haftalık aralarla 5 enjeksiyon önerilmektedir. Eklem içi enjeksiyondan sonra dize fleksiyon, ekstansiyon yaptırılması gazın daha iyi dağılmasını sağlar (12). Çalışmamızda değerlendirdiğimiz hastalarımıza bu yöntemle ozon uygulanmış ve fleksiyon ve ekstansiyon manevraları ile gazın dağılımını sağlanmıştı.

Camelia ve ark. yaptığı çalışmada bütün hastalara 12 seans 2-5 µg/ml, 40-50 ml ozon uygulanmıştır (8). Rabago ve ark. yaptığı bir çalışmada ultrason eşliğinde eklem içine ozon ya da hipertonic dekstroz verilmiştir (13). Hafif ve orta diz osteoartriti olan 80 hasta ozon ve dekstroz grubu olarak 2 gruba randomize edilmiştir. Enjeksiyonlar 10 gün arayla 3 kez uygulanmıştır. Her 2 grupta da ağrı derecesi ve WOMAC skorları anlamlı olarak azalmıştır. Bir başka çalışmada, 0, 1 ve 2 aylarda olmak üzere toplamda 3 kez 30 µg/ml 10 ml intraartiküler ozon enjeksiyonu ile %80 tedavi yanıtı elde edilmiş ve etkinin 6 ay devam ettiği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada ozonun metilprednizolon (40 mg) enjeksiyonuna göre ağrı, katılık ve fiziksel disabilitayı azaltmada daha etkili olduğu, ikisi birlikte verildiğinde ise her iki tedavinin ayrı ayrı verilmesine göre daha da etkili olduğu gösterilmiştir (9). Diğer bir çalışmada tek başına intraartiküler steroid uygulamasının 6 aydan daha uzun etki yapmadığı bildirilmiştir (14). Haftada iki kez toplamda 12 seans 20 µg/ml ozon enjeksiyonu yapılan bir çalışmada ise NRS skorları başlangıçta ortalama 8,02 iken 10. ayda ortalama 4,86 olarak saptanmıştır (7). Bizim çalışmamızda da benzer olarak NRS ortalama tedavi öncesinde 7,8±0,6 iken 5 seans haftada bir intraartiküler 10 µg/ml 15-20 ml ozon enjeksiyonu sonrasında 3,3±2,4 olarak bulunmuştur.

Mishra ve ark. yaptığı çalışmada, gonartroz hastalarında intraartiküler ozon enjeksiyonu sonrasında 3. ay ve 6. ayda hasta memnuniyeti, sırasıyla %80 ve %90 olarak bulunmuştur (9). Bizim çalışmamızda ise 5 haftalık tedavi sonrası %78,1 hasta kısmen memnun, memnun ya da çok memnunken uzun dönem takipte 6. ayda memnuniyet %37'ye, 1. yılda %18'e, 2 yılda ise %8,5'e düşmektedir. Uzun dönem takipte memnuniyetin zamanla azalması hastalara osteoartriti kolaylaştırıcı faktörlerden kaçınmayla ilgili yeterli öneri ve takip yapılmamasına bağlanabilir. Tedavi etkinliğini arttıracak kilo verme, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliklerinin de sağlanması uzun dönemde memnuniyeti arttırıcı bir düzenleme olabilir (14).

Çalışmanın kısıtlılıkları, hasta sayısının az olması ve retrospektif olmasıdır. Literatürdeki çalışmalarda WOMAC sık kullanılan bir tedavi parametresiyken hasta kayıtlarımızda tedavi öncesi ve sonrası WOMAC değerleri bulunmamaktadır.

Diz osteoartrisinde uygulanan diğer tedaviler incelendiğinde eklem içine hyaluronik asit uygulamasının tedavi kılavuzlarının %30'unda önerildiği,

%30'unda önerilmediği, %40'ında ise kılavuzlara dahil edilmediği ya da önerilmediği izlenmektedir (16). Hyaluronik asitle viskosuplementasyon hafif ve orta dereceli diz osteoartrisinde etkilidir (17). İntraartiküler (plateletten zengin plazma) PRP dizin erken dejeneratif değişikliklerinde iyi semptomatik tedavi sağlamaktadır. Hastalarda 2. ayda başlayan ve 12. aya kadar devam eden iyileşme kaydedilmiştir (18). PRP'nin diz eklemi içine uygulanmasıyla hyaluronik asit enjeksiyonuna göre 6-12 ay süren daha anlamlı ağrı azalması ve fonksiyon kazanımı bildirilse de, steroid ya da trombositten zengin/fakir plazma ile karşılaştırıldığı veriler mevcut değildir (19). Hipertonik glukoz solusyonu enjeksiyonu olan proloterapi, diz ağrısı ve fonksiyonunun iyileşmesinde kullanılmaktadır. Bu yöntem kronik hasarlar sonrasında iyileşmeyi uyarak etkili olur (13). Diğer konservatif tedavilere yanıt vermeyen hastalarda kullanılabilir (5).

SONUÇ

Toplumda, daha çok ileri yaşta çoğunlukla obez hastalarda görülen gonartrozun tedavisinde intraartiküler ozon enjeksiyonu konservatif tedavilere yeterli klinik yanıt alınamayan hastalarda ağrı düzeyini azaltmakta yararlıken uzun dönemde etkinliği kesin bilinmemektedir. Gonartrozun tedavisinde ozonun etkinliğinin daha iyi gösterilmesi için prospektif uzun takipli çalışmalara gereksinim vardır. Bu çalışmalarda, hastanın bütün olarak ele alınması, hastalığın ilerleyici vasfı üzerinde durularak tedavi etkinliğini arttıracak kilo verme, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliklerinin de değerlendirilmesi fayda sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Felson, DT, Naimark A, Anderson J, Kazis I, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 914-8.
2. Goldring SR, Goldring MB. Clinical aspects, pathology and pathophysiology of osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006; 6: 376-8.
3. Mishra SK, Pramanik R, Das P, Das PP, Palit AK, Roy J et al. Role of intra-articular ozone in osteo-arthritis of knee for functional and symptomatic improvement. *IJPMR* 2011; 22: 65-9.
4. Hauk L. Treatment of Knee Osteoarthritis: A Clinical Practice Guideline from the AAOS. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2013
5. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Luisa Brandi M, Guillemin F et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44: 253-63.
6. McCarthy CJ, Mills PM, Pullen R, Richardson G, Hawkins N, Roberts CR, Silman AJ, Oldham JA. Supplementation of a home-based exercise programme with a class-based programme for people with osteoarthritis of the knees: a randomised controlled trial and health economic analysis. *Health Technol Assess*. 2004;8:iii-iv, 1-61.
7. Al-Jaziri AA, Mahmoodi SM. Pain killing effects of ozone-oxygen injection on spine and joint osteoarthritis. *Saudi Med J* 2008; 29: 553-7.
8. Camelia C, Madalina I, Tatiana M, Marilena P, Oana A. The role of ozone therapy in maintaining the articular function and in relieving the pain for patients with knee osteoarthritis. *ARS Medica Tomitana* 2014; 1: 25-9.
9. Mishra SK, Pramanik R, Das P, Das PP, Palit AK, Roy J, et al. Role of intra-articular ozone in osteo-arthritis of knee for functional and symptomatic improvement. *Ind J Phys Med Rehabil*. 2011; 22:65-9.
10. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. *State of the art. Arch Med Res*. 2006; 37:425-35.
11. Paoloni M, Di Sante L, Cacchio A, Apuzzo D, Marotta S, Razzano M et al. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation: a multicenter, randomized, double-blind, clinical trial of active and simulated lumbar paravertebral injection. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009; 34:1337-44.
12. Benvenuti P. Oxygen-Ozone Treatment of the Knee, Shoulder and Hip. A Personal Experience. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2006; 5: 135-44.
13. Rabago D, Mundt M, Zgierska A, Grettie J. Hypertonic dextrose injection (proloterapy) for knee osteoarthritis: Long term outcomes. *Complement Ther Med*. 2015;23: 388-95.
14. Jüni P, Hari R, Rutjes AW, Fischer R, Sillella MG, Reichenbach S et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 10:CD005328.
15. Maly MR, Robbins SM. Osteoarthritis year in review 2014: rehabilitation and outcomes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22:1958-88.
16. Altman RD, Schemitsch E, Bedi A. Assessment of clinical practice guideline methodology for the treatment of knee osteoarthritis with intra-articular hyaluronidic acid. *Semin Arthritis Rheum*. 2015; 45:132-9.
17. Henrotin Y, Raman R, Richette P, Bard H, Jerosch J, Conrozier T et al. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronidic acid for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45:140-9.
18. Campbell KA, Saltzman BM, Mascarenhas R, Khair MM, Verma NN, Bach BR Jr et al. Does Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injection Provide Clinically Superior Outcomes Compared With Other Therapies in the Treatment of Knee Osteoarthritis? A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Arthroscopy*. 2015;31:2213-21.
19. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, Varner KE, Harris JD. Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthroscopy*. 2016;32:495-505.

Pediatric Blow-Out Kırıklarının Değerlendirilmesi

Assessment of Pediatric Blow-Out Fracture

Cemal Alper Kemaloğlu, Ömer Faruk Ünverdi

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, Türkiye

ÖZET

Amaç: Pediatrik yaş grubunda yüz kemiği kırıkları sık olarak görülmesi de önemli fonksiyon kayıplarına neden olabilmektedir. Özellikle orbita tabanında oluşan ve yumuşak dokuların sıkışmasıyla karakterize olan tuzaklanma kırıkları tedavi edilmediği takdirde ekstraoküler kaslarda fibrozis gelişmekte ve kalıcı diplopiye neden olabilmektedir. Bu çalışmada pediatrik yaş grubunda orbita taban kırığı bulunan hastalardaki tedavi yaklaşımımız ve sonuçları değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: 2012-2015 yılları arasında izole orbita taban kırığı bulunan 12 pediatrik yaş grubu hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş, defekt genişliği, defekt uzunluğu, çift görme, enoftalmus ve kas tuzaklanması değerlendirildi. **Bulgular:** Ortalama hasta yaşı 9.8 idi (2-17 yaş). 8 hastada diplopi, 9 hastada kas tuzaklanması, 4 hastada enoftalmus saptandı. 9 hastanın kırığı otolog kırık grefti ile onarıldı 3 hasta konservatif olarak takip edildi. Ortalama takip süresi 14 ay (6-36 ay) olan hastalarda ameliyat sonrası dönemde komplikasyon gözlenmedi.

Sonuç: Pediatrik yaş gruplarında izole orbita taban kırıklarının tedavisinde ortak yaklaşım bulunmamaktadır. Ameliyat endikasyonu konulmasında en önemli parametreler enoftalmus, göz hareketlerindeki kısıtlılık, çift görme ve tuzaklanma kırıklarının tespit edilmesidir. Özellikle kas tuzaklanma kırığının bulunması erken müdahale kalıcı hasar oluşmasını önlemektedir.

Anahtar Sözcükler: Blow-out kırıkları, pediatrik yaş grubu, yüz kırıkları

Geliş Tarihi: 12.02.2016

Kabul Tarihi: 22.03.2016

ABSTRACT

Objective: Pediatric blow-out fracture is not frequently seen but may cause functional loss. Orbital floor fractures with muscle entrapment, in particular, may cause extra ocular muscle fibrosis and permanent diplopia. In this study our management of pediatric blow-out fracture and results were evaluated.

Methods: Pure pediatric orbital blow-out fracture patients who were admitted to our clinic between 2012-2015 were included in our study. Age, defect width, defect length, diplopia, enophthalmos and muscle entrapment were assessed.

Results: The mean age of the patients was 9.8 years (range 2 to 17 years). Of those patients, 8 had diplopia, 9 had muscle entrapment and 4 had enophthalmos. Nine of the patients' fractures were reconstructed with autologous cartilage graft and the remaining three were followed conservatively. The mean follow-up period was 14 months (range 6-36 months) and no complications were observed.

Conclusion: There was no joint approach on pure pediatric blow-out treatment. Muscle entrapment, restriction of eye movements, diplopia and enophthalmos are the most important indications when deciding whether or not surgical intervention is required. Early surgery can prevent permanent injury, especially in fractures with muscle entrapment.

Key Words: Blow-out fracture, pediatric age, facial fractures

Received: 02.12.2016

Accepted: 03.22.2016

GİRİŞ

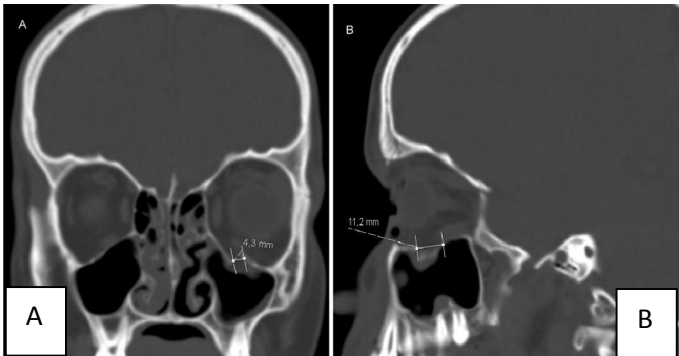
Pediatrik yaş grubunda kemik mineralizasyonunun ve sinüs havalanmasının henüz tamamlanmamış olması, kafa/yüz kemik oranının yaş küçüldükçe artması ve frontal bölgenin çocukluk döneminde daha geniş ve öne çıkıntılı olması nedeniyle yüz kemiği kırıkları erişkinlere göre daha nadir görülmektedir. En sık görülen kırık nedenleri darp, düşme, spor yaralanmaları, trafik kazaları ve bisikletten düşmedir (1,2).

Pediatrik yaş grubu yüz kırıklarında en sık kırılan kemikler olarak nazal kemik, orbita kırıkları ve mandibula kırıkları rapor edilmiştir (2,3). Kemik kırığının bulunduğu bölgeye göre tedavi yaklaşımı konservatif yaklaşım veya cerrahi müdahale olarak farklılık gösterebilmektedir (1-3).

Pediatrik orbita taban kırıkları; sık görülmemesi, tanının atlanabilmesi, tedavi seçeneği konusunda ortak bir yaklaşımın olmaması nedeniyle büyük bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Muayene esnasında yumuşak doku travma bulguları ile birlikte göz hareketlerinin etkilenmesi genellikle uyarıcı olmaktadır. Bununla birlikte Jordan ve sonrasında Tse tarafından tarif edildiği gibi yumuşak doku travma bulguları olmadan da görülebileceği bildirilmiştir (4,5). Özellikle yoğunluk görülen acil servis şartlarında doğru tanı kolaylıkla gözden kaçabilmektedir (6). Çalışmamızda orbita tabanında çeşitli nedenlerle kırık gelişen hastalar, tedavi yaklaşımı ve sonuçları değerlendirilecektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

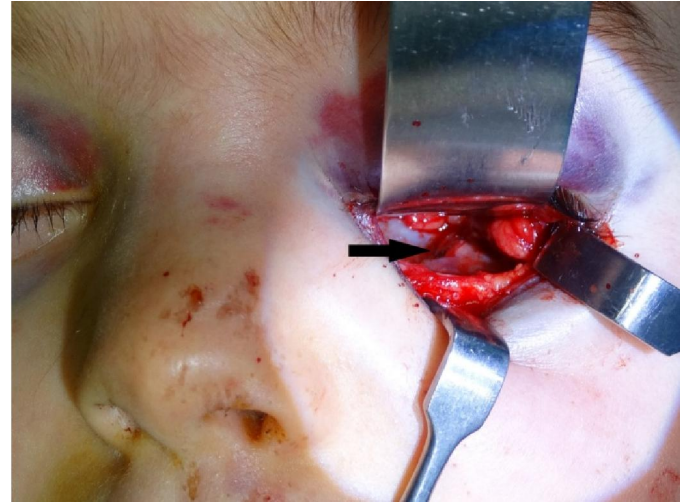
2012-2015 tarihleri arasında kliniğimizde başvuran pediatrik yaş grubu kırıklı hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. 18 yaş altı ve orbita taban kırığı olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Göz ve çevresinde eşlik eden ek travması olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Tüm hastaların ameliyat öncesi orbita taban kırıklarının uzunluğu, genişliği ve kırık hattından fıtıklaşan göz çevresi dokunun miktarı bilgisayarlı tomografi yardımı ile değerlendirildi (Şekil 1). Hastaların göz hareketleri muayene edildi ve diplopi varlığı sorgulandı. Hasarlı gözde enoftalmus tanısı sorumlu cerrah tarafından hasarsız karşı gözle kıyaslanarak konuldu.



Şekil 1: Blow-out kırıklı hastanın bilgisayarlı tomografi görüntüsünden defekt genişlik (A) ve uzunluğunun (B) ölçülmesi.

Tomografi görüntüsünde kırık hattında kas tuzaklanmasının olması, diplopi ve göz hareket kısıtlılığı cerrahi girişim endikasyonu olarak belirlendi.

Cerrahi girişim uygulanmasına karar verilen hastaların tamamı travmadan sonraki ilk 48 saat içinde operasyona alındı. Cerrahi girişim genel anestezi altında subsilier insizyon kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm hastaların orbita taban kırık hattı ortaya konuldu ve fıtıklaşan orbital içerik tekrardan orbita içine çekildi (Şekil 2). Ameliyat sonrası rekürens önlemek amacı ile tüm hastaların kırık hattının üzerine kulak konkasından alınan kıkırdak grefti yerleştirilip 5/0 vikril (Ethicon Inc. NJ, U.S.A.) ile alt rime açılan drill deliklerine sabitlendi.



Şekil 2: 2 yaşında yüksekten düşme sonucu blow-out kırığı olan erkek hastanın kas tuzaklanmasının serbestlenmesi sonucu intraoperatif görünümü (Siyah ok kırık hattını göstermektedir).

Tüm hastalar ameliyat sonrası 1. günde taburcu edildi ve 1 hafta, 1 ay, 3 ay ve 1 yıl sonrasında kontrole çağırıldı.

BULGULAR

2012 ila 2015 yılları arası toplam 42 yüz kırığı olan pediatrik hasta değerlendirildi. Bu hastalardan 12 tanesi izole orbita taban kırığı olması ve göz çevresinde ek travması olmaması nedeni ile çalışmaya dahil edildi. 8 erkek ve 4 kız olan hastaların ortalama yaşı 9.8 (2-17 yaş) idi. Travma etyolojisi olarak 10 hastada düşme, 1 hastada dirsek çarpması, 1 hastada ise araç dışı trafik kazası belirlendi. Travma sonrası ilk değerlendirmede 8 hastada diplopi şikayeti vardı ve bu sekiz hastanın dördünde aynı zamanda enoftalmi bulgusu da mevcuttu. Ameliyat sonrasında tüm hastaların çift görme şikayetleri ve enoftalmusları düzeldi. Diplopi ve enoftalmus şikayeti olmayan ayrıca tomografi görüntüsünde kas tuzaklanma görüntüsü bulunmayan 3 hasta konservatif takip edildi ve takiplerinde herhangi bir probleme rastlanmadı. En küçük hastamızın (2 yaş) enoftalmus bulgusu olmaması ve yaşından dolayı görme alanı muayenesi yapılamamasına rağmen tomografi bulgusunda kırık hattında kas tuzaklanmasının görülmesi üzerine cerrahi müdahale yapıldı. Ortalama defekt alan büyüklüğü 162 mm² (47.7-217.4) olarak hesaplandı. Ortalama takip süresi 14 ay (6-36 ay) olan hastaların kontrollerinde göz çevresinde ve donör alanda herhangi bir komplikasyona rastlanmadı. Ayrıntılı hasta bilgileri ve kırık boyutları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Pediatrik yaş grubu blow-out kırıklı hastaların yaş, defekt boyutu ve klinik bulguları

Hasta no	Yaş	Defekt genişliği (mm)	Defekt uzunluğu (mm)	Defekt alanı (mm ²)	Diplopi	Enoftalmus	Kas tuzaklanması
1	5	4.5	10.6	47.7	-	-	-
2	5	8.1	10.2	82,6	+	-	+
3	14	4.3	11.2	48,1	+	-	+
4	2	10.6	9.1	96,4	Değerlendirilemedi	-	+
5	4	12.1	10.5	127	+	-	+
6	6	10.2	12.1	123,4	-	-	-
7	16	15	12	180	+	+	+
8	10	13.4	11.3	151,4	-	-	-
9	12	14.4	15.1	217,4	+	-	+
10	17	20.2	15.4	311	+	+	+
11	13	15.6	22	343	+	+	+
12	14	13.4	16.2	217	+	+	+

TARTIŞMA

Yaş gruplarına göre kırık nedenleri farklılık gösterebilmektedir ve pediatrik yaş grubunda yüz kemiği kırıkları erişkinlere göre daha nadirdir. Çocukluk döneminde en sık kırık nedeni düşme iken; ergenlik dönemi ve sonrasında pediatrik yaş grubunda yüz kemiği kırıklarının en sık nedeni olarak şiddet karşımıza çıkmaktadır(1,2). Ailenin koruyucu etkilerinin azalması ve androjenik hormon düzeylerinin artışı ile çocuklarda şiddete eğiliminin artması travmatik yüz kırık etyolojisinde önemli etkenlerdir (7,8).

Yüz kemiği kırıklarına en sık eşlik eden travmalar yüz bölgesinde kesi, beyin kontüzyonu, farklı bölgede kırık ve göz travmasıdır (1,3). Orbita kırıklarına sıklıkla periorbital bölgede kesi, ödem-ekimoz ve subkonjunktival hemoraji eşlik etmesine rağmen Jordan tarafından tariflendiği şekilde sadece göz hareketlerinin etkilendiği ve beraberinde yumuşak doku travma bulgularının olmadığı orbita kırıkları da görülebilmektedir (4).

Orbita içindeki yumuşak dokuların kırık bölgesinde tuzaklanması ve traksiyona uğraması sonucu bradikardi, bulantı, kusma ve kardiyak arrestle sonuçlanabilen okülokardiyak refleksin tetiklenebileceği akıldan tutulmalıdır (9-11). Orbita taban kırığına eşlik eden kafa travması nedeniyle bulantı ve kusması devam eden ve tomografide beyin travma bulguları da olan hastalarda tanı atlanabilmektedir. Bu nedenle kafa travması bulunan hastalarda yumuşak doku travma bulguları olmasa da görme ve göz hareketleri mutlaka değerlendirilmelidir.

Orbita kırıkları sıklıkla medial duvarda, tabanda veya inferomedial duvarda gelişmektedir(1,12). Orbita taban kırıkları patlama kırığı veya tuzaklanma kırıkları şeklinde meydana gelebilir. Pediatrik yaş grubunda kemiklerin daha esnek yapıda olması ve daha kalın periosta sahip olmaları sayesinde tuzaklanma kırıkları (trap door) erişkinlere nazaran daha sık görülmektedir (13,14). Tuzaklanma kırıklarında periorbital bölgeye alınan darbe sonucu rimde esneme meydana gelmekte ve bunun sonucunda anteromedial bölgeden başlayan ve infraorbital kanalı da içine alıp posteromedial doğru uzanım gösteren lineer bir kırık hattı oluşmaktadır. Kırık hattından maksiler sinüs içine doğru yer değiştiren orbital içerik, kırık kemiğin güçlü periostal bağlantılar sayesinde eski konumuna dönmeye çalışması ile sıkışarak tuzaklanır. Fraktür hattı içinde sıkışan kaslarda uzun süren tuzaklanma sonucunda iskemiyeye bağlı olarak fibrozis gelişmektedir. Çeşitli çalışmalarda farklı süreler bildirilmiş olmasına rağmen hepsinde ortak yaklaşım tuzaklanan dokunun en kısa sürede serbestlenmesidir (5,13,14). Grant ve arkadaşları en başarılı sonuçların ilk 48 saat içinde ameliyat edilen hasta gruplarında elde edildiğini bildirmişlerdir (13).

Orbita taban kırıklarının tedavisinde net bir yaklaşım bulunmamaktadır. Erişkin yaş grubu hastalarda orbita tabanının yarısından daha geniş defektlerde veya 2 cm² den daha büyük kırık varlığında operasyon endikasyonu konulmaktadır. Tuzaklanma kırıklarında ise fikir birliği bulunmasa da göz hareketlerinde kısıtlılığın olması veya bilgisayarlı tomografide orbital dokuların kırık hattı içinde sıkıştığının görülmesi cerrahi girişimin gerekli olduğunu gösterir (16).

Ameliyat sonrası dönemde en sık görülen komplikasyonlar diplopi, parestezi, ektropion olarak karşımıza çıkmaktadır (1). En istenmeyen komplikasyonlardan bir diğeri de orbita kırıklarının en önemli bulgularından olan enoftalmusun devam etmesidir. Bizim çalışmamızda diplopi, enoftalmus ve kas tuzaklanmasının varlığı cerrahi endikasyon olarak kabul edilmiş ve bu hastalarda kulak konkasından alınan otolog kıkırdak grefti ile onarım yapılmıştır. Çalışmamızda defekt boyutu cerrahi endikasyonu koymada bir

kriter olarak kullanılmamış olmakla birlikte ileride yapılacak defekt boyutu ile klinik korelasyon çalışmalarının pediatrik yaş grubunda cerrahi endikasyonların netleşmesine faydasının olacağını düşünmekteyiz. Cerrahi girişimin yaralanmadan sonraki ilk 48 saat içinde yapılmış olması ve rekonstrüksiyon için sentetik materyel kullanılmaması kalıcı sekel ve komplikasyon gelişmemesinde önemli etkenlerdir.

SONUÇ

Pediatrik yaş grubu orbita taban kırıklarının tedavisinde ortak bir yaklaşım yoktur. Özellikle tuzaklanma kırıklarında erken tanı ve tedavi kalıcı sekel kalmaması açısından önem arz etmektedir. Göz hareketlerinde kısıtlılık, kas tuzaklanması, enoftalmi ve diplopi varlığının cerrahi endikasyon olarak kabul edilmesi ve de rekonstrüksiyonda otolog materyel kullanımı ile potansiyel komplikasyonlar büyük oranda önlenabilmektedir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- Kim SH, Lee SH, Cho PD. Analysis of 809 Facial Bone Fractures in a Pediatric and Adolescent Population. Arch Plast Surg. 2012; 39:606-11.
- Grunwaldt L, Smith DM, Zuckerbraun NS, Naran S, Rottgers SA, Bykowski M, et al. Pediatric facial fractures: demographics, injury patterns, and associated injuries in 772 consecutive patients. Plast Reconstr Surg 2011; 128:1263-71.
- Iida S, Matsuya T. Paediatric maxillofacial fractures: their aetiological characters and fracture patterns. J Craniomaxillofac Surg. 2002; 30:237-41.
- Jordan DR, Allen LH, White J, Harvey J, Pashby R, Esmaeli B. Intervention within days for some orbital floor fractures: The white-eyed blowout. Ophthal Plast Reconstr Surg. 1998; 14: 379-90.
- Tse R, Allen L, Matic D. The White-Eyed Medial Blowout Fracture. Plast Reconstr Surg. 2007; 119:277-86.
- Ilankovan V, Hadley D, Moos K, el Attar A. A comparison of imaging techniques with surgical experience in orbital injuries. J Craniomaxillofac Surg. 1991; 19:348-52.
- Berenbaum SA, Beltz AM. Sexual differentiation of human behavior: Effects of prenatal and pubertal organizational hormones. Front Neuroendocrinol. 2011; 32: 183-200.
- McGinnis MY. Anabolic androgenic steroids and aggression: studies using animal models. Ann N Y Acad Sci. 2004;1036:399-415.
- Hammond D, Grew N, Khan Z. The white-eyed blowout fracture in the child: beware of distractions. J Surg Case Rep. 2013; 7:1093-4.
- Wei LA, Durairaj VD. Pediatric orbital floor fractures. J AAPOS. 2011; 15:173-80.
- Sires B, Stanley R, Levine L. Oculocardiac reflex caused by orbital floor trapdoor fracture: an indication for urgent repair. Arch Ophthalmol. 1998; 116:955-6.
- Lane K, Penne RB, Bilyk JR. Evaluation and Management of Pediatric Orbital Fractures in a Primary Care Setting. Orbit. 2007; 26:183-91.
- Grant JH 3rd, Patrinely JR, Weiss AH, Kierney PC, Gruss JS. Trapdoor fracture of the orbit in a pediatric population. Plast Reconstr Surg. 2002; 109: 482-9.
- Bansagi ZC, Meyer DR. Internal orbital fractures in the pediatric age group: Characterization and management. Ophthalmology. 2000; 107: 829-36.
- Smith B, Lisman RD, Simonton J, Della Rocca R. Volkmann's contracture of the extraocular muscles following blowout fracture. Plast Reconstr Surg. 1984; 74:200-16.
- Broyles JM, Jones D, Bellamy J, Elgenty T, Sebai M, Susarla SM, et al. Pediatric Orbital Floor Fractures: Outcome Analysis of 72 Children with Orbital Floor Fractures. Plast. Reconstr. Surg. 2015; 136:822-8.

The Oxidative Status of Children with Acyanotic Congenital Heart Diseases: A Randomized Controlled Study

Asiyanotik Doğumsal Kalp Hastalığı olan Çocuklarda Oksidatif Durum: Randomize Kontrollü bir Çalışma

Ayhan Pektaş¹, Bugra H. Koca², Bilgehan M. Pektaş³, Resit Koken⁴

¹ Afyon Kocatepe University Hospital, Department of Pediatric Cardiology, Afyonkarahisar, Turkey

² Afyon Kocatepe University Medical Faculty, Department of Biochemistry, Afyonkarahisar, Turkey

³ Afyon Kocatepe University Medical Faculty, Department of Pharmacology, Afyonkarahisar, Turkey

⁴ Afyon Kocatepe University Hospital, Department of Pediatric Neurology, Afyonkarahisar, Turkey

ABSTRACT

Objective: This study aims to investigate the role of oxidative stress congenital heart defects with left-to-right shunt by determining total oxidant status (TOS), total antioxidant status and oxidative stress index (OSI) in affected children.

Methods: This is a prospective, randomized case-control study which reviews 40 healthy children and 40 children who have congenital heart defects with left-to-right shunt.

Results: The healthy children and the children who have congenital heart defects with left-to-right shunt are statistically similar with respect to age, sex, height, weight and body mass index ($p>0.05$ for all). Both groups have statistically similar echocardiography findings including interventricular septum thickness, left ventricular internal diameter, left ventricular posterior wall, systolic volume, end diastolic volume, fractional shortening, ejection fraction and left ventricular mass values ($p>0.05$ for each). These groups are also statistically similar in aspect of myocardial performance index, E' , A' , S' , relaxation time and contraction time values that have been specified for left ventricle, interventricular septum and right ventricle ($p>0.05$ for each). The healthy children and the children with congenital heart defects have statistically similar blood count parameters as well as serum concentrations of vitamin D and brain natriuretic peptide. The children who have congenital heart defects with left-to-right shunt have significantly higher TOS and OSI values than those of the healthy children (respectively, 35.6 ± 2.8 nmol H_2O_2 equiv/mg protein vs 16.1 ± 4.6 nmol H_2O_2 equiv/mg protein, $p=0.018$ and 32.4 ± 1.4 vs 11.5 ± 3.2 , $p=0.022$).

Conclusion: The imbalance between the prooxidant and antioxidant reactions causes an enhancement in oxidative stress which may contribute to the pathogenesis of congenital heart defects with left-to-right shunting.

Key Words: Congenital heart defects, left-to-right shunt, oxidative stress

Received: 02.16.2016

Accepted: 04.12.2016

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalığı olan çocuklarda, total oksidan statü (TOS), total antioksidan statü (TAS) ve oksidatif stress indeksi (OSI) belirlenerek etkilenmiş çocukların oksidatif durumunun değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu ileriye dönük, randomize, vaka-kontrol çalışmasında, 40 sağlıklı çocukla soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalığı bulunan 40 çocuk karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Sağlıklı çocuklarla soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalığı bulunan çocuklar; istatistiksel olarak benzer yaşa, cinsiyete, vücut ağırlığına, boya ve vücut kitle indeksine sahiptir (hepsi için $p>0.05$). Bu iki grup, interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül iç çapı, sol ventrikül posterior duvar kalınlığı, sistolik hacim, diastol sonu hacim, fraksiyonel kısalma, ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül kitle değerleri gibi ekokardiyografi bulguları bakımından istatistiksel olarak benzerdir (her biri için $p>0.05$). Ayrıca, iki grup da, sol ventrikül, interventriküler septum ve sağ ventrikül için myokardial performans indeksi, E' , A' , S' , gevşeme zamanı ve kontraksiyon zamanı değerleri açısından istatistiksel olarak benzerdir (hepsi için $p>0.05$). Sağlıklı çocuklarla soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalığı bulunan çocuklar; istatistiksel olarak benzer kan sayımı parametrelerine, serum D vitamini ve beyin natriüretik peptit konsantrasyonlarına sahiptir. Sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında, soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalığı bulunan çocuklara ait TOS ve OSI değerleri anlamlı olarak yüksektir (sırasıyla, TOS için, 35.6 ± 2.8 nmol H_2O_2 equiv/mg protein vs 16.1 ± 4.6 nmol H_2O_2 equiv/mg protein, $p=0.018$ ve OSI için 32.4 ± 1.4 vs 11.5 ± 3.2 , $p=0.022$).

Sonuç: Prooksidan ve antioksidan reaksiyonların arasındaki dengesizlik, oksidatif stres artışına yol açar ve bu artış, soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalıklarının patogeneze katkıda bulunabilir.

Anahtar Sözcükler: Doğumsal kalp hastalıkları, soldan sağ şant, oksidatif stres

Geliş Tarihi: 16.02.2016

Kabul Tarihi: 12.04.2016

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Ayhan PEKTAŞ, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, Afyon Kocatepe Üniversitesi Hastanesi, Afyonkarahisar, Türkiye Tel. +902722463333 Faks. +902722463322 E-posta: drayhanpektas@hotmail.com

©Telif Hakkı 2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2016.41>

INTRODUCTION

Congenital heart defect can be defined as a problem in the structure of the heart which is present at birth. Congenital heart defects are usually evaluated in two groups: cyanotic and acyanotic heart defects. In the case of non-cyanotic heart defects, blood flows from the left side of the heart to the right side of the heart due to a structural deformity. Individuals with left-to-right shunting often retain normal levels of oxyhemoglobin saturation in systemic circulation. Common left-to-right shunt lesions include atrial septal defect (ASD), ventricular septal defect (VSD), patent ductus arteriosus (PDA), endocardial cushion defect (ECD) and partial anomalous pulmonary venous return (PAPVR). Left to right shunt causes an elevation of pulmonary blood flow, which triggers obstructive and obliterative alterations in the pulmonary vascular bed and a progressive increase in pulmonary vascular tone (1-4).

Oxidative stress occurs as a result of an imbalance between the oxidant status and the antioxidant defense mechanisms of a human body. It has been well established that oxidative stress induces apoptosis and the generation of reactive oxygen radicals which may be responsible for cellular damage (5-7).

Oxidative stress is a central mechanism of cellular damage that affects all organs and tissues. This imbalance between the oxidant status and antioxidant mechanisms is associated with several serious pediatric diseases such as bronchopulmonary dysplasia, respiratory distress syndrome, necrotizing enterocolitis, periventricular leukomalacia, hypoxic-ischemic encephalopathy and sudden infant death syndrome (8-10).

Since there are numerous oxidants and antioxidants in the body, measuring different oxidant and antioxidant molecules is impractical. That's why; measuring the total oxidant status (TOS) and total antioxidant status (TAS) is more valid and reliable (11). The present study aims to investigate the role of oxidative stress congenital heart defects with left-to-right shunt by determining TOS, TAS and oxidative stress index (OSI) in affected children.

MATERIALS and METHODS

The present study was approved by the Ethical Committee and Institutional Review Board of Afyon Kocatepe University Hospital, where it was conducted between January 2015 and January 2016. The parents of all participants gave written informed consent.

Patients

This is a cross-sectional, randomized case-control study which reviews 40 healthy children and 40 children who have congenital heart defects with left-to-right shunt. The healthy controls were randomly chosen from the children who were referred to the study center due to innocent murmurs during the study period. The pediatric patients with acyanotic congenital heart defects were also randomly chosen from the children who were diagnosed with left-to-right shunting during the study period. Randomization was performed by using sequentially numbered, sealed and opaque envelopes constructed from a random number table.

The children with any chronic disease, associated infections, elevated acute phase reactants, abnormal serum electrolytes, renal dysfunction and use of antioxidant medications were excluded. Data related with the age, gender, height and weight of the participants were recorded. Body mass index was calculated according to the following formula:

$$\text{Body mass index (kg/m}^2\text{)} = \text{Body weight (kg)} / \text{Body height}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

Echocardiography Examination

Echocardiography examination was performed by using equipment with 3- and 5-MHz transducers (Vivid S6, GE Healthcare, UK) between 24-48 hours after the diagnosis of ARF, and before the anti-inflammatory treatment was initiated. A standardized cross-sectional and Doppler echocardiography examination was performed with multiple orthogonal parasternal, apical and subcostal views with the patient in the left lateral decubitus position.

Laboratory Studies

Complete blood count including hemoglobin, mean corpuscular volume (MCV), red cell distribution width (RDW), leukocyte count, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet count, and mean platelet volume (MPV) was made by automated counter (Coulter analyzer, Max Instruments Laboratory, Milan, Italy). Serum concentrations of vitamin D were measured by radioimmunoassay (DSL Diagnostic Systems Laboratories, USA), whereas serum levels of brain natriuretic peptide (BNP) were measured by electrochemiluminescence immunoassay (Elecsys 2010 analyzer, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). The intra-assay and inter-assay coefficients of variation (CVs) for vitamin D were 1.3% and 1.8% respectively, while the intra-assay and inter-assay CVs for BNP were 1.8% and 1.5% respectively.

Oxidative stress in acyanotic congenital heart defects

The TOS of each supernatant fraction was determined using a novel automated measurement method that was also developed by Erel (12). The oxidants in the sample oxidize the ferrous ion-o-dianisidine complex to ferric ions. The oxidation reaction is enhanced by glycerol molecules in the reaction medium. The ferric ion makes a colored complex with xylenol orange in an acidic medium. The color intensity, which is measured spectrophotometrically, is related to the total amount of oxidant molecules present in the sample. The assay is calibrated with hydrogen peroxide, and the results are expressed in nmol H₂O₂ equiv/mg protein.

The TAS of each supernatant fraction was determined using the novel automated measurement method developed by Erel (13). In this method, ferrous ion solution present in Reagent 1 is mixed with hydrogen peroxide, which is present in Reagent 2. The sequentially produced radicals, including the brown-colored dianisidiny radical cation produced by the hydroxyl radical, are also potent radicals. Using this method, the antioxidant effect in the sample against these potent-free radical reactions that are initiated by the produced hydroxyl radicals is measured. The results are expressed as nmol Trolox equiv/mg protein.

The OSI value was computed by the following formula (14):

$$\text{OSI (arbitrary unit)} = \text{TOS (mmol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv./L)} / \text{TAC (mmol Trolox Eqv./L)}$$

Statistical Analysis

Collected data were analyzed by Statistical Package for Social Sciences version 18.0 (SPSS IBM Software, Armonk, NY, USA). Continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation (range: minimum-maximum) and categorical variables were denoted as numbers or percentages. Smirnov-Kolmogorov test was used to test the variable distributions. Student t-test, chi-square test and Mann Whitney U test were used for the comparisons. A post-hoc analysis was carried out to make a retrospective power analysis and a cohort size of 80 children (40 healthy children and 40 children who have congenital heart defects with left-to-right shunt) was found to have 64.6% power to detect a difference at the 0.05 significance level. Two-tailed p values less than 0.05 were accepted to be statistically significant.

RESULTS

The children who had congenital heart defects with left-to-right shunting consisted of 27 children with VSD, 8 children with ASD and 5 children with PDA. Table 1 compares the demographic characteristics of the healthy children and children who have congenital heart defects with left-to-right shunt. Both groups are statistically similar with respect to age, gender, height, weight and body mass index ($p>0.05$ for each). Fourteen children who had congenital heart defects with left-to-right shunt had Class I disease and the remaining 26 children had Class II disease, according to Ross classification. The mean systemic oxygen saturation of the children with left-to-right shunt was calculated to be 91.6 ± 3.5 mmHg (range: 88-96 mmHg).

Table 1: Demographic Characteristics of the Study Cohort

	Congenital heart defects with left-to-right shunt (n=40)	Healthy controls (n=40)	p
Age (years)	1.32 $\pm$ 0.09	1.36 $\pm$ 0.40	0.188
Male/Female	20/20 (50%/50%)	18/22	0.190
Height (m)	0.66 $\pm$ 0.01	(45%55%)	0.176
Weight (kg)	7.6 $\pm$ 0.3	0.62 $\pm$ 0.01	0.182
Body mass index (kg/m ²)	17.3 $\pm$ 0.6	7.8 $\pm$ 1.1	0.154
		20.3 $\pm$ 1.7	

Table 2 demonstrates the echocardiography findings of the healthy children and the children with left-to-right shunting. Both groups have statistically similar fractional shortening, ejection fraction, systolic and end diastolic volumes, interventricular septum thickness, and left ventricle internal diameter, posterior wall thickness and mass values ($p>0.05$ for all).

Table 2: Echocardiography Findings of the Study Cohort

	Congenital heart defects with left-to-right shunt (n=40)	Healthy controls (n=40)	p
Interventricular septum end systole (cm)	0.89±0.07	0.99±0.08	0.192
Interventricular septum end diastole (cm)	0.66±0.02	0.72±0.03	0.164
Left ventricular internal diameter end systole (cm)	1.20±0.06	1.68±0.07	0.346
Left ventricular internal diameter end diastole (cm)	2.22±0.07	2.72±0.11	0.278
Left ventricular mass	0.89±0.03	1.11±0.05	0.355
Left ventricular posterior wall end systole (mm)	0.63±0.03	0.76±0.05	0.314
Left ventricular posterior wall end diastole (mm)	23.5±1.1	25.7±1.9	0.177
Systolic volume (ml)	36.3±1.3	33.4±2.7	0.136
End diastolic volume (ml)	45.5±1.2	39.9±1.4	0.288
Fractional shortening (%)	77.0±1.6	71.6±.8	0.169
Ejection fraction (%)	25.4±2.7	29.0±6	0.274
Left ventricular mass	59.8±7.6	63.6±5.2	0.326
Left ventricular mass index	0.75±0.05	0.72±0.02	0.205
Aorta/Left atrium	1.92±0.06	2.50±0.11	0.222
Tricuspid annular plane systolic excursion	1.50±0.05	2.13±0.12	0.249
Mitral annular plane systolic excursion			

Table 3 presents the tissue Doppler echocardiography findings of the healthy children and the children who have congenital heart defects with left-to-right shunt. Both groups are statistically similar in aspect of myocardial performance index, E', A', S', relaxation time and contraction time values that have been specified for left ventricle, interventricular septum and right ventricle (p>0.05 for all).

Table 3: Tissue Doppler Echocardiography Findings of the Study Population

	Congenital heart defects with left-to-right shunt (n=40)	Healthy controls (n=40)	p
Left ventricular myocardial performance index	56.9±2.3	54.1±2.2	0.148
Left ventricle E'	0.104±0.004	0.133±0.007	0.316
Left ventricle A'	0.067±0.004	0.071±0.004	0.119
Left ventricle E'/A'	1.69±0.11	1.94±0.12	0.244
Left ventricle S'	0.074±0.003	0.114±0.002	0.244
Left ventricle S'	46.2±1.9	50.3±1.8	0.056
Left ventricle relaxation time	49.7±1.7	54.4±1.9	0.124
Left ventricle contraction time	49.7±1.7	54.4±1.9	0.124
Left ventricle ME/MA	1.44±0.07	1.39±.13	0.119
Interventricular septum myocardial performance index	58.4±2.5	50.0±2.2	0.216
Interventricular septum E'	0.093±0.003	0.093±0.004	0.220
Interventricular septum A'	0.069±0.004	0.064±0.003	0.199
Interventricular septum E'/A'	0.061±0.003	0.055±0.002	0.165
Interventricular septum S'	46.2±1.9	45.4±2.2	0.174
Interventricular septum relaxation time	53.1±1.5	49.5±1.7	0.174
Interventricular septum contraction time	53.3±2.9	52.5±1.9	0.188
Right ventricle myocardial performance index	0.147±0.008	0.126±0.006	0.159
Right ventricle E'	0.107±0.006	0.122±0.006	0.177
Right ventricle A'	1.54±0.13	1.29±0.1	0.236
Right ventricle E'/A'	0.114±0.004	0.134±0.018	0.288
Right ventricle S'	43.7±1.8	52.4±2.3	0.328
Right ventricle relaxation time	52.1±1.7	53.8±2.0	0.376
Right ventricle contraction time	14.8±1.5	11.8±1.4	0.288
Right ventricle TE/TA			0.269
			0.414

Table 4 displays the biochemical characteristics of the healthy children and the children who have congenital heart defects with left-to-right shunt. Both groups have statistically similar serum levels of vitamin D and BNP as well as blood count parameters including hemoglobin, MCV, RDW, leukocyte count, neutrophil/lymphocyte ratio, MPV, platelet count, platelet-to-lymphocyte ratio (p>0.05 for each).

Table 4: Biochemical Characteristics of the Study Cohort

	Congenital heart defects with left-to-right shunt (n=40)	Healthy controls (n=40)	p
Hemoglobin (g/dl)	11.6±0.2	11.6±0.3	0.199
Mean corpuscular volume (fl)	77.7±1.2	78.1±1.7	0.183
Red cell distribution width (%)	16.2±0.9	14.7±0.3	0.144
Leukocyte count (x10 ³ /mm ³)	11.4±0.5	12.3±0.5	0.125
Neutrophil/Lymphocyte count	0.68±0.01	0.42±0.03	0.216
Platelet count (x10 ³ /mm ³)	413.7±19.6	456.2±17.1	0.266
Platelet/Lymphocyte count	53.4±11.2	57.7±16.5	0.284
Mean platelet volume (fl)	7.3±1.4	7.7±0.1	0.194
Vitamin D (ng/ml)	29.6±3.1	29.4±2.6	0.113
Brain natriuretic peptide (pg/ml)	57.9±3.6	65.6±3.4	0.236
Total oxidant status (nmol)	35.6±2.8	16.1±4.6	0.018*
H ₂ O ₂ equiv/mg protein)	1.1±0.2	1.4±0.3	0.137
Total antioxidant status (nmol)	32.4±1.4	11.5±3.2	0.022*
Trolox equiv/mg protein)			
Oxidative stress index			

*p<0.05 was accepted to be statistically significant.

The children who have congenital heart defects with left-to-right shunt have significantly higher TOS and OSI values than those of the healthy children (respectively, 35.6±2.8 nmol H₂O₂ equiv/mg protein vs 16.1±4.6 nmol H₂O₂ equiv/mg protein, p=0.018 and 32.4±1.4 vs 11.5±3.2, p=0.022). However, both the healthy children and the children with congenital heart defects had statistically similar TAS values.

DISCUSSION

The pathogenesis of congenital heart defects is complex and involves genetic, inflammatory and autoimmune mechanisms. In patients with uncorrected left-to-right shunts, increased pulmonary pressure leads to vascular remodeling and endothelial dysfunction, secondary to an imbalance in vasoactive mediators which promotes vasoconstriction, inflammation, thrombosis, cell proliferation, impaired apoptosis and fibrosis (15). Aburawi et al. determined that inflammation decreases coronary flow in children with acyanotic heart defects (16).

The altered hemodynamic state of the children who have congenital heart defects with left-to-right shunt has been investigated by developing a lamb model with an in utero placement of an aorto-pulmonary vascular graft. Therefore, early disruption in reduction-oxidation balance and appearance of oxidative stress within pulmonary vasculature has been considered to be essential for the occurrence of endothelial dysfunction and vascular remodeling (17).

Previously published studies have focused on the use for the management of pulmonary hypertension, which is a late term complication of congenital heart defects with left-to-right shunts. The results of these clinical trials are not very promising, but a thorough identification of the temporal regulation of reactive oxygen species participating in the pathogenesis of congenital heart defects may help to achieve better clinical outcomes (18).

Karatas et al. assessed 25 children with rheumatic heart valve diseases, 25 children with congenital heart valve diseases and 20 healthy age-matched control subjects. The levels of plasma TAS, TOS and OSI values were found to be statistically similar in all groups. In addition, there were no correlations between the TOS and OSI values in the study cohort. Hence, it was declared that oxidative stress had no pronounced effect on the etiopathogenesis of congenital heart valve disorders during childhood (19).

Rokicki et al. evaluated the oxidant and antioxidant status in 23 infants suffering from congenital heart diseases (14 with left-to-right shunt and 9 with cyanotic heart defects) and 18 healthy infants. The study was based on the measurement of the activities of antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase) in blood, the levels of low molecular weight antioxidants (vitamin E, uric acid and selenium) and the concentration of malondialdehyde as a marker of lipid peroxidation. These three groups had statistically similar activities of superoxide dismutase and catalase. When compared to the healthy controls, infants with acyanotic congenital heart diseases had significantly lower plasma vitamin E levels. The activity of glutathione peroxidase was significantly lower and the levels of oxidant molecules (malondialdehyde and uric acid) were significantly higher in infants with cyanotic heart defects than in the healthy controls (20).

Ercan et al. conducted a case-controlled, cross-sectional study on 32 healthy children, 30 children with acyanotic heart disease and 29 children with cyanotic heart disease. They reported that the plasma TAS, TOS and OSI were significantly higher in children with cyanotic heart diseases than in children with acyanotic heart diseases and healthy controls. However, they were unable to detect significant differences between the TAS, TOS and OSI values of the healthy controls and children with acyanotic heart diseases (21).

Vitamin D can be considered as a casual antioxidant which scavenges reactive oxygen species in the first stage before activation of other stress-sensitive response pathways. It has been also shown that vitamin D levels are directly associated with anti-oxidant glutathione reductase and inversely associated with oxidant status markers such as superoxide dismutase and glutathione peroxidase in both healthy and diabetic adults (22, 23). However, this study failed to find a significant difference in vitamin D concentrations of the healthy children and the children who have congenital heart defects with left-to-right shunt.

To the best of our knowledge, this is the first randomized controlled study which aims to define the oxidant and antioxidant status of the children who have congenital heart diseases with left-to-right shunting. The present study compares 40 children with acyanotic heart defects and 40 healthy children who are matched with respect to age, gender and body mass index. Although a significant increase was specified in the TOS and OSI values of the children with acyanotic congenital heart diseases, no significant alteration can be indicated in their plasma TAS levels and serum vitamin D concentrations. This failure can be explained by the violation of the equilibrium between the oxidant and anti-oxidant mechanisms.

It has been demonstrated that oxidative stress plays a significant role in the pathogenesis of inflammatory disorders. An increase in oxidative stress induces apoptotic cell death and exerts negative effects on the immune system functions (24). The mechanism by which oxidative stress induces inflammation and vice versa is unclear but is of great importance, being apparently linked to many chronic inflammatory diseases (25). It has been also shown that ozone produces an initial direct injury to cell membranes, which may result in increased oxidative stress, which possibly affects macrophages and results in increased release of chemotactic stimuli for neutrophils. The consequent secondary inflammatory response may result in further cell injury and increased permeability (26). A complete blood count consists of inflammatory markers which include MCV, RDW, and MPV, leukocyte count, neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio (27, 28). That's why; this study has evaluated the healthy children and the children with congenital left-to-right shunting in aspect of these inflammatory markers and no significant difference could be detected. Such discrepancy may be attributed to the relatively small cohort size and mild-to-moderate progression of the congenital defect-related heart failure.

The findings of this randomized controlled study imply that the imbalance between the prooxidant and antioxidant reactions causes an enhancement in oxidative stress which contributes to the pathogenesis of congenital heart defects with left-to-right shunting. However, these findings should be interpreted carefully as there are several factors that limit their power. These factors include the relatively small cohort size, absence of children with cyanotic congenital heart disease and lack of longitudinal data.

Further research is warranted to clarify the role of oxidative stress in congenital heart defects with left-to-right shunts that affect children.

Conflict of interest

No conflict of interest was declared by the authors

REFERENCES

- Bertoletti J, Marx GC, Hattge SP, Pellanda LC. Health-related quality of life in adolescents with congenital heart disease. *Cardiol Young* 2015; 25: 526-32.
- Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell MI, Rohlicek C, Rosenblatt B, Tchervenkov C. A new look at outcomes of infants with congenital heart disease. *Pediatr Neurol* 2009; 40: 197-204.
- Rao PS. Consensus on timing of intervention for common congenital heart diseases: part I acyanotic heart defects. *Indian J Pediatr* 2013; 80: 32-8.
- Favilli S, Santoro G, Ballo P, Arcangeli C, Bovenzi FM, Chiappa E, Conti U, Monopoli A, Murzi B, Rosini C, Zuppiroli A. Prevalence and clinical characteristics of adult patients with congenital heart disease in Tuscany. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2012; 13: 805-9.
- Guterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, Durand MJ, Freed JK, Ait-Aissa K, Beyer AM. The human microcirculation: Regulation of flow and beyond. *Circ Res* 2016; 118: 157-72.

Oxidative stress in acyanotic congenital heart defects

- Kvietys PR, Granger DN. Role of reactive oxygen and nitrogen species in the vascular responses to inflammation. *Free Radic Biol Med* 2012; 52: 556-92.
- Piedrafitá G, Keller MA, Ralser M. The impact of non-enzymatic reactions and enzyme promiscuity on cellular metabolism during (oxidative) stress conditions. *Biomolecules* 2015; 5: 2101-22.
- Vakilian K, Ranjbar A, Zarganjfard A, Mortazavi M, Vosough-Ghanbari S, Mashaiee S, Abdollahi M. On the relation of oxidative stress in delivery mode in pregnant women; a toxicological concern. *Toxicol Mech Methods* 2009; 19: 94-9.
- Lurie S, Matas Z, Boaz M, Fux A, Golan A, Sadan O. Different degrees of fetal oxidative stress in elective and emergent cesarean section. *Neonatology* 2007; 92: 111-5.
- Husain K, Hernandez W, Ansari RA, Ferder L. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. *World J Biol Chem* 2015; 6: 209-17.
- Czerska M, Mikołajewska K, Zieliński M, Gromadzińska J, Wąsowicz W. Today's oxidative stress markers. *Med Pr* 2015; 66: 393-405.
- Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37: 112-9.
- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38:1103-11.
- Harma MI, Harma M, Erel O. Measuring plasma oxidative stress biomarkers in sport medicine. *Eur J Appl Physiol* 2006; 97: 505-8.
- Calderón-Colmenero J, Sandoval Zárate J, Beltrán Gámez M. Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome. *Arch Cardiol Mex* 2015; 85:32-49.
- Aburawi EH, Pesonen E. Pathophysiology of coronary blood flow in congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2011; 151: 273-7.
- Aggarwal S, Gross C, Fineman JR, Black SM. Oxidative stress and the development of endothelial dysfunction in congenital heart disease with increased pulmonary blood flow: lessons from the neonatal lamb. *Trends Cardiovasc Med* 2010; 20: 238-46.
- Opatowsky AR. Clinical evaluation and management of pulmonary hypertension in the adult with congenital heart disease. *Circulation* 2015; 131: 200-10.
- Karatas Z, Baysal T, Sap F, Altin H, Cicekler H. The role of tenascin-C and oxidative stress in rheumatic and congenital heart valve diseases: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013; 13: 350-6.
- Rokicki W, Strzałkowski A, Kłapcińska B, Danch A, Sobczak A. Antioxidant status in newborns and infants suffering from congenital heart defects. *Wiad Lek* 2003; 56: 337-40.
- Ercan S, Cakmak A, Kösecik M, Erel O. The oxidative state of children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 486-90.
- Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1589-96.
- Saedisomeolia A, Taheri E, Djalali M, Djazayeri A, Qorbani M, Rajab A, Larijani B. Vitamin D status and its association with antioxidant profiles in diabetic patients. A cross-sectional study in Iran. *Indian J Med* 2013; 67: 29-37.
- Chiavaroli V, Giannini C, De Marco S, Chiarelli F, Mohn A. Unbalanced oxidant-antioxidant status and its effects in pediatric diseases. *Redox Rep* 2011; 16: 101-7.
- Salzano S, Checconi P, Hanschmann EM, Lilig CH, Bowler LD, Chan P, Vaudry D, Mengozzi M, Coppo L, Sacre S, Atkuri KR, Sahaf B, Herzenberg LA, Mullen L, Ghezzi P. Linkage of inflammation and oxidative stress via release of glutathionylated peroxiredoxin-2, which acts as a danger signal. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 12157-62.
- Morrison D, Rahman I, MacNee W. Permeability, inflammation and oxidant status in airspace epithelium exposed to ozone. *Respir Med* 2006; 100: 2227-34.
- Aktas G, Alcelik A, Kin Tekce B, Tekelioglu V, Sit M, Savli H. Red cell distribution width and mean platelet volume in patients with irritable bowel syndrome. *Prz Gastroenterol* 2014; 9: 160-3.
- Ahbap E, Sakaci T, Kara E, Sahutoglu T, Koc Y, Basturk T, Sevinc M, Akgol C, Kayalar AO, Ucar ZA, Bayraktar F, Unsal A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2015 Nov 2 (Epub ahead of print).

Yoğun Bakım Ünitelerinde “Kandida Skoru”nun Kandidemi İnsidansındaki Azalmaya olan Etkisi

Decrease in the Incidence of Candidemia with the Implementation of “Candida Score” in the Intensive Care Units

Murat Dizbay¹, Özlem Güzel Tunçcan¹, Nur Aksakal², Kenan Hızal¹, Dilek Arman¹, Esin Şenol¹, Fatma Ulutan¹, Firdevs Aktaş¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Kandidemi hastanelerde önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Kandidemilerin önlenmesi için çeşitli müdahaleler uygulanabilmektedir. Bu çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde takip edilen yüksek riskli hastalara kandida skorunun uygulanması, total parenteral nütrisyon (TPN) ünitesinin yenilenmesi ve sağlık çalışanlarının eğitimi müdahaleleri yapılmış ve kandida epidemiyolojisine olan etkileri analiz edilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: 2006-2012 yılları arasında tüm kandidemi epizodları enfeksiyon kontrol komite kayıtlarından ve hasta dosyalarından elde edilmiştir. Hastanemizde kandidemi insidansını azaltmak için 2007 yılında sağlık çalışanlarının eğitimi ve total parenteral nütrisyon ünitesinde otomatizasyona geçilerek yenilenmesi şeklinde iki önemli müdahale yapılmıştır. 2009 yılında ise YBÜ’de yüksek riskli hastalara empirik antifungal tedavi kılavuzu kapsamında kandida skoru uygulaması başlatılmıştır. Bu müdahalelerin öncesi ve sonrasındaki kandidemi insidansı karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analiz için, yedi yıl boyunca kandidemi yüzdeleri, Cochrane Armitage lineer eğilim testi uygulanmıştır.

Bulgular: Bu çalışma süresince toplam 267 kandidemi epizodu tanımlanmıştır. Sağlık çalışanlarının eğitimi ve total parenteral ünitesinin yenilenmesi ile 2007 yılından itibaren kandidemi insidansında belirgin bir azalma gözlenmiştir (p:0,035). 2008 yılında ise tekrar artış saptanmıştır (p:0,020). 2009 yılında ise YBÜ’lerde erken antifungal tedavi başlama kararında etkili olan “kandida skoru”nun yüksek riskli hastalarda uygulamaya girmesi ile, takip eden yıllarda kandidemi insidansında belirgin azalma saptanmıştır.

Sonuçlar: Bu çalışmada sağlık çalışanlarının eğitimi, total parenteral nütrisyon ünitesinin yenilenmesi kandidemi insidansının azalmasında olumlu etki göstermiştir fakat bu etki kısa zamanda sınırlı kalmıştır. YBÜ’lerde “kandida skoru”nun uygulamaya sokulması ile kandidemi insidansında belirgin ve kalıcı azalma sağlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Yoğun bakım üniteleri, kandidemi, kandida skoru

Geliş Tarihi: 21.03.2016

Kabul Tarihi: 25.04.2016

ABSTRACT

Objectives: Candidemia remains a major cause of morbidity and mortality and can be prevented with the application of some interventions. We aimed to analyze the effect of staff education, renewing the TPN unit and establishing candida score in the high-risk patients in ICU on candidemia epidemiology

Methods: All candidemia episodes during 2006 - 2012 were selected from infection control committee records analyzed retrospectively. Mainly two interventions were done to decrease candidemia incidence: staff education and renewal of TPN with an automatized system in 2007, and application of “candida score” in high-risk patients in the ICUs to guide empirical antifungal treatment in 2009. The incidence of candidemia were compared before and after interventions. For the statistical analysis, percentages of candidemia through seven years were assessed by Cochrane Armitage test of linear trend.

Results: A total of 267 episodes of candidemia were identified in the study period. The number of candidemia was significantly decreased in 2007 after staff education and renewal of the TPN (p: 0,035). In 2008, a statistically significant increase was detected (p: 0.020). In 2009, “Candida score” was introduced in the ICUs to detect high-risk patients and to decide early antifungal therapy. And then candidemia incidence was decreased significantly year by year

Conclusion: Our study, staff education and renewal of TPN has shown a positive effect to decrease candidemia incidence, but its effectivity was limited for a short period. Implementation of “candida score” in the ICUs was found to be more effective to decrease candidemia incidence.

Key Words: Intensive Care Unit, candidemia, candida score

Received: 03.21.2016

Accepted: 04.25.2016

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Doç.Dr. Özlem Güzel Tunçcan, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Beşevler, 06510, Ankara, Türkiye Tel. 0312 2025433 E-posta: oguzel@gazi.edu.tr

©Telif Hakkı 2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2016.42>

GİRİŞ

Yoğun bakım ünitelerinin (YBÜ) hasta profilinin değişimi özellikle ileri yaş, immunsuprese veya maligniteli hastaların artışı kandidemi insidansını giderek artırmaktadır (1,2,3). YBÜ'lerde uygulanan invaziv girişimlerin sıklığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, altta yatan hastalıkların ağırlığı gibi durumların yanı sıra nozokomiyal bulaş da kandidemi riskini artıran faktörlerdendir. Yüksek riskli hastaları tanımlamada klinik risk faktörlerinin kullanılarak, kandidemi gelişim riskini azaltmak için empirik tedavi başlanması önerilmektedir. Çünkü kandidemi hastanelerde önemli mortalite ve morbidite nedenidir (4). Kandidemi insidansının ve ilişkili mortalitenin azaltılması için çeşitli müdahaleler uygulanabilmektedir. YBÜ yatan, abdominal cerrahi geçiren ve invaziv araç kullanımı gibi risk faktörleri olan hastalara, kandida skoru, mannan-antimannan, beta glukon gibi serolojik testlerin uygulanması ile mortaliteyi azaltmak için erken empirik antifungal tedavi verilmesi önerilmektedir (5). Bu çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde takip edilen yüksek riskli hastalara "kandida skoru"nun uygulanması, total parenteral nütrisyon (TPN) ünitesinin yenilenmesi ve sağlık çalışanlarının eğitimi müdahaleleri yapılmış ve kandidemi insidansına olan etkileri analiz edilmiştir.

MATERYAL ve YÖNTEM

Hastanemizde enfeksiyon kontrol komitesi tarafından nozokomiyal enfeksiyon sürveyansı aktif-prospektif olarak yapılmaktadır. Kandidemi tanısı klinik semptom ile birlikte ≥ 1 kan kültüründe kandida üreme olması ile konulmuştur (5). Veriler enfeksiyon kontrol komite kayıtlarından ve hasta dosyalarından elde edilmiştir. 2006-2012 yılları arasında gelişen tüm kandidemi epizodları retrospektif olarak analiz edilmiştir. YBÜ'lerdeki kandidemi insidansını azaltmak için 2007 yılında sağlık çalışanlarının eğitimi ve total parenteral nütrisyon ünitesinde otomatizasyona geçilerek yenilenmesi şeklinde iki önemli müdahale yapılmıştır. 2009 yılında ise YBÜ'de yüksek riskli hastalara empirik antifungal tedavi kılavuzu kapsamında "kandida skoru" uygulaması başlatılmıştır (Tablo 1) (6).

Bu müdahalelerin öncesi ve sonrasındaki kandidemi insidansı karşılaştırılmıştır. Kandidemi insidansının hesaplamasında: kandidemi sayısı/yatış günü x1000 formülü kullanılmıştır. İstatistiksel analiz için, yedi yıl boyunca kandidemi yüzdeleri, Cochrane Armitage lineer eğilim testi uygulanmıştır.

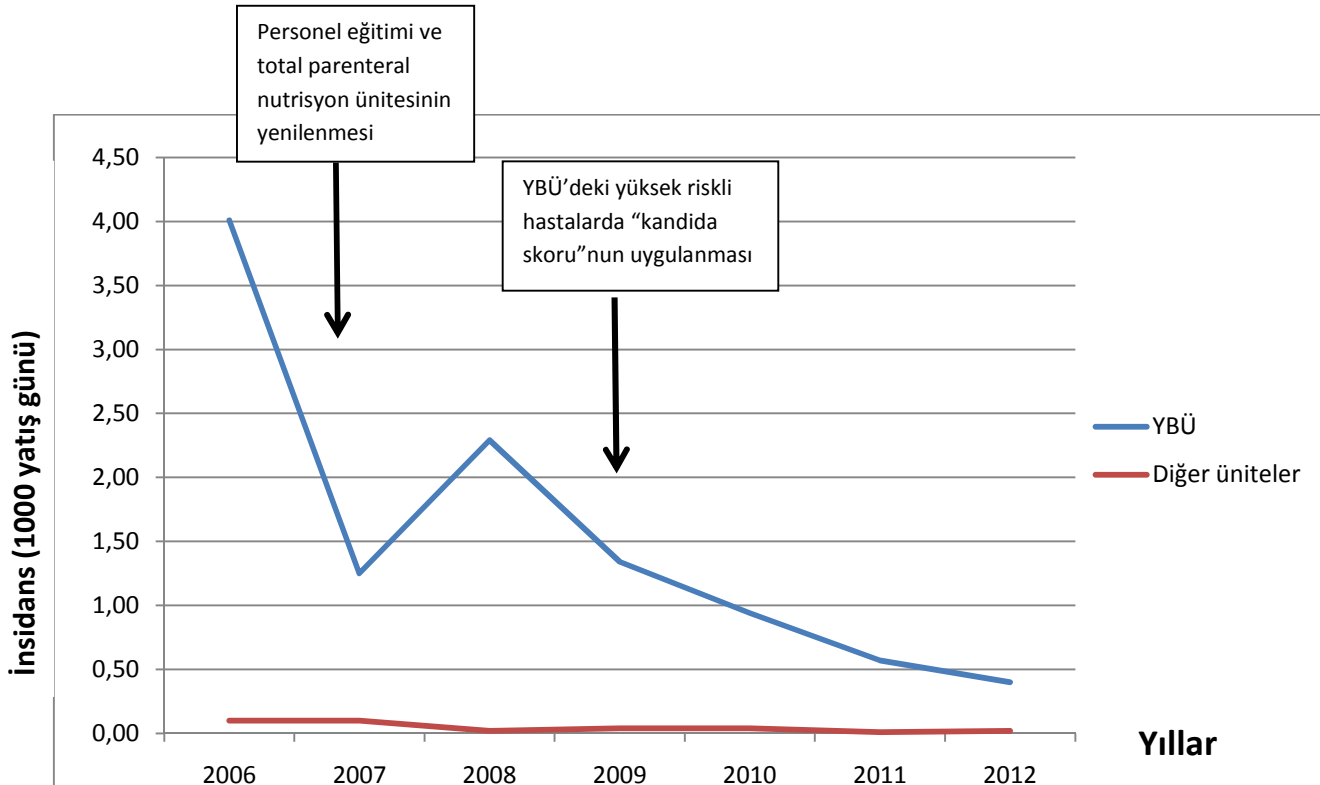
Tablo 1.Kandida Skoru'nda yer alan parametreler

Kandida skor parametreleri	puan
Sepsis	2 puan
Multifokal kandida kolonizasyonu	1 puan
Cerrahi	1 puan
TPN	1 puan

Kandida skoru ≥ 3 (%81 duyarlı, %74 özgül)

BULGULAR

Bu çalışma süresince toplam 267 kandidemi epizodu tanımlanmıştır. Kandidemilerin %65'i YBÜ'lerde gelişmiştir. Tüm hastane genelindeki kan dolaşımı enfeksiyonları arasında *Candida* spp sıklığı, YBÜ'lerde %16 iken, diğer riskli ünitelerde %8 olarak saptanmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde uygulama öncesi dönem olan 2006 yılında kandidemi insidansı 1000 yatış gününde 4 olarak saptanmış olup, sağlık çalışanlarının eğitimi ve total parenteral ünitesinin yenilenmesi ile 2007 yılından itibaren kandidemi insidansında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gözlenmiştir (p:0.035). 2008 yılında ise tekrar artış saptanmıştır (p:0.020). 2009 yılında ise YBÜ'lerde erken antifungal tedavi başlama kararında etkili olan "kandida skoru"nun yüksek riskli hastalarda uygulamaya girmesi ile takip eden yıllarda kandidemi insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Yoğun bakım ünitelerinde yüksek riskli hastalarda "kandida skoru"nun uygulanması ile kandidemi insidansında azalma

TARTIŞMA

Kandidemi insidansı hastanelere ve hasta grubuna göre farklılık göstermekle birlikte 1000 hastada 0.01 ile 94; 10000 hasta gününde ise 0.17 ile 22 arasında değişmektedir (7). Özellikle YBÜ'lerde bu oranlar daha yüksektir. Kandidemilerin >%50'si YBÜ'lerde gelişmektedir. Bizim çalışmamızda kandidemilerin %65'i YBÜ'lerde gelişmiştir. YBÜ'lerde gelişen KDI'lerin %16'sı *Candida* spp.ye bağlı gelişirken, diğer riskli ünitelerdeki KDI'lerin %8'i *Candida* spp. ile gelişmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Yapar ve ark. 2000-2003 yıllarında kandidemi insidansını 1000 yatış için 0.24 olarak bildirmişlerdir ve bu olguların %53'ü YBÜ'lerde gelişmiştir (8). 75 ülkeden 1265 YBÜ'nün katıldığı EPIC II çalışmasında nozokomiyal etkenlerin %17'si *Candida* spp.ye bağlı, Kandidemi prevalansı ise 1000 YBÜ hastasında 6.87 olarak bildirilmiştir (2,3). Üçüncü basamak sağlık hizmetinin verildiği hastanemizde yıllar içinde kandidemi insidansını farklılık göstermekle birlikte literatürdeki verilerle benzer bulunmuştur.

Kandidemi tanısında gecikme ve başlangıç tedavisinin uygun olmaması yüksek mortalite ile ilişkilidir (4). Hastanemizde daha önce yapılan bir çalışmada fatal sonuçlanan kandidemi olgularının %41.2'sinde kan kültürlerinde üreme ölümünden sonra gerçekleşmiştir (9). Bu nedenle yüksek riskli hastaların belirlenerek, erkenden empirik antifungal tedavinin başlanması hayat kurtarıcı bir yöntem olarak görünmektedir. Bu amaçla çeşitli risk faktörlerini içeren klinik skorlama sistemleri ve serolojik testler kullanılabilmektedir. İnvasiv kandidemi (İK) için risk faktörleri varlığında veya biyolojik belirteçler pozitif olduğunda antifungal tedavinin başlanması önerilmektedir (5). Preemptif tedavi olarak bilinen bu yaklaşımda kandida kolonizasyonu indeksi $\geq 0,5$ ise veya 1-3-beta-D-glukan gibi fungal antijenlerin varlığında tedavi başlanmaktadır (10,11). YBÜ'de yatan hastalarda çeşitli risk faktörleri (yatış süresinin uzaması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon ve diğer invaziv araç uygulamaları, özellikle abdominal cerrahi müdahaleler, TPN kullanımı, kolonizasyon, vb) tanımlanmıştır (5). Bu risk faktörlerinin varlığı İK'yı öngörmeye yardımcı olmakla birlikte tam bir netlik olmaması nedeniyle risk sınıflama çalışmaları yapılmıştır. İlk olarak Pittet ve ark. tarafından kandida kolonizasyon indeksi (KKI) tanımlanmıştır (11). Burada çeşitli vücut bölgelerinden kültür alınmakta ve kültür pozitif bölge sayısının kültür alınan bölge sayısına oranı hesaplanmaktadır. KKI'nin $\geq 0,5$ olması durumunda İK-kandidemi riski yüksek olarak bildirilmiştir. Kandida kolonizasyon indeksi, İK gelişmeden ortalama 6 gün önce $\geq 0,5$ düzeyine ulaşmaktadır. Kandida kolonizasyon indeksi, İK için yüksek riskli hastaları saptamak, preemptif tedaviyi başlatmak ve antifungallerin aşırı kullanımını önlemek açısından değerlidir. Ancak, diğer risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Leon ve ark. tarafından önerilen "kandida skoru" (KS) ise kandida kolonizasyonunu da içeren ve önceden bilinen 4 bağımsız risk faktörünün puanlama esasına dayanmaktadır (6). Klinik sepsis 2 puan, abdominal cerrahi 1 puan, TPN 1 puan ve multifokal kandida kolonizasyonu 1 puan olarak belirlenmiş ve ≥ 3 değeri cut-off olarak alındığında duyarlılığı %81 ve özgüllüğü %74 olarak bildirilmiştir. Skor ≥ 3 olduğunda İK riskinin 7.75 kat arttığı gösterilmiştir. Kandida skorunun YBÜ hastalarında kolonizasyon ve İK ayırımındaki değerini göstermek amacıyla gerçekleştirilen prospektif çok merkezli bir çalışmada 36 YBÜ'de 1107 hasta çalışmaya alınmış. Hastaların KKI ve KS'leri değerlendirilmiş. KS ≥ 3 , KKI ise $\geq 0,5$ cut-off değeri olarak kabul edilmiş. 892 hastada kandida kolonizasyonu veya İK saptanmış. KS ≥ 3 olan 327 hastanın 45'inde (%13.8) İK gelişirken; KS <3 olan 565 hastanın 13'ünde (%2.3) İK saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0.001$). KKI'ye göre değerlendirme yapıldığında KKI <0.5 olanların %3.9'unda, KKI $\geq 0,5$ olanların ise %8.7'sinde İK geliştiği görülmüştür. Kandida skoru İK'i öngörmeye KKI'den daha iyi olduğu bildirilmiştir (13). Çalışmamızda, hastanemizde Beta-glukan gibi serolojik testlerin yapılamaması nedeniyle klinik parametreler ile kolonizasyonu içeren kandida skoru kullanılmıştır. Hasta başında uygulaması kolay ve etkili bir yöntem olarak belirlenmiştir (14).

Bizim çalışmamızda sağlık çalışanlarının eğitimi, TPN ünitesinin yenilenmesi kandidemi insidansının azalmasında olumlu etki göstermiştir fakat bu etki kısa zamanda sınırlı kalmıştır. 2009 yılından itibaren YBÜ'lerde "kandida skoru"nun uygulamaya sokulması ile kandidemi insidansında belirgin ve kalıcı azalma sağlanmıştır. Bulgularımız, "kandida skoru" uygulamasının kandidemi için yüksek riskli hastalarda preemptif tedavi ile kandidemi riskini ve dolaylı olarak kandidemiye bağlı mortaliteyi azalttığını göstermektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir

KAYNAKLAR

1. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. Ther Clin Risk Manag 2014;10:95-105.
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al; EPIC II Group of Investigators International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA 2009;302:2323-9.
3. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL; Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators. Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. Crit Care Med 2011;39:665-70.
4. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. Antimicrob Agents Chemother 2005 ;49:3640-5.
5. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009 ;48:503-35.
6. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al; EPCAN Study Group. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. Crit Care Med 2006;34:730-7.
7. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis 2003;3:685-702
8. Yapar N, Uysal Ü, Yücesoy M, Çakır N, Yüce A. Nosocomial bloodstream infections associated with Candida species in a Turkish University Hospital. Mycoses 2006;49:134-8.
9. Dizbay M, Fidan I, Kalkanci A, Sari N, Yalcin B, Kustimur S, et al. High incidence of Candida parapsilosis candidaemia in non-neutropenic critically ill patients: epidemiology and antifungal susceptibility. Scand J Infect Dis 2010;42:114-20.
10. Del Bono V, Delfino E, Furfaro E, Mikulska M, Nicco E, Bruzzi P, et al. Clinical performance of the (1,3)- β -D-glucan assay in early diagnosis of nosocomial Candida bloodstream infections. Clin Vaccine Immunol 2011;18:2113-7.
11. Playford EG, Lipman J, Sorrell TC. Prophylaxis, empirical and preemptive treatment of invasive candidiasis. Curr Opin Crit Care 2010;16:470-4.
12. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 1994; 220:751-8.
13. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C et al: Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study. Crit Care Med 2009; 37:1624-33.
14. Posteraro B, De Pascale G, Tumbarello M, Torelli R, Pennisi MA, Bello G, et al. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1 $\rightarrow$ 3)- β -D-glucan assay, Candida score, and colonization index. Crit Care 2011;15:R249.

Gebe Kadınların Emzirme ve Anne Sütü Konusundaki Bilgilerinin, Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi

Evaluating Knowledge, Attitude and Behavior of Pregnant Women about Lactation and Human Milk

Mine Kanat Pektaş¹, Mehmet Fırat Mutlu²

¹ Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

² Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, bebeklerinin beslenmesinden birincil derecede sorumlu olarak değerlendirilen gebe kadınların emzirme ve anne sütü konusundaki bilgilerinin, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2013-Aralık 2013 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki gebe polikliniğine rutin kontrol için başvuran 400 gebe kadın, katılımcı olarak çalışmaya alındı. Katılımcıların her birine beş seçenekli 20 sorudan oluşan bir anket uygulandı.

Bulgular: Katılımcıların çoğu, daha önce birden fazla doğum yapmış ve sekiz yıldan az süreyle eğitim almış ev hanımlarıdır. Yaş aralığı ilerledikçe gravidite ve parite değerleriyle birlikte yaşayan çocuk ve istemli küretaj sayısı da anlamlı olarak artmaktadır (hepsi için $p=0.048$). Eğitim düzeyi yükseldikçe anne sütü ve emzirme ile ilgili doğru bilgilere sahip olma oranı artmaktadır. Ev hanımlarıyla karşılaştırıldığında bir işte çalışan veya öğrenim gören kadınların anne sütü ve emzirme ile ilgili doğru bilgilere sahip olma oranı yükselmektedir. Daha önce en az bir kez doğum yapmış kadınlarla kıyaslandığında hiç doğum yapmamış kadınların emzirme ve anne sütü ile ilgili doğru bilgilere sahip olma oranı artmaktadır.

Sonuç: Doğurganlık çağındaki kadınların çoğu, anne sütünün yararlı olduğunu ve emzirmenin ne kadar devam ettirilmesi gerektiğini bilmektedir. Ancak, bu bilgi düzeyi, emzirmenin devamlılığı konusunda inisiyatif sahibi olmayı sağlayacak boyutta değildir. Doğurganlık çağındaki tüm kadınların emzirme ve anne sütüyle ilgili en doğru bilgilere kolaylıkla ulaşabilmesi sağlanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Anne sütü; emzirme; kolostrum

Geliş Tarihi: 21.03.2016

Kabul Tarihi: 30.04.2016

ABSTRACT

Objective: The present study aims to evaluate the knowledge, attitude and behavior of pregnant women who are regarded as the individuals being primarily responsible for the nutrition of newborns and infants.

Methods: The present study reviews 400 women who were admitted to the department of obstetrics and gynecology at Afyon Kocatepe University Medical Faculty Hospital between December 2012 and January 2013. Each participant filled a questionnaire consisting of 20 questions.

Results: The majority of the participants are the multiparous non-pregnant women who were educated for less than eight years. As the participant age increases, there is a significant elevation in gravidity, parity as well as the number of living children and elective curettages ($p=0.048$ for each). The women with advanced education status are more likely to be informed about nursing. When compared with the housewives, the working women and students have significantly more knowledge about lactation. Multiparous women are more likely to have information about human milk than nulliparous women.

Conclusion: Most of the women at reproductive age are aware of the benefits of human milk and they know how long lactation should be continued. However, this level of knowledge seems to be insufficient for the maintenance of lactation. Therefore, all women at reproductive age should have an easy access to the most current and accurate information about human milk and lactation.

Key Words: human milk; lactation; colostrum

Received: 03.21.2016

Accepted: 04.30.2016

GİRİŞ

Anne sütü; yenidoğan ve bebeklik dönemlerindeki büyüme ve gelişme süreci için gerekli olan tüm sıvıyı, enerjiyi ve besin öğelerini içeren, biyoyararlılığı yüksek, sindirimi kolay doğal bir besindir. Anne sütünün ve emzirmenin hem bebek, hem anne için, sağlık, beslenme ve bağışıklık alanlarının yanı sıra gelişimsel, psikolojik, sosyal ve ekonomik yönden pek çok yararı vardır (1).

Emzirme; doğum sonrası dönemde kanamayı ve buna bağlı anemi riskini azaltır. Uzun vadede ise osteoporozdan korur ve over, endometrium ve meme kanserlerine yakalanma riskini azaltır. Gebelik kilolarının verilmesini kolaylaştıran bu ekonomik beslenme yöntemi, annelik duygusunun gelişmesine yardımcı olarak anne ile bebek arasındaki bağı güçlendirir. Buna karşılık, anne sütüyle beslenen bebeklerde bağışıklık sistemi ve bebeklik çağında sık görülen enfeksiyonlara karşı savunma mekanizması güçlenirken uzun vadede kronik hastalık görülme olasılığı belirgin ölçüde azalmaktadır. Ayrıca, anne sütüyle beslenme, bebeğin ruhsal ve mental gelişimine katkıda bulunmaktadır (2-4).

Doğumdan sonraki ilk bir saat içinde emzirmeye başlanmalıdır. Bebek her istediğinde emzirilmeli, emziren bebeklere emzik veya herhangi bir yiyecek/içecek verilmemelidir. Annelere emzirme teknikleri gösterilmeli; her emzirmede bebeği her iki memede en az 5-10 dakika tutması gerektiği öğretilmelidir (3-5).

Dünya Sağlık Örgütü, her bebeğin doğumdan itibaren 6 aylık olana kadar tek basına anne sütü ile beslenmesini, bundan sonra da ek besinlerle (su, meyve suyu, mama vb) birlikte olmak koşuluyla en az 2 yaşına kadar anne sütüyle beslemenin devam ettirilmesini önermektedir. Süt üretimini arttırmak için, emzirmeye hemen başlanmalı; sigara ve alkol kullanımından kaçınılmalıdır. Bundan başka, anne, yeterli ve dengeli beslenmeli; bol sıvı tüketmelidir (6, 7).

Bu çalışma, bebeklerinin beslenmesinden birincil derecede sorumlu olarak değerlendirilen gebe kadınların emzirme ve anne sütü konusundaki bilgilerinin, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

MATERYAL ve YÖNTEM

Hasta Seçimi

Ocak 2013-Aralık 2013 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki obstetri polikliniğine rutin kontrol için başvuran gebe kadınların hepsi çalışma için uygun katılımcı adayları olarak kabul edildi. Katılımcı adaylarıyla yüz yüze görüşülerek çalışmanın amacı ve çalışma tasarımı uyarınca uygulanacak anket konusunda bilgi verildi. Gönüllülük esasına göre anket sorularını yanıtlamayı kabul eden ve bu konuda sözlü olarak onamları alınan 400 gebe kadın katılımcı olarak çalışmaya alındı.

Çalışma Tasarımı

Katılımcıların yaşı, mesleği, eğitim düzeyi, toplam gebelik sayısı (gravidite), toplam doğum sayısı (parite), yaşayan çocuk sayısı, abortus sayısı ve istemli gebelik tahliyesi ile ilgili veriler kaydedildikten sonra emzirme ve anne sütü konusundaki bilgilerini değerlendirmek amacıyla önceden hazırlanmış bir anket uygulandı. Bu anket hazırlanırken ülkemizde aynı amaçla yapılmış benzer klinik araştırmalarda ve tez çalışmalarında yararlanılan ve emziren kadınlarda validasyonu sağlanmış anketler temel alındı (8, 9). Çalışmada kullanılan ankette 12 soru vardı ve her bir soru için evet ve hayır olarak iki seçenek mevcuttu. Katılımcıların muayeneleri bittikten sonra sakin ve sessiz bir ortama geçerek anketi tamamlamaları sağlandı.

İstatistiksel Analiz

Toplanan veriler, bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket sürüm 18.0 (SPSS, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenler, ortalama±standart sapma (aralık: minimum-maksimum) olarak ifade edilirken kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak gösterildi. İstatistiksel karşılaştırmaları yapmak amacıyla bağımsız örneklem t testi, ANOVA testi, Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Çift önergeli p değerinin 0.05'ten küçük olduğu karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 1'de, çalışmaya katılan 400 gebe kadının sosyodemografik özellikleri özetlenmiştir. Çalışmaya katılan kadınların çoğu, sekiz yıldan daha az süre eğitim almış ve daha önce en az bir kez doğum yapmış ev hanımlarıdır.

Tablo 1: Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

	Ortalama±Standart sapma (Aralık: Minimum-Maksimum)
Yaş (yıl)	31.1±10.2 yıl (aralık: 17-65 yıl)
Gravidite	1.7±1.5 (aralık: 0-7)
Parite	1.3±1.3 (aralık: 0-5)
Yaşayan çocuk sayısı	1.3±1.3 (aralık: 0-5)
Abortus sayısı	0.4±0.2 (aralık: 0-2)
İstemli küretaj sayısı	0.3±0.1 (aralık: 0-3)
Yüzde (Oran)	
Eğitim düzeyi	
Düşük (<8 yıl)	%53.8 (215/400)
Orta (9-12 yıl)	%26.3 (105/400)
Yüksek (≥13 yıl)	% 20.0 (80/400)
Meslek durumu	
Ev hanımı	%62.5 (250/400)
Memur	%20.0 (80/400)
İşçi	%17.5 (70/400)
Obstetrik öykü	
Nullipar	%38.8 (155/400)
Multipar	%61.2 (245/400)

Tablo 2'de, çalışmaya katılan 400 gebe kadın yaş aralıklarına göre gruplandırılmış ve bu gruplandırmaya göre gravidite ve parite değerlerinin yanı sıra yaşayan çocuk, abortus ve istemli küretaj sayıları karşılaştırılmıştır. Buna göre, yaş aralığı ilerledikçe gravidite ve parite değerleriyle birlikte yaşayan çocuk ve istemli küretaj sayısı da anlamlı olarak artmaktadır (hepsi için p=0.048).

Tablo 2: Katılımcıların yaş aralıklarına göre obstetrik öykü parametreleri

	18-23 (n=180)	24-29 (n=120)	30-35 (n=100)	p
Gravidite	0.9±0.8	2.2±2.0	2.4±2.2	0.048*
Parite	0.6±0.5	1.8±1.7	2.0±1.9	0.048*
Yaşayan çocuk sayısı	0.6±0.5	1.8±1.7	2.0±1.8	0.048*
Abortus sayısı	0.2±0.1	0.4±0.2	0.6±0.4	0.056
İstemli küretaj sayısı	0.1±0.1	0.3±0.1	0.5±0.1	0.048*

*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 3'te ise katılımcıların anne sütü, emzirmenin yararları ve doğru emzirme konusundaki bilgileri değerlendirilmiştir.

Tablo 3: Katılımcıların emzirmenin yararları ve doğru emzirme ile ilgili bilgileri

	Sayı (Yüzde)
Emzirmek, doğum sonrası kanamayı azaltır.	84 (%21.0)
Emzirmek, doğum sonrası dönemde uterusu küçültür.	87 (%21.8)
Emzirmek, gebelik kilolarının verilmesini hızlandırır.	184 (%46.0)
Emzirmek, meme ve over kanserinden korur.	289 (%72.3)
Anne sütü, bebeğin gaz sorununu önler.	183 (%45.8)
Bebek doğar doğmaz ilk gelen süt mutlaka bebeğe verilmelidir.	336 (%84.0)
Bebek üç saatten fazla uyuduğunda uyandırılarak emzirilmelidir.	233 (%58.3)
Bebek meme başını alması için meme başına şekerli su/bal sürülür.	98 (%24.5)
Bebek meme başını alması için sırtı sıvazlanır veya yanağına dokunulur.	304 (%76.0)
İlk altı ay bebeğe sadece anne sütü verilir.	284 (%71.0)
Emzirme iki yıl devam ettirilebilir.	251 (%62.8)
Bebek altı aylık olunca ek besin başlanabilir.	260 (%65.0)

Tablo 4'te, katılımcıların eğitim düzeylerine, meslek durumuna ve obstetrik öykülerine göre emzirme ve anne sütü ile ilgili bilgileri analiz edilmiştir. Buna göre, eğitim düzeyi yükseldikçe anne sütü ve emzirme ile ilgili sorulara doğru yanıt verme oranı artmaktadır.

Ev hanımlarıyla karşılaştırıldığında bir işte çalışan veya öğrenim gören kadınların anne sütü ve emzirme ile ilgili doğru bilgilere sahip olma oranı yükselmektedir. Daha önce en az bir kez doğum yapmış kadınlarla kıyaslandığında hiç doğum yapmamış kadınların emzirme ve anne sütü ile ilgili sorulara doğru yanıt verme oranı artmaktadır.

Tablo 4: Katılımcıların eğitim düzeyine, meslek durumuna ve obstetrik öykülerine göre emzirme ile ilgili bilgileri

	Düşük (<8 yıl) (n=215)	Orta (9-12 yıl) (n=105)	Yüksek (≥13 yıl) (n=80)	p
Emzirmek, doğum sonrası kanamayı azaltır.	34 (%15.8)	20 (%19.0)	30 (%37.5)	0.105
Emzirmek, doğum sonrası dönemde uterusu küçültür.	35 (%16.3)	22 (%21.0)	30 (%37.5)	0.099
Emzirmek, gebelik kilolarının verilmesini hızlandırır.	60 (%27.9)	54 (%51.4)	70 (%87.5)	0.036*
Emzirmek, meme ve over kanserinden korur.	139 (%64.7)	78 (%74.3)	72 (%90.0)	0.044†
Anne sütü, bebeğin gaz sorununu önler.	61 (%28.4)	53 (%50.5)	69 (%86.3)	0.033*
Bebek doğar doğmaz ilk gelen süt mutlaka bebeğe verilir.	168 (%78.1)	93 (%88.6)	75 (%93.8)	0.066
Bebek üç saatten fazla uyuduğunda uyandırılarak emzirilir.	89 (%41.4)	76 (%72.4)	68 (%85.0)	0.042*
Bebeğin emmesi için meme başına şekerli su/bal sürülür.	64 (%29.8)	20 (%19.0)	14 (%17.5)	0.087
Bebeğin emmesi için sırtı sıvazlanır/yanağına dokunulur.	145 (%67.4)	86 (%81.9)	73 (%91.3)	0.049†
İlk altı ay bebeğe sadece anne sütü verilir.	104 (%48.4)	102 (%97.1)	78 (%97.5)	0.044*
Emzirme iki yıl devam ettirilebilir.	79 (%36.7)	98 (%93.3)	74 (%92.5)	0.038*
Bebek altı aylık olunca ek besin başlanabilir.	83 (%38.6)	100 (%95.2)	77 (%96.3)	0.038†
	Ev hanımı (n=250)	Memur (n=80)	İşçi (n=70)	p
Emzirmek, doğum sonrası kanamayı azaltır.	34 (%13.6)	20 (%25.0)	30 (%42.9)	0.079
Emzirmek, doğum sonrası dönemde uterusu küçültür.	37 (%13.6)	22 (%27.5)	28 (%40.0)	0.077
Emzirmek, gebelik kilolarının verilmesini hızlandırır.	64 (%25.6)	54 (%67.5)	66 (%94.3)	0.038*
Emzirmek, meme ve over kanserinden korur.	152 (%60.8)	70 (%87.5)	67 (%95.7)	0.045†
Anne sütü, bebeğin gaz sorununu önler.	64 (%25.6)	53 (%66.3)	66 (%94.3)	0.033*
Bebek doğar doğmaz ilk gelen süt mutlaka bebeğe verilir.	201 (%80.4)	70 (%87.5)	65 (%92.9)	0.096
Bebek üç saatten fazla uyuduğunda uyandırılarak emzirilir.	104 (%41.6)	69 (%86.3)	60 (%85.7)	0.046†
Bebeğin emmesi için meme başına şekerli su/bal sürülür.	82 (%32.8)	10 (%12.5)	6 (%8.6)	0.034*
Bebeğin emmesi için sırtı sıvazlanır/yanağına dokunulur.	164 (%65.6)	72 (%90.0)	68 (%97.1)	0.077
İlk altı ay bebeğe sadece anne sütü verilir.	137 (%54.8)	77 (%96.3)	70 (%100.0)	0.042†
Emzirme iki yıl devam ettirilebilir.	111 (%44.4)	72 (%90.0)	68 (%97.1)	0.039*
Bebek altı aylık olunca ek besin başlanabilir.	115 (%46.0)	76 (%95.0)	69 (%98.6)	0.040†
	Nullipar (n=155)	Multipar (n=245)		p
Emzirmek, doğum sonrası kanamayı azaltır.	34 (%21.9)	50 (%20.4)		0.088
Emzirmek, doğum sonrası dönemde uterusu küçültür.	37 (%23.9)	50 (%20.4)		0.077
Emzirmek, gebelik kilolarının verilmesini hızlandırır.	100 (%64.5)	84 (%34.3)		0.044**
Emzirmek, meme ve over kanserinden korur.	128 (%82.6)	161 (%65.7)		0.057
Anne sütü, bebeğin gaz sorununu önler.	107 (%69.0)	76 (%31.0)		0.042**
Bebek doğar doğmaz ilk gelen süt mutlaka bebeğe verilir.	106 (%68.4)	230 (%93.9)		0.066
Bebek üç saatten fazla uyuduğunda uyandırılarak emzirilir.	134 (%86.5)	99 (%40.4)		0.046**
Bebeğin emmesi için meme başına şekerli su/bal sürülür.	40 (%25.8)	58 (%23.7)		0.096
Bebeğin emmesi için sırtı sıvazlanır/yanağına dokunulur.	112 (%72.3)	192 (%78.4)		0.077
İlk altı ay bebeğe sadece anne sütü verilir.	150 (%96.8)	134 (%54.7)		0.042**
Emzirme iki yıl devam ettirilebilir.	146 (%94.2)	105 (%42.9)		0.039**
Bebek altı aylık olunca ek besin başlanabilir.	149 (%96.1)	111 (%45.3)		0.040**

*Düşük ve orta eğitim grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

†Düşük ve yüksek eğitim grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

*Ev hanımı ve işçi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

†Ev hanımı ve memur grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

**p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

TARTIŞMA

Ülkemizin en önemli sağlık sorunlarından biri, bebek ve çocuk ölüm hızlarının yüksek olmasıdır. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması-2008 (TNSA-2008) verilerine göre, Türkiye'de 2008 yılından önceki beş yıl için bebek ölüm hızı binde 17 olarak bildirilmiştir (10). Bebek ve çocuk ölümlerini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyen nedenlerin başında, yetersiz beslenme gelmektedir. Dünya genelinde, beş yaş altı ölümlerin %50'den fazlasında yetersiz beslenmenin rol oynadığı tahmin edilmektedir (11). UNICEF, bebek ve çocuk ölümlerini azaltmanın en önemli yollarından birinin bebeklerin yeterli sürede ve uygun biçimde emzirilmesi olduğunu belirtmektedir (12).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu, emzirmenin özendirilmesi ve desteklenmesi için doğum hastanelerindeki eğitim ve bebeklerin anneleriyle aynı odada kalarak emzirilmelerine ilişkin kuralları ve ilkeleri ortaya koymuştur (13-15).

TNSA 2008 verilerine göre tüm çocuklar için ortalama emzirme süresi 14 aydır. Bu bulgu, emzirmenin yaygın olduğunu düşündürse de doğum sonrası ilk altı ayda her beş çocukta yalnız birinin sadece anne sütüyle beslenmekte olması ve çocukların %40'ının anne sütünden önce başka bir gıda almış olmaları ise emzirme alışkanlığının istenen nicelik ve nitelikte olmadığını göstermektedir (10, 14).

Anne sütü ile beslenme konusunda yapılan birçok araştırma, annenin eğitim düzeyinin, sosyoekonomik durumun ve paritenin etkili olduğunu göstermiştir. Sunulan çalışma, potansiyel anne adayları olan doğurganlık çağındaki kadınların anne sütü ve emzirme ile ilgili bilgilerini değerlendirmeyi ve doğru bilgilere sahip olma şansını etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçlamaktadır.

2005 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan Şengül ve arkadaşlarının çalışmasında, annelerin %65,4'ü bebeklerine anne sütünün daha yararlı olduğunu, bebeği beslediğini ve hastalıklardan koruduğunu bildiklerini ifade etmiştir (16). İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirilen bir tez çalışmasında, emziren annelerin %61'i anne sütünün bebeği hastalıklardan koruduğunu, %28'si bebeğin büyüme-gelişmesine katkıda bulunduğunu, %24'ü bebeğin bağışıklık sistemini güçlendirdiğini ve %23,5'i anne sütünün besleyici olduğunu söylemiştir. Öte yandan, bu tez çalışmasında incelenen annelerin kolostrum konusundaki bilgilerinin yetersiz olduğu görülmüştür. Buna göre, annelerin %10,3'ü kolostrumu daha önceden hiç duymadıklarını, duyanların %32,5'i ise bebeğe verilmesi konusunda fikirlerinin olmadığını, verilmesi gerektiğini söyleyenlerin de %30,5'i faydaları hakkında bilgilerinin olmadığını belirtmiştir. Aynı çalışmada, annelerin 63,4'ü sadece anne sütünün bebek altı aylık olana dek yeterli olduğunu bildirirken %24'ü bu süreyi beş ay olarak ifade etmiştir (17). Dalgıç ve arkadaşlarının çalışmasında ise annelerin %94,4'ü doğumdan sonra ilk olarak anne sütü verilmesi gerektiğini, %72,4'ü de kolostrumun yararlı olup atılmaması gerektiğini bilmiş; ancak, %19,3'ü ilk emzirme için doğumdan sonra 3 ezan geçmesi gerektiğini ifade etmiştir (18). Gürakan ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada ise bu oranlar sırasıyla %97,3, %90,2 ve %20 olarak bulunmuştur (19).

Bu çalışmaya katılan annelerin yaklaşık %70'i emzirmenin uzun vadede meme ve over kanserinden koruduğunu bilse de sadece %20'si emzirmenin kısa vadeli yararlarından (doğum sonrası kanamayı azaltma, uterusu küçültme ve kilo verilmesini kolaylaştırma) haberdardır. Katılımcıların %84'ü kolostrumun yararlarını ve bebeğe verilmesi gerektiğini bilmektedir. Bunun yanı sıra kadınların yaklaşık %60'ı, bebek üç saatten fazla uyuduğunda uyandırılarak emzirilmesi gerektiğini beyan etmiştir. Katılımcıların %71'i bebeğin ilk altı ay sadece anne sütüyle beslenmesi gerektiğini, %65'i bebek altı aylık olduktan sonra ek besin başlanabileceğini ve %63'ü emzirmenin iki yaşına kadar devam ettirilebileceğini bilmektedir. Sunulan bulguların, genel olarak literatürle uyum sağladığı düşünülebilir.

Dalgıç ve arkadaşlarının çalışmasında, eğitim düzeyi arttıkça, annelerin emzirme ve anne sütü ile ilgili sorulara doğru yanıt verme sıklığının da arttığı görülmüştür. Okur-yazar olmayan anneler sorulara neredeyse yarı yarıya doğru yanıt verirken lise veya yüksekokul mezunu annelerde sorulara doğru yanıt verme oranı %70'in üzerine çıkmaktadır. Aynı çalışmada, bir çocuğu olan annelerin %71'i sorulara doğru yanıt verirken, birden fazla çocuğu olan annelerin %66'sının soruları doğru yanıtladığı görülmüştür (18). Bağ ve arkadaşları da, en az ortaokul mezunu olan kadınların emzirme ve anne sütü hakkında anlamlı olarak daha bilgili olduğunu ortaya koymuştur (20). Bir başka benzer çalışmada ise, iki yaşında veya daha küçük bebeği olan 120 anne incelenmiş; annelerin %65,6'sının kolostrumun bebeğe verilmesi gerektiğini, %47,4'ünün ilk bir saatte emzirmeye başladığı ve %65,4'ünün bebeğin ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenmesi gerektiğini bildiği tespit edilmiştir. Yaş, eğitim düzeyi ve çalışma durumu gibi değişkenlerin bu bilgileri anlamlı olarak etkilemediği belirlenmiştir (8).

Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran 203 gebe üzerinde yürütülen bir çalışmada; çekirdek aile tipine sahip, 20-29 ve 30 ve üzeri yaş gruplarında, ortaokul ve üzeri bir eğitime sahip olan ve ilk gebeliğini yaşayan kadınların emzirme tutumu puan ortalamaları daha yüksek bulunmuştur (21).

Sunulan çalışmada da, eğitim düzeyi yükseldikçe kadınların anne sütü ve emzirme ile ilgili bilgilerinin doğru olma olasılığı artmaktadır. Benzer biçimde, bir işte çalışan veya öğrenim gören kadınlarda ve daha önce hiç doğum yapmamış kadınlarda da emzirme ile ilgili sorulara doğru yanıt verme oranı anlamlı olarak yüksektir. Bu bulgular, annelerin eğitim düzeyiyle ilişkilendirilmiştir. Sekiz yıldan uzun süre eğitim görmüş kadınların bir işte çalışma veya yüksek öğrenim görmeye olasılığı daha yüksektir. Ayrıca eğitim düzeyi yüksek olan kadınlar genellikle daha ileri yaşta gebe kalmakta ve daha az sayıda çocuk sahibi olmaktadır.

Literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak, bu çalışma, anne olsun olmasın, doğurganlık çağındaki tüm kadınların anne sütü ve emzirme hakkındaki bilgilerini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Bunun nedeni, yenidoğan bebeğin beslenmesi ile ilgili bilinçlendirme ve heveslendirmenin bebek sahibi olmayı düşünmeden önce yapılması gerektiği düşüncesidir.

SONUÇ

Bu çalışma, doğurganlık çağındaki kadınların çoğunun anne sütünün yararlı olduğunu ve emzirmenin ne kadar devam ettirilmesi gerektiğini bildiğini göstermektedir. Ancak, bu bilgi düzeyi, emzirmenin devamlılığı ve emzirme sırasında karşılaşılabilecek sorunların çözümü konusunda inisiyatif sahibi olmayı sağlayacak boyutta görünmemektedir. Dolayısıyla, doğurganlık çağındaki tüm kadınların emzirme ve anne sütüyle ilgili en doğru bilgilere kolaylıkla ulaşabilmesi sağlanmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Baysal A (Editör). Beslenme. Dokuzuncu Baskı, Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, 2002: 60-155.
2. Köksal G, Gökmen H (Editörler). Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi. Birinci Baskı, Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, 2000: 128-314.
3. Larson R, Duyff R. Amerikan Diyetisyenler Derneği'nin Geliştirilmiş Besin ve Beslenme Rehberi. İkinci Baskı, İstanbul: Acar Matbaacılık, 2003: 104-378.
4. Dror DK, Allen LH. The importance of milk and other animal-source foods for children in low-income countries. Food Nutr Bull 2011; 32: 227-43.
5. Nielsen SB, Reilly JJ, Fewtrell MS, Eaton S, Grinham J, Wells JC. Adequacy of milk intake during exclusive breastfeeding: a longitudinal study. Pediatrics 2011; 128: e907-14.
6. Klein N, Schewertmann A, Peters M, Kunz C, Strobel S. Immunomodulatory effects of breast milk oligosaccharides. Adv Exp Med Biol 2000; 478: 251-9.
7. Saadeh R, Casanovas C. Implementing and revitalizing the Baby-Friendly Hospital Initiative. Food Nutr Bull. 2009; 30(2 Suppl): S225-9.
8. Kabakoğlu Ünsür E, Demir Gündoğan B, Ünsür MT, Okan FF. Emziren annelerin emzirme ile ilgili bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi. Euras J Fam Med 2014; 3: 33-40.
9. Demir Gündoğan B. Emziren annelerin emzirme ile ilgili bilgi, uygulama ve davranışlarının değerlendirilmesi. İstanbul: İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2012.
10. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması 2008. Birinci Baskı, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, 2009: 131 – 87.
11. UNICEF. The State of the World's Children 2009. Second edition, Oxfordshire: Oxford University Press, 2009: 100-20.
12. UNICEF. The State of the World's Children 2008. First edition, Oxfordshire: Oxford University Press, 2008, 8 – 47.
13. Curran J, Barness L. Nutrition. In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H (editörler), Nelson Textbook of Pediatrics, 16. Baskı, Philadelphia: Saunders Company, 2000: 138-67.
14. Coutoudis A, Bentley J. Infant Feeding. In: Gibney MJ, Margetts MB, Kearney JM, Arab L (editörler), Public Health Nutrition, 11. Baskı, Oxford: Blackwell Publishing Company, 2004: 264-82.
15. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 2012; 129: e827-41.
16. Şengül AM, Yıldön S, Sargın M. Annelerin emzirme konusundaki bilgi ve tutumları. Göztepe Tıp Dergisi, İstanbul, 2005; 20: 104-7.
17. Şahin G. Emziren annelerin emzirme ile ilgili bilgi, uygulama ve davranışlarının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. İstanbul: İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Koordinatörlüğü, 2008.
18. Dalgıç N, Hızal S, Köse RM. Ankara'nın en merkez ilçesinde anne sütü ile ilgili bilgi, tutum ve davranışların incelenmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 1998, 51: 137-43.
19. Gürakan B, Özcebe H, Bertan M. Multipar annelerin anne sütü ile ilgili deneyimleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1993; 36: 1-10.
20. Bağ Ö, Yaprak I, Halicioğlu O, Parlak Ö, Harputluoğlu N. Annelerin anne sütü hakkındaki bilgi düzeyi ve emzirmeyi etkileyen psikososyal faktörler. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi 2003; 13: 63-71.
21. Işık Koç G, Tezcan S. Gebelerin emzirmeye ilişkin tutumları ve emzirme tutumunu etkileyen bazı faktörler. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2005; 12: 1-13.

The Relationship between Inflammatory Markers and Mean Platelet Volume in Patients with Diabetic Foot Infection

Diyabetik Ayak İnfeksiyonu ile İzlenen Hastalarda İnflamatuar Belirteçler ile MPV İlişkisinin Değerlendirilmesi

Cigdem Ozkan, Isilay Kalan, Ozlem Turhan Iyidir, Ethem Turgay Cerit, Mujde Akturk, Alev Altinova, Fusun Balos Toruner
Metin Arslan

Gazi University Faculty of Medicine Division of Endocrinology and Metabolism, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Objective: Diabetic foot infections (DFI) is one of the most common and debilitating complications of diabetes. Mean platelet volume (MPV), which is reported routinely in complete blood count has been shown to be increased in patients with diabetes. Higher MPV values have also been shown to be related with increased risk of cardiovascular events and thrombosis. In this study we aimed to study MPV values in DFI during the acute stage and after treatment, and its relationship between inflammatory markers.

Patients and Methods: Data of all diabetic patients with DFI followed up in the Endocrinology and Metabolism Unit of Gazi University Hospital between 2004-2012 were reviewed. Forty-seven patients with diabetic foot osteomyelitis were included into the study. Erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), white blood cell (WBC) count, platelet count, and MPV levels were recorded at baseline and after treatment from the computerized patient registry database.

Results: The mean age of the patients included in the study was 59.4 ± 10.0 years. Thirty-one (66%) patients were male. Median duration of diabetes was 15 (3-30) years. Median HbA1c was 7.9% (5.2-14). ESR, CRP, WBC and platelet counts were significantly decreased after treatment when compared to the baseline ($p < 0.05$). Following the treatment, we found an increase in MPV values from 8.58 ± 1.38 to 8.68 ± 1.74 (fl), but this was not statistically significant ($p > 0.05$). MPV did not correlate with ESR, CRP and WBC counts before and after treatment in diabetic foot osteomyelitis.

Conclusion: The results of our study suggest that values of MPV might not be used as a marker in DFI. Prospective studies with larger number of patients are needed to evaluate the role of MPV in diabetic foot infections.

Key Words: Diabetic foot infection, inflammatory markers, mean platelet volume

Received: 03.24.2016

Accepted: 04.11.2016

ÖZET

Amaç: Diyabetik ayak infeksiyonu (DAİ), diabetes mellitus ile izlenen hastalarda en sık karşılaşılan, ciddi ve maliyeti yüksek komplikasyonlarından biridir. Tam kan sayımında rutin olarak rapor edilen ortalama trombosit hacminin (MPV) diyabetik hastalarda arttığı rapor edilmiştir. Ayrıca yüksek MPV değerlerinin artmış kardiyovasküler risk ve tromboz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada diyabetik ayak osteomyeliti olan hastalarda akut dönemde ve tedavi sonrasında MPV değerlerinin inflammatuar belirteçler ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2004-2012 yılları arasında Gazi Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğinde izlenen ve kayıtlarına ulaşılabilen diyabetik ayak osteomyeliti ile izlenmiş olan kırk-yedi hastanın tedavi öncesinde ve sonrasında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C- reaktif protein (CRP) değerleri, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı ve MPV değerleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 59.4 ± 10.0 yıl olarak tespit edildi. Otuz-bir hasta (%66) erkekti. Ortanca DM süresi 15 yıl (3-30), ortalanca glikolize hemoglobin (HbA1c) değeri %7.9 (%5.2- 14) olarak bulundu. Tedavi sonrasında ESR, CRP değerlerinde, beyaz küre sayısı, trombosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edildi ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.01$). Tedavi sonrasında MPV değerlerinde 8.58 ± 1.38 fl'dan 8.68 ± 1.74 fl'a artış izlendi ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0.60$). MPV değeri ile tedavi öncesinde ve sonrasında ESR, CRP değerleri ve beyaz küre sayısı arasında bir korelasyon tespit edilmedi.

Sonuç: Çalışmamız sonuçları MPV değerlerinin DAİ izleminde bir belirteç olarak kullanılmasını desteklememektedir. Ancak MPV değerlerinin DAİ izleminde rolünün belirlenmesi için daha geniş sayıda hasta ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Diyabetik ayak infeksiyonu, inflammatuar belirteçler, ortalama trombosit hacmi

Geliş Tarihi: 24.03.2016

Kabul Tarihi: 11.04.2016

Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Cigdem Ozkan, MD, Gazi University Faculty of Medicine Division of Endocrinology and Metabolism, Ankara, Turkey E-mail: cozkan34@hotmail.com

©Telif Hakkı 2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2016.44>

INTRODUCTION

Diabetic foot infections (DFI) are one of the most common, severe and costly complications of diabetes (1). DFI, including osteomyelitis, are the leading cause of hospital admission and lower extremity amputations in patients with diabetes (2-3). In general; osteomyelitis requires antibiotic therapy and according to clinical presentation, treatment might necessitate surgical debridement (3). The determination and resolution of DFI is important for successful DFI treatment. Inflammatory markers like erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT) were evaluated in previous studies and ESR was suggested to be the best laboratory test for diagnosing and monitoring treatment of DFI (4-6).

Mean platelet volume (MPV) is one of the platelet indices and reported routinely in complete blood count (CBC). It is used as an indicator of size distribution of platelets and related with platelet production and activation (7). In previous studies, platelet activation, production of larger thrombocytes and enlargement of circulating platelets in diabetes have been reported (8-10). Higher MPV values have also been shown to be related with increased risk of cardiovascular events and thrombosis (11-12). On the other hand, it has been reported that MPV may decrease in high grade inflammatory disorders (13-14). To the best of our knowledge, there is no study in the literature investigating MPV values and its relation with other inflammatory markers in DFI. In this study, we aimed to study MPV values in diabetic foot osteomyelitis during the acute stage and again after treatment, and its relationship between inflammatory markers.

MATERIALS and METHODS

This retrospective cohort study was performed at the Department of Endocrinology and Metabolism of Gazi University, Ankara, Turkey. The study was approved by the Gazi University ethics committee. Electronic hospital data systems and medical charts of patients were reviewed. All patients who had been followed up with DFI between 2004-2012 were identified. Forty-seven patients with diabetic foot osteomyelitis were enrolled in the study. Patients with diagnoses of platelet disorders that led to thrombocytopenia or thrombocytosis and patients with high-grade inflammatory disorders other

than osteomyelitis were excluded from the study. ESR, CRP, white blood cell (WBC) count, platelet count, and MPV values measured at baseline and after treatment were recorded from electronic hospital data systems.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed via Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows, Version 21.0 software (IBM). Normality of the distribution was investigated with Shapiro-Wilks test. Numeric variables are presented as mean $\pm$ standard deviation or median (interquartile range) values. Categorical variables are presented as counts and percentages. Chi-square test was performed to evaluate the differences between the groups. The comparisons of the values before and after treatment were performed with dependent group *t*-test. Pearson or Spearman correlation coefficient was used to detect the associations between numeric variables. *p* value <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The mean age of the patients was 59.4 ± 10.0 years. Thirty-one (66%) of the patients were male. The median duration of diabetes was 15 years (3-30 years). All patients were under insulin therapy. Median glycated hemoglobin (HbA1c) was 7.9% (5.2-14%). Thirty-seven patients (79%) were treated with antibiotics, 10 patients (21%) were treated with antibiotics and surgical treatment. Treatment of osteomyelitis was continued according to IDSA guidelines (15) and with resolution of osteomyelitis WBC count, platelet count, ESR, CRP and MPV values were reevaluated. WBC counts, platelet counts, ESR and CRP values were significantly decreased after treatment when compared to baseline [WBC count ($\times 10^3/\mu\text{L}$) 10.2 ± 5.3 vs. 8.0 ± 3.0 , $p < 0.001$; platelet count ($\times 10^3/\mu\text{L}$) 313.5 ± 141.0 vs. 263.4 ± 71.1 , $p = 0.01$; ESR 77.3 ± 34.1 vs. 42.4 ± 26.5 (mm/hr), $p < 0.001$; CRP 24.0 vs. 3.6 (mg/dl), $p < 0.001$]. Following the treatment, we found an increase in MPV values from 8.58 ± 1.38 fl to 8.68 ± 1.74 fl, but this was not statistically significant ($p = 0.60$). Demographic features and clinical parameters of patients before and after treatment are shown in Table 1. MPV did not correlate with ESR, CRP and WBC counts before ($p = 0.90$, $p = 0.27$, $p = 0.07$; respectively) and after ($p = 0.92$, $p = 0.75$, $p = 0.54$; respectively) treatment in osteomyelitis.

Table 1. Demographic features and clinical parameters of patients before and after treatment

	Before Treatment (n=47)	After Treatment (n=47)	p value
Age (years)	59.4 $\pm$ 10		
Gender (male, %)	31 (66%)		
Duration of DM (years)	15 (3-30)		
HbA1C (%)	7.9 (5.2-14)		
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	10.2 $\pm$ 5.3	8.0 $\pm$ 3.0	<0.001
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	313.5 $\pm$ 141.0	263.4 $\pm$ 71.1	0.01
ESR (mm/hr)	77.3 $\pm$ 34.1	42.4 $\pm$ 26.5	<0.001
CRP (mg/dl)	24(1-329)	3.00(1-33)	<0.001
MPV (fl)	8.5 $\pm$ 1.3	8.68 $\pm$ 1.7	0.50

WBC: White blood cell count, PLT: Platelet count, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, MPV: Mean platelet volume.

DISCUSSION

Our study showed that there is no significant change in MPV values after osteomyelitis treatment in diabetes, and no significant relation between inflammatory markers and MPV values during treatment of osteomyelitis.

DFI is one of the most frequent complications of diabetes and it is the major cause of hospitalization among diabetic patients (16-17). TURDEP-II study revealed that the prevalence of diabetes in Turkey is 13.7% and compared to TURDEP-1, the rate of increase in diabetes was 90%. (18-19). Recently, a study from Turkey showed that 28% of patients with DFI required amputations and 34% of these were major amputations (20). In the light of these data, diagnosis and monitorization of treatment of DFI is very important to avoid amputations and to achieve successful treatment of DFI.

Several studies investigated inflammatory markers in the diagnosis and monitorization of treatment in DFI. Recently, Asten et al. reported that procalcitonin might be useful in the diagnosis of osteomyelitis and CRP, ESR, interleukin-6 and procalcitonin in monitoring the treatment (21). Michail et

al. also investigated CRP, WBC count, ESR, PCT in the diagnosis and follow-up of diabetic patients with osteomyelitis, and among these, ESR was recommended for monitorization during follow up (4). In these studies, all the parameters decreased effective treatment. The findings of our study were also consistent with the findings of those studies. ESR, CRP and WBC counts in our study significantly decreased post-treatment.

Platelets mainly play a role in hemostasis, but recently, studies have shown that platelets also contribute to inflammation and MPV, which is a parameter of platelet activation, might be used as a marker for inflammation (13, 22-23). Diabetic state, which is also considered as low-grade inflammation, leads to an increase in MPV values (10, 24-26). Demirtunç et al. reported a positive correlation between HbA1c values and MPV in diabetic patients. In the same study, improved glycemic control resulted in decreased MPV values (27). Large and activated platelets may contribute to vascular complications of diabetes (28-29).

Contrary to low-grade inflammation, studies showed that MPV values decrease in high-grade inflammatory disorders such as active rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease (13-14). The results of our study did not reveal any significant change in MPV values or any relationship with other inflammatory markers. Our patients had diabetes, which contributes to changes in MPV values and also osteomyelitis, which leads to high-grade inflammation. The presence of both might lead to changes in MPV values, but which one contributes more is currently unknown. In a study investigating the benefits of hyperbaric oxygen therapy in patients with diabetic foot, MPV values decreased significantly after treatment (30). The results of our study are not consistent with this study. Since our patient group had osteomyelitis, treatment strategies differed between the two groups, which could explain the inconsistency of the results. As far as we are aware, this is the first study in the literature investigating MPV values and its relationship with other inflammatory markers in DFI.

There are limitations of our study that need to be mentioned. First of all, this is a retrospective study. Secondly, we did not evaluate the effect of complications such as renal failure or cardiovascular complications on MPV values. Inclusion of a limited number of patients was another limitation of this study.

CONCLUSION

The results of our study suggest that MPV levels do not significantly change in the treatment period of osteomyelitis, and also that MPV is not related with other inflammatory parameters. Thus, MPV might not be used as a marker in DFI. The results of our study suggest that serum CRP, ESR and WBC significantly decrease after treatment. Therefore, these markers might be used during treatment monitorization. However; since MPV is a component of routine the blood count test and an inexpensive parameter, prospective studies with larger number of patients are needed to evaluate the role of MPV in DFI.

Conflict of interest

No conflict of interest was declared by the authors

REFERENCES

1. Richard JL, Lavigne JP, Sotto A. Diabetes and foot infection: more than double trouble. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28 Suppl 1:46-53.
2. Lipsky BA, Peters EJ, Senneville E, et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28 Suppl 1:163-78.
3. Nyazee HA, Finney KM, Sarikonda M, et al. Diabetic foot osteomyelitis: bone markers and treatment outcomes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;97:411-7.
4. Michail M, Jude E, Liaskos C, et al. The performance of serum inflammatory markers for the diagnosis and follow-up of patients with osteomyelitis. *The international journal of lower extremity wounds* 2013;12:94-9.
5. Fleischer AE, Didyk AA, Woods JB, Burns SE, Wrobel JS, Armstrong DG. Combined clinical and laboratory testing improves diagnostic accuracy for osteomyelitis in the diabetic foot. *The Journal of foot and ankle surgery : official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons* 2009;48:39-46.
6. Jeandrot A, Richard JL, Combescure C, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulcers: a pilot study. *Diabetologia* 2008;51:347-52.
7. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002;13:301-6.
8. Inui Y, Suehiro T, Kumon Y, Hashimoto K. Platelet volume and urinary prostanoid metabolites in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 1994;1:108-12.

9. Zuberi BF, Akhtar N, Afsar S. Comparison of mean platelet volume in patients with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and non-diabetic subjects. *Singapore Med J* 2008;49:114-6.
10. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandogan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2004;18:173-6.
11. Leader A, Pereg D, Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Annals of medicine* 2012;44:805-16.
12. Slavka, G., Perkmann, T., Haslacher, H., Greisenegger, S., Marsik, C., Wagner, O.F.al. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2011; 31: 1215-8.
13. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 2008;75:291-4.
14. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001;96:776-81.
15. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;54:e132-73.
16. Winkley K, Stahl D, Chalder T, Edmonds ME, Ismail K. Quality of life in people with their first diabetic foot ulcer: a prospective cohort study. *Journal of the American Podiatric Medical Association* 2009;99:406-14.
17. Uckay I, Aragon-Sanchez J, Lew D, Lipsky BA. Diabetic foot infections: what have we learned in the last 30 years? *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2015;40:81-91.
18. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-6.
19. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology* 2013;28:169-80.
20. Saltoglu N, Yemisen M, Ergonul O, et al. Predictors for limb loss among patient with diabetic foot infections: an observational retrospective multicentric study in Turkey. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2015;21:659-64.
21. Van Asten SA, Nichols A, La Fontaine J, Bhavan K, Peters EJ, Lavery LA. The value of inflammatory markers to diagnose and monitor diabetic foot osteomyelitis. *International wound journal* 2015.
22. Yuksel O, Helvacı K, Basar O, et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets* 2009;20:277-81.
23. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002;117:399-404.
24. Sharpe PC, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. *The Quarterly journal of medicine* 1993;86:739-42.
25. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2004;15:475-8.
26. Domingueti CP, Dusse LM, Carvalho MD, de Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications* 2015.
27. Demirtunc R, Duman D, Basar M, Bilgi M, Teomete M, Garip T. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2009;23:89-94.
28. Tschoepe D, Roesen P, Esser J, et al. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 1991;17:433-8.
29. Iwase E, Tawata M, Aida K, et al. A cross-sectional evaluation of spontaneous platelet aggregation in relation to complications in patients with type II diabetes mellitus. *Metabolism* 1998;47:699-705.
30. Karadurmus N, Sahin M, Tasci C, et al. Potential benefits of hyperbaric oxygen therapy on atherosclerosis and glycaemic control in patients with diabetic foot. *Endokrynologia Polska* 2010;61:275-9.

How Safe is Dabigatran in Elderly?

Yaşlı Hastalarda Dabigatran Kullanımı ne kadar Güvenli?

Kamile Silay¹, Sema Akinci², Arife Ulas³, Ahmet Yalcin⁴

¹Yildirim Beyazit University, Faculty of Medicine, Ataturk Training and Research Hospital, Department of Geriatrics, Ankara, Turkey

²Ataturk Training and Research Hospital, Department of Hematology, Ankara, Turkey

³Ataturk Training and Research Hospital, Department of Medical Oncology, Ankara, Turkey

⁴Ataturk Training and Research Hospital, Department of Geriatrics, Ankara, Turkey

ABSTRACT

The aim is to report a case of dabigatran induced gastrointestinal bleeding without any obvious source and emphasize the risk of drug interaction in an elderly patient. An 87 year-old female who was treated with dabigatran and nifedipine for nonvalvular atrial fibrillation developed gastrointestinal bleeding. Endoscopy and colonoscopy was performed and no pathology was identified. Bleeding stopped spontaneously. Our case suggests that drug interactions may increase the risk of bleeding additional to old age in patients who are treated with dabigatran. Clinicians should use these medications with caution in geriatric population particularly over 85 years old.

Key Words: Dabigatran, elderly, bleeding, drug interaction

Received: 07.10.2015

Accepted: 06.03.2016

ÖZET

Burada Dabigatran kullanımı sırasındaki gastrointestinal kanama olgusu sunularak yaşlı hastalarda ilaç-ilaç etkileşim riskini vurgulamak amaçlanmıştır. Nonvalvüler atriye fibrilasyon nedeni ile dabigatran ve nifedipin tedavisi alan 87 yaşındaki bayan hasta, gastrointestinal kanama şikayeti ile başvurmuştur. Yapılan endoskopi ve kolonoskopi sonucunda bir patoloji tespit edilememiştir. Kanama spontan olarak durmuştur. Vakamız dabigatran ile tedavi edilen hastalarda ileri yaşın yanısıra ilaç etkileşimlerinin de kanama riskini artırabileceğini göstermektedir. Klinisyenler bu ilaçları geriyatrik popülasyonda, özellikle 85 yaş üzerinde dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Dabigatran, yaşlı, kanama, ilaç etkileşimi

Geliş Tarihi: 10.07.2015

Kabul Tarihi: 03.06.2016

INTRODUCTION

Dabigatran etexilate (DE) selectively and reversibly inhibits thrombin, producing a reliable and dose-dependent anticoagulant effect. Dabigatran provides an effective alternative therapy to warfarin since it does not require regular INR monitoring. It was approved by the FDA in 2010 to reduce the risk of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAf) (1). Approximately 80% of dabigatran is excreted renally and requires dosage reductions for patients with reduced creatinine clearance (2). DE is a good alternate therapy to warfarin since it does not require routine monitoring; on the other hand, concerns associated with its use include the lack of a reversal agent, complex dose adjustments, and limited guidance to the management of drug interaction.

In the RE-LY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy) trial, patients with atrial fibrillation who took low-dose dabigatran (110 mg twice daily) had rates of stroke and systemic embolism that were similar to warfarin; however, dabigatran was associated with a lower risk of major bleeding at this dosage. When taken at the high dose (150 mg twice daily), dabigatran was associated with lower rates of stroke and systemic embolism, but similar rates of major bleeding when compared with warfarin (3).

Because up to 80% of dabigatran is eliminated via the kidneys, older individuals and those with renal impairment are more susceptible to adverse events (4).

Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Kamile Silay, MD, Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Ataturk Training and Research Hospital Department of Internal Medicine and Geriatrics, Bilkent Ankara, Turkey E mail: kamilesilay@hotmail.com

©Telif Hakkı 2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2016.45>

Since 2011, dabigatran product information has added that renal function should be assessed at initiation of treatment and annually in patients older than 75 years or in those with a GFR of <50 mL/min/1.73 m² (1). In 2011, a total of 3,781 serious adverse events associated with dabigatran were reported to the US Food and Drug Administration; of these, 2,367 were reports of hemorrhage, and 542 cases had resulted in death (5).

There is no available reversal agent for dabigatran or laboratory testing to determine its degree of anticoagulation activity. Dabigatran prolongs markers of coagulation, such as the activated partial thromboplastin time (aPTT) and ecarin clotting time, and may potentially impact INR values. The ecarin clotting time is a more specific parameter to determine the effect of anticoagulation (6); however, most laboratories are not adequately equipped to perform the laboratory test.

In this article, we discussed a case of dabigatran-induced gastrointestinal (GI) bleeding in an elderly woman and emphasize the risk of drug interactions with dabigatran in geriatric population.

CASE REPORT

A 87-year-old woman admitted to the hospital with three days history of melena accompanying nausea and poor oral intake. The patient's past medical history was significant for hypertension, nonvalvular atrial fibrillation and recently diagnosed diabetes mellitus. Her medications were perindopril/indapamid, nifedipine, furosemide, repaglinide, and dabigatran. Two months prior to admission, she was switched from warfarin to dabigatran 110 mg twice daily due to poor controlled INR. The patient stopped taking all her medications, including dabigatran, in the last three days since she was nauseated. She was complaining of black, tarry stools in the last three days. She had a profuse, large amount of stool in the morning of admission. At the admission she was afebrile, her blood pressure was 105/40, and her heart rate was 100.

A full blood count showed that hemoglobin (hb) level was 6.1 g/dL (her last hb level was 13g/dL two months prior to admission) with normal platelet and leucocytes. Laboratory tests were normal, except for elevated urea nitrogen and creatinine, 82 mg/dL and 1.8 mg/dL (her baseline was 1.5 mg/dL) respectively. Routine coagulation assays were prolonged (prothrombin time [PT], 25 seconds (range 12-18); INR was 2.0; activated partial thromboplastin time [APTT] was 53.3 seconds (range 25-40). Her oral intake was stopped and intravenous fluids and proton pump inhibitor infusion was initiated. She was transfused three packed red blood cells. The melena did not reoccur during her hospitalization. Her vitals stabilized and she underwent endoscopy the following morning which was normal. The following day colonoscopy was performed. No pathology was identified. Her creatinine level decreased to baseline, 1.5 mg/dL and PTT, PT and INR levels were decreased to 39.7, 19.2, and 1.45 respectively. The patient was discharged home in a stable condition with a hemoglobin level of 10.6 g/dL after three days admission.

DISCUSSION

This case highlights the bleeding risk with dabigatran in an elderly patient, even within the recommended doses. Although the patient was receiving a reduced dose of dabigatran (110mg twice daily), based on her GFR (GFR=36 mL/min/1.73 m²), she had a hemorrhage without any obvious source. Application of the adverse drug reaction (ADR) probability scale of Naranjo in this case yielded a score of 7, indicating a probable ADR caused by dabigatran.

The important point is the concomitant use of nifedipine which is among the medications that increases the concentration of dabigatran. The use of P-glycoprotein inhibitors and dabigatran in patients with severe renal impairment (CrCl 15-30 mL/min) should be avoided as per the drug information (1). Dabigatran is a prodrug that has a low bioavailability. This is partially due to its physicochemical properties and its absorption limiting transport out of enterocytes by P-glycoprotein (P-gp). The carboxylesterases hydrolyzes the prodrug to active dabigatran. Because only the prodrug dabigatran is a substrate for P-gp, its absorption can be altered by P-gp inducers or inhibitors. Although several drug interactions with dabigatran and P-glycoprotein inducers and inhibitors have been identified, it is unclear how to balance drug interactions without laboratory parameters to guide dosing adjustments (7, 8).

A recent study which evaluated the appropriateness of dabigatran use in 458 patients recommended monitoring of prescribing habits of dabigatran for patient safety. For appropriate use of oral anticoagulants; pharmacist interventions, therapeutic interchanges, and obtaining appropriate patient parameters are recommended (7).

The INR level was found elevated in our patient similar to previous case reports, even though the patient had not been exposed to vitamin K antagonists (9). We suggest monitoring PT and INR levels when using dabigatran in elderly patients.

In conclusion, this case suggests that drug interactions may increase the risk of bleeding additional to old age in patients who are treated with dabigatran. Larger prospective, well-controlled studies evaluating the safety of dabigatran use in the elderly should be considered. Clinicians should use these medications with caution in the geriatric population, particularly where over 85 years old.

Conflict of interest

No conflict of interest was declared by the authors

REFERENCES

- 1-Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) capsules [prescribing information]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; September 2014.
- 2-Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet*. 2008; 47: 285-95.
- 3-Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [published correction appears in *N Engl J Med*. 2010;363:1877]. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139-51.
- 4-Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single centre study. *Clin Pharmacokinet*. 2010; 49: 259-68.
- 5-Institute for Safe Medication Practices. Monitoring FDA MedWatch Reports: Anticoagulants the leading reported drug risk in 2011. www.ismp.org/QuarterWatch/pdfs/2011Q4.pdf. Published May 31, 2012.
- 6-Gosselin RC, Dwyre DM, Dager WE. Measuring dabigatran concentrations using a chromogenic ecarin clotting time assay. *Ann Pharmacother*. 2013;47: 1635-40.
- 7-Anastasia L. A., Katie S. Buehler, Sun H. Min, Margaret Riley, Michael W. Daly. Evaluation of Dabigatran for Appropriateness of Use and Bleeding Events in a Community Hospital Setting. *Am Health Drug Benefits*. 2014; 7: 376-84
- 8-Wittkowsky AK. Novel oral anticoagulants and their role in clinical practice. *Pharmacotherapy*. 2011; 31: 1175-1191.
- 9-Béné J1, Saïd W, Rannou M, Deheul S, Coupe P, Gautier S. Rectal bleeding and hemostatic disorders induced by dabigatran etexilate in 2 elderly patients. *Ann Pharmacother*. 2012;46: e14.

Safra Kesesi Duplikasyonu

Gallbladder Duplication

Arda Işık¹, Deniz Fırat¹, Mehmet Soytürk², Hüseyin Eken¹, Orhan Çimen¹, İsmail Demiryılmaz¹, İsmayıl Yılmaz¹

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

²Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

ÖZET

Safra kesesi duplikasyonu embriyogenez sırasında oluşan nadir bir konjenital anomalidir. Dünyada bugüne kadar 210 vaka tanımlanmıştır. Kırk yaşında karın ağrısı şikayeti ile değerlendirilen hastanın yapılan hepatobiliyer USGde safra kesesi duplikasyonu tespit edildi. Laparoskopik kolesistektomi sonrası hastanın şikayetleri geriledi. Safra kesesinde duplikasyon, triplikasyon ve septalı safra kesesi olarak varyasyonlar olabilir. Preoperatif değerlendirilmesi, perioperatif komplikasyonlar açısından önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Duplikasyon, konjenital anomali, safra kesesi

Geliş Tarihi: 30.07.2015

Kabul Tarihi: 30.04.2016

ABSTRACT

Gallbladder duplication which occurs during embryogenesis is a rare congenital anomaly. Two hundred ten cases were defined in the world. Forty years old patient who had abdominal pain was evaluated. He had gallbladder duplication diagnosed by hepatobiliary ultrasonography. After laparoscopic cholecystectomy, his complaints diminished. There can be variations such as duplication, triplication and septate gallbladder. Preoperative evaluation is important for perioperative complications.

Key Words: Duplication, congenital anomaly, gallbladder

Received: 07.30.2015

Accepted: 04.30.2016

GİRİŞ

Safra kesesi duplikasyonu embriyogenez sırasında oluşan nadir bir konjenital anomalidir. Dünyada bugüne kadar 210 vaka tanımlanmıştır(1). Safra kesesi duplikasyonu asemptomatik olabileceği gibi kolelitiasis olmasa dahi safra koliğine bağlı karın ağrısı şikayetine yol açabilmektedir. Ayrıca tanıda safra kesesi divertikülü, safra kesesinde katlantı, Frigyalı şapkası, koledokal kist, perikolekistik sıvı, fokal adenomyomatozis ve intraperitoneal fibröz bantlar yer almaktadır. Safra kesesi ile ilgili hastalıklarda ultrasonografi(USG) görüntülemeye tercih edilen ilk yöntem olup, sonografik görüntüleme yöntemi ile safra kesesi duplikasyonu tanısı koymak mümkündür (2).

OLGU SUNUMU

Kırk yaşında son 6 aydır yemeklerden sonra ara ara karın ağrısı şikayeti ile değerlendirilen erkek hastanın yapılan hepatobiliyer usgde kolelitiasisin eşlik etmediği safra kesesi duplikasyonu tespit edildi (Resim 1). Yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde patoloji gözlenmedi. Kan biyokimya değerlerinde ve tam kan sayımında özellik yok idi. Öyküsünde geçirilmiş operasyon anamnezi ve hastalığı bulunmuyordu. Hastaya standard laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulandı. Operasyonda safra kesesi fundusun da fissür görünümü olan duplike hidropik safra kesesi izlendi (Resim 2). Laparoskopik kolesistektomi operasyonu sonrası 1. günde taburcu edildi. Postoperatif takiplerinde hastanın şikayetleri tamamen geriledi.

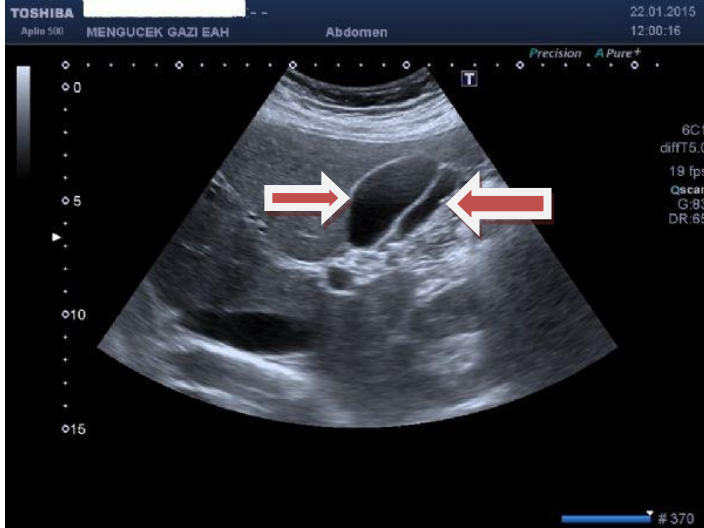
Çalışmamız 2015 HPB Cerrahisi Kongresinde sunulmuştur.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr.Arda Işık Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Erzincan- Turkey E-posta: kararda@yahoo.com

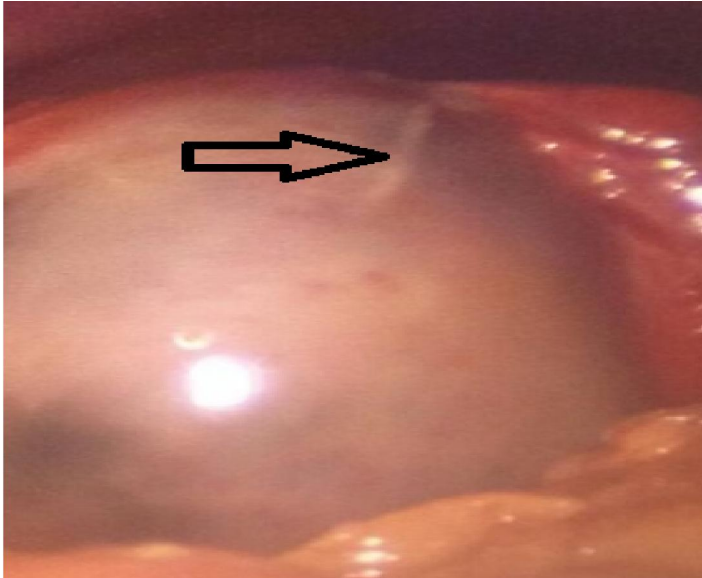
©Telif Hakkı 2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2016.46>



Resim 1: Safra kesesi duplikasyonu



Resim 2: Fundusta fissür görünümü(ok) olan duplike safra kesesinin intraoperatif görüntüsü

TARTIŞMA

Safra yollarında anatomik varyasyon oranı %60 oranında olup cerrahi komplikasyonların oluşumunun altta yatan ana sebeplerinden biridir. Safra kesesinde duplikasyon, triplikasyon ve septalı safra kesesi olarak varyasyonlar olabilir. Beraberinde çift sistik kanal ve çift sistik arter hatta koledok duplikasyonu gözlenebilir(3).

Sayı anomalileri üst başlığı altında yer alan safra kesesinin duplikasyon anomalileri kendi içerisinde iki tipe ayrılmaktadır. İlki safra kesesi fundus ve korpusunun longitudinal bir septumla tam ya da parsiyel iki ayrı lümene bölündüğü, bölünen iki ayrı lümenin infundibulumda tekrar birleşerek tek bir sistik kanalla koledoka açıldığı bilobe safra kesesi (vesica fellae divisa); ikincisi, iki ayrı fundus, korpus, infundibulum ve iki ayrı sistik kanalın bulunduğu, birbirinden tamamen ayrı çift safra kesesi (vesica fellae duplex)dir. Bilobe safra kesesi çok daha nadir görülen bir durumdur. Bizim olgumuzda da bilobe safra kesesi gözlemlendi. Bu anomalilerin taş oluşumu ve inflamasyona yol açtıkları da düşünülmektedir. Literatürde sonografik görüntülemenin, duplikasyonun tiplendirilmesinde yeterli olduğu bildirilmektedir. Ortak infundibulumu sahip duplikasyon olgularında luminal taşların pozisyona bağlı yer değiştirebildiği de bildirilmiştir(4). Tedavisi laparoskopik kolesistektomidir(5-6). Preoperatif değerlendirilmesi, perioperatif komplikasyonlar açısından önemlidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- 1- Botsford A, McKay K, Hartery A, Hapgood C. MRCP imaging of duplicate gallbladder: a case report and review of the literature. Surg Radiol Anat. 2015 Mar 11.
- 2- Çelik MA, Yildiz Z K, Alhan E. Safra Kesesi Duplikasyonu Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2015; 5: 50-51
- 3- Görkem SB, Doğanay S, Kahrman G, Küçükaydın M, Coşkun A. Acute cholecystitis of a duplicated gallbladder with double cystic duct in a 10 year old boy. Balkan Med J. 2014;31:366-7.
- 4- Gürses C, Kaya A, Yağcı A. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2002 8:76-78
- 5- Şahin Ş, Haktanır A, Safra Kesesi Duplikasyonu: Olgu Sunumu Kocatepe Tıp Dergisi 12: 70-73
- 6- Isık A, Demiryılmaz I, Yılmaz I, Fırat D, Cimen O, Eken H. Laparoskopik Apendektomide Manuel Düğümün Etkinliği Gazi Medical Journal 2015;27:19-20

Removal of Appendiceal Fecalith with Colonoscopy

Apendisyal Fekalitın Kolonoskopi ile Çıkarılması

Mevlüt Kurt, Emrah Poşul, Güray Can, Bülent Yılmaz, Uğur Korkmaz

Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, Bolu, Turkey

ABSTRACT

It is generally accepted that fecalith is the main reason of acute appendicitis. In this report, we represented a case that established a fecalith in the appendiceal lumen at the colonoscopic investigation. Clinical features of the patient have resolved after removal of the appendiceal fecalith with colonoscopy. Patient was prevented from probable appendicitis, which will develop, with colonoscopic intervention.

Key Words: Appendiceal fecalith, colonoscopy, treatment

Received: 10.03.2015

Accepted: 06.06.2016

ÖZET

Apendisyal fekalit akut apandisitın temel nedeni olarak kabul edilmektedir. Karın ağrısı nedeniyle yapılan kolonoskopik incelemede apendiks lümeninde fekalit saptanan bir olgu sunulmuştur. Kolonoskopik müdahale ile fekalit çıkarıldıktan sonra hastanın kliniği gerilemiştir. Muhtemel bir akut apandisit tablosu yapılan müdahale ile önlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Apendisyal fekalit, kolonoskopi, tedavi

Geliş Tarihi: 03.10.2015

Kabul Tarihi: 06.06.2016

INTRODUCTION

The fecalith is a rigid stool particle collection seen in the appendiceal lumen (1). It is generally accepted that fecalith is the main etiology of acute appendicitis in adults (2). In addition, it may cause chronic appendicitis which is an atypical and chronic presentation of appendicitis believed to result from partial and transient obstruction of the appendix (3). Furthermore, patients may present with recurrent right iliac fossa pain (4). In this report, a case with recurrent abdominal pain that resolved after removal of the appendiceal fecalith during colonoscopy is presented.

CASE REPORT

A 29-year-old woman presented to our gastroenterology unit with a complaint of abdominal pain. She had been having intermittent periumbilical and epigastric pain for three months. Physical examination revealed no abnormal findings, except for epigastric and periumbilical tenderness without guarding or rebound. Laboratory results and abdominal ultrasonography of the patient were normal. She had empirically used proton pump inhibitor and Pinaverium bromide which were given by another physician for the same complaint. She did not notice any improvement in her symptoms.

She underwent upper gastrointestinal (GI) endoscopy and colonoscopy. Upper GI endoscopy revealed antral gastritis, biopsy specimens were taken from gastric antrum. Colonoscopy was normal except for liquid stool in the opening of the appendix (Fig. 1a). It was cleared with washing and suctioning. However, as we came to the entrance of the appendiceal lumen by the tip of the endoscope, a fecalith was seen (Fig. 1b). When we pulled back the colonoscope, the fecalith remained in the appendiceal lumen, and a purulent material was forthcoming (Fig. 1c). We were unable to remove the fecalith with suction, biopsy forceps and polypectomy snare. It was therefore removed by diluting and washing with 180 ml of warm water by using a 60ml syringe (Fig 1d). Histological examination of the antral biopsies revealed *Helicobacter pylori* (Hp) gastritis. A proton pump inhibitor plus amoxicillin, and clarithromycin were given for eradication of Hp. She was seen in follow-up two months later and reported no recurrence of the symptoms. Hp stool antigen test was also negative.

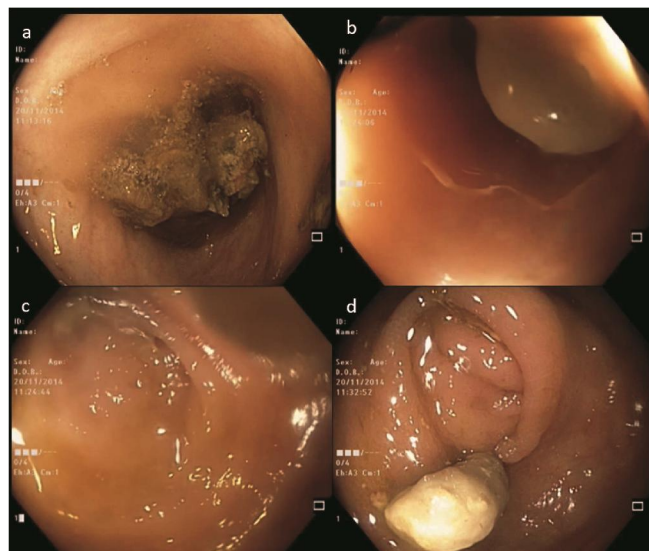


Figure 1. Endoscopic views. Liquid stool on the appendiceal orifice (a). After aspiration of this liquid stool, the colonoscope enter into the orifice of the appendix and confirmed a fecalith in the lumen of appendix (b). Pus flowing from the orifice while the colonoscope is being pulled back (c). A fecalith was seen in the cecum (d).

DISCUSSION

Acute nonperforated or perforated appendicitis after colonoscopy were reported previously in the literature (5). Our case is the first in the literature. In fact, if we had not aspirated the liquid stools, we would not have seen the fecalith in the appendiceal lumen. We have learned from this case that fecalith can be removed by washing with warm water during a colonoscopy. In our case, we proposed that the patient was prevented from developing appendicitis in the near future (1,2).

Conflict of interest

No conflict of interest was declared by the authors

REFERENCES

- Engin O, Muratli A, Ucar AD, Tekin V, Calik B, Tosun A. The importance of fecaliths in the aetiology of acute appendicitis. *Chirurgia (Bucur)* 2012; 107: 756-60.
- Ramdass MJ, Young Sing Q, Milne D, Mooteeram J, Barrow S. Association between the appendix and the fecalith in adults. *Can J Surg* 2014; 57: 2014.
- Shah SS, Gaffney RR, Dykes TM, Goldstein JP. Chronic appendicitis: an often forgotten cause of recurrent abdominal pain. *Am J Med* 2013; 126: e7-8.
- Grimes C, Chin D, Bailey C, Gergely S, Harris A. Appendiceal faecaliths are associated with right iliac fossa pain. *Ann R Coll Surg Engl* 2010; 92: 61-4.
- Pellish R, Ryder B, Habr F. An unusual complication: postcolonoscopy appendicitis. *Endoscopy* 2007; 39(Suppl 1): E138.

Unexpected Cause of Neonatal Seizure: In Utero Heroin Exposure

Yenidoğan Konvülsiyonunun Nadir Bir Nedeni: İntrauterin Eroin Maruziyeti

Selma Aktaş¹, Leman Tuba Karakurt², Murat Saygı³

¹Gaziosmanpaşa Taksim Research and Training Hospital, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Istanbul, Turkey

²Gaziosmanpaşa Taksim Research and Training Hospital, Department of Pediatrics, Istanbul, Turkey

³Gaziosmanpaşa Taksim Research and Training Hospital, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Cardiology, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Infants exposed to some drugs in utero can become physically dependent and neonatal abstinence syndrome (NAS) may develop after the delivery. NAS causes multi-system dysfunction related to central nervous, gastrointestinal and respiratory systems. The incidence of NAS is 16-90% in infants of heroin-addicted mothers. Clinical signs usually occur within 48-72 hours following birth. In this study, we present a newborn who had neonatal seizures and was treated successfully with phenobarbital and levetiracetam. When his non-convulsive insistent jerky movements did not stop and were followed by convulsion, further evaluation showed in utero heroin exposure. Opiate or other drug withdrawal should be considered in the differential diagnosis of early neonatal seizures or insistent jerky movements on the 3rd or 4th day of life, even if there is no given past history.

Key Words: Seizure, neonatal abstinence syndrome, heroin, opiate

Received: 02.09.2016

Accepted: 06.03.2016

ÖZET

İntrauterin hayatta bağımlılık yapan maddelere maruz kalan infantlarda, doğum sonrası çekilme semptomları ve fiziksel bağımlılıkla karakterize yoksunluk sendromu gelişebilir. Neonatal yoksunluk sendromunda sıklıkla merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve solunum sistemi etkilenmektedir. Eroin bağımlı annelerin bebeklerinde neonatal yoksunluk sendromu sıklığı %16-90'dır. Klinik bulgular genellikle ilk 48-72 saat içerisinde ortaya çıkmaktadır. Bu makalede intrauterin eroin maruziyeti nedeniyle konvülsiyon geçiren ve fenobarbital ve levetirasetam ile başarı ile tedavi edilen bir olguyu takdim edeceğiz. İzleminde jitteriness benzeri hareketleri konvülsiyonun takip ettiği hastanın ileri değerlendirilmesi sırasında intrauterin eroine maruz kaldığı tespit edildi. Hayatın 3 veya 4. Gününde açıklanamayan jitteriness ve konvülsiyon varlığında ayırıcı tanıda opiyat ya da diğer maddelere bağlı neonatal yoksunluk sendromu olasılığı akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Konvülsiyon, neonatal yoksunluk sendromu, opiyat

Geliş Tarihi: 09.02.2016

Kabul Tarihi: 03.06.2016

INTRODUCTION

Neonatal abstinence syndrome (NAS) is a condition characterized by central nervous, respiratory and gastrointestinal system findings. Excessive crying, irritability, increased muscle tone, tremors, loose stools, and sweating are the common signs. In addition, convulsions can occur in 2-11% of cases. Withdrawal symptoms of heroin are known to begin at 24-48 hours of life, buprenorphine 36-60 hours of life, and methadone 48-72 hours of life. The pathophysiology is still unknown, but altered levels of neurotransmitters such as norepinephrine, dopamine and serotonin can be responsible (1).

In this case report, we present a newborn who had neonatal seizures and was treated successfully with phenobarbital and levetiracetam. When his non-convulsive insistent jerky movements did not stop and were followed by convulsion, further evaluation showed that he had been exposed to heroin in utero.

CASE REPORT

A male infant was born by vaginal delivery at 36 weeks gestation, with a birth weight of 1,710 grams. He was considered a small baby for his gestational age, defined as below 10th percentile for gestational age according to the Fenton growth chart. He was admitted to neonatal intensive care unit (NICU) because of respiratory distress and was put on Nasal Continuous Airway Pressure for one day. On the fourth day of life, jitteriness which was triggered by sound and touch was noticed. Although blood glucose, calcium, sodium, potassium level and transfontanelle ultrasonography were all normal, the frequency and duration of jitteriness increased, and moro reflex became exaggerated. On the 10th day of life seizures were noticed, but blood glucose, calcium, sodium, potassium levels and transfontanelle ultrasonography were all normal again.

Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Selma Aktaş, Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi, Karayolları Mahallesi, Osmanbey Caddesi, No:120, Gaziosmanpaşa, İstanbul, Türkiye, Email: selmaktas@gmail.com

©Telif Hakkı 2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2016.48>

Blood gas values, ammonia levels and tandem mass spectrometer results were all within normal limits. The echocardiography and electrocardiography of the infant was normal. Phenobarbital was started (20 mg/kg loading dose, 4 mg/kg/day maintenance dose). However, generalized seizures continued so levetiracetam was added and the seizure activity stopped. The electroencephalography performed on the second day of treatment was normal. Then the mother confessed that she was heroin addicted for the past seven years, and had used heroin intranasally and also smoked three packs of cigarettes during the whole pregnancy. The symptoms of the infant were attributed to heroin withdrawal. The urine of the mother was positive for heroin, but the urine of the infant was negative. Symptoms regressed with phenobarbital and levetiracetam, firstly we discontinued levetiracetam and then phenobarbital by decreasing the dose every few days. The baby was discharged on the 26th day of life (Videos 1 and 2).

DISCUSSION

NAS is a combination of withdrawal symptoms that develops postpartum in infants exposed to certain drugs in utero (2). Infants born to heroin-addicted mothers are usually premature, have low birth weight and are often growth restricted (3). Our case is also premature and growth restricted compatible with the literature. No teratogenic effect of opioids in exposed newborn infants have been demonstrated yet (4). Our case was exposed to heroin throughout all the pregnancy, including the embryonic stage, and we did not observe any teratogenic effect either; echocardiography, abdominal and transfontanelle ultrasonography of the infant were all normal. The American Academy of Pediatrics (AAP), recommends use of standardized tool such as Finnegan abstinence assessment for evaluation of NAS (2). Infants are scored every 3-4 hours and monitored for 5-10 days for signs of withdrawal. If an infant's score ≥ 8 , then pharmacological therapy is started. There are currently no FDA-approved medications for NAS, however AAP recommends use of oral morphine solution or methadone as the first-line medication. Second-line agents including phenobarbital, clonidine and clonazepam are used for more severe conditions along with first-line medications (5). Non-pharmacological treatment should be used in all infants with NAS for decreasing clinical symptoms and need for pharmacological therapy. Supportive options include swaddling, limiting exposure to sounds and light, maintaining temperature stability, increasing the frequency of feeds and achieving a caloric intake of 150 to 250 kcal/kg/day (5). We did not use Finnegan score or any others because we did not know that the mother was heroin addicted at the beginning. We started pharmacotherapy with phenobarbital and added levetiracetam for neonatal convulsion, not for NAS. At the time we learnt the mother was heroin addicted and that the convulsion was the sign of NAS, it was already under control with phenobarbital and levetiracetam. We weaned and then stopped levetiracetam and phenobarbital respectively. The general recommendation for breastfeeding born to drug addict mothers is that infants should be breastfed if the mother is enrolled in a substance abuse program (6). Our patient was not breastfed, as the mother was still an active drug user and was not in a substance abuse program.

The clinical symptoms of NAS are high-pitched crying, restlessness, hyperreflexia, jitteriness, hypertonia, myoclonic jerks, convulsions, frequent yawning, sneezing, nasal flaring, tachypnea, excessive sucking, poor feeding and vomiting. The symptoms of the present case were high-pitched crying, restlessness, hyperreflexia, jitteriness and convulsion. Heroin withdrawal occurs within 48-72 hours after birth (7). Jitteriness and restlessness in the present case began on the 4th day of life, and convulsion was noticed on the 10th day of life; later than stated in the literature.

Two basic methods are used to identify drug users: self-report or biological specimens. The three most commonly used specimens to establish drug exposure during prenatal and perinatal period are urine, meconium and hair, but none of them is accepted as a 'gold standard' (8). In our case, it was self-reported and also demonstrated in urine.

NAS must be kept in mind as a potential cause of neonatal seizure on the 3rd or 4th day of life, especially if no cause for seizure is identified. The common pharmacotherapy of opioid withdrawal is morphine or methadone however our case was treated with phenobarbital and levetiracetam where levetiracetam was used as an adjunctive drug and facilitated the treatment of the NAS symptoms and seizures successfully.

Acknowledgement: Selma Aktaş followed the patient during the hospital stay and wrote the article, while Murat Saygı evaluated the echocardiography and electrocardiography of the patient. Leman Tuba Karakurt and Murat Saygı checked the literature and helped in the writing.

Conflict of interest

No conflict of interest was declared by the authors

REFERENCES

1. Kocherlakota P. Neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics*. 2014;134:e547–e561.
2. Hudak ML, Tan RC, Committee on Drugs, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics*. 2012;129:e540–e560.
3. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CJ, eds. *Teratology and medications that affect the fetus*. In: *Williams Obstetrics*. 23rd ed. New York, NY: McGraw Hill; 2010:328.
4. Astley SJ, Clarren SK, Little RE, Sampson PD, Daling JR. Analysis of facial shape in children gestationally exposed to marijuana, alcohol, and/or cocaine. *Pediatrics*. 1992;89:67–77.
5. Pritham UA, Paul JA, Hayes MJ. Opioid dependency in pregnancy and length of stay for neonatal abstinence syndrome. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2012, 41:180–190.
6. Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee, Jansson LM: ABM clinical protocol #21: guidelines for breastfeeding and the drug-dependent woman. *Breastfeed Med* 2009, 4:225–228.
7. Shephard R, Greenough A, Johnson K, Gerada C. Hyperphagia, weight gain and neonatal drug withdrawal. *Acta Paediatr* 2002;91:951–3.
8. Zainab Kassim, Anne Greenough. Neonatal abstinence syndrome: Identification and management. *Current Paediatr*. 2006;16:172-175

False Positive Result in the Whole-Body Scan with 131-I in the Follow-up of Differentiated Thyroid Cancer: The Fistula Tract Accompanied by the Suture Granuloma

Diferansiye Tiroid Kanserinin Takibinde Tüm Vücut I-131 Tarama ile Yalancı Pozitiflik Nedeni: Sütür Granülomuna eşlik eden Fistül Traktı

Zuhal Kandemir¹, Sabire Yılmaz Aksoy¹, Elif Özdemir¹, Cevdet Aydın², Nilüfer Yıldırım¹, Şeyda Türkölmez¹

¹Ankara Atatürk Training and Research Hospital Department of Nuclear Medicine, Ankara, Turkey

²Ankara Atatürk Training and Research Hospital Department of Endocrinology, Ankara, Turkey

ABSTRACT

The role of radioiodine-131(I-131) Whole-body scan (WBS) is crucial regarding the management of patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) in detecting normal thyroid remnants and recurrent or metastatic disease. Although I-131 is a sensitive marker for detection of thyroid cancer, radioiodine uptake is not specific for thyroid tissue. According to several reports, various tissues or non-thyroidal pathologic processes were associated with false-positive WBS with radioiodine. In this case report we reported that the false positive result was present due to the fistula accompanied by the suture granuloma. A 47 year-old woman underwent total thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma. A false-positive iodine uptake in the midline neck was determined by a diagnostic I-131 whole body scan. I-131 whole body scan was correlated with ultrasonography (US) and computed tomography (CT) imaging features, biochemical data, clinical history, and physical examination. The lesion was demonstrated to be a fistula tract accompanied by the suture granuloma. The false-positive findings in the I-131 whole-body scan should be confirmed with other imaging modalities, available biochemical data, clinical history, and physical examination in order to avoid unnecessary treatments.

Key Words: Differentiated thyroid cancer, false-positive I-131 whole body scan, fistula, suture granuloma

Received: 02.11.2016

Accepted: 04.24.2016

ÖZET

Diferansiye tiroid kanserleri takibinde kullanılan I-131 tüm vücut taraması, postoperatif normal rezidü tiroid dokusu ve rekürren/metastatik hastalıkları tespit etmede ve tedavinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar. I-131, tiroid kanseri tespiti için duyarlı bir gösterge olmasına rağmen radyoaktif iyot tutulumu tiroid dokusu için spesifik değildir. Birçok hastada tüm vücut taramasında yanlış pozitif yoruma neden olabilecek anatomik varyantların ve farklı fizyolojik tutulumların yanı sıra tiroid dışı nedenlere bağlı olarak da tutulumlar görülebilir. Bu olgu raporunda yanlış pozitif sonuca neden olan sütür granülomuna eşlik eden fistül traktı sunulmuştur. 47 yaşında papiller tiroid kanseri nedeniyle total tiroidektomi operasyonu geçiren bayan hastaya tanınal amaçlı yapılan I-131 tüm vücut taramasında, boyun orta hatta yanlış pozitif iyot tutulumu tespit edilmiştir. I-131 tüm vücut taramasında tespit edilen bu tutulum; biokimyasal veriler, klinik öykü, fizik muayene, ultrasonografi (US) ve bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme yöntemleri ile korele edilmiş ve lezyonun sütür granülomuna eşlik eden bir fistül traktı olduğu saptanmıştır. I-131 tüm vücut iyot taramada izlenen yanlış pozitif bulgular, gereksiz tedavileri önlemek için diğer görüntüleme yöntemleri, mevcut biyokimyasal veriler, klinik öykü, fizik muayene ile korele edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Diferansiye tiroid kanseri, yanlış pozitif I-131 tüm vücut görüntüleme, fistül, sütür granülomu

Geliş Tarihi: 11.02.2016

Kabul Tarihi: 24.04.2016

INTRODUCTION

The role of I-131 WBS is crucial regarding the management of patients with DTC in detecting normal thyroid remnants and recurrent or metastatic disease. Although I-131 is a sensitive marker for detection of thyroid cancer, radioiodine uptake is not specific for thyroid tissue. According to several reports, various tissues or non-thyroidal pathologic processes were associated with false-positive WBS with radioiodine (1-4)

In our report, the patient is presented with a false-positive uptake caused by the fistula accompanied by the suture granuloma in postoperative thyroid bed. To the best of our knowledge, although different false-positive results in I-131 WBS have been described, it is an interesting case of this kind in the literature.

CASE REPORT

A 47-year-old female patient who had history of bilateral total thyroidectomy diagnosed as 1 cm follicular variant papillary cancer in the right lobe of thyroid. The patient underwent 3.7 GBq (100 mCi) radioiodine ablation therapy when the thyroid stimulating hormone (TSH) was 131 uIU/mL, serum thyroglobulin (Tg) was <0.2 ng/mL and serum anti-thyroglobulin (Anti-Tg) was 147 ng/mL. The post-therapy WBS was performed on a dual head gamma camera (Infinia-General Electric Medical Systems), using a high-energy collimator, 7 days after I-131 administration. WBS demonstrated radioiodine uptake at the thyroid bed. After 6 months, a diagnostic whole body radioiodine scan with 5 mCi radioactive iodine-131 was performed.

Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Zuhal Kandemir, MD Ankara Atatürk Training and Research Hospital Department of Nuclear Medicine, Ankara, Turkey, Phone :+ 90 312 2912525 / 3140, Fax: +90 312 2912726, E-mail : aytugzuhal@yahoo.com

©Telif Hakkı 2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2016.49>

I-131 administered orally and after 48 hours whole body and static neck images were acquired which demonstrated a focus of low grade radioactive iodine accumulation at the thyroid bed (Figure 1A-1C). At the time of diagnostic scan, the stimulated Tg level was 0,187 ng/mL, Anti-Tg was 159,9 U/mL and US showed that there were macrocalcifications at the lateral part of the bilateral thyroid region consistent with postoperative suture materials. The stimulated Tg and Anti-Tg levels were undetectable in the 1st year of follow-up. However, during this period, the radioiodine accumulation at the thyroid bed persisted (Figure 1B-1D). On physical examination, we found that there were erythema and the opening of fistula on the skin located at the operation region in the neck (Figure 1E). US demonstrated that 19.5x6 mm hypoechoic solid lobulated lesion with multiple milimetric calcifications (suture materials) at the thyroid bed which was consistent with suture granuloma (SG) and a fistula tract extending from this lesion to the skin (Figure 2A). CT images revealed fistula tract appearance at the isthmic level of thyroid bed (Figure 2B).

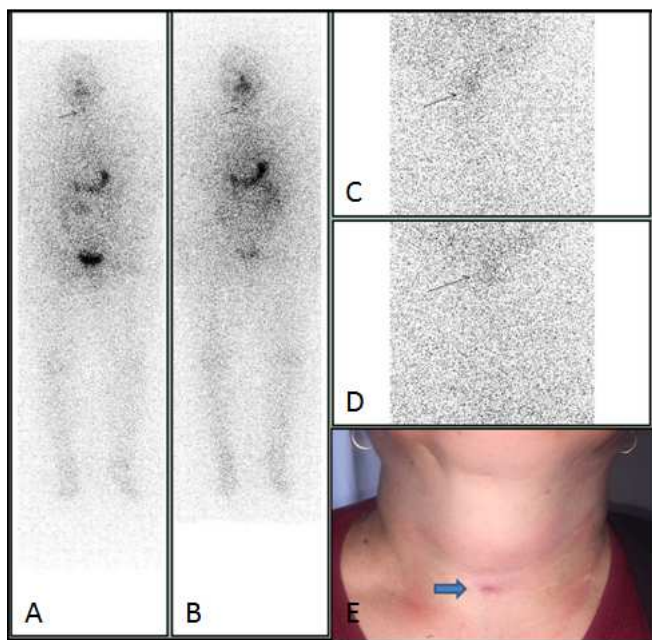


Figure 1: A diagnostic whole body radioiodine scan (A-B) and anterior static image of neck (C-D) acquired six months and 1 year after radioiodine treatment demonstrated a suspicious focus of low grade radioactive iodine accumulation at the midline thyroid bed. At the same region, an opening of fistula was noted also (E).

DISCUSSION

I-131 WBS and Tg measurement are used as reference methods for the patients with DTC in terms of detecting the residual tissue or metastases after thyroidectomy. False-positive WBS findings mimicking metastases of DTC have long been reported (5-9).

Regarding a study of 11 cases and available literature review; the classification of false-positive accumulations of I-131 on WBS can be done concerning the underlying pathophysiological mechanisms: external and internal contaminations by body secretions, ectopic normal thyroid and gastric tissues, inflammatory and infectious diseases, benign and malignant tumors, cysts and effusions of serous cavities, thymic uptake, and other non classified causes (4).

In the examination of cutaneous abnormalities of thyroid dysfunction, interesting similarities were found between cells of melanocytic and thyrocytic origin and thyroid stimulating hormone receptor (TSHR) transcripts have been reported in virtually every cellular component of skin (10,11). According to Ellerhost et al. results, TSH receptors are expressed by almost all cutaneous melanocytic lesions, including benign nevi, dysplastic nevi, and melanomas. In addition, higher expression is observed in malignant and pre-malignant lesions (12).

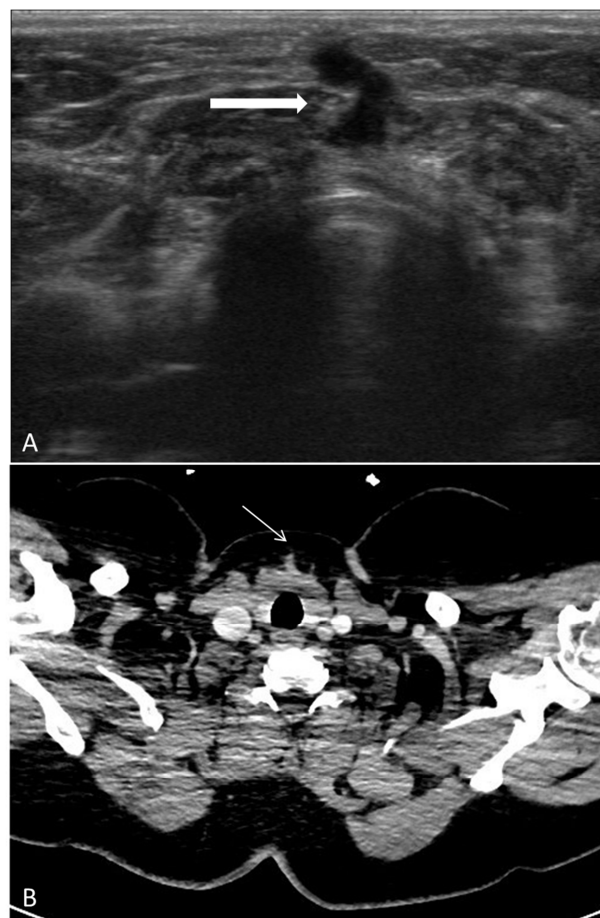


Figure 2: Neck ultrasound (US) showed heterogeneous, hypoechoic, complex, lobulated, solid lesion with milimetric calcifications (suture granuloma) at the thyroid bed and fistula tract extending to the skin (A). Transaxial image of computed tomography revealed fistula tract appearance at the isthmic level of thyroid bed (B).

We report here a newly identified cause of false-positive diagnostic WBS findings with low Tg level: Fistula tract accompanying the SG. SG is clinically important in cancer patients because it can mimic tumor recurrence or metastasis. SG is a rare complication of thyroid surgery and is known to occur after the use of non-absorbable suture materials deep within the skin. The suture material causes specific benign granulomatous inflammatory reactions and almost all SG develop within two years from the operation (13).

The reason of false-positive scans of various inflammatory conditions can be identified with their increased vascularity and capillary permeability. The main cause of non-tumoral pathologic radioiodine uptake is inflammation and this can be caused by any harmful stimuli, such as infection, trauma (16) or infarction. Vasodilation, increased capillary permeability, and humoral and cellular mediators of inflammation may lead to radioiodine accumulation (2,3,9). Abnormal radioiodine accumulation might be observed due to the formation of inflammatory exudates in chronic inflammatory processes stimulated by leucocyte or organization of iodine in leucocytes (9,14,15,16).

Fistula tract extending from operation bed to the skin is a rare complication of thyroid surgery like suture granuloma. In our case, the exact mechanism of radioiodine uptake in the fistula tract couldn't be explained by the above mentioned uptake mechanisms.

US has a high sensitivity in the detection of regional recurrence or nodal metastases in the differentiated thyroid cancer. Additionally, US is one of the main tools used in thyroid cancer follow-up because it is an easy to use and inexpensive method which reveals the importance of US in routine practice (17). CT is mostly used in evaluation of lung and mediastinal metastases. However, it's also used for correlation of suspicious ultrasonographic findings at thyroid bed (18).

CONCLUSION

Suture granuloma accompanied by fistula tract is a rare complication of thyroid surgery. The iodine uptake at the suture granuloma is related with chronic inflammation. However, the exact mechanism of iodine-131 uptake of fistula tract is not well known. The case presented here is an example of false-positive radioiodine uptake caused by the fistula accompanied by the suture granuloma in postoperative thyroid bed because of chronic benign granulomatous inflammatory reaction and to the best of our knowledge, although different false-positive results in 131-I whole-body scintigraphy have been described, it is an interesting case of this kind in the literature. The false-positive findings in the I-131 whole-body scan should be confirmed with other imaging modalities, available biochemical data, clinical history, and physical examination in order to avoid unnecessary treatments.

Conflict of interest

No conflict of interest was declared by the authors

REFERENCES

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloss RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patient with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-214
2. Shapiro B, Ruffini V, Jarwan A, et al. Artifacts, anatomical and physiological variants, and unrelated diseases that might cause false-positive whole-body 131-I scans in the patients with thyroid cancer. *Semin Nucl Med*. 2000;30:115-32
3. Oh JR, Ahn BC. False-positive uptake on radioiodine whole-body scintigraphy: physiologic and pathologic variants unrelated to thyroid cancer. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;2:362-85
4. Buton L, Morel O, Gault P, Ilouz F, Rodien P, Rohmer V. False-positive iodine-131 whole-body scan findings in patients with differentiated thyroid carcinoma: report of 11 cases and review of the literature. *Ann Endocrinol* 2013;74:221-30.
5. Yildirim-Poyraz N, Özdemir E, Amutkan C, Adiyaman N, Kiliç S, Kandemir Z, et al. False-positive iodine-131 whole body scan due to a benign dermal lesion; intradermal nevus (131 I uptake in a benign nevus). *Ann Nucl Med*. 2013; 278:786-90
6. Gültekin SS, Dilli A, Arıkök AT, Bostancı H, Hasdemir AO. The false-positive radioiodine I-131 uptake in the foreign body granuloma located in gluteal adipose tissue. *Radiol Oncol* 2012;46 :28-31
7. Kraft O, Sirucek P, Mihac L, Havel M. I-131 false positive uptake in a huge parapelvic renal cyst. *Nuclear Med Rev* 2011;14 :36-7
8. Nair N, Basu S, Pakhale H. Unusual uptake of radioiodine in the chest in a patient with thyroid carcinoma. *The British Journal of Radiology* 2004;77:63-7
9. Brucher-Davis F, Reynolds JC, Skarulis MC, Fraker DL, Alexander HR, Weintraub BD, et al. False-positive iodine-131 whole-body scans due to cholecystitis and sebaceous cyst. *J Nucl Med* 1996;37:1690-3
10. Cianfarani F, Baldini E, Cavalli A, Marchioni E, Lembo L, Teson M, et al. TSH receptor and thyroid-specific gene expression in human skin. *J Invest Dermatol*. 2010;130:93-101
11. Leonardt JM, Heymann WR. Thyroid disease and the skin. *Dermatol Clin*. 2002;20:473-81
12. Ellerhorst JA, Sendi-Naderi A, Johnson MK, Cooke CP, Dang SM, Diwan AH. Human melanoma cells express functional receptors for thyroid-stimulating hormone. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13:1269-77
13. Chung YE, Kim EK, Kim MJ, Yun M, Hong SW. Suture granuloma mimicking recurrent thyroid carcinoma on ultrasonography. *Yonsei Med J*. 2006;47:748-51
14. Mitchell G, Pratt BE, Vini L, McCready VR, Harmer CL. False-positive 131-I whole-body scans in the thyroid cancer. *Br J Radiol* 2000;73:627-35
15. Vanden Broek PJ, Buys LFM, Van Furth R. Interaction of povidone-iodine compounds, phagocytic cell and microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 1982;22:593-7
16. Regalbuto C, Buscema M, Arena S, Vigneri R, Squatrito S, Pezzino V. False-positive findings on (131) I whole-body scans because of posttraumatic superficial scabs. *J Nucl Med*. 2002;43:207-9
17. Shin JH, Ko EY. Sonographic Findings in the Surgical Bed After thyroidectomy. *J Ultrasound Med* 2007;26:1359-66
18. Ahn JE, Lee JH, Yi JS, Shong YK, Hong SJ, Lee DH, et al. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *World J Surg* 2008;32:1552-8

Raising Awareness of Abdominal Compartment Syndrome after Gynecologic-Oncology Surgery

Jinekolojik-Onkoloji Cerrahisi Sonrası Abdominal Kompartman Sendromu Farkındalığını Artırma

Gunsu Kimyon, Eylem Unlubilgin, Zeynep Ucar, Osman Turkmen, Alper Karalok, Tolga Tasci, Selcan Sınacı
Gokhan Tulunay, Nurettin Boran

Etlik Zubeyde Hanim Women's Health Teaching and Research Hospital, Gynecologic Oncology Division, Ankara, Turkey

ABSTRACT

A 56 years old female, body mass index 44 kg/m², postmenopausal patient who had a solid mass of approximately 6-cm in diameter at the left adnexal area underwent laparotomy with vertical incision. Staging surgery was performed because of the frozen section result that was reported as a malignant ovarian cancer. On the postoperative 2nd day, the patient had dyspnea, cold sweats, tachycardia, tachypnea and bowel sounds were detected as hypoactive. SO₂ was measured as 88% during follow-up and right costophrenic angle was appearing blunt in her chest X-ray. Arterial blood gas analysis results were as follows; ph: 7.41, PCO₂: 29.2 mmHg, SO₂: 86%, HCO₃: 18.2 mmol/L, and base excess (BE): -4.9 mmol/L. There was no additional feature in the blood cell counts and biochemical tests. The diagnosis of pulmonary emboli was ruled out with thoracic spiral tomography. In the sequel, the patient began vomiting, while her bowel sounds were remained hypoactive with addition of abdominal distension. After the initial intravesical pressure (IVP) was measured as 16 mmHg (22 cmH₂O) manually, the patient was observed with endoluminal decompression methods and medical management. The clinical signs and physical examination findings did not improve; IVP measured two hours later was 21 mmHg (28 cmH₂O). Because of these clinical findings and the rise of sequential IVP measurements, the patient was diagnosed with abdominal compartment syndrome. Decompressive laparotomy was performed and completed by closing the skin without suturing the fascia. Eight months later, her overall condition was good and follow-up has continued. Monitoring intraabdominal pressure with intermittent indirect IVP measurements in intensive care patients with high risk for ACS has great significance for early diagnosis, increasing the awareness for this condition. Early decompressive surgery in ACS is the life-saving step.

Key Words: Abdominal compartment syndrome, intraabdominal hypertension, intravesical pressure measurement

Received: 02.29.2016

Accepted: 04.05.2016

ÖZET

Elli altı yaşında, vücut kitle indeksi 44 kg/m² olan sol adneksiyel alanda yaklaşık 6 cm solid kitleye sahip postmenopozal hastaya vertikal insizyon ile yapılan laparotomide intraoperatif patoloji sonucunun malign over tümörü olarak rapor edilmesi üzerine hastaya evrelendirici cerrahi uygulandı. Postoperatif 2. Günde, hastada dispne, soğuk terleme, taşikardi, taşipne gelişmiş ve barsak sesleri hipoaktif olarak saptandı. Takipte SO₂ %88'di ve akciğer direk grafide sağ kostafrenik alan künttü. Arteriyel kan gazı sonucunda ph: 7.41, PCO₂: 29.2 mmHg, SO₂: % 86, HCO₃: 18.2 mmol/L, ve baz açığı: -4.9 mmol/L idi. Spiral tomografi ile pulmoner emboli tanısı dışlandı. Hastanın mevcut bulgularına kusma ve abdominal distansiyon eklendi. Başlangıç intravezikal basıncın (İVB) manuel olarak 16 mmHg (22 cmH₂O) saptanması üzerine hasta endoluminal dekompresyon metodları ve medikal yönetim ile takip edildi. Klinik bulgulara ve fizik muayenede gerileme olmaması üzerine 2 saat sonra ölçülen İVB 21 mmHg (28 cmH₂O) idi. Hastaya abdominal kompartman sendromu tanısıyla dekompresif laparotomi uygulandı ve fasya açık bırakılıp sadece cilt onarımı ile operasyon tamamlandı. Hasta postoperatif 8. ayda hastalısız olarak yaşamına devam etmekteydi. AKS açısından yüksek riske sahip yoğun bakım hastalarında aralıklı indirekt İVB ölçümü ile intraabdominal basınç monitorizasyonu AKS farkındalığını artırma ve erken tanı açısından büyük öneme sahiptir. AKS'de erken dekompresif cerrahi hayat kurtarıcı basamaktır.

Anahtar Sözcükler: Abdominal kompartman sendromu, intraabdominal hipertansiyon, intravezikal basınç ölçümü

Geliş Tarihi: 29.02.2016

Kabul Tarihi: 05.04.2016

INTRODUCTION

Abdominal compartment syndrome (ACS) is a progressive clinical condition characterized by the persistent increase in intraabdominal pressure (IAP) that may result in sepsis and even multiple organ failure. The increased intraabdominal pressure causes reduced venous return and cardiac output resulting in end-organ hypoperfusion and ischemia, and intestinal ischemia leads to translocation of microorganisms, giving rise to sepsis (1). The World Society of the Abdominal Compartment Syndrome

(WSACS) defines intraabdominal hypertension (IAH) as sustained or repeated pathologic elevation of IAP ≥ 12 mmHg, and ACS as a sustained IAP >20 mmHg that is associated with new organ dysfunction (2). IAH is categorized as follows: Grade I: IAP 12-15 mmHg; Grade II: IAP 16-20 mmHg; Grade III: IAP 21- 25 mmHg; and Grade IV: IAP >25 mmHg (3). Diagnosis is not made upon a single measurement and successive measurements are required. In contrast to IAH, ACS is not graded.

Clinical manifestations of ACS include abdominal distention, abdominal rigidity, tachypnea or hyperpnea, loss of diaphragm movements, hypotension, tachycardia, weak or thin pulse, oliguria or anuria, cold extremities, flat neck veins, and altered consciousness (1).

The incidences of IAH and ACS among general intensive care patients are 25% (range: 10-32%) and 4%, respectively (4, 5). The incidence of IAH among surgical intensive care patients reaches 65% (6). In this article, we present a case with abdominal compartment syndrome that developed after abdominal surgery performed for staging ovarian carcinoma.

CASE REPORT

A 56 years old postmenopausal patient presenting with abdominal pain had goiter and diabetes mellitus in her medical history. Her body weight was 120 kg, yielding a body mass index (BMI) of 44 kg/m². Upon physical examination and imaging studies, a solid mass of approximately 6-cm in diameter was detected at the left adnexal area. Tumor markers were elevated (CA125: 497 IU/ml, CA19-9: 162 IU/ml). Due to an initial diagnosis of pelvic mass, laparotomy was performed with a vertical incision. Intraoperative inspection revealed diffuse tumor dissemination and frozen section examination showed an ovarian malignant epithelial tumor. The operation was completed with type 2 hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, retroperitoneal lymph node dissection, rectosigmoid resection, low rectal anastomosis, pelvic peritonectomy, total omentectomy, splenectomy, diaphragm stripping and loop colostomy, and placement of two soft drains to the abdominal cavity. Prophylaxis for venous thromboemboli was provided with enoxaparin and compression stockings. The patient had stable hemodynamics [heart rate (HR) 86 bpm, blood pressure (BP) 120/70 mmHg, body temperature 36.7°C, oxygen saturation with pulse oximetry (SO₂) 97%, respiratory rate (RR) 16/min, urinary output (UO):100cc/hr] and was mobilized on postoperative 1st day. There was gas passage through the colostomy once. On postoperative 2nd day, the patient had dyspnea and cold sweats. In a physical examination, she had tachycardia and tachypnea, and bowel sounds were detected as hypoactive (HR: 120 bpm, BP: 120/80 mmHg, RR: 22/min, respiratory sounds normal, normoglycemic). The patient was admitted to intensive care unit. SO₂ was measured 88% during follow-up and right costophrenic angle was appearing blunt in her chest X-ray. Arterial blood gas analysis results were as follows; pH: 7.41, PCO₂: 29.2 mmHg, SO₂: 86%, HCO₃: 18.2 mmol/L, and base excess (BE): -4.9 mmol/L. There was no additional feature in the blood cell counts and clinical biochemical tests. The diagnosis of pulmonary emboli was ruled out with thoracic spiral tomography. Adequate intravenous fluid resuscitation and oxygen support was provided to the patient. In the sequel, the patient began vomiting, while her bowel sounds remained hypoactive with the addition of abdominal distention. Her oral intake was stopped, and a urinary catheter was placed (>100cc/hr). The fluid coming out of the abdominal drains was serous in appearance. Colostomy tract was open and abdominal x-ray was normal. In order to measure intravesical pressure (IVP) manually, (1) i.v. infusion set was filled with physiological serum completely. Zero point of the ruler (30 cm) was placed on the level of superior iliac crest, while the patient was in the supine position (central venous catheter manometer can also be used). Then, the bladder was filled with maximum 25 cc physiological serum (SF), and the urinary catheter was clamped. Next, the needle of the i.v. infusion set was inserted into the urinary catheter above the clamp. During late expiration, the infusion set was cut close to the pouch, and the fluid was allowed to drain off through gravity. The point it stabilized was noted as cmH₂O (1 mmHg= 1.36 cmH₂O). The initial IVP was measured as 16 mmHg (22 cmH₂O) and the nasogastric catheter was placed. Metoclopramide was administered intravenously with six hour intervals. The colostomy opening and rectum were touched at intervals to provide endoluminal decompression. Although there was no change in control arterial blood gas and laboratory analysis; the patient's dyspnea, tachypnea, tachycardia, and vomiting continued, and physical examination findings did not improve; IVP that measured two hours later was 21 mmHg (28 cmH₂O). The patient was diagnosed with abdominal compartment syndrome, and decompressive laparotomy was performed. During the operation, there was minimal clear-appearing fluid in the abdominal cavity. The fluid was sampled for culture. All intestinal loops were dilated and filled the abdominal cavity completely. No obstruction, fistula or leakage of anastomosis was detected. The colostomy tract was open. The abdominal drains were replaced with new ones and decompression laparotomy was completed by closing the skin with mattress sutures without suturing the fascia. Antibiotic therapy was started intra-operatively. Endoluminal decompression was applied via the nasogastric catheter and by touch of colostomy opening and rectum. Adequate intravenous fluid resuscitation was provided, metoclopramide was continued as a prokinetic agent and total parenteral nutrition was administered.

During follow-up, the severity of dyspnea, tachypnea, tachycardia, and abdominal distention signs declined. IVP monitorization was started at postoperative 2nd hour and continued with four hour intervals during the first 24 hours. IVP declined to 12 mmHg at postoperative 18th hour. Gas passage through colostomy started postoperative on the 1st day and stool passage started on the 3rd day. There was no bacterial growth in the culture of intraabdominal fluid. All of her abnormal signs improved on the 5th day and enteral feeding was initiated. She made a full recovery on the postoperative 8th day. The patient completed six cycles of platinum-based chemotherapy during the next four months. After three months from completion of the chemotherapy, the loop colostomy was closed. Her overall condition was good, and follow-up has continued.

DISCUSSION

The mortality rates of IAH and ACS are 50-75%, which can be reduced down to 34-37% with early diagnosis and the appropriate management (7, 8). IAH/ACS may develop both in medical and surgical intensive care patients. Most common causes among adults include intraabdominal trauma, bleeding, and major abdominal surgery (9). Nevertheless, there are numerous etiologies and risk factors that include non-surgical and even iatrogenic causes (Table 1) (2, 6). Although clinical suspicion is important for diagnosis, symptoms in ACS do not have typical features. Therefore, sensitivity of clinical evaluation alone is quite low (40-56%) (10). The simple gold-standard method for diagnosis is intravesical pressure (IVP) measurement that recommended by WSACS, on condition that bladder tumors and other conditions which create bladder compression are ruled out (11). The gastric and rectal pressure measurements can also be used for diagnosis, but they are less reliable than IVP (12). Although indications for measurement of IAP vary, current guidelines recommend IVP measurement for all critically ill or injured patients who have one or more risk factors (Table 1) for the development of IAH. Measurements should be performed every 4-6 hours until risk factors are resolved and IAP remains normal for 24-48 hours (2, 3). Silva et al. emphasized that IAP should be measured routinely in intensive care units (13).

The main principle of its management is the determination of the underlying cause. Medical management is started when IAP is greater than 12 mmHg. In its medical management; enteral nutrition should be minimized or stopped, excessive fluid resuscitation should be avoided, pain should be controlled with analgesia and sedation, and patient's supine position should not exceed an angle of 30° (2). Implementation of nasogastric or rectal tubes are not routinely recommended in all surgical patients; but if there is dilatation of stomach or intestines, those should be used for enteral decompression (2, 14). Use of promotility agents such as erythromycin and metoclopramide, is beneficial in the presence of paralytic ileus (3). Neuromuscular blocking agents such as neostigmine may be effective in treatment, because they induce colonic decompression and reduce the abdominal muscular tone; therefore, they decrease the abdominal compliance (2). Paracentesis and percutaneous drainage should be considered in the presence of intraabdominal fluid (1). Decompressive laparotomy (DL) is required in the presence of IAH that are refractory to medical therapy or ACS (3). DL reduces IAP immediately and improves the organ functions; however, the possibility of reperfusion damage should be kept in mind (15). Management after DL is very important. Planned incisional hernia that involves leaving the fascial defect open and closure of the skin only, is usually the safest solution if it is applicable without leading to an increase in IAP (16). Open abdomen techniques (OAT) can be used if it is thought that IAP would not be reduced (2). Bogota bag, Wittman patch, absorbable fascial meshes and modified vacuum pack sandwich technique are the most common OAT's (17). If not managed properly, serious complications can develop after OAT's, such as hemodynamic instability and hypothermia due to fluid evaporation, entero-atmospheric fistulae, sepsis due to contamination, erosion at intestinal wall, bleeding and loss of intestinal functions (2, 17).

The present case had three risk factors associated with ACS; obesity, history of major surgery and an elderly age. In our case, ACS was managed with DL which was terminated by closing the skin and leaving the fascia open that was defined as planned incisional hernia in literature. After secondary closure; medical management included adequate fluid resuscitation with avoiding positive balance, use of promotility agents such as metoclopramide, nasogastric tube insertion, intermittent rectal/colonic decompression, and percutaneous drain, while monitoring IVP every four hours.

Table 1: Risk factors for intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome

Diminished abdominal wall compliance
- Abdominal surgery^a - Major trauma^a - Major burns - Prone positioning^a
Increased intra-luminal contents
- Gastroparesis, gastric distention^a - İleus (mechanic or paralytic)^a - Colonic pseudo-obstruction - Volvulus
Increased intraabdominal contents
- Acute pancreatitis^a - Distended abdomen - Hemoperitoneum/pneumoperitoneum or intra-peritoneal fluid collection^a - Intraabdominal or retroperitoneal tumors - Intraabdominal infection/abscess^a - Laparoscopy with excessive insufflation pressures - Liver dysfunction/cirrhosis with ascites - Peritoneal dialysis
Capillary leak/fluid resuscitation
- Acidosis^a - Damage control laparotomy - Hypothermia^a - Increased APACHE-II or SOFA score^a - Massive fluid resuscitation or positive fluid balance^a - Polytransfusion^a
Others
- Age^a - Sepsis/Bacteremia^a - Coagulopathy - Increases head of bed angle (higher than 30°)^a - Massive incisional hernia repair - Mechanical ventilation^a - Obesity or increased body mass index^a - PEEP>10 cmH₂O^a - Peritonitis - Pneumonia - Shock or hypotension^a

APACHE-II; acute physiology and chronic health evaluation-II
SOFA; sequential organ failure assessment
PEEP; positive end expiratory pressure
^a indicates primary literature support

CONCLUSION

Early diagnosis helps to reduce morbidity and mortality significantly in IAH and ACS. Since sensitivity of clinical evaluation is low, it is thought that monitoring IAP with intermittent indirect IVP measurements in intensive care patients with high risk for ACS has great significance for early diagnosis, increasing the awareness for this condition. Early decompressive surgery in ACS is the life-saving step. Due to high complications rates, morbidity and mortality observed with open abdomen techniques; it is a convenient option to use the method involving closure of the skin only with leaving fascia open. After this implementation, close and attentive post-surgery medical management should be performed and IVP should be measured once in every four hours or continuously.

Conflict of interest

No conflict of interest was declared by the authors

REFERENCES

1.Scheppach W. Abdominal compartment syndrome. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2009;23:25-33.

2.Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain ML, De Keulenaer B, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Intensive care medicine. 2013;39:1190-206.

3.Malbrain ML, De Laet IE, De Waele JJ, Kirkpatrick AW. Intra-abdominal hypertension: definitions, monitoring, interpretation and management. Best practice & research Clinical anaesthesiology. 2013;27:249-70.

4.Murtaza G, Pal KMI, Jajja MRN, Nawaz Z, Koondhar R, Nasim S. Intra abdominal hypertension; incidence, prevalence and outcomes in a mixed intensive care unit: Prospective cohort study. International Journal of Surgery. 2015;19:67-71.

5.Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Bihari D, Innes R, Ranieri VM, et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. Critical care medicine. 2005;33:315-22.

6.Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. Intensive care medicine. 2006;32:1722-32.

7.De Waele JJ, Leppaniemi AK. Intra-abdominal hypertension in acute pancreatitis. World journal of surgery. 2009;33:1128-33.

8.Carr J. Abdominal compartment syndrome: a decade of progress. J Am Coll Surg. 2013;216:135-46.

9.Hong JJ, Cohn SM, Perez JM, Dolich MO, Brown M, McKenney MG. Prospective study of the incidence and outcome of intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. The British journal of surgery. 2002;89:591-6.

10.Kirkpatrick AW, Brennenman FD, McLean RF, Rapanos T, Boulanger BR. Is clinical examination an accurate indicator of raised intra-abdominal pressure in critically injured patients? Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie. 2000;43:207-11.

11.Saber A. Compartment syndromes. Journal of Acute Disease. 2014;3:169-77.

12.Obeid F, Saba A, Fath J, Guslits B, Chung R, Sorensen V, et al. Increases in intra-abdominal pressure affect pulmonary compliance. Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960). 1995;130(5):544-7; discussion 7-8.

13.Silva JP, Teles F. Assessment of intensivists' knowledge on abdominal compartment syndrome. Revista brasileira de anesthesiologia. 2012;62:531-7.

14.Bauer JJ, Gelernt IM, Salky BA, Kreel I. Is routine postoperative nasogastric decompression really necessary? Annals of surgery. 1985;201:233-6.

15.De Waele J, Desender L, De Laet I, Ceelen W, Pattyn P, Hoste E. Abdominal decompression for abdominal compartment syndrome in critically ill patients: a retrospective study. Acta clinica Belgica. 2010;65:399-403.

16.Tremblay LN, Feliciano DV, Schmidt J, Cava RA, Tchorz KM, Ingram WL, et al. Skin only or silo closure in the critically ill patient with an open abdomen. American journal of surgery. 2001;182(6):670-5.

17.Kreis BE, de Mol van Otterloo AJ, Kreis RW. Open abdomen management: a review of its history and a proposed management algorithm. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research. 2013;19:524-33.

Kawasaki Disease with Hidden Neuroblastoma

Gizli Nöroblastomla Birlikte Kawasaki Hastalığı

Ayşe Kaman¹, Gönül Tanır¹, Türkan Aydın Teke¹, Özge Metin¹ Zeynep Gökçe Gayretli Aydın¹, Tutku Soyer²
Diclehan Orhan³

¹ Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Training and Research Hospital, Division of Pediatric Infectious Diseases, Ankara, Turkey

² Hacettepe University School of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey

³ Hacettepe University School of Medicine, Department of Pediatric Pathology, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Kawasaki disease, predominantly affecting infants and young children, is a systemic vasculitis with an unknown origin. The diagnosis of the disease is based on clinical criteria. Neuroblastoma is the most common extracranial solid tumor seen children under five years of age as Kawasaki disease. The two conditions are rarely reported together. We describe an infant who was initially diagnosed as Kawasaki disease, and thereafter neuroblastoma. It is discussed whether neuroblastoma plays any role in the pathogenesis of Kawasaki disease in this report.

Key Words: Kawasaki disease, neuroblastoma, pathogenesis, children

Received: 03.01.2016

Accepted: 06.03.2016

ÖZET

Kawasaki hastalığı henüz nedeni tam bilinmeyen, sıklıkla bebekleri ve küçük çocukları etkileyen sistemik bir vaskülitir. Hastalığın tanısı klinik kriterlere göre doğrulanır. Nöroblastom, kawasaki hastalığı gibi sıklıkla beş yaşın altındaki çocuklarda görülen çocukluk çağının en sık karnium diii solid tümörüdür. Bu iki hastalığın nadiren birlikte olduğu raporlanmıştır. Bu yazıda; başlangıçta Kawasaki hastalığı, daha sonra ise nöroblastom tanısı alan bir bebeği anlattık ve nöroblastomun, Kawasaki hastalığı tanısında herhangi bir rolü olup olmadığı tartıştık.

Anahtar Sözcükler: Kawasaki hastalığı, nöroblastom, patogeneze, çocuk

Geliş Tarihi: 01.03.2016

Kabul Tarihi: 03.06.2016

INTRODUCTION

Kawasaki disease (KD) is an acute febrile vasculitis that generally affects children younger than five years of age (1). The exact etiology of KD is still unknown. We describe an infant who was diagnosed as KD and NB concurrently. It is questioned whether neuroblastoma played a role in the pathogenesis of KD or the two diseases were incidental in this manuscript.

CASE REPORT

A 16-month-old girl was referred to our infectious diseases department with a fever for five days. She had been diagnosed as acute fever without focus, and treated with parenteral three doses of ceftriaxone without benefit in another hospital. On admission, she was febrile and irritable. Her physical examination revealed only minimal oropharyngeal hyperemia.

Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Ayşe Kaman, MD, Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Training and Research Hospital, Babur Cad. No: 44 (06080) Altındag, Ankara, Turkey Tel. +90312 3056545 Fax. +90 312 3130373 E-mail: ayse092003@yahoo.com

©Telif Hakkı 2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2016.51>

Laboratory examination of the patient was as follows; hemoglobin concentration 10.7 g/dL; white blood cell count 10,980/mm³; platelet count 285,000/mm³; erythrocyte sedimentation rate (ESR), 77 mm/h (0-10 mm/h) and C-reactive protein (CRP), 77 mg/dL (0-8 mg/dl). Alanin aminotransferase, aspartate aminotransferase and serum albumin concentration were all normal. Urinalysis revealed pyuria. Thrombocytosis (592,000/mm³) was observed on the 9th day of the illness. Cultures of blood and urine were negative. Due to the persistent fever without focus for ≥5 days, increased ESR and CRP levels, presence of sterile pyuria, thrombocytosis and unresponsiveness to ceftriaxone, incomplete KD was considered. Transthoracic echocardiography demonstrated dilatation (3.8 mm, normal: <3 mm) in her left coronary artery. Abdominal ultrasonography, revealed a 3x2x3 cm lesion including microcalcification on the right adrenal gland, surprisingly. The lesion was defined as NB or ganglioneuroblastoma (GNB) on computed tomography (CT) (Figure 1). She was treated with intravenous immunoglobulin (IVIG) at a dose of 2 gr/kg/day. Her fever resolved after the single dose of IVIG. She was referred to the pediatric surgery department for operation on the 7th day of the admission. The histopathological examination of the tumor showed clusters of neuroblastic cells (Figure 2). More than 5% of neuroblasts differentiated to ganglion cells. The positive staining was obtained with neuron-specific enolase, chromogranin, CD56 and PGP9.5 in immunohistochemical analysis. She was discharged from the hospital on the 5th day postoperative. Control echocardiography demonstrated normal coronary artery diameter on follow up for six months.



Figure 1. 3x2x3 cm sized, round lesion on the right adrenal gland of the patient

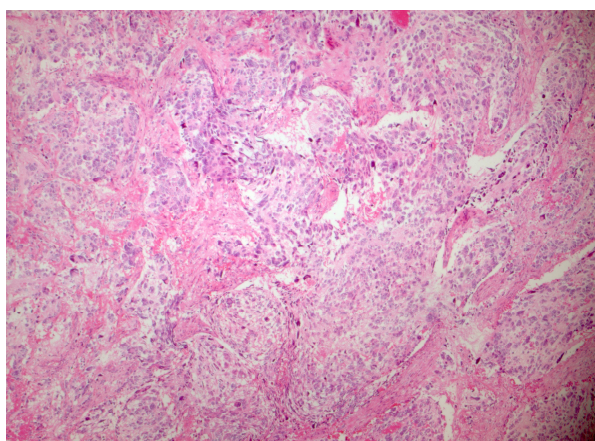


Figure 2. The histopathologic evaluation of tumor revealed neuroblastoma with poor stromal elements. The tumor showed clusters of neuroblastic cells

DISCUSSION

KD is the most common cause of acquired heart disease among children in developed countries. The diagnosis of the disease is based on clinical criteria (1). The patients who do not fulfill the major diagnostic criteria, but have echocardiographic findings of coronary artery abnormalities are defined as incomplete KD. The American Heart Association remarked that although classic diagnostic criteria are useful for preventing overdiagnosis, it may result in failure to recognize incomplete forms of the illness (2).

The present patient did not have sufficient clinical signs of the disease to fulfill the classic criteria, so laboratory investigations were carefully performed to support the diagnosis. Acute acalculous distention of the gallbladder was reported in approximately 15% of patients with KD (2). Abdominal ultrasonography revealed a mass lesion on surrenal gland incidentally while investigating gallbladder hydrops as a supplemental finding of KD in our patient.

NB is the most common extracranial solid tumor of childhood (3). It is known that 80% of patients with NB as well as KD are diagnosed under five years of age (1, 3). The cases of KD associated with NB were reported previously (4-7). A 6-month-old boy who died from KD with a mass lesion in the left paravertebral region as an autopsy finding was reported in 1974 [6]. Sixty-one cases who had a past history of KD were examined in an autopsy study and it was reported that one of these cases had NB (8). A 4-month-old boy with KD who developed acute urinary retention due to pelvic NB has been reported as a first survivor (9). In another study, a 2-year-old girl had classic KD with fever did not respond to retreatment with IVIG. For this reason a chest CT was performed and it revealed a mass lesion which was ultimately diagnosed as NB on the paravertebral area of thoracic spine. The second patient was a 3-year-old boy who had incomplete KD with left coronary ectasia. Since fever did not respond to retreatment with IVIG, abdominal CT with biopsy confirmed NB (5). A 2-year-old boy who had classic KD complicated with dilatation of left coronary artery was reported recently. In this case, the abdominal ultrasound-performed because of recurrent fever-revealed a mass lesion on his right adrenal gland that was finally diagnosed as NB (7). In these case studies, some authors suggest that cytokine cascade stimulation and endothelial cell activation occur in acute KD. Increased levels of vascular endothelial growth factor, monocyte chemotactic and activating factor, tumor necrosis factor, and various interleukins play important roles in the vasculitic process and such acute vasculitis effect accelerates a hidden tumor by inflammation (2, 5). On the other hand; it is speculated that coronary dilatation may be a result of humoral effect of NB as a paraneoplastic syndrome (7). Whereas some other authors suggest that KD and NB may be incidentally concurrent in a patient (4).

The present case of incomplete KD responded to high dose IVIG treatment without the recurrence of fever. The disease improved significantly without removal of the tumor, so it was suggested that it was more likely that cytokine cascade stimulation accelerated the development of a hidden tumor, rather than it was a paraneoplastic syndrome. The another suggestion is, KD and NB were coincidental situations rather than a causal relationship. It is concluded that clinicians should be aware because these two diseases may be concurrent in a patient.

Conflict of interest

No conflict of interest was declared by the authors

REFERENCES

- Freeman AF, Shulman ST. Kawasaki disease: summary of the American Heart Association guidelines. *Am Fam Physician* 2006; 74:1141-48.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004; 114:1708-33.
- Castleberry RP. Predicting Outcome in Neuroblastoma. *N Engl J Med* 1999; 340:1992-3
- Alavi S, Fahimzad A, Jadali F, Ghazizadeh F, Rashidi A. Concurrent adrenal neuroblastoma and kawasaki disease: a report of a rare case. *Case Rep Pediatr* 2013;931703 (2013:931703. doi: 10.1155/2013/931703)
- Lim YJ, Jung JW, Jung HJ, Park JE. Two cases of Kawasaki disease with hidden neuroblastoma. *Indian J Pediatr* 2013; 80:881-8.
- Yanagisawa M, Kobayashi N, Matsuya S. Myocardial infarction due to coronary thromboarthritis following acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome in an infant. *Pediatrics* 1974; 54:277-80.
- Zhang YT, Feng LH, Zhong XD, Wang LZ, Chang J. Kawasaki disease associated with neuroblastoma: evidence for a new paraneoplastic syndrome? *Indian J Pediatr* 2014; 81: 403.
- Tanaka N, Naoe S, Masuda H, Ueno T. Pathological study of sequelae of Kawasaki disease (MCLS). With special reference to the heart and coronary arterial lesions. *Acta Pathol Jpn* 1986; 36: 1513-27.
- Ohta S, Narita T, Kato H, Taga T, Takeuchi Y. A patient with Kawasaki disease who developed acute urinary retention due to pelvic neuroblastoma. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 631.

Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz A1298C ve Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 4G/5G Polimorfizimli Çocuk Hastada Ölümcül Akut Arteriyel İskemik İnme

Methylene Tetrahydrofolate Reductase A1298C and Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism in a Child with Fatal Acute Arterial Ischemic Stroke

Mey Talip Petmezci¹, Esra Şevketoğlu², Hasan Serdar Kıhtır¹, Osman Yeşilbaş¹, Seda Balkaya¹, Ebru Kolsal³, Figen Palabıyık⁴

¹Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye

²Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye

³Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi, İstanbul, Türkiye

⁴Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Radyolojisi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Akut arteriyel iskemik inme (AAİ) morbidite ve mortalite oranı yüksek bir hastalıktır. Son zamanlarda görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımıyla birlikte çocuklarda tanı sıklığı artmaktadır. Bu makalede AAİ tanısı ile takip edilen pediatrik olgu tedavi yaklaşımlarına dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur. Ani gelişen fasiyal paralizi ve hemipleji sonucu AAİ tanısı konulan 15 yaşında erkek hasta çocuk yoğun bakım ünitesinde takibe alındı. Hastanın etyolojiye yönelik tetkiklerinde homozigot metilen tetrahidrofolat redüktaz A1298C ve heterozigot plazminojen aktivatör inhibitörü-1 4G/5G polimorfizmi pozitif saptandı. Yoğun bakım ünitesine yatışından kısa süre sonra beyin ödemi gelişen hastaya mekanik ventilatör desteği altında antiödem tedavisi başlandı. Yoğun antiödem tedavisine rağmen tonsiller ve unkal herniasyon gelişen hasta yatışının 19. gününde ani kardiyak arrest sonucu kaybedildi. Tedaviye rağmen kötü prognozu nedeniyle çocuklarda ortaya çıkan ani nörolojik olaylarda AAİ akılda bulundurulmalı ve tedavide geç kalınmamalıdır.

Anahtar Sözcükler: Akut arteriyel iskemik inme, metilen tetrahidrofolat redüktaz, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, beyin ödemi

Geliş Tarihi: 04.04.2016

Kabul Tarihi: 20.05.2016

ABSTRACT

Morbidity and mortality rate of the acute arterial ischemic stroke (AAIS) disease is high. The incidence of diagnosis in children have recently been increasing with wide use of imaging modalities. In this article, a pediatric case followed with diagnosis of AAIS is presented to draw attention to treatment strategies. 15-year-old male patient was diagnosed as acute arterial ischemic stroke as a result of a sudden onset facial paralysis. In further evaluation for etiology of the patient, homozygous MTHFR A1298C and heterozygous PAI-1 4G/5G polymorphism was detected positively. Shortly after admission of the patient to the intensive care unit, cerebral edema was developed and mechanical ventilatory support and antiedema treatment was started. Although intensive antiedema treatment, uncal and tonsillar herniation developed and in the 19th day of hospitalization, he died the result of a sudden cardiac arrest. **Because of poor prognosis despite the treatment** in pediatric patients with the sudden onset of neurological symptoms; AAIS should always be considered in mind and should not be too late in treatment.

Key Words: Acute arterial ischemic stroke, methylene tetrahydrofolate reductase, plasminogen activator inhibitor-1, cerebral edema

Received: 04.04.2016

Accepted: 05.20.2016

GİRİŞ

Çocukluk çağı akut arteriyel iskemik inmesi (AAİ) 29 gün ile 18 yaş arasındaki her 100000 çocuktan yaklaşık ikisini etkilemektedir (1). Erişkinlerden farklı olarak altta yatan neden sıklıkla arter anormallikleri, protrombotik bozukluklar, konjenital kalp hastalıkları, enfeksiyonlar, kafa ve boyun travmalarıdır (1-3). Son zamanlarda görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımıyla çocuklarda AAİ tanısı daha sık konulabilmektedir. Yine de tanı koyma süresi erişkinlere kıyasla pediatrik olgularda daha uzundur (1,2). Bu makalede AAİ tanısı alan, homozigot metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) A1298C ve heterozigot plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) 4G/5G polimorfizmi pozitif saptanan 15 yaşındaki erkek hastayı pediatrik AAİ' de tedavi yaklaşımlarına ve komplikasyonlara dikkat çekmek amacıyla sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

On beş yaşında önceden sağlıklı erkek hasta egezersiz öncesi başlayan baş dönmesi ve ani bilinç kaybı sonrası götürüldüğü hastanede fasiyal paralizi ve sağ hemipleji nedeniyle beyin bilgisayarlı tomografisi (BT) görüntülemesi yapıldığı öğrenildi. Beyin BT incelemesinde patolojik bulgu saptanmaması üzerine beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılan hastanın sol orta serebral arter bölgesinde infarkt gözlenmesi üzerine hasta şikayetlerinin başlangıcından sekiz saat sonra çocuk yoğun bakım ünitemize sevk edildi. Ünitemize kabulündeki fizik muayenesinde; genel durumu orta, bilinci açık, Glasgow koma skoru (GKS) 10, pupiller izokorik ve ışık refleksi bilateral müspetti. Nörolojik muayenesinde afazik olan hastanın sağ fasiyal paralizi, sağ üst ve alt ekstremitelerinde hemiplejisi mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Uzm. Dr. Mey Talip Petmezci, Adres: Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi B Blok kat 3. Zuhuratbaba mah. Tevfik Sağlam Cad. No:11. Bakırköy/ İstanbul, Türkiye E-posta: meytalip@gmail.com

©Telif Hakkı 2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

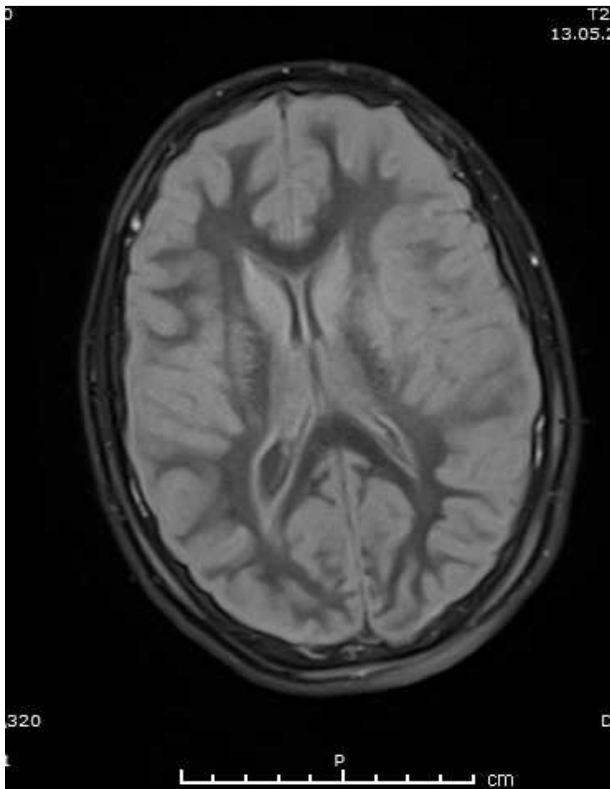
©Copyright 2016 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2016.52>

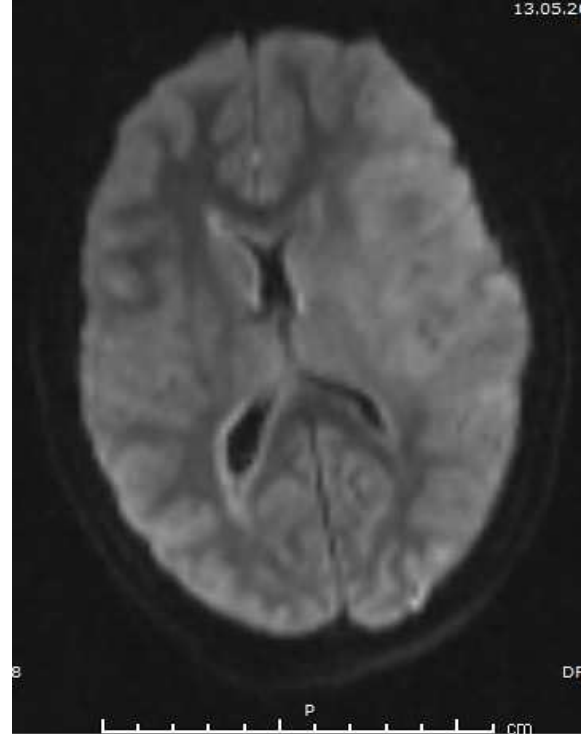
Laboratuvar incelemelerinde (hemogram, biyokimya ve koagülasyon); lökositöz ($19.200/\text{mm}^3$) dışında patolojik bulgu saptanmadı. Hastanın elektrokardiyografisi ve ekokardiyografisi normal olarak değerlendirildi. Etiyolojiye yönelik tromboz paneli tetkikleri gönderilen hastaya enoksaparin ($12000 \text{ Anti-XA IU/gün}$ 2 dozda) ve asetilsalisilik asit (5 mg/kg/gün) tedavileri başlandı.

Çocuk yoğun bakım ünitesine yatışının dokuzuncu saatinden itibaren bilincinde kötüleşme gözlenen hastanın GKS' u yediye geriledi. Kusması, generalize-tonik konvülsiyonu olan ve solunumu yüzeyleşen hasta entübe edilerek midazolam ve remifentanil infüzyonu eşliğinde mekanik ventilatöre bağlandı. Hipotansiyonu ($71/43 \text{ mmHg}$) gelişen hastaya dopamin (10 mcgr/kg/dk) infüzyonu başlandı.

Klinik olarak beyin ödemi düşünöüren hastaya baş elevasyonuna ek olarak %3 NaCl ve mannitol tedavileri başlandı. Hedeflenen sodyum düzeyine ulaşıldıktan sonra ($150\text{-}155 \text{ mmol/L}$) mannitol tedavisi 48. saatte sonlandırıldı, hipertonic tedavisine sodyum düzeyini sabit tutacak şekilde devam edildi. Üçüncü gününden itibaren poliürik ($6\text{-}10 \text{ ml/kg/s}$) seyreden ve idrar dansitesi düşük (1004) olan hastaya diabetes insipidus tanısı konuldu ve desmopressin tedavisi başlandı. Yatışının üçüncü günündeki beyin BT incelemesinde orta hat şiftiyle (3.5 mm) birlikte yaygın beyin ödemi ile beyin sapı, serebral ve serebellar hemisferlerde iskemik bölgeler gözlemlendi. Üç gün sonraki kontrol beyin BT incelemesinde beyin ödemi ve şiftinin antiödem tedavisine rağmen devam ettiğı gözlemlendi. Hastanın geç sonuçlanan tetkiklerinde; protein C, protein S, antitrombin-3 aktivitesi, folik asit ve homosistein düzeyi normal iken vitamin B12 düzeyi düşük saptandı (163 pg/ml , normal aralık: $220\text{-}940 \text{ pg/ml}$). Hastanın tedavisine vitamin B12 eklendi. Antifosfolipid ve antikardiyolipin antikorları negatifti. Genetik tetkiklerinde faktör V Leiden, protrombin, MTHFR C677T ve faktör VIII V34L gen analizleri normal iken MTHFR A1298C ile heterozigot PAI-1 4G/5G polimorfizmi saptandı. Aile anamnezinde babanın 46 yaşında koroner by-pass operasyonu geçirdiğı öğrenildi ve tüm aile bireylerinden protrombotik gen analizi tetkikleri istendi. Babada ve erkek kardeşinde; heterozigot MTHFR C677T, MTHFR A1298C ve PAI-1 4G/5G ile annede; homozigot MTHFR A1298C ve PAI-1 4G/5G polimorfizmi saptandı. Yoğun antiödem ve destekleyici tedavilere rağmen pupil refleksi olmayan hastanın beyin MRG anjiyografi değerlendirilmesinde vasküler dolum izlenmezken beyin MRG'de tonsiller ve unkal herniasyonla birlikte yaygın iskemik bulgular ve ödem gözlemlendi (Resim 1 ve 2).



Resim 1. Hastanın aksiyel kesit FLAIR görüntüsünde sol orta serebral arter sulama bölgesinde infarkt ile yaygın ödemli görünüm.



Resim 2. Diffüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemesinde sol orta serebral arter sulama alanına uyan bölgede akut iskemik ile uyumlu difüzyon kısıtlılığı.

Sedasyonları kesildikten sonra pupilleri fiks dilate ve ışık refleksi olmayan hastanın mekanik ventilatör altında spontan solunumunun olmadığı gözlemlendi. Hasta yatışının 19. gününde ani kardiyak arrest sonrasında kaybedildi.

TARTIŞMA

Alta yatan risk faktörlerinin erişkinlerden farklı olması ve tek bir tedavi yaklaşımı bulunmaması nedeni ile çocukluk çağı AAİİ tanı ve tedavi yönetiminde zorluklar yaşanabilmektedir. İnme bulguları etkilenen bölgeye ve yaşa göre değişmekle beraber çocuklarda sıklıkla hemiparezi, bilinç değişikliği, nöbet ve afazi gözlenmektedir (1,2). En sık 1-5 yaş arasında görülür ve vakaların üçte birinde fokal nörolojik belirtiler vardır. Hastamızda yoğun bakım ünitesine yatışında afazi, fasiyal paralizisi ve hemiparezi mevcut iken kısa süre sonra generalize-tonik konvülsiyonu ve solunum baskılanması gelişti.

Akut arteriyel iskemik inmeli çocuklarda en sık sebep arter anormallikleri iken ikinci sık sebep %20-50 oranıyla protrombotik bozukluklardır (1,4). Pediatrik olgularda tromboembolik olayların nadir olmasına ve olgumuzun öyküsünde risk faktörü olmamasına rağmen babasındaki erken yaşta koroner by-pass öyküsü olması bizi kalıtsal tromboz nedenlerine yönlendirdi. Yapılan testlerde homozigot MTHFR A1298C ve heterozigot PAI-1 4G/5G polimorfizmi saptandı.

Metilen tetrahidrofolat redüktaz enzimi B12 ve B6 kofaktörlüğünde, homosisteinden metiyonin oluşumunda görevli olup folat metabolizmasını düzenlemektedir. Metilen tetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmi enzim eksikliğine yol açarak homosistein artışına neden olabilir. Artan homosistein düzeyinin koagülasyonda görevli faktör V, X ve XII' nin aşırı aktivasyonuna neden olarak arteriyel tromboza katkıda bulunduğu belirtilmektedir (5). Metilen tetrahidrofolat redüktaz C677T polimorfizmi artmış plazma homosistein düzeyi ve % 25 oranında azalan enzim aktivitesi ile beraber iken A1298C polimorfizminin homosistein düzeyini anlamlı olarak etkilemediğı belirtilmektedir (6). Lv ve ark' nın 2014 yılında 199 iskemik inmeli ve 241 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada MTHFR A1298C' de varyant alel C ve genotipler AC ve CC nin iskemik inme riskinde önemli bir artışla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (7). Hastamızda homozigot MTHFR A1298C olmasına rağmen homosistein düzeyi literatür ile uyumlu olarak yükselmemiştir.

Plazminojenin plazmine aktivasyonu, doku plazminojen aktivatörü aracılığıyla olmaktadır. Oluşan plazmin fibrini parçalayarak intravasküler fibrinolize sebep olmaktadır. Doku plazminojen aktivatörünü PAI-1 inhibe etmektedir. Plazminojen aktivatör inhibitörü genindeki polimorfizmler PAI-1 düzeyini artırarak plazmin oluşumunu baskılamaktadır (8). Yapılan bir meta-analiz 2492 olguyu PAI-1 genotipi açısından değerlendirilerek PAI-1 4G/4G, 4G/5G, 5G/5G polimorfizminin iskemik inme için risk faktörü olabileceği yönünde sonuçlanmıştır (9). Buna karşılık yapılan başka çalışmalarda iskemik inmede genetik trombofili faktörleri araştırılmıştır. Sağlıklı kontrol grubu ve inme grubu değerlendirildiğinde MTHFR (C677T, A1298C), PAI-1 polimorfizmleri ile arteriyel tromboz açısından risk artışı bulunmamıştır (10, 11). Sonuç olarak sağlıklı popülasyonda da gen polimorfizmlerinin bulunması nedeniyle genetik faktörlerin inme etyolojisindeki rolü halen araştırılmaktadır. Olgumuzdaki MTHFR A1298C ve eşlik eden heterozigot PAI-1 4G/5G polimorfizmi birlikteliğinin AAİ riskini arttırmış olabileceği kanaatindeyiz.

Amerikan Kalp Derneğinin "Çocuklarda İnme Yönetimi" yazısı günümüzde AAİ tedavisinde en önemli kılavuzdur. Bildiride düşük molekül ağırlıklı heparinin (DMAH) unfraksiyone heparine (UFH) göre daha avantajlı olmasına rağmen kısa dönem tedavide her ikisinin de kullanılabileceği belirtilmektedir. Uzun dönem tedavide DMAH ya da warfarin kullanılabilmektedir. Asetilsalisilik asitin antiagregan dozda kullanımının tekrar riskini azalttığı belirtilmektedir. Doku plazminojen aktivatörünün çocuklarda kullanımı henüz önerilmemektedir. Bununla birlikte sadece 14 yaş ve üzerinde intravenöz olarak semptom başlangıcından sonraki ilk üç saat içinde, intraarteriyel olarak ise ilk altı saat içinde uygulanabileceği belirtilmektedir (4). Olgumuz sekizinci saatin sonunda çocuk yoğun bakım ünitemize yatırıldığından dolayı trombolitik tedavi şansını kaçırmış idi. Bu nedenle hastamıza DMAH ve antiagregan dozdan asetilsalisilik asit başlandı.

Akut arteriyel iskemik inmeli çocuklarda trombolitik veya mekanik trombektomiye destekleyecek kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Bununla birlikte deneyimli merkezlerde dikkatli bir şekilde kullanılabileceği bildirilmektedir (12). Ellis ve ark 2012 yılında yaptığı literatür taramasında 34 çocukta uygulanan endovasküler yaklaşımları özetlemiştir. Geçmiş tedavilerde (2-18 saat arası, ortalama 14 saat) bile %38 kısmi, %35' inde ise tam rekanalizasyon sağlanabildiği gösterilmiştir. Olguların %23,5' inde işlem sonrası komplikasyon olarak beyin içi kanama gelişmişse de bunların sadece %2,9'unun (bir olgu) semptomatik olduğu bildirilmektedir (13). Ülkemizde pediatrik endovasküler trombektomi deneyimi henüz erişkinlerde yapılan uygulamalarla kıyaslanabilecek ölçüde değildir. Ülkemizde çocuk AAİ olgularına yönelik olarak, pediatrik yoğun bakım ünitesi, pediatrik nöroloji, girişimsel radyoloji, beyin cerrahisi ve fizik tedavi bölümlerinin bir arada bulunduğu ve aynı zamanda erken dönemde invazif trombektomi yapılabilecek merkezler sınırlı sayıdadır.

SONUÇ

Günümüzde BT ve MRG araçları ülkemizin bir çok yerinde yaygın olarak kullanıma sunulmuştur. Bununla birlikte AAİ tanısı alan çocuk hastalarda tedavinin yönlendirilebileceği deneyimli merkez sayısı son derece kısıtlıdır. Klinik olarak nörolojik belirti ve bulgularla AAİ' den kolaylıkla şüphelenilip görüntüleme yöntemleriyle tanı güçlendirilse de doğru zamanda tedaviye başlanılamayan olgularda prognoz oldukça kötü seyredeceği unutulmamalı ve hastalar en hızlı şekilde uygun merkezlere sevk edilmelidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir

KAYNAKLAR

1. Bernard TJ, Goldenberg NA, Armstrong-Wells J, Amlie-Lefend C, Fullerton HJ. Treatment of childhood arterial ischemic stroke. *Ann of Neurol* 2008; 63: 679-96.
2. Zimmer JA, Garg BP, Williams LS, Golomb MR. Age-related variation in presenting signs of childhood arterial ischemic stroke. *Pediatr Neurol* 2007; 37: 171-5.
3. Lee YY, Lin KL, Wang HS, et al. Risk factors and outcomes of childhood ischemic stroke in Taiwan. *Brain Dev* 2008; 30: 14-9.
4. Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke* 2008; 39: 2644-91.
5. Gökçeç Gülyaz F, Tekin Neijmann Ş, Kural A, Alioğlu Kalem E. İnme öyküsü olan hastalarda metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizminin ve mutasyonların sıklığı. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2015; 11: 99-102.
6. Özdemir ÖM, Kılıç İ, Küçüktaşçı K, ve ark. Yenidoğanda konjenital arteriyel tromboz: Olgu sunumu. *Balkan Med J* 2011; 28: 331-4.
7. Lv QQ, Lu J, Sun H, Zhang JS. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism with ischemic stroke in the Eastern Chinese Han population. *Genet Mol Res* 2015; 14: 4161-8.
8. Yaroğlu Kazancı S, Yeşilbas O, Ersoy M, et al. Cerebral infarction and femoral venous thrombosis detected in a patient with diabetic ketoacidosis and heterozygous factor V Leiden G1691A and PAI-1 4G/5G mutations. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 1183-6.
9. Cao Y, Chen W, Qian Y, Zeng Y, Liu W. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and ischemic stroke risk: a meta-analysis in Chinese population. *Int J Neurosci*. 2014;124:874-81.
10. Tasdemir S, Erdem HB, Sahin I, et al. Correlation with Platelet Parameters and Genetic Markers of Thrombophilia Panel (Factor II g.20210G>A, Factor V Leiden, MTHFR (C677T, A1298C), PAI-1, b-Fibrinogen, Factor XIIIa (V34L), Glycoprotein IIIa (L33P)) in Ischemic Strokes. *Neuromol Med*. 2016. DOI 10.1007/s12017-016-8386-x
11. Akar N, Akar E, Özel D, Deda G, Sipahi T. Common Mutations at the Homocysteine Metabolism Pathway and Pediatric Stroke. *Thromb. Res*. 2001;102:115–120.
12. Bernard TJ, Rivkin MJ, Scholz K, et al. Emergence of the primary pediatric stroke center: impact of the thrombolysis in pediatric stroke trial. *Stroke* 2014; 45: 2018-23.
13. Ellis MJ, Amlie-Lefond C, Orbach DB. Endovascular therapy in children with acute ischemic stroke: review and recommendations. *Neurology* 2012; 79: 158–64.

Spontaneous Uterine Rupture due to Placenta Percreta in Second Trimester of Pregnancy: A Case Report

Gebeliğin İkinci Trimesterinde Plasenta Perkreta Nedenli Spontan Uterus Rüptürü: Olgu Sunumu

Alper Biler, Atalay Ekin, Cenk Gezer, Nesin Apaydın, Ulaş Solmaz, Mehmet Ozeren

Department of Obstetrics and Gynecology, Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

Short title: Uterine rupture due to placenta percreta

ABSTRACT

Spontaneous uterine rupture due to placenta percreta in the second trimester is extremely rare and difficult to manage. A 26-year old pregnant woman at 27 gestational weeks with a history of two previous cesarean sections admitted to our center because of abdominal pain and vaginal bleeding. Ultrasound examination revealed placenta previa with moderate amount of intraperitoneal fluid. The border between myometrium and placenta was not differentiated. Paracentesis under ultrasound guidance showed bloody fluid. On emergency laparotomy, there was 1500 ml of blood in the peritoneal cavity and placenta was protruding through a bleeding full thickness uterine defect. Hemorrhage was controlled by transfusion of blood products and conservative surgery. The patient was discharged on the 3th day after surgery without complications. Placenta percreta induced spontaneous uterine rupture should be taken into consideration in pregnant women who have abdominal pain and intraperitoneal fluid.

Key Words: Abdominal pain, placenta percreta, spontaneous uterine rupture

Received: 04.05.2016

Accepted: 06.10.2016

ÖZET

Gebeliğin ikinci trimesterinde plasenta perkreta nedenli spontan uterus rüptürü çok nadirdir ve yönetimi zordur. Yirmiyedinci gebelik haftasında iki kez geçirilmiş sezaryenle doğum öyküsü olan 26 yaşındaki gebe bir kadın merkezimize abdominal ağrı ve vajinal kanama nedeniyle başvurdu. Ultrasonografi incelemesinde periton içi sıvıyla birlikte plasenta previa belirlendi. Myometrium ve plasenta arasındaki sınır ayırt edilemedi. Ultrasonografi eşliğinde yapılan parasetezle kanlı sıvı gösterildi. Acil laparotomi ile peritoneal kavite içerisinde 1500ml kan saptandı ve plasenta kanamalı tam katlı uterus defektinden protrüze haldeydi. Kan ürünlerinin transfüzyonu ve konservatif cerrahi ile kanama kontrol altına alındı. Hasta operasyondan sonraki üçüncü günde herhangi bir komplikasyon gelişmeden taburcu edildi. Plasenta perkretanın neden olduğu spontan uterus rüptürü abdominal ağrısı ve periton içi sıvısı bulunan gebe kadınlarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Abdominal ağrı, plasenta perkreta, spontan uterus rüptürü

Geliş Tarihi: 05.04.2016

Kabul Tarihi: 10.06.2016

INTRODUCTION

Placental invasion anomalies are life threatening complications of pregnancy, which occur when placenta does not separate from the uterine wall completely following delivery (1). The prevalence is known to be approximately 1/500 to 1/2500 pregnancies (2). Because of the worldwide increasing cesarean section rates, frequency of abnormal placentation have raised in recent years. Other predisposing factors for abnormal placentation are placenta previa, advanced maternal age and history of uterine surgery. The grade of abnormally invasive placenta is defined according to depth of invasion. Placenta percreta is the most severe form, in which placental villi penetrate through the uterine serosa and sometimes into neighbor organs such as cervix, bladder or bowel (3). Uterine rupture is one of the catastrophic complications of placenta percreta which may lead shock, peripartum hysterectomy, cystotomy, intensive care unit admission, infection and prolonged hospitalization. Uterine rupture due to placenta percreta mainly occurs during the third trimester at the time of labor-type uterine contractility. Based on our review of medical literature, there are only a few isolated case reports in the second trimester.

Here, we presented an unusual case of massive intraperitoneal hemorrhage in the second trimester of pregnancy owing to uterine rupture secondary to placenta percreta.

CASE REPORT

A 26-year old (gravida 5, parity 2, abortus 2) woman was referred to our center at 27 weeks gestation for vaginal bleeding and abdominal pain. The symptoms were started approximately 3-4 hours before admission. On her obstetric history, she had two cesarean sections 9 and 7 years ago. The patient had no relevant medical history and antenatal course of the present pregnancy was uneventful. On physical examination, mild abdominal tenderness was detected in the umbilical region, but guarding and rigidity was not observed. Vaginal examination showed a normal closed cervix and minimal uterine bleeding. Her blood pressure was 110/80 mmHg, heart rate was 90/minute and body temperature was 36.5°C. There were no uterine contractions and the fetal heart tones were regular at 120-140/min. Laboratory analysis showed a hemoglobin level of 10 g/dL, a hematocrit level of 30.6%, a white blood cell count of 15200/mm³ and a platelet level of 271,000/mm³. Serum creatinine, urea, aminotransferases and coagulation profile were within normal limits. Ultrasound examination revealed a normally grown fetus with positive heart activity and placenta previa lying through the anterior uterine wall. The border between myometrium and placenta was not differentiated in lower segment. There was moderate amount of free fluid in the peritoneal cavity.

Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Atalay Ekin, MD, Department of Obstetrics and Gynecology, Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, Turkey E-mail: atalayekin@hotmail.com

©Telif Hakkı 2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2016.53>

A paracentesis under ultrasound guidance was performed in the right upper quadrant and yielded heavily blood stained fluid, suggestive of a possible intraperitoneal active bleeding. A general surgeon could not have made a clear diagnosis. An urgent laparotomy was performed by median incision due to suspected uterine rupture. Following drainage of approximately 1500 ml of free blood from the peritoneal cavity, placental tissue was seen protruding from a 1.5 cm full-thickness defect on the anterior wall of the uterus (Figure 1).

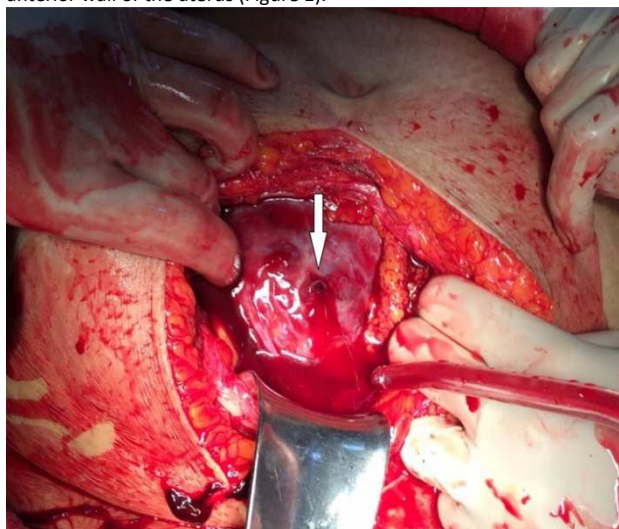


Figure 1. Intraoperative view of uterine rupture caused by placenta percreta (arrow)

Blood was oozing from the defect. A male fetus with Apgar scores of 6 and 9 at 1 and 5 min, respectively, weighing 1370 g was delivered by vertical fundal incision. The placenta was found to be densely adherent to the anterior uterine wall. The patient became hemodynamically stable and thus, it was decided to continue conservative management. The placenta was removed completely by piecemeal excision as close as possible to the uterine lining. Interrupted figure of eight sutures were placed in the placental bed. The defect in the uterus closed rapidly and hemorrhage was controlled. Both uterine arteries were ligated. All other abdominal organs were observed as normal. During the operation, intravenous 40 IU of oxytocin in 500 mL Ringer lactate and 600 µg of rectal misoprostol were administered. Intraoperative hemoglobin level dropped down to 7.9 g/dL. A total of 3 U erythrocyte suspension and 2 U of fresh frozen plasma were transfused. After the surgery, the hemoglobin level was 9.4 g/dL. The patient remained stable postoperatively and was discharged from hospital on the third postoperative day.

DISCUSSION

Placenta percreta is the severest form of placental invasion anomalies with an average incidence of 1 in 7000 pregnancies (4). Although there are many hints for identifying placental invasion during routine ultrasound examination, most of the cases were missed before delivery and presented as an emergency. Several predisposing factors for placenta percreta have been reported, including placenta previa, submucous myoma, endometritis, Asherman's syndrome, previous cesarean section, uterine curettage, multiparity and increased maternal age (5). The incidence of placenta percreta is increased with increasing number of cesarean sections (6). Association of previous cesarean section and placenta previa was found to be the most significant risk factors for placenta percreta as in the presented case.

Spontaneous uterine rupture due to placenta percreta is a rare complication that can be life threatening for both mother and fetus. Hemorrhage and disseminated intravascular coagulation is the main cause of death in such cases. However, the clinical spectrum of disease ranges from mild abdominal pain to hemoperitoneum and shock. In their review of the literature, Jang et al. observed that the affected site of uterine rupture is uterine fundus during first trimester, but the site commonly affected is lower uterine segment in late gestation (7). In our patient, lower uterine segment was ruptured due to thinning of myometrium by placental trophoblastic tissue.

Intraabdominal bleeding due to placenta percreta can mimic many conditions. Other diseases involved in differential diagnosis include hepatic or splenic rupture, ovarian torsion or cyst rupture, acute appendicitis and heterotopic pregnancy.

Antenatal diagnosis is possible with use of ultrasonography, color Doppler and magnetic resonance imaging. The differential diagnosis constitutes a particular challenge for clinician as massive blood loss can be life threatening to patient. In the current case, as she was at high risk for placental invasion, antenatal diagnosis of placenta percreta was suspected. In this case, the patient had a history of previous cesarean delivery and placenta previa, which enables us to make accurate preoperative diagnosis.

A few isolated cases of placenta percreta with early uterine rupture that presented as an acute obstetrical emergency were also reported in previous studies (8-11). Hanif et al. presented a case of placenta percreta in which placental tissue was protruding through a bleeding previous cesarean scar at 12 weeks gestation. They performed hysterectomy due to torrential bleeding after a failed attempt to evacuate uterus (8). Medel et al. described a patient who died due to hypovolemic shock with coagulopathy in the 18th week of gestation after fertility treatment (9). Roeters et al. presented a pregnancy complicated by massive intra-abdominal bleeding due to placenta percreta at gestational week 14. They performed a pregnancy preserving surgery and delivered the fetus via cesarean operation followed by the hysterectomy in the 35th week of gestation (10). Pal et al. reported that placenta percreta might cause uterine rupture in second trimester without any associated high risk factors (11).

Optimal treatment for placenta percreta that is obviously without risk has not been defined clearly so far. Clinical management of uterine rupture due to placenta percreta may vary from conservative surgery to hysterectomy. The conservative options include leaving the placenta in situ, localized resection of the placental implantation site, over sewing of the placental vascular bed, uterine compression sutures, uterine artery embolization, uterine or hypogastric artery ligation and methotrexate administration. Success rate in arresting hemorrhage with those techniques is limited and seems to be the appropriate therapy for women who wish to continue their fertility. In addition, secondary hysterectomy is required in up to 31% of cases with placenta percreta who managed conservatively (12). Hysterectomy is considered to be the gold standard approach in a hemodynamically unstable patient with massive intraperitoneal bleeding (13). In our case, due to the desire for future fertility, we managed this patient urgently by conservative treatment. The patient was in a stable condition without complications after this operation.

In conclusion, placenta percreta induced spontaneous uterine rupture is difficult to diagnose in second trimester of pregnancy. The possibility of uterine rupture should always be kept in mind when a patient with a suspicion of adherent placenta admitted with signs of abdominal pain and free fluid in the peritoneal cavity. A state of alertness for prenatal diagnosis of cases at risk and prompt surgical management is essential to reduce perinatal mortality and morbidity

Conflict of interest

No conflict of interest was declared by the authors

REFERENCES

1. Silver RM. Abnormal placentation: placenta previa, vasa previa, and placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 654-68.
2. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1458-61.
3. Silver RM, Barbour KD. Placenta accreta spectrum: accrete, increta, and percreta. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015; 42: 381-402.
4. Hornemann A, Bohlmann MK, Diedrich K, Kavallaris A, Kehl S, Kelling K, et al. Spontaneous uterine rupture at the 21st week of gestation caused by placenta percreta. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 875-8.
5. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 927-41.
6. Clark SL, Koonings PP, Phelan JP. Placenta previa/accreta and prior cesarean section. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 89-92.
7. Jang DG, Lee GS, Yoon JH, Lee SJ. Placenta percreta-induced uterine rupture diagnosed by laparoscopy in the first trimester. *Int J Med Sci* 2011; 8: 424-7.
8. Hanif S, Hanif H, Sharif S. Acute abdomen at 12 weeks secondary to placenta percreta. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011; 21: 572-3.
9. Medel JM, Mateo SC, Conde CR, Cabistany Esque AC, Rios Mitchell MJ. Spontaneous uterine rupture caused by placenta percreta at 18 weeks' gestation after in vitro fertilization. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36: 170-3.
10. Roeters AE, Oudijk MA, Heydanus R, Bruinse HW. Pregnancy outcome after intra-abdominal bleeding due to placenta percreta at 14 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 574-6.
11. Pal R, Prasad D, Jain S. Placenta percreta causing rupture of uterus in second trimester of pregnancy in non scarred uterus with an unusual presentation: a case report and review of literature. *OJOG* 2014; 4: 695-8.
12. Salman MC, Calis P, Deren O. Uterine rupture with massive late postpartum hemorrhage due to placenta percreta left partially in situ. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013; 2013: 906351.
13. Sparic R, Mirkovic L, Ravilic U, Janjic T. Obstetric complications of placenta previa percreta. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71: 1163-6.

Geç Tanı Almış Komplet Virilize bir 46,XX 11-Beta Hidroksilaz Eksikliği Olgusu

A Lately Diagnosed 11-beta Hydroxylase Deficiency in a 46,XX Case with Complete Virilization

Hamdi Cihan Emeksiz¹, Hakan Altın², Şenol Çitli³

¹Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrin Polikliniği, Trabzon, Türkiye

²Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Polikliniği, Trabzon, Türkiye

³Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Polikliniği, Trabzon, Türkiye

ÖZET

11-β hidroksilaz eksikliği (11 OHD), 21-hidroksilaz (21 OHD) eksikliğinden sonra ikinci en sık görülen konjenital adrenal hiperplazi nedenidir. Her iki enzim eksikliği de 46,XX olgularda komplet virilizasyona (Prader evre 5) yol açabilir. 11 OHD vakalarının büyük kısmında görülen hipertansiyon, bu enzim eksikliğini klinik olarak 21 hidroksilaz eksikliğinden ayırır. Bu makalede boy kısalığı nedeniyle çocuk endokrin polikliniğine başvuran; hipertansiyonu, yaygın hiperpigmentasyonu ve yüzünde akneleri bulunan, genital muayenesinde dış genitalyasının erkek görünümünde olmasına rağmen gonadları palpe edilemeyen ve bu bulgular ışığında yapılan ileri değerlendirmesi sonucunda 11 OHD tanısı alan 16 yaşında komplet virilize bir 46,XX olgusu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: 11-β hidroksilaz eksikliği, geç tanı, komplet virilizasyon

Geliş Tarihi: 08.04.2016

Kabul Tarihi: 24.04.2016

ABSTRACT

11-β hydroxylase deficiency (11 OHD) is the second most frequent type of congenital adrenal hyperplasia other than 21-hydroxylase deficiency. Both type of enzyme deficiencies may lead to complete virilization (prader stage 5) in 46,XX individuals. Majority of the cases with 11 OHD manifest hypertension which distinguish this disorder from the more common 21-hydroxylase deficiency. Herein we reported a 16-year old boy who presented to the pediatric endocrinology outpatient clinic with the complaint of short stature and was found to have hypertension, hyperpigmented skin, facial acne and nonpalpable gonads despite his male-appearing external genitalia. Based on these findings, further evaluation revealed the diagnosis of 11 OHD, resulting in complete virilization in a 46,XX patient.

Key Words: 11-β hydroxylase deficiency, late diagnosis, complete virilization

Received: 04.08.2016

Accepted: 04.24.2016

GİRİŞ

11-β hidroksilaz eksikliği (11 OHD) adrenal steroid sentez bozukluklarının %5'ini oluşturur ve görülme sıklığı 1/100.000'dir (1). 21 hidroksilaz eksikliğinden (21 OHD) sonra ikinci sıklıkta görülen konjenital adrenal hiperplazi nedenidir. Hastalık, konjenital adrenal hiperplaziye (KAH) neden olan diğer enzim eksikliklerinde olduğu gibi otozomal resesif kalıttır (2). 11 OHD'ye bağlı klinik bulgular, androjen öncülü olan dehidroepiandrosteron sülfatın (DHEAS) ve bir mineralokortikoid olan 11-deoksikortikosteronun (DOC) adrenal bezlerden fazla miktarda üretilmesine bağlı olarak gelişir (3). Dişi fetüste artmış DHEAS üretimi, klitoral büyüme ve labiyoskrotal füzyon ile karakterize ambigu genitalya gelişimine neden olur. Erkek yenidoğanda ise penis büyüklüğü görülebilir (4). Aile öyküsü bulunmayan 11 OHD'si olan erkek yenidoğanlar genellikle doğumda tanı almazlar. Tanı almamış veya tedavi edilmemiş erkek çocuklarda izoseksüel, kız çocuklarda ise heteroseksüel puberte prekoks gelişir (5). 11 OHD'ye bağlı gelişen bir diğer klinik bulgu ise genellikle hipokaleminin eşlik ettiği hipertansiyondur. Hipertansiyon vakaların yaklaşık üçte ikisinde görülür ve erken yaşta ortaya çıkar (1). 11 OHD'si olan hastalarda kortizol eksikliğine rağmen adrenal kriz nadiren görülür. Zayıf glukokortikoid etkisi olan DOC'un fazla miktarda üretilmesi bu hastaları adrenal krize karşı büyük ölçüde korur (6). Bu yazıda boy kısalığı nedeniyle çocuk endokrin polikliniğine başvuran 11 OHD tanısı alan 16 yaşında bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On altı yaşında erkek hasta çocuk endokrinoloji polikliniğine boy kısalığı şikayetiyle başvurdu. Öyküsünden, 1 hafta önce baş ağrısı ve baş dönmesi şikayetleriyle acil polikliniğe başvurusu sonrası saptanan hipertansiyon ve boy kısalığı etiyolojisine yönelik ileri tetkik ve tedavi amacıyla hastanemize yönlendirildiği öğrenildi.

Hastanın aralarında akrabalık olmayan anne-babanın beşinci çocuğu olarak normal spontan doğumla 3000 gr olarak doğduğu belirtildi. Üç buçuk yaşta pubik kıllanma ve penis büyüklüğü şikayetleri ile doktora başvurduğu ancak takibe gitmediği öğrenildi. Soy geçmişte kayda değer tıbbi hastalık öyküsü yoktu.

Hastanın fizik muayenesinde; yüzünde çok sayıda akne, cilt renginin koyu ve vücudunda yaygın kıllanmasının olduğu görüldü (Resim 1). Başvurudaki boyu 146 cm (standard deviasyon skoru: -2,5), vücut ağırlığı 56 kilogram (<3p) olarak ölçüldü. Genital muayenede skrotal hiperpigmentasyon, Tanner evre 5 pubik kıllanma ve 9 cm gergin fallus uzunluğu saptandı. Her iki gonad skrotumda ele gelmiyordu. Nabız 88/dk, sistolik/diastolik kan basıncı 170/100 mmHg (>95p) olarak ölçüldü. Mezokardiyak odakta I/VI sistolik üfürüm duyuldu. Göz dibi incelemesinde evre 3 hipertansif retinopati saptandı. Ekokardiyografide sol ventrikül ve interventriküler septum hipertrofi tesbit edildi.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr.Hamdi Cihan Emeksiz, Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi 1. Kat Çocuk Endokrin Polikliniği, 61290, Kaşüstü, Trabzon, Türkiye E-posta: hcemeksiz@gmail.com

©Telif Hakkı 2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2016.54>



Resim 1. Vücudunda yaygın kıllanma

Laboratuvar incelemede, bazal serum 17 hidroksiprogesteron (17OHP): 18,2 ng/ml (<2 ng/ml), bazal kortizol: 14,8 µg/dl (4,3-22,4 µg/dl), bazal DHEAS: 645 µg/dl (80-560 µg/dl), bazal 11 deoksikortizol: 179 ng/ml (<1,05 ng/ml), ACTH: 1073 pg/ml, renin: 6,1 (5,41-34,53 pg/ml), aldosteron: 200 pg/ml (30-400 pg/ml), total testosteron: 830,46 ng/dl (241-827 ng/dl) olarak saptandı. Hastanın sodyum düzeyi 145 meq/L (132-146 meq/L), potasyum düzeyi 3 meq/L (3,1-5,5 meq/L) olarak ölçüldü. Hastanın hipokalemi dışında diğer biyokimyasal parametreleri, tiroid fonksiyon testleri ve tam kan sayımı normaldi. Tam idrar tahlilinde eser miktarda proteinüri saptandı. Hastanın gonadlarının ele gelmemesi nedeniyle yapılan pelvik ultrasonografide; 27x17x17 mm boyutunda sağ over, 20x19x14 mm boyutunda sol over, 41x13x17 mm boyutunda rudimente uterus tesbit edildi. Her iki inguinal kanalda ve skrotal kese içerisinde testis dokusuna ait görünüm saptanmadı. Hastanın her iki adrenal bezinin hipertrofik olduğu görüldü. Hastanın gönderilen karyotip analizi 46,XX olarak geldi. Boy kısalığı bulunan ve hipertansiyonu saptanan komplet virilize 46,XX olguya mevcut klinik ve patognomik laboratuvar bulgularıyla 11 OHD tanısı konuldu. Hastanın 11 OHD'ye yönelik genetik analizinde, daha önce 11 OHD olgularında tanımlanmış olan p.Leu299Pro(c.896T>C) homozigot mutasyonu saptandı.

Hastaya 12 mg/m²/gün hidrokortizon tedavisi ve 5mg/gün amlodipin tedavisi başlandı. Cinsel kimlik algısından çocuk ruh sağlığına yapılan konsültasyon sonucunda hastanın tümüyle erkek cinsiyet ile uyumlu kişilik özelliklerine ve davranış yapısına sahip olduğu tesbit edildi.

Hastanın 2 ay sonraki takibinde plazma ACTH: 24 pg/ml, bazal 11 deoksikortizol: 64 ng/ml, bazal 17OHP: 5 ng/ml, bazal DHEAS: 147 µg/dl, total testosteron: 88 ng/dl, sodyum: 141 meq/L ve potasyum: 4,1 meq/L olarak saptandı. Akne yoğunluğu azaldı. Sistolik/diastolik kan basıncı 125/80 mmHg (93p/91p) olarak ölçüldü. Sekonder erkek seks karakterlerinin devamını sağlamak amacıyla tedavi ile düşen androjen düzeylerini desteklemek için hastaya 3 haftada bir parenteral 250 mg testosteron propiyonat başlandı ve histerosalpingo-ooferektomi planlandı.

TARTIŞMA

11-β hidroksilaz enzimi kodlayan CYP11B1 geni kromozom 8q21-22'de yer alır (6). Bu gendeki bir mutasyon sonucu 11 OHD gelişirse; aldosteron sentez yolağında yer alan DOC, kortikosterona; kortizol sentez yolağında yer alan 11-deoksikortizol de, kortizole dönüşmez. Bu iki yolda son ürün olan aldosteron ve kortizolün adrenallerden yeteri kadar sentezlenememesi, negatif geribeslemenin kaybı ile hipofizden fazla miktarda ACTH salgılanmasına, artan bu ACTH uyarısı da enzimatik bloktan hemen önceki ara ürünler olan DOC'un ve 11-deoksikortizolün artmasına yol açar (7). Enzimatik bloktan iki basamak önce oluşan 17 OHP düzeyinde de orta dereceli bir artış görülür (8). Ara öncül hormonların bir diğer yolak olan androjen sentez basamaklarına doğru kayması, kızlarda prenatal ve postnatal virilizasyona, erkeklerde ise erken ergenliğe neden olur (5). Erken yaşta tanı almamış veya tedavi edilmemiş olgularda yüksek serum androjen düzeyleri, erken çocukluk döneminden itibaren hızlı bir somatik büyümeye; ancak kemik epifiz hatlarında hızlı bir kapanmaya neden olduğu için de final boyun her iki cinsten kısa kalmasına yol açar (9). Adrenal yetmezlik nedeniyle hipofizden artmış ACTH salgısı ile birlikte eş zamanlı salınan melanosit uyarıcı hormon düzeyindeki (MSH) dolaylı artış da, bu olgularda hiperpigmentasyon gelişimine neden olur (3). Bu enzim eksikliğinde görülen bir diğer önemli klinik bulgu ise zayıf mineralokortikoid etkisi olan DOC'un birikmesi sonucunda gelişen hipertansiyondur. Artmış serum DOC düzeyine paralel olarak bu hastalarda artmış su-sodyum tutulumu ve potasyum atılımı görülür, plazma renin düzeyi baskılanır (9).

11-β hidroksilaz eksikliğine sahip kız olgularda (46,XX) dış genitalyanın virilizasyonu, artmış fetal androjenlere bağlı olarak intrauterin dönemde başlar. Bu kız olguların büyük kısmı, yenidoğan veya erken çocukluk döneminde ambigus genitalya nedeniyle yapılan ileri değerlendirmeleri sonrasında 11 OHD tanısı alırlar (1). Bu enzim eksikliğine sahip bazı kız olguların dış genitalyaları doğumda tamamen virilizedir ve erkek görünümündedir (Prader evre 5). Yüksek androjen seviyeleri nedeniyle hipertrofiye uğramış klitoris, penis; birleşmiş labioskrotal kıvrımlar ise skrotumu andırır (4). Diğer yandan iç genital yapıları tamamen dişidir (uterus ve overler) ve yüksek androjen seviyelerinden etkilenmezler. Bu nedenle dış genitalyası tamamen virilize olmuş 11 OHD'si olan 46,XX olguda, skrotum içinde testislerin doğumda palpe edilememesi önemli bir tanısız ipucudur (5). Eğer bu olgular yenidoğan veya erken çocukluk döneminde 11 OHD tanısı almazlarsa tamamen erkek görünümündeki dış genitalya nedeniyle ebeveynleri tarafından erkek olarak büyütülürler (10). Dış genitalyaları tamamen virilize olmuş bu olguların intrauterin dönemden itibaren maruz kaldıkları yüksek androjen seviyeleri, beyinlerinin de virilize olmasına yol açarak cinsel kimlik algısının geliştiği yaşlarda erkek kimliği benimsemelerine ve buna uygun davranışlar geliştirmelerine yol açar. Genetik olarak dişi olmalarına rağmen ilerleyen yaşlarda kız cinsine karşı ilgi duyarlar (5). Hastamızın da cinsel kimlik algısının hangi yönde olduğunun belirlenmesi açısından çocuk ruh sağlığı bölümüne yapılan değerlendirmesinde, kendisinin tümüyle erkek cinsiyet ile uyumlu kişilik özelliklerine sahip olduğu ve buna uygun davranışlar geliştirdiği belirtildi.

Hastamızda erken ergenlik öyküsü, boy kısalığına ve tansiyon yüksekliğine hiperpigmentasyonun eşlik etmesi ve yapılan genital muayenesinde, dış genitalyasının erkek görünümüne sahip olmasına rağmen gonadlarının kese içerisinde palpe edilememesi; 46,XX olguda komplet virilizasyona neden olmuş 11 OHD açısından şüphe uyandırdı. Laboratuvar değerlendirmede 11 OHD'ye bağlı KAH ile uyumlu olarak hastamızın serum ACTH, androjen, 11-deoksikortizol ve 17 OHP düzeyleri yüksek, potasyum düzeyi ise düşük olarak tesbit edildi. Çekilen pelvik USG'de, iç genital yapılarının tamamen dişi olması ve karyotip analizinin 46,XX ile uyumlu gelmesi tanıyı destekledi. 11 OHD'ye yönelik yapılan genetik analiz sonucunun daha önce 11 OHD olgularında tanımlanmış p.Leu299Pro(c.896T>C) homozigot mutasyonu ile uyumlu gelmesi, hastamızın 11 OHD tanısını kesinleştirdi.

11 OHD'de primer tedavi, diğer KAH formlarında olduğu gibi, glukokortikoid replasman tedavisidir (10-25 mg/m²/gün) (1, 9). Bu tedavi ile negatif geribeslemenin kaybı nedeniyle hipofizden artmış ACTH salgısına paralel olarak yapımı artan mineralokortikoid ve adrenal androjen öncüllerinin birikimi azaltılarak; hipertansiyon, hipokalemi ve adrenal yetmezlik riski ve androjen fazlalığına bağlı gelişen klinik bulgular düzelir (11). Ancak; bizim olgumuzda olduğu gibi ileri yaşlarda tanı almış komplet virilize 46,XX 11 OHD olgularında, glukokortikoid replasman tedavisi ile DOC düzeyi baskılanırken aynı zamanda yüksek adrenal androjen ve testosteron düzeylerinin de baskılanması, cinsel kimlik algısı genellikle erkek yönünde olan bu hastalarda sekonder erkek seks karakterlerinin gerilemesine (erkek tipi yüz ve vücut tüylerinde azalma, seste değişiklik gibi) ve kadın seks karakterlerinin ortaya çıkmasına (memelerde büyüme, vücut kompozisyonunda değişiklik, üretral kanama şeklinde kendini gösteren menstrüel kanamalar) neden olabilir. Bu nedenlerden dolayı, erkek kimliği benimseyen komplet virilize olgularda, başlanılan kortikosteroid tedavisine ikincil düşen serum testosteron düzeylerini desteklemek için bu hastalara düzenli parenteral testosteron verilmesi ve müllerian yapıların çıkarılması gerekir (10). Glukokortikoid replasman tedavisi ile 11 OHD'de görülen hipertansiyon genellikle kontrol altına alınabilirken; bazı hastalarda, özellikle geç yaşta tanı alanlarda, tek başına steroid tedavisi, hipertansiyonu kontrol altına almakta yeterli olmayabilir (12). Bu durumda kalsiyum kanal blokörleri (nifedipin/amlodipin) ve/veya potasyum tutucu diüretikler (spironolakton) gibi antihipertansifler, glukokortikoid replasman tedavisine eklenebilir (13). Spironolaktonun, antihipertansif etkisinden başka antiandrojenik etkiye de sahip olması seçilmiş 11OHD vakalarında daha etkin bir tedavi sağlayabilir.

Hastamıza tanı sonrası 12 mg/m²/gün dozunda hidrokortizon tedavisi başlandı. Geç yaşta tanı almış olması, göz muayenesinde evre III hipertansif retinopatisi ve çekilen ekokardiyografisinde sol ventrikül ve interventriküler septum hipertrofisi saptanması nedeniyle hastamızın glukokortikoid tedavisine, 5mg/gün amlodipin tedavisi eklendi. Amlodipin, spironolaktondan farklı olarak ek antiandrojenik etkiye sahip olmaması nedeni ile tercih edildi. Hidrokortizon ve amlodipin tedavisi başladıktan 2 ay sonra hastamızın hipertansiyonunun ve hipokaleminin düzeldiği; bazal ACTH, 11 deoksikortizol, 17OHP, DHEAS ve total testosteron düzeylerinin tedavi öncesine göre anlamlı şekilde düştüğü ve akne sıklığının azaldığı görüldü. Sekonder erkek seks karakterlerinin devamını sağlamak amacıyla parenteral testosteron başlandı ve histerosalpingo-ooferektomi planlandı.

Bu makalede, 46,XX bir olguda gecikmiş 11 OHD tanısının yol açtığı ağır genital ve somatik anormallikler ve bunun psikososyal boyutu anlatıldı. Bu olgu sunumu ile yenidoğan döneminden itibaren tüm çocukluk çağı boyunca, fizik muayenenin önemli bir parçası olan genital muayenenin rutin olarak yapılmasının endokrin ile ilgili hastalıkların tanısı açısından ne kadar önemli olduğu vurgulanmak istendi.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- 1- White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11 beta-hydroxylase isozymes. *Endocr Rev.* 1994;15:421-38.
- 2- Nasir J, Royston C, Walton C, White MC. 11 beta-hydroxylase deficiency: management of a difficult case by laparoscopic bilateral adrenalectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45:225-8.
- 3- White PC. Congenital adrenal hyperplasia and related disorders. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, Schor N, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016:bölüm 576.
- 4- Rösler A, Leiber E, Cohen T. High frequency of congenital adrenal hyperplasia (classic 11 beta-hydroxylase deficiency) among Jews from Morocco. *Am J Med Genet* 1992; 42: 827-34.
- 5- Zachmann M, Tassinari D, Prader A. Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. A study of 25 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 222-9.
- 6- White PC. Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001 ;30: 61-79.
- 7- New MI. Inborn errors of adrenal steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2003 ;211: 75-83.
- 8- Peter M. Congenital adrenal hyperplasia: 11beta-hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 249-54.
- 9- Cerame BJ, New MI. Hormonal hypertension in children: 11beta-hydroxylase deficiency and apparent mineralocorticoid excess. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000; 13: 1537-47.
- 10- SA Abhayaratna, NP Somasundaram. A young patient with severe virilization, hypertension and bilateral adrenal hyperplasia. *Sri Lanka Journal of Diabetes Endocrinology Metabolism* 2013; 3: 91-4.
- 11- German A, Suraiya S, Tenenbaum-Rakover Y, et al. Control of childhood congenital adrenal hyperplasia and sleep activity and quality with morning or evening glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4707-10.
- 12- Mantero F, Opocher G, Rocco S. Long-term treatment of mineralocorticoid excess syndromes. *Steroids.* 1995; 60: 81-6.
- 13- Loechner KJ, McLaughlin JT, Calikoglu AS. Alternative strategies for the treatment of classical congenital adrenal hyperplasia: pitfalls and promises. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:670960.

Breast Uptake of Ga-68 DOTA-TATE in a Nursing Woman with Net Diagnosis

NET Tanılı Emziren bir Kadında Ga-68 DOTA-TATE Meme Tutulumu

Sabire Yılmaz Aksoy¹, Betül Vatankulu², Elife Akgün², Metin Halac², Levent Kabasakal², Kerim Sönmezoglu²

¹Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Department of Nuclear Medicine, Ankara, Turkey
²Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Nuclear Medicine, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Neuroendocrine tumors are heterogenous group of tumors that expresses somatostatin receptors on their cell surfaces. PET/CT with Ga-68 labeled somatostatin analogues has been used as an important imaging modality in the NETs. It's important to know normal biodistribution of radiotracer to avoid misinterpretation. We report physiologic breast uptake of Ga-68 in a nursing patient.

Key Words: Ga-68, DOTA-TATE, PET/CT, lactation

Received: 05.25.2016

Accepted: 06.12.2016

ÖZET

Nöroendokrin tümörler, yüzeylerinde somatostatin reseptörü ifade eden heterojen bir tümör grubudur. Ga-68 işaretli somatostatin analogları ile yapılan PET/BT, NET'lerde önemli bir görüntüleme modalitesi olarak kullanılmaktadır. Radyoaktif ajanın normal dağılımının bilinmesi yanlış yorumlamaların önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Biz bu vakada emziren bir hastada fizyolojik Ga-68 meme tutulumunu bildirdik.

Anahtar Sözcükler: Ga-68, DOTA-TATE, PET/BT, laktasyon

Geliş Tarihi: 25.05.2016

Kabul Tarihi: 12.06.2016

INTRODUCTION

Neuroendocrine tumors (NET) arise from the neuroendocrine cells and express somatostatin receptors (SSTRs). These tumors can originate from any organ through the body derived from the neural crest. Conventional imaging methods have limitations in these tumors because of small tumor size, variable location and low metabolic rate (1).

Somatostatin receptor scintigraphy (SRS) is an important imaging method in neuroendocrine tumors. Although SRS allows for whole-body imaging, there are some drawbacks such as imaging of organs with high physiological uptake and suboptimal physical resolution of the isotopes (2). Recently, PET/CT with Ga-68 labeled somatostatin analogues has been developed and has shown clear advantages including improved spatial resolution and pharmacokinetics (3). Knowledge of normal biodistribution of radiotracer is important when interpreting the PET/CT images. The pituitary, salivary glands, thyroid, liver, spleen, adrenals, pancreas, kidneys, ureters, and bladder are the organs that show physiological tracer uptake. However, up to our knowledge, physiologic breast uptake of Ga-68 in a lactating patient has not been reported previously. Here, we report bilateral breast uptake of Ga-68 DOTA-TATE in a nursing patient with NET diagnosis.

CASE REPORT

A 36-y-old female with a mass lesion at the junction of pancreatic body and tail was diagnosed as neuroendocrine tumor (Ki-67:1%). PET/CT with Gallium-68 (Ga-68) performed for staging demonstrated very intense tracer uptake at the pancreatic lesion (SUVmax: 48,9) (Figure 1, arrow). There was also bilateral breast uptake in the patient who had been breast-feeding for 1 year.

REFERENCES

- 1- Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumors. Gut. 2005;54(Suppl 4):iv1-16
- 2- Kowalski J, Henze M, Schuhmacher J, Mäcke HR, Hofmann M, Haberkorn U. Evaluation of positron emission tomography imaging using [68Ga]-DOTA-D Phe1-Tyr3- octreotide in comparison to [111In]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. Molecular Imaging and Biology, 2003;5:42-8
- 3- V. Ambrosini, D. Campana, P. Tomassetti, G. Grassetto, D. Rubello, S. Fanti. PET/CT with 68Gallium-DOTA peptides in NET: an overview. European Journal of Radiology, 2011;80:116-9
- 4- Hicks RJ, Binns D, Stabin MG. Pattern of uptake and excretion of (18)F-FDG in the lactating breast. J Nucl Med. 2001;42:1238-42.
- 5- Yasuda S, Fujii H, Takahashi W, Takagi S, Ide M, Shohtsu A. Lactating breast exhibiting high F-18 FDG uptake. Clin Nucl Med. 1998 Nov;23:767-8.
- 6- Aksoy SY, Görtan FA, Özdemir E, Türkölmez Ş, Halac M, Sonmezoglu K. 18F-FDG PET/CT imaging of breast cancer in a lactating woman. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2016;35:135-6.
- 7- Ko KH, Jung HK, Jeon TJ. Diffuse intense 18F-FDG uptake at PET in unilateral breast related to breastfeeding practice. Korean J Radiol. 2013;14:400-2.
- 8- Kagna O, Pirmisashvili N, Tshori S, Freedman N, Israel O, Krausz Y. Neuroendocrine tumor imaging with 68Ga-DOTA-NOC: physiologic and benign variants. AJR Am J Roentgenol. 2014;203:1317-23
- 9- Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, Papathanasiou ND, Pepe G, Oyen W, De Cristoforo C, Chiti A. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:2004-10

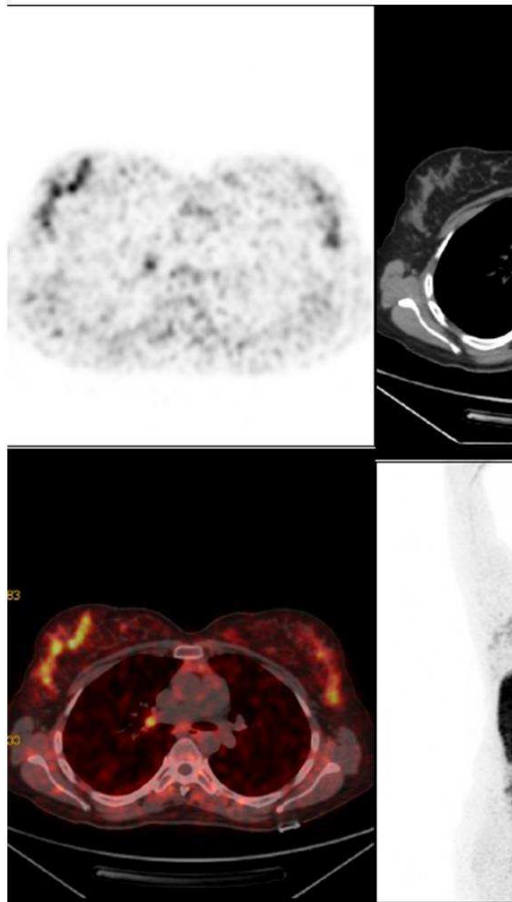


Figure 1. A 36-y-old female patient, 1 year postpartum, with NET diagnosis underwent Ga-68 DOTA-TATE PET/CT for staging. Axial PET, CT, fusion and MIP images revealed bilateral breast uptake of Ga-68 DOTA-TATE which was more prominent on the right side. There was also pancreatic lesion with intense Ga-68 accumulation (arrow).

DISCUSSION

Uptake of 18-fluorodeoxyglucose during breast-feeding is well documented (4-7). However, as far as we know, physiologic breast uptake of Ga-68 in a lactating patient has not been reported previously. The Ga-68-labeled somatostatin analog Ga-68 DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotate (Ga-68-DOTA-TATE) expresses increased affinity for somatostatin receptors-2 (SSTRs 2) (3). The physiologic uptake of DOTA-TATE was seen in the pituitary, salivary, thyroid glands, spleen, liver, adrenals and kidneys and excretory activity in the urinary tract. Kagna et al. demonstrated that the most common location of 68Ga-DOTA-NOC-avid sites other than NET was in small lymph nodes, followed by prostate, uterus, breasts, lungs, brown fat, musculoskeletal system, and other sites, including oropharynx, pineal body, thymus, aortic plaque, genitalia, surgical bed, and subcutaneous granuloma. They found 29 sites of diffuse 68Ga-DOTA-NOC uptake in the breasts in 14 of the 96 female patients with SUVmax range of 0.8-2.7. Low and variable expression of SSTR 2 has been reported in breast tissue unaffected by disease (8). In our case, we demonstrated Ga-68 DOTA-TATE uptake in the bilateral breasts in a nursing patient newly diagnosed with NET. GA-68 DOTATATE is excreted into breast milk and breastfeeding should be interrupted and can be restarted when the radiation dose to the child would be lower than 1 mSv in order to minimize radiation exposure to a breastfed baby. Until that time, lactating women should discard breast milk approximately for 12 hours after injection of Ga-68 DOTATATE administration (9). Although tracer uptake of breast during breast-feeding is a well known phenomenon, this is the first case imaged by Ga-68 DOTA-TATE PET/CT.

Conflict of interest

No conflict of interest was declared by the authors

Xeno-Nükleik Asitler ve XNA Dünyası

Xeno-Nucleic Acids and the World of XNA

Abdullah Ekmekçi

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

İnsan gereksinimlerini karşılamak için günümüzde yeni organizmalar ve biyolojik sistemler oluşturulmaktadır. Sentetik biyoloji, doğada var olmayan organizmaları, biyolojik bileşenleri ve işlevleri oluşturmak için ya da varolan biyolojik sistemlere yeni işlev yaptırabilmek için yeniden tasarlar ve modeller oluşturur. Sentetik biyoloji, biyolojinin mühendisliğidir, in vitro genetik olarak da tanımlanır. Sentetik genomik ise kimyasal sentezle tam bir genomu ya da genomun bir kısmını oluşturabilecek teknolojik çalışmaları kapsar. Santral dogma olarak bilinen evrensel genetik bilgi akışında hücrelerimiz doğal nükleik asit olan DNA'yı okuyarak işlevsel RNA ve protein oluşturur. Xeno nükleik asitler (XNA'lar) ilk kez Herdewijn ve Marlier tarafından kimyasal yolla ortaya çıkarılmış yeni bir türev nükleik asit sınıfıdır. XNA'lar, doğal olmayan nükleik asit omurgalı sentetik genetik polimerlerdir. Doğal genomlarda nükleik asiti oluşturan, replike olan ve sayısı dört olan (GACT) yapıtaşlarına, 1990'da kimyacıların başlattığı genişletilmiş yapay genetik bilgi sistemlerinde yeni yapıtaşları eklenmiştir. Baz çifti sayısı da üçten daha fazlasına çıkarılmıştır. Önceki genetik bilgilerin depolandığı GACT'den oluşan DNA kütüphaneleri, en azından DNA'da Z:P baz çifti şeklinde eşleşebilen GACTZP nükleotidleriyle zenginleştirilmiştir. Genetik kodun düzenlenmesi (genom editing) ve histon kodunun düzenlenmesi (epigenom editing) ile yeniden tasarlanan kromatinler, tıpta, biyoteknolojik ve temel biyolojik araştırmalarda şaşırtan sonuçlar vermiş ve pek çok sorunun çözümüne yönelik yeni ufuklar açmıştır.

Anahtar Sözcükler: Sentetik nükleik asitler, XNA'lar, terapötik aptamerler

Geliş Tarihi: 01.03.2016

Kabul Tarihi: 30.03.2016

ABSTRACT

Today, new organisms and biological systems have been formed to meet human needs. Synthetic biology creates and redesigns non-existent organisms in nature to make biological components and biological systems or to perform new functions in existing organisms. Synthetic biology which is an engineering of biology is also defined as in vitro genetics. Synthetic genomics covers the technological studies containing chemical synthesis of a portion of the genome or complete genome. In central dogma known as universal flow of genetic information, our cells use DNA, a natural nucleic acid, to make functional RNA and protein constructs. Xeno-nucleic acids (XNAs) are new nucleic acid derivatives and discovered chemically by Herdewijn and Marlier. XNAs are synthetic genetic polymers with unnatural nucleic acid backbone. New building blocks have been added to the four main building blocks (GATC) which constitutes natural genomes and replicates, in the extended artificial genetic information systems in 1990, started by chemists. The number of base pairs have been increased more than three. DNA libraries consisting of GACTs that store earlier genetic data have been enriched with GACTZP nucleotides which can at least pair within the DNA in form of Z:P. Redesigned chromatin by arranging of the genetic code (genome editing) and arranging of the histone code (epigenome editing) have produced surprising results and opened new horizons for the solution of many problems in medicine, biotechnology and basic biological researches.

Key Words: Synthetic nucleic acids, XNAs, therapeutic aptamers

Received: 03.01.2016

Accepted: 03.30.2016

GİRİŞ

Sentetik biyoloji, hücrelerin genlerine (genom ve plazmide), işlevi arttıracak genlerin sokulmasıyla insanlığın, yenilenebilir temiz enerji, biyomateryal, sağlık (başta kişisel tıp) ve gıda üretimi gibi acil sorunlarının bir kısmının çözümü için ortaya çıkmış yeni bir bilim alanıdır (1, 2, 3, 4). İnsanı da kapsayan memeli sentetik gen ağıyla günümüzde hastalıkların tanı ve tedavisi, farmasötikal bileşiklerin taranması, biyolojik-üretim (insülin, biyodizel, deterjan, antibiyotik, polimer, aşılarda ve antikorlar, v.b ürünlerin sentezi) gibi insan yaşamını kolaylaştıracak ve sağlığını iyileştirecek alanlarda uygulamalar başlamıştır (2, 5).

Genom düzenlemesi (editing) ile, genomda kalıcı düzenlemeler oluşturulabilmektedir. Bildiğimiz eşdeğer eski bir tanımla genetik mühendislik, istenilen bir fenotipi oluşturan genotipi oluşturma sanatıdır (6). Genom editing çoğunlukla CRISPR/Cas (clustered regulatory interspaced short palindromic repeats), TALEN (transcription activator-like effector nucleases) ya da çinko parmak nükleazlar yoluyla ökaryotik organizmalara tek

mutasyonun sokulmasını tanımlar (7). Bilindiği gibi genetik mühendislikte DNA kesilip yapılandırılarak okunması sağlanırken, sentetik biyolojide gen sentezli tasarımlar yapılarak standardize edilir (6). Bu tür genomik manipülasyonları daha verimli hale getirmeye yönelik çalışmalar baş döndürücü hızla devam etmektedir. Örneğin *E.coli*'de DNA'da eş-anlamı TAA kodonlarıyla tüm TAG (mRNA'da UAG) stop kodonlarının yer-değiştirmesi ilkesine dayanan, MAGE (multiplex automated genome engineering) sistemi bunlardan biridir (8). Bakterial CRISPR/Cas sistemi bakteri ve bira-mayası hücrelerinde genom editing aracı olarak kullanılmaktadır. Bu sistemde hedef genom dizisini, değişime uğramış DNA dizisi ile değiştirmek için homolog rekombinasyonu kullanan hücrelerin seçilmesinde RNA-yöneltili CRISPR nükleazlarla DNA bölme tekniği kullanılmaktadır (9).

Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Abdullah Ekmekçi, PhD, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye. E-posta: aekmekci@gazi.edu.tr

©Telif Hakkı 2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

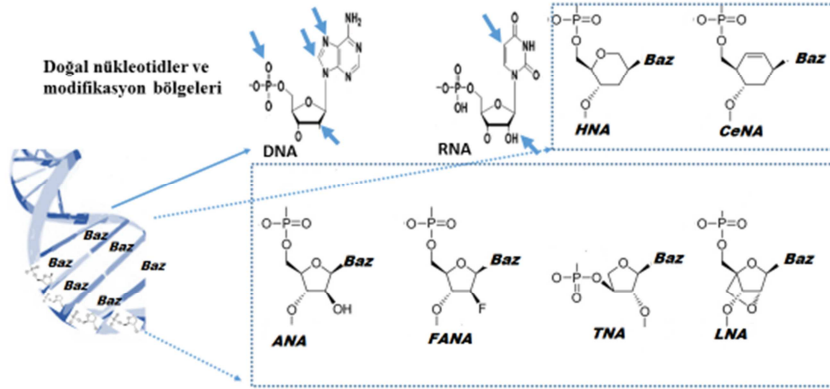
doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2016.56>

XNA'lar

Yeryüzünde tüm canlılar genetik bilgilerini, DNA ya da RNA olarak taşırlar. İki polimer zincir molekülün omurgasındaki tek fark RNA'da riboz DNA'da deoksiriboz şeker biriminden gelir. Şimdi bilim insanları şeker birimleri farklı, en azından 6 nükleik asit omurgası sentezleyip genetik bilgiyi depolayabilmekte, bir jenerasyondan diğerine aktarabilmekte ve gerektiğinde kullanabilmektedir. İşlevsel moleküller olarak da tasarlanabilen bu sentetik genetik zincirler, XNA (Xeno-nükleik asitler) olarak tanımlanmıştır (10).

XNA'lar şeker birimleri ya da fosfo-diester omurga bağlantıları ve bazları (genellikle pirimidin bazlar N-7, pürinler C-5'den) farklı sentetik genetik polimerlerdir (Şekil:1). İlk kez Pinerio ve ekibi 6 farklı XNA'nın transkripsiyonunu ve ters transkripsiyonunu yapabilen *Tgo* DNA polimeraz varyantlarını geliştirmiştir (11).

XNA'lar kendisiyle XNA:XNA, doğal DNA/RNA ile XNA:DNA, XNA:RNA şeklinde sekonder (çift sarmal) yapı oluşturabilmektedir (12). FANA (Fluoro-arabino nükleik asit), ilk kez kendisini kalıp olarak kullanıp kopyasını çıkaran XNA tipidir (11). LNA (locked nucleic acids, metil köprüyle kilitli) olarak kısaltılan sentetik nükleik asitler, nükleaza dirençliliği ve oligonükleotidlerle kararlı komplementerlik oluşturması nedeniyle antisens, antigen, siRNA ve miRNA'lara uygunluk gösteren nükleik asit ilaçları olarak kullanılmaya aday moleküllerdir (13).



Şekil:1 DNA/RNA'daki tekrarlanan doğal nükleotid birimlerin yapısı, modifikasyon bölgeleri ve XNA'lardaki tekrarlanan doğal olmayan 6 nükleotid örneği

HNA (anhidrohexitol nükleik asit) ve TNA (threofuranozil nükleik asit) , RNA'da bulunan doğal ribozun yerine riboz olmayan şeker birimi içeren XNA sistemleridir ve replikasyonları için yapay polimeraz enzimleri gereklidir. TNA, yapay 4 karbonlu throse şeker içeren ve sentetik genetik ile ilk oluşturulan genetik polimerdir (14). Sentetik genetikte çalışılan ikinci XNA polimeri, 6 üyeli piranozil halka yapılı bir omurga içeren ve DNA ya da RNA sarmalına komplementer olabilen HNA'dır (11). HNA, doğal nükleozid yerine hidroksimetil –analog- nükleozid içermektedir.

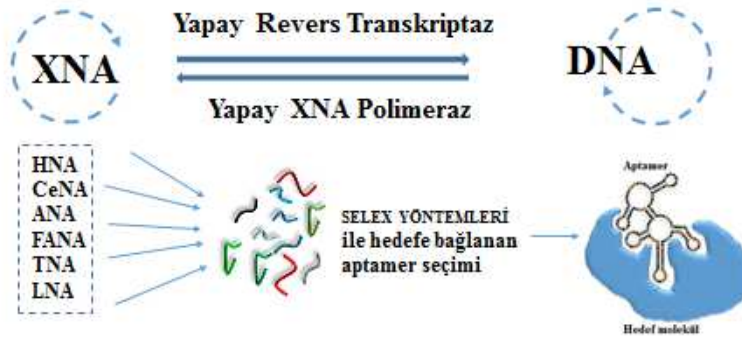
Hücrelerde genetik alfabeyi oluşturan 4 bazdan (GACT) $4^3 = 64$ kodon oluşturulabilmektedir. Watson-Crick'in baz eşleşme kuralına göre hidrojen bağıyla eşleşen A:T ve G:C baz çiftine eğer bir tane daha eklenseydi $5^3 = 125$ kodon olasılığı vardı. Bu artık çok uzak bir olasılık değildir, çünkü hidrojen bağıyla olmasa da hidrofobik etkileşimlerle ve metal iyonlarla baz çiftleri oluşturan sentetik nükleotid içeren sentetik nükleik asitler (XNA'lar) ortaya konulmuştur (15,11). Kimoto ve arkadaşları, birbirleriyle eşleşebilen ve doğal olmayan iki nükleotidi (Ds:Px) kullanarak DNA replikasyon sırasında DNA'ya

üçüncü baz çiftini yerleştirebilmiştir (16). Benzer şekilde Watson-Crick baz eşleşme kurallarına uygun Z:P baz çifti de DNA'ya sokulmuştur (17).

Yapay XNA polimerazlar (XNAzimler)

XNA'lar, doğal polimeraz enzimlerince oluşturulamamakta ve kopyalanamamaktadır (bana göre hep böyle kalmalı). 2012'de P.Holliger ve arkadaşları, bir genetik mühendislik tekniği (compartmentalized self-tagging, CST) ile, ilk kez XNA'ları sentezleyebilen endonükleaz ve DNA ligaz aktiviteli yapay, mutant polimeraz enzimlerini oluşturmıştır (11). Bu mutant polimerazlar ile XNA'ları sentezleyerek önce bu bilgileri DNA'ya sonra tekrar XNA'ya aktararak (tıpkı bir retroviral döngü gibi) ilk yapay molekülleri (genleri) ortaya koymuşlardır (Şekil:2). Holliger'in ekibi rastgele XNA diziliimli büyük kütüphaneler oluşturmuş ve kimyasal tepkimeleri yürütebilen moleküller (XNAzimler) için bu kütüphaneleri taramışlardır.

Yeni oluşturulan aktif XNAzimler, tıpkı günümüzün ribozimleri gibi mRNA'ların ve DNA'ların polimerize parçalarında çentik açabilmekte, ayırmakta ya da birleştirebilmektedir (18).



Şekil: 2 Enzimatik XNA sentezi (DNA → XNA), ters transkripsiyon (XNA → DNA) ve replikasyonu (XNA → XNA) sonucunda SELEX yöntemlerinden biriyle aptamer seçimi

Sentezlenmiş ilk yapay XNA tipi, omurgasında şeker içermeyen PNA'lardır (peptid nükleik asitler) (19). PNA'lar, DNA'dakine benzer baz kompozisyonu olan, ancak şeker fosfat omurga yerine amino etil glisinerden oluşan peptid omurgalı nükleik asitlerdir. Bu özelliğiyle zardan çok kolay geçmekte ayrıca enzimatik parçalanmaya dirençli moleküller olarak tanı ve tedavide alternatif kimyasallar olarak değerlendirilmektedir (20, 21). PNA'lar kendisiyle (homodubleks), DNA ve RNA'lar ve diğer XNA'lar ile (heterodubleks) çift sarmal zincir oluşturabilmektedir.

Terapötik XNA'lar, aptamerler

Aptamerler, 1990'larda açıklanmış kısa, tek sarmal sentetik ribo ya da deoksiribonükleik asitlerdir (22, 23). Aptamerler SELEX (systematic evolution of ligands by exponential enrichment) olarak tanımlanan bir oligonükleotid tarama tekniğinin gelişimiyle keşfedilmişlerdir. Bu teknikte hedefe yüksek özgünlük gösterip bağlanıncaya dek nükleotid liganın seçilmesi, yıkanarak hedeften uzaklaştırılması ve çoğaltılması döngüleri tekrarlanır (24).

Aptamerler, özgün katlanarak moleküler hedeflere yüksek bağlanma afinitesi için seçilmiş 30-70 nükleotid uzunlukta oligonükleotid liganlardır (Şekil:2). İmmünijeniteleri düşük ya da hiç yoktur. Ayrıca yapısında hücrel nükleaz enzimleri için uygun sübstrat olma özelliğini değiştiren doğal olmayan nükleotidler varsa, tedavi için daha uygun ilaç olabilirler. Aptamerler için proteinler, nükleik asitler, karbonhidratlar, antibiyotikler, küçük organik ya da inorganik moleküller hatta hücreler hedef olarak kullanılabilir (25). Kanseri tanı ve tedavilerinde kullanmak için insan EGF reseptörü-3, prostata özgü zar antijeni (PSMA) ve diğer bazı reseptörlere karşı aptamerler oluşturulmuştur (26, 27).

SELEX için oluşturulan kütüphanelerin kapasitesi önemlidir. XNAzimlerle oluşturulan XNA'ların her birinden çok sayıda kimyasal sentezle oligonükleotid havuzu oluşturularak aptamer seçiminde kullanılabilir. SELEX prosedüründe atomik kuvvet mikroskopu, otomatik SELEX (PCR kullanır), hücre SELEX'i, kapiller elektroforez, flumag (fluoresen işaretleme) gibi pek çok teknikten biri kullanılmaktadır (28).

Aptamerler, daha etkin hedefli tedaviler için nanopartiküller ve nükleik asitlerle konjuge edilebilmektedir (29). 2'-deoksi2'-fluoro pirimidin nükleotidleri (U,C), yapısal kararlılığı ve nükleazlara direnci arttırmak için kullanılan terapötik RNA-bazlı modifiye aptamerlerdir. Örneğin pegaptanib sodium, MACUGEN, FDA tarafından onaylanmış, patolojik oküler anjiyogenezis ve damar geçirgenliğinden sorumlu VEGF (vascular endothelial growth factor)'i baskılayan ilk RNA aptameridir (30). Oluşturulan diğer aptamerlere örnek olarak insan alfa trombinine afinite gösteren, HIV yanıt elementine ve yumurta lizozimine bağlanan TNA aptamerleri, ve HIV revers transkriptaza bağlanan FANA aptamerleri gösterilebilir (31, 32).

SONUÇ

Analog nükleik asitler (XNA'lar); alternatif nükleobaz, şeker ve farklı kimyasal yapıları omurga gibi doğal olmayan bileşenleri içeren yapay genetik polimerlerdir. Bir katalizör gibi işlev gören ve XNA'ları sentezleyen XNAzimler, yapay yapıtaşlarının zincire sokabilen, zinciri koparan endonükleaz aktivitesine ve oligomerleri birleştirebilen ligaz aktivitesine sahip moleküllerdir. Tanı ve hedefli tedavide gittikçe daha etkili olabilen XNA'lardan aptamerlerin geliştirilmesi sentetik biyolojinin insanlığa sunduğu en önemli katkılardan biri olabilecektir.

Alternatif nükleobazların oluşturulmasıyla bilinen santral dogma ve genetik kod genişlemekte, nükleotidler yapay da olsa genetik şifrede kodon sayısını arttırarak farklı protein oluşturma potansiyelleri taşımaktadır. Farklı sentetik nükleik asitler arasında aracı ya da doğrudan bilgi aktarma yolları oluşturulmuştur. DNA ve RNA artık kimyasal genetik bilgi depolayan vazgeçilmez moleküller değildir. Bu gelişmelerle erken evrim döneminde "RNA dünyası"nın da öncesi açıklanabilecektir. Daha ilginç evrende farklı genomların da olabileceğini ve dahası doğal olmayan bir geleceği aklı getirmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

- Gardner TS, Cantor CR, Collins JJ. Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*. *Nature* 2000; 403: 339–42.
- Weber W, Fussenegger M. Engineering of synthetic mammalian gene networks. *Chem. Biol.* 2009; 16: 287–97.
- Ruder WC, Lu T, Collins JJ. Synthetic biology moving into the clinic. *Science* 2011; 333: 1248–52.
- Bution ML, Molina G, Abrahão MR, Pastore GM. Genetic and metabolic engineering of microorganisms for the development of new flavor compounds from terpenic substrates. *Crit Rev Biotechnol* 2015;35: 313-25.
- Kis Z, Pereira HSA, Homma T, Pedrigi RM, Krams R. Mammalian synthetic biology: emerging medical applications. *J. R. Soc.* 2015; Interface 12: 20141000. <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2014.1000>
- Esweld KM and Wang HH. Genome-scale engineering for systems and synthetic biology. *Mol Syst Biol* 2013; 9: 641
- Gaj T, Gersbach CA, Barbas CF, 3rd. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas based methods for genome engineering. *Trends Biotechnol* 2013; 31:397–405.
- Wang HH, Isaacs FJ, Carr PA, Sun ZZ, Xu G, Forest CR, Church GM et al. Programming cells by multiplex genome engineering and accelerated evolution. *Nature* 2009; 460: 894–8.
- Jiang W, Bikard D, Cox D, Zhang F. & Marraffini LA. RNA-guided editing of bacterial genomes using CRISPR–Cas systems. *Nature Biotech* 2013; 31: 233–9.
- Herdeewijn P, Marliere P. Toward safe genetically modified organisms through the chemicals diversification of nucleic acids. *Chem Biodivers* 2009; 6, 791-808.
- Pinheiro VB, Taylor AI, Cozens C, Abramov M, Renders M, Zhang S, et al. Synthetic genetic polymers capable of heredity and evolution. *Science* 2012; 336: 341–4.
- Anasova I, Kowal EA, Dunn MR, Chaput JC, Van Horn W D. The structural diversity of artificial genetic polymers, *Nucleic Acid Res* 2015;44:1007-21.
- Yamamoto T, Nakatani M, Narukawa K, Obika S. Antisense drug discovery and development. *Future Med Chem* 2011; 3: 339-65.
- Schöning K, Scholz P, Guntha S, Wu X, Krishnamurthy R., and Eschenmoser A. Chemical etiology of nucleic acid structure: the a-threofuranosyl-(30→20) oligonucleotide system. *Science* 2000; 290: 1347–51.
- Holmberg RC, Henry AA, Romesberg FE. Directed evolution of novel polymerases, *Biomol Engineering* 2005; 22: 39-49.
- Kimoto M, Yamashige R, Matsunaga K-I, Yokoyama S, Hirao I. Generation of high-affinity DNA aptamers using an expanded genetic alphabet. *Nat Biotechnol* 2013; 31: 453–7.
- Georgiadis MM, Singh I, Kellett WF, Hoshika S, Benner SA, Richards NGJ. Structural Basis for a Six Nucleotide Genetic Alphabet. *J. Am. Chem. Soc.* 2015; 137: 6947–55.
- Taylor AI, Pinheiro VB, Smola MJ, Morgunov AS, Peak-Chew S, Cozens C et al. Catalysts from synthetic genetic polymers. *Nature*, 2015;518:427-30.
- Nielsen PE, Egholm M, Berg RH and Buchardt O. Sequence-selective recognition of DNA by strand displacement with a thymine-substituted polyamide. *Science* 1991; 254: 1497–500.
- Nielsen PE. Sequence-selective targeting of duplex DNA by peptide nucleic acids. *Curr Opin Mol Ther* 2010; 12: 184–91.
- Gambari R. Peptide nucleic acids: a review on recent patents and technology transfer. *Expert Opin Ther Pat* 2014; 24: 267–94.
- Tuerk C, Gold L. Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. *Science* 1990; 249: 505–10.
- Ellington AD, Szostak JW. In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature* 1990; 346: 818–22.
- Wilson DS, Szostak, JW. In vitro selection of functional nucleic acids. *Annu. Rev. Biochem* 1999; 68: 611–47.
- Goringer H, Homann M, Lörger, M. In vitro selection of high-affinity nucleic acid ligands to parasite target molecules. *Int. J. Parasitol* 2003; 33: 1309–17.
- Cox JC, Hayhurst A, Hesselberth J, Bayer TS, Georgiou G, Ellington AD. Automated selection of aptamers against protein targets translated in vitro: From gene to aptamer. *Nucleic Acids Res* 2002; 30, e108.
- Wang J, Li, G. Aptamers against cell surface receptors: Selection, modification and application. *Curr. Med. Chem* 2011; 18: 4107–16.
- McKeague M, DeRosa, MC. Challenges and opportunities for small molecule aptamer development. *J. Nucleic Acids* 2012;2012:748913
- Brannon-Peppas L, Blanchette JO. Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. *Adv. Drug Del. Rev* 2012; 64: 206–12.
- Ng EW, Shima DYP, Calias P, Cunningham ET, Guyer DR and Adamis AP. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat. Rev. Drug Discovery* 2006; 5, 123.
- Pinheiro VB and Holliger P. Towards XNA nanotechnology: new materials from synthetic genetic polymers. *Trends Biotechnol* 2014; 32: 321–8.
- Yu H, Zhang S and Chaput JC. Darwinian evolution of an alternative genetic system provides support for TNA as an RNA progenitor. *Nat. Chem* 2012; 4: 183–7.