



# DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

JOURNAL OF  
DOKUZ EYLUL UNIVERSITY MEDICAL FACULTY

Cilt/Volume: 34

Sayı/Issue: 2

Yıl/Year: Ağustos/August 2020



EISSN: 2602-3148

---

**YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD**

**Baş Editör / Editor in Chief**

Canan ÇOKER, DEÜTF Tıbbi Biyokimya AD / DEUFM, Dept. of Biochemistry

**Editörler / Editors**

Banu LEBE, DEÜTF Tıbbi Patoloji AD / DEUFM, Dept. of Pathology

Caner ÇAVDAR, DEÜTF İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD / DEUFM, Dept. of Internal Medicine, Nephrology

Cenk DEMİRDÖVER, DEÜTF Plastik ve Rekons. Cer. AD / DEUFM, Dept. of Plastic, Rec. and Aest. Surg.

Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER, EÜ Kadın Hast. ve Doğum AD / Ege University, Dept. of Gyn. and Obstet.

Enver AKALIN, AECM Böbrek ve Pank. Nakli Prog. / Albert Einstein Col. of Med. Kidney and Panc. Trans. Prog.

Fatma SAVRAN OĞUZ, İÜTF Tıbbi Biyoloji AD / Istanbul University Fac. Of Med., Dept. of Medical Biology

Funda TÜZÜN, DEÜTF Çocuk Sağl. ve Hast. AD Neonatoloji BD / DEUFM, Dept. of Pediatrics, Neonatology

Gülden AKDAL, DEÜTF Nöroloji AD / DEUFM, Dept. of Neurology

Murat GÖKDEN, UAMS Patoloji AD / UAMS College of Medicine, Dept. of Pathology

N. Sinem GEZER, DEÜTF Radyoloji AD / DEUFM, Dept. of Radiology

Oğuz ALTUNGÖZ, DEÜTF Tıbbi Biyoloji AD / DEUFM, Dept. of Medical Biology

Serap CİLAKEKER MIÇILI, DEÜTF Histoloji ve Embriyoloji AD / DEUFM, Dept. of Histology and Embryology

Yüksel ERKİN, DEÜTF Anesteziyoloji ve Rean. AD, Algoloji BD / DEUFM, Dept. of Anaesthesiology and Rean.

**İstatistik Editörü / Statistical Editor**

Pembe KESKİNOĞLU, DEÜTF Bitoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD / DEUFM, Dept. of Biostatistics

---

**Yayın Koordinatörü/Publishing Coordinator:**

Ceren KOYUNCUOĞLU YILMAZ

**Yönetim Yeri/Managerial Office:**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı  
35340 İnciraltı/Balçova - İZMİR /TÜRKİYE

**Yayının Türü:** Yılda en az üç kez elektronik yayınlanan Akademik Hakemli Dergidir. 4 ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık) yayımlanır.

Journal of Dokuz Eylül University Medical Faculty (J DEU Med) is a peer reviewed academic journal, electronically published three-times (April, August, and December) in a year.

---

**Erişim Adresi/ URL:**

<http://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>

**Tel/Phone:** +90 232 4122263

**e-posta/e-mail:** tipdergisi@deu.edu.tr

**Yazışma Adresi / Correspondence Address:**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Yayın Kurulu 35340 İnciraltı/Balçova - İZMİR  
/TÜRKİYE

---

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg)'nde yayımlanan yazıların yayın hakkı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF)'ne aittir.

Dergide yayınlanan makalelerin bilim, içerik ve dil bakımından sorumluluğu yazarlarına aittir.

DEU Tıp Derg, Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini ve TÜRKİYE ATIF DİZİNİ'nde yer almaktadır.

The copyright of the articles published in the J DEU Med belongs to Dokuz Eylül University Faculty of Medicine (DEUFM).

The responsibility of the articles published in the journal in terms of science, content and language belongs to the authors.

J DEU Med is indexed in Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini and TÜRKİYE ATIF DİZİNİ.

## AMAÇ VE KAPSAM

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi adına yayımlanan hakemli, multidisipliner, akademik bir dergidir. Türkçe ve İngilizce dillerinde yılda üç sayı olarak Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında elektronik yayımlanır.

DEU Tıp Derg'in amacı, tıbbın her alanında uygun hipotezle, bilimsel yöntemler kullanılarak yapılmış özgün araştırmaları yayınlamaktır. Disiplinler arası işbirliği ile yapılmış temel, çevrimsel ve klinik araştırmalar, toplum temelli araştırmalar dergide öncelikli olarak yer bulur. Yanı sıra, güncel konulardaki derlemeleri, ender rastlanan tıbbi olguları, eğitim amaçlı kısa tıbbi bulmacaları, editör görüşlerini, alanında uzman hekimlerin deneyim ve yorumlarını içeren editöre mektupları yayımlar.

DEU Tıp Derg'in hedef okuyucu kitlesi; tıbbın her alanı ile ilgili hekimler, uzmanlar, araştırmacılar, uzmanlık ve doktora öğrencileri yanı sıra tıp fakültesi öğrencileridir. Sürekli mesleki gelişim ve araştırma kültürünün yaygınlaşmasına katkı sağlamayı hedefler.

DEU Tıp Derg, bilimsel yayımlara açık erişim sağlar. Yazarlardan makale yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

DEU Tıp Derg Yayın Kurulu, "DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi Yönergesi" uyarınca, uluslararası kuruluşların [International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE) ve European Association of Science Editors (EASE)] etik kurallarını gözeterek çalışmalarını yürütür.

Dergiye makale gönderimi için izlenecek yol ve ilgili kurallar, "Yazarlara Bilgi" bölümünde tanımlanmaktadır.

DEU Tıp Derg, **Index Copernicus Master List**, **TÜBİTAK ULAKBİM TR Tıp Dizini** ve **Türkiye Atıf Dizini**'nde indekslenmektedir.

## AIMS AND SCOPE

Journal of Dokuz Eylul University Medical Faculty (J DEU Med), is a multidisciplinary, peer reviewed, academic journal published by Dokuz Eylul University Medical Faculty. It is e-published in April, August and December in Turkish and English.

The aim of J DEU Med is to publish original research in every branch of medicine with relevant hypothesis and highly qualified scientific methods. Basic, translational and clinical multidisciplinary research as well as population based research have priority. Additionally, reviews on recent developments, medical case reports on rare disease, educational material, editorial short notes and letters from specialists in different branches of medicine covering their experience and comments are published.

General practitioners, specialists and fellows in every branch of medicine, as well as the researchers and students of the medical faculty are among our target audience. The journal aims to contribute to continuous medical education and to research culture in medicine.

J DEU Med is an open access, nonprofit journal and no payment is requested from the authors for publishment of their articles. Published volumes since 2005 are available full text free-of-charge online at <http://tip.deu.edu.tr/tr/kapsam/>.

The Editorial Board of J DEU Med adheres to the principles of International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE) and European Association of Science Editors (EASE) in accordance with "Directive of J DEU Med".

The guides and rules for sending manuscript are explained in "Instructions for Authors" online at <http://tip.deu.edu.tr/tr/yazarlara-bilgibasvuru/>. J DEU Med is indexed in Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Turkish Journal Index (TR Index) and Turkiye Atif Dizini.

## **İçindekiler / Contents**

### **Araştırma Makaleleri / Research Articles**

- Preeklampitik ve normotensiv gebe kadınlar arasında serum adrenomedullin düzeylerinin kıyaslanması**  
Comparison of the serum adrenomedullin levels in pregnant women between normotensive and complicated with preeclampsia  
*Mehtap YÜCEDAĞ, Özgür YILMAZ, Kenan KIRTEKE, Pelin ÖZÜN ÖZBAY, Tunçay KÜME.* . . . . . 85 – 91
- Retrospective, single-center evaluation of liver cirrhosis cases in a geriatric population**  
Geriatric popülasyonda karaciğer sirozlu olguların retrospektif, tek merkezli değerlendirilmesi  
*Aslı KILAVUZ, Ferit ÇELİK, Nalan Gülşen ÜNAL, Ali ŞENKAYA, Seymur ASLANOV, Sumru SAVAŞ, Fatih TEKİN, Ahmet Ömer ÖZÜTEMİZ.* . . . . . 93 – 101
- Acil servisten istenen beyin BT tetkiklerinin retrospektif analizi: klinik ön tanı ve sonuç karşılaştırması**  
Retrospective analysis of head computed tomography investigations ordered by emergency department: comparison of clinical pre-diagnosis and radiologic results  
*Mustafa Mahmut BARIŞ, Ali CANTÜRK, Nuri KARABAY.* . . . . . 103 – 109
- Orbita Manyetik Rezonans Görüntüleme ile elde olunan vitreus ölçümlerinin glokom tanısındaki rolü**  
Diagnosis of glcoma in orbital Magnetic Resonance Imaging: role of vitreous measurements  
*Mustafa Mahmut BARIŞ, Ahmet PEKER, Betül AKBULUT, Ziya AYHAN, Mine BARIŞ, Nuri KARABAY.* . . . . . 111 – 116
- Kardiyovasküler komorbiditesi bulunan ve bulunmayan esansiyel hipertansiyon hastalarında ilaç kullanımının araştırılması**  
Investigation of drug use in essential hypertension patients with or without cardiovascular comorbidity  
*Dilara BAYRAM, Volkan AYDIN, Orkun Celil SEL, Ali Serdar FAK, Mehmet AKMAN, Zehra Aysun ALTIKARDEŞ, Ahmet AKICI.* . . . . . 117 – 130
- Klinik remisyondaki ülseratif kolit hastalarında anemi sıklığı, sebepleri ve ilişkili faktörler**  
Anemia prevalence, causes and related factors among ulcerative colitis patients in clinical remission  
*Nalan Gülşen ÜNAL, Ali ŞENKAYA, Ferit ÇELİK, Seymur ASLANOV, Ahmet Ömer ÖZÜTEMİZ.* . . . . . 131 – 139
- Sağlık çalışanlarının besin desteği kullanma durumları ve ilişkili etmenler**  
Use of dietary supplements and related factors in healthcare workers  
*Ezgi BELLİKCİ KOYU, Gamze ÇALIK, Gülşah KANER TOHTAK, Gökçe GÜNSEL YILDIRIM.* . . . . . 141 – 151

**Cerebral oxygenation and its relation with blood gases and haemodynamic parameters in laparoscopic cholecystectomy with 5 cm H<sub>2</sub>O PEEP**

5 cm H<sub>2</sub>O PEEP uygulanan laparoskopik kolesistektomilerde serebral oksijenasyonun kan gazları ve hemodinami ile ilişkisi

*Mustafa AZİZOĞLU, Süleyman MEMİŞ, Funda BARGU, İlkey SAYDERE, Handan BİRBİCER, Gülhan OREKİCİ TEMEL.* . . . . . 153 – 161

**Olgu Sunumları / Case Reports**

**Valproik asit, olanzapin ve risperidonun birlikte kullanımından kaynaklanan bir akut pankreatit olgusu**

A case of acute pancreatitis caused by combined use of valproic acid, olanzapine and risperidone

*Sultan Efsun TAMDEMİR, Bahadır GENİŞ, Selçuk ASLAN, Harun KÜÇÜK.* . . . . . 163 – 169

**Permanent hemodialysis catheter tip detected in the right atrium: A case report**

Sağ atriumda tespit edilen kalıcı hemodiyaliz kateter ucu: Olgu sunumu

*Mehmet Şerif ALP, Ebru ÇANAKÇI, İlker COŞKUN, Ahmet KARATAŞ.* . . . . . 171 - 174

**Psammoma body–rich acinic cell carcinoma of maxillary sinus**

Maksiller sinüsün psammom cisminden zengin asinik hücreli karsinomu

*Ülkü KÜÇÜK, Sümeyye EKMEKÇİ, İbrahim ÇUKUROVA.* . . . . . 175 - 179

**Yazarlara Bilgi.** . . . . . **I – IX**

**Instructions For Authors.** . . . . . **XI – XIX**

# Preeklampitik ve normotensiv gebe kadınlar arasında serum adrenomedullin düzeylerinin kıyaslanması

SERUM ADRENOMEDULLIN LEVELS IN PREECLAMPTIC AND NORMOTENSIVE PREGNANT WOMEN

 Mehtap YÜCEDAĞ<sup>1</sup>,  Özgür YILMAZ<sup>1</sup>,  Kenan KIRTEKE<sup>2</sup>,  Pelin ÖZÜN ÖZBAY<sup>3</sup>,  Tuncay KÜME<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Manisa Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Manisa, Türkiye

<sup>2</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, Türkiye

<sup>3</sup>Aydın Liva Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Aydın, Türkiye.

<sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

## ÖZ

**Amaç:** Birçok farklı mekanizmanın öne sürülmesine rağmen, preeklampsinin patogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Adrenomedullin kan basıncı regülasyonuna katkıda bulunan güçlü vasodilatör ve natriüretik bir peptid olup hipertansif hastalıklar ile ilişkilidir. Buna karşın bu peptidin preeklampsiyle ilişkisi hakkındaki veriler farklılık göstermektedir. Bu çalışmada biz maternal serum adrenomedullin konsantrasyonlarının preeklampitik gebeliklerde artış gösterip göstermediğini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Preeklampitik (n=41) ve normotensiv (n=44) gebe kadınlar yaş ve gestasyonel yaş eşleşmeli olarak prospektif biçimde çalışmaya dâhil edildiler. Preeklampsi tanısı Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği kriterleri temel alınarak konuldu. Serum adrenomedullin konsantrasyonları "enzyme linked immuno-sorbent assay" tekniği kullanılarak ölçüldü

**Bulgular:** Hem sistolik hem de diastolik kan basıncı düzeyleri preeklampitik grupta daha yüksek saptandı. Maternal serum adrenomedullin konsantrasyonları iki grup arasında anlamlı fark göstermedi (34,29±8,52 pmol/L'e karşın 33,83±6,21 pmol/L; p=0,29). Sistolik ve diastolik kan basınçları ile adrenomedullin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (p>0,05).

**Sonuç:** Her ne kadar bu çalışma populasyonunda preeklampitik maternal serum adrenomedullin konsantrasyonları normotensif gebelere göre yüksek bulunmasa da; bu vasodilatör peptidin preeklampsi patogenesindeki olası rolünün daha büyük prospektif çalışmalarda detaylı olarak incelenmesi gerektiği önerilir.

**Anahtar Sözcükler:** gebelik, adrenomedullin, preeklampsi, hipertansiyon.

## ABSTRACT

**Objective:** In spite of the assumed several mechanisms, pathogenesis of preeclampsia has not been fully understood yet. Adrenomedullin, known as a potent vasodilator and natriuretic peptide, contributed to blood pressure regulation and related to hypertensive disorders. Nevertheless, preeclampsia

## Özgür YILMAZ

Manisa Merkezefendi Devlet Hastanesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği.  
Mimar Sinan Bulvarı 45020,  
Yunus Emre, Manisa

 <https://orcid.org/0000-0002-6248-1060>



related data of this peptide exhibit divergent results. Therefore, in this study we purposed to assess the possible increase in maternal serum adrenomedullin concentrations in preeclamptic pregnancies.

**Materials and Methods:** Preeclamptic (n=41) and normotensive (n=44) age and gestational age matched pregnant women were prospectively included in this study. Diagnosis of preeclampsia was based on the criteria of American College of Obstetricians and Gynecologists. Serum adrenomedullin concentrations were measured by using "enzyme linked immuno-sorbent assay" technique.

**Results:** Both systolic and diastolic blood pressure levels were higher in preeclamptic group ( $p<0.05$ ). Maternal serum concentrations of adrenomedullin did not exhibit significant difference between the two groups ( $34.29\pm 8.52$  pmol/L vs.  $33.83\pm 6.21$  pmol/L;  $p=0.29$ ). Neither systolic nor diastolic blood pressure levels correlated with adrenomedullin ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Despite fact that, preeclamptic maternal serum adrenomedullin concentrations were not found to be elevated in this study population; it was recommended that potential role of this vasodilator peptide in pathogenesis of preeclampsia should be further elucidated in large prospective studies.

**Keywords:** pregnancy, adrenomedullin, preeclampsia, hypertension.

Gebeliğe özgü bir klinik sendrom olan preeklampsinin dünya genelindeki tüm gebe kadınların yaklaşık %3 ile %5'ini etkilediği bildirilmektedir. Preeklampsi temel olarak gestasyonun 20. haftasından itibaren meydana gelen kan basıncı yüksekliği ( $>140/90$  mm Hg) ve proteinüri (24- saatlik idrar örneğinde 300 mg veya üzeri) ile tanımlanır ve hem maternal hem de neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen bir sebebidir [1,2]. Pek çok kanıt plasental faktörler tarafından bozulan endotel işlevinin preeklampsi patogenezinde temel rol oynadığını işaret etse de; bu sendromun oluşum mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir [1]. Bilinen tek kesin tedavisi doğumla beraber plasentanın çıkarılmasıdır [3]. Preeklampsi ile komplike olan kadınlar gebelik sonrası yaşamlarının ileriki dönemlerinde kardiovasküler hastalıklar yönünden artmış riske sahiptirler [2].

Adrenomedullin, ilk defa 1993 yılında Kitamura ve arkadaşları tarafından insan feokromasitoma hücrelerinden izole edilerek keşfedilmiş bir peptiddir. Adrenomedullin adrenal medulla, endotel ve vasküler düz kas hücreleri, myokard ve merkezi sinir sistemi gibi birçok doku tarafından üretilebilir. Bu peptidin hücre çoğalması, kasılma, migrasyon ve diğer nörohormonal faktörler ile etkileşme gibi farklı etkileri vardır. Ancak en bilinen ve

önemli fizyolojik etkisi ise güçlü damar gevşetici ve natriüretik özelliklere sahip olmasıdır. Farmakolojik olarak intravenöz infüzyonu kan basıncında azalmaya, kalp hızı ve kardiak output da artmaya yol açmaktadır.[4]

Adrenomedullin'nin kalp damar sistemi ve kan basıncı faaliyetleri üzerine pek çok etkisi tanımlanmış olmakla beraber; preeklampsi ile arasındaki ilişkiye ilişkin birbirinden farklı veriler mevcuttur [5-8]. Bundan ötürü bu çalışmada sağlıklı gebe kadınlar ile preeklampsi ile komplike gebe kadınlar arasında maternal serum adrenomedullin düzeylerinin kıyaslanarak bu peptidin preeklampsi patogenezi üzerine etkisinin olup olmadığı incelendi.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Çalışma popülasyonu

Bu çalışma Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran gebe kadınlar arasında prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışma için DEÜ Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Onayı (karar no: 2018/12-31) alındı. 20 ile 38 yaş arasındaki her bir gebe kadına bir araştırmacı tarafından çalışmanın kolay anlaşılabilir bir özeti anlatıldı ve çalışmaya katılması teklif edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden imzalı onam formu alındı. Gebe kadınların gebelik yaşları son adet tarihine göre hesaplandı



ve ayrıca ultrasonografik ölçüm kayıtlarında kontrol edilerek doğrulandı. Gestasyonel yaş “hafta + gün” olarak ifade edildi. Gebe kadınların günlük ve hafif kıyafetleri var iken standart ve aynı ölçerler kullanılarak boy (metre) ve vücut ağırlığı (kilogram) ölçümleri yapılarak kaydedildi. Her gebe kadının en az 20 dakika dinlenik ve en az beş dakika oturur durumda iken standart ve aynı tansiyon ölçüm cihazı (Omron M2 Intellisense HEM-7121-E, Kyoto, Japonya) ile sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri üç defa yapıldı. Aritmetik ortalamaları hesaplanarak kaydedildi. Preeklampsi tanısı “Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği” (ACOG)’un kılavuzunda yer alan aşağıda belirtilen en az iki kriterin varlığı ile konuldu: Gebeliğin 20. haftasından sonra başlayan hipertansiyon (kan basıncının 140/90 mmHg veya üzeri olması) ve 24 saatlik idrar örneğinde 300 mg veya üzerinde proteinüri varlığı [9]. Ek sağlık problemi olmayan ve kan basıncı değeri normal sınırlarda bulunan gebe kadınlar (kan basıncının 140/90 mm/Hg’ın altında olması) sağlıklı gebe kadın grubuna dâhil edildiler.

İntrauterin ölü fetus, gebelik yaşı 20. gestasyonel haftadan küçük olan gebe kadınlar, saptanmış fetal veya plasental anomaliler, gebelikçe indüklenen proteinüri olmaksızın saptanan hipertansiyon, diabetes mellitus, eklampsi, gebelik öncesi dönemde tanımlanmış esansiyel veya kronik hipertansiyonu olan kadınlar çalışmaya dâhil edilmediler.

#### Laboratuvar Çalışmaları

Preeklampitik ve sağlıklı gebe kadınlar gruplarının oluşmasının ardından her bir gönüllüden en az sekiz saat gece açlığını takiben yaklaşık 5 cc lik venöz kan örneği alındı ve santrifüj edilerek serum örneği ayrıldı. Serum adrenomedullin konsantrasyonları ölçümleri “Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay” (ELISA) yöntemi ile uygun bir kit kullanılarak (Cusabio Technology LLC, Human adrenomedullin, ADM ELISA Kit, Houston, TX, ABD) gerçekleştirildi.

#### İstatistiksel Analizler

Değişkenler “ortalama ± standart sapma” şeklinde ifade edildi. Gruplardaki değişkenlerin kendi aralarındaki kıyaslamaları *bağımsız örnekler t testi* ile değerlendirildi.

Değişkenler arasındaki olası korelasyon ilişkisi Pearson'un korelasyon analizi ile incelendi. Tüm analizler bilgisayar ortamında Microsoft Windows işletim sistemine uyumlu SPSS v.16. (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı, p değerinin < 0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

#### BULGULAR

Çalışma popülasyonuna ait klinik ve laboratuvar bulgular tablo 1 de özetlenmiştir. Normotensiv grupta 44, preeklampitik grupta ise 41 gebe kadın yaş ve gestasyonel yaş eşleşmeli olarak çalışmaya dâhil edildiler. Her iki gruptaki gebe kadınlar arasında yaş, gestasyonel yaş, vücut kitle indeksi ve parite yönünden anlamlı istatistiksel fark bulunmuyordu ( $p>0,05$ ). Sistolik (149,±52,63 mmHg'e karşın 114,61 ±73,29 mmHg;  $p=0,01$ ) ve diastolik kan basıncı (97,28±11,37 mmHg'e karşın 71,42±41,78 mmHg;  $p=0,016$ ) preeklampitik gebe kadınlarda sağlıklı gebe kadınlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek idi. Serum adrenomedullin konsantrasyonları preeklampitik kadınlar ile sağlıklı gebe kadınlar arasında anlamlı farklılık göstermiyordu (34,29±8,52 pmol/L 'e karşın 33,83±6,21 pmol/L;  $p=0,29$ ).

**Tablo 1.** Çalışma popülasyonunun klinik ve laboratuvar bulguları.

	sağlıklı (n=44)	preeklampsi (n=41)	p
<b>Yaş</b>	25,7±9,1	26,3±13,5	>0,05
<b>Gestasyonel Yaş hafta± gün</b>	30,4 ±4,9	31,5 ±5,7	>0,05
<b>Parite</b>	2,4±1,8	2,2 ± 0,7	>0,05
<b>Vücut Kitle İndeksi kg/m<sup>2</sup></b>	29,9 ±20,7	30,6 ±9,7	>0,05
<b>Sistolik Kan Basıncı mmHg</b>	114,6 ±73,3	149,±52,6	0,01
<b>Diastolik Kan Basıncı mmHg</b>	71, 4±41,8	97,3±11,4	0,016
<b>Serum Adrenomedullin Konsantrasyonu pmol/L</b>	33,8±6,2	34,3±8,5	0,29

Adrenomedullin düzeyleri ile sistolik ve diastolik kan basınçları arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir. Bu analiz sonuçlarına göre adrenomedullin düzeyleri, ne sistolik ( $r=0,05$ ,  $p=0,57$ ) ne de diastolik kan basıncı ( $r=0,19$ ,  $p=0,14$ ) ile anlamlı korelasyon gösteriyordu.

**Tablo 2.** Adrenomedullin düzeyleri ile sistolik ve diastolik kan basınçları arasındaki korelasyon analizi sonuçları.

<b>Sistolik Kan Basıncı</b>	<i>r</i>	0,05
	<i>p</i>	0,6
<b>Diastolik Kan Basıncı</b>	<i>r</i>	0,2
	<i>p</i>	0,1

## TARTIŞMA

Bu çalışmada yaş ve gestasyonel yaş yönünden benzer özelliklere sahip olan preeklampitik ve sağlıklı gebe kadınlar arasında yapılan incelemede maternal serum adrenomedullin konsantrasyonları arasında farklılık saptanmadı. İlave olarak tüm çalışma popülasyonundaki adrenomedullin düzeyleri ile sistolik ve diastolik kan basınçları arasında anlamlı korelasyon bulunmuyordu.

Plasentanın implantasyonundaki yetersizlikler preeklampsinin klinik başlangıcına öncülük eder ve uterin arter direncindeki artış ile de birliktelik gösterir. Bu patolojik değişimlere ilave olarak diğer kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi; preeklampside de geniş çaplı endotel işlev bozuklukları da mevcuttur. Ancak bu verilere rağmen preeklampsinin fizyopatolojisi halen net olarak açıklanamamıştır [10]. Adrenomedullin güçlü bir damar genişletici peptiddir ve plazma düzeyleri gebelik boyunca artış gösterir. Preeklampside fetoplazental adrenomedullin düzeyleri artış gösterdiği bildirilmişse de; maternal plazma düzeyleri normal gebeliklere kıyasla artmış, azalmış veya benzer düzeylerde olduğuna ilişkin verilerde vardır [5-8]. Esansiyel hipertansiyon, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği ve primer aldosteronizm gibi hipertansif hastalıklarda plazma adrenomedullin düzeylerinde artış gözlenir ve bu durum adrenomedullinin kan basıncı artışının kompanse edilmesine yardımcı olabileceğini

düşündürmüştür [11-14]. Bundan ötürü biz, hipertansif gebeliklerde normotensif gebeliklere kıyasla maternal plazma adrenomedullin düzeylerinin artış gösterdiğini varsaydık ve preeklampitik gebeliklerdeki yüksek plasental direncin adrenomedullinin vasküler yapıdaki zayıflamış aktivitesinden kaynaklandığını öne sürdük. Ancak çalışmamızın sonuçlarında ise başlangıçta oluşturduğumuz hipotezimize zıt olarak maternal serum adrenomedullin düzeyleri normotensif gebelikler ile preeklampitik gebe kadınlar arasında anlamlı fark göstermemiştir. Jerat ve arkadaşları çalışmalarında preeklampitik ve sağlıklı gebelerin yanı sıra -asında patogenezi preeklampsiden farklı olan- gestasyonel hipertansiyonu olan gebe kadınları da incelemiştir. Çalışmamıza benzer olarak plazma adrenomedullin düzeyleri preeklampitik ve normotensif gebe kadınlar arasında farklılık bulmamışlar; ayrıca gestasyonel hipertansif gebe kadınlar ile de bu iki grup arasında da yine fark bulunamamıştır. Bu çalışmada ilave olarak plasental doku üzerinde de incelemeler yapılmıştır. Farmakolojik olarak uygulanan adrenomedullin normotensiv ve preeklampitik plasentalardaki arterlerde anlamlı düzeyde gevsemeye yol açmıştır. Ancak bu vazodilatasyon iki grup arasında yine anlamlı farka yol açacak seviyede değildir. Bu bulgular adrenomedullin'in normal gebelik boyunca düşük plasental vasküler dirence katkısının olabileceğini ve bu yolağın preeklampside salim kaldığı şeklinde yorumlanmıştır [15].

Gebelik kan hacminde ve kardiyak out put'da %40 ile %50 artışa rağmen ortalama arteriel basınçta azalma ile karakterizedir. Adrenomedullinin güçlü bir vasodilatör olmasından ötürü, gestasyondaki olası rolü bazı çalışmalarda incelenmiştir. Adrenomedullinin maternal plasmadaki konsantrasyonları insanlarda gebelik boyunca artış gösterir [15-17]. Ayrıca, fetoplazental dokuların gebelik boyunca adrenomedullinin ilave bir sentez yeri olduğuda tanımlanmıştır [18]. Adrenomedullinin preeklampsi patogenesindeki yeri ise karmaşıktır. Amnion sıvısı ile umbilikal ven plazma düzeyleri incelendiğinde adrenomedullinin preeklampside anlamlı düzeyde artış gösterdiği bildirilmiştir. Bununla beraber, maternal plazma düzeyleri değerlendirildiğinde ise, preeklampitik gebeliklerde komplike olmayan gebeliklere kıyasla

adrenomedullin düzeylerinin arttığı, azaldığı veya çalışmamızda olduğu gibi benzer olduğu bildirilmiştir [5-8,15]. Nitekim, Dikensoy ve arkadaşları preeklampsi ile komplike gebe kadınlarda hem serum adrenomedullin düzeylerini hem de üretimi adrenomedullin tarafından stimule edilen diğer güçlü vasodilatör molekül olan nitrik oksit düzeylerinde de azalma saptamışlardır. Bu bulgu adrenomedullinin preeklampsi gelişimi üzerine etkileri olabileceğini akla getirmektedir [5]. Lauria ve arkadaşları ise gebe kadınlar arasında yaptıkları kıyaslamada maternal plasma adrenomedullin düzeylerini preeklampsi gebe kadınların plazmalarında daha yüksek bulmuşlardır. Term dönemdeki gebelerin incelendiği bu çalışmada bulunan bu farklılığın preeklampsideki kompensatuar yanıtı bağlı olabileceğini düşündürmektedir [6].

Adrenomedullin ilk olarak preprohormon olarak üretilir ve eşit miktarda biyolojik inaktif form olan pro adrenomedullin (pro-ADM) ile aktif form olan adrenomedulline bölünerek dolaşıma salınır [19]. Joosen ve arkadaşları pro-ADM'nin midrejonel parçası olan (MR-proADM) konsantrasyonlarının gebelik boyunca artış gösterdiğini ve gebelik sonrası dönemde ise azaldığını ve preeklampsi ve normal gebeler arasındaki farklılığın az miktarda olduğunu bildirmişlerdir [20]. Alma ve arkadaşları ise preeklampside adrenomedullin düzeylerine ilişkin meta analiz tipindeki çalışmaları incelemişlerdir. İlk çalışmada preeklampside adrenomedullin düzeyleri düşük saptanırken ikinci meta analizde ise yüksek bulunmuştur. İki çalışma -meta analiz için tam olarak uygun olmamakla beraber- adrenomedullin düzeyleri yine yüksek saptanmıştır. Preeklampside MR-proADM düzeyleri ise inceledikleri iki çalışmada preeklampsi gebe kadınlarda yüksek bulunmuştur. Preeklampside inceledikleri bir diğer molekül olan kardiyak troponin-1 düzeylerindeki yüksekliğin doğrudan kardiyomyosit hasarını yansıtır iken; artış gösteren adrenomedullin ve MR-proADM'in ise kardiyovasküler sistemi ileri hasardan koruma amaçlı kompensatuar değişimler olabileceği şeklinde yorumlanmıştır [21].

Preeklampsi son organ hasarı, maternal endotel fonksiyon bozukluğu ve anti anjiyogenik faktörlerin plasentadan artmış salgılanması ile birliktelik gösteren bir

gebelik komplikasyonudur [1,19]. Preeklampsideki maternal endotelial disfonksiyonun plasentadan salgılanan antianjiyogenik faktörlerin yüksek düzeyde salgılanması ve pro anjiyogenik moleküllerin düzeyinde ise azalmanın sonucunda olabileceği öne sürülmüştür. Adrenomedullin kan basıncı ve vasküler bütünlüğü dengeleyen bir pro anjiyogenik peptid hormon olup plasenta, damar endotel ve düz kas hücrelerinden yüksek düzeyde eksprese edilir. Diğer insan organ dokularına kıyasla plasentadan fazla eksprese edilmesi trofoblast implantasyonu ve anjiyogenesis üzerine rol oynayabileceğini düşündürür. Whigham ve arkadaşlarının longitudinal çalışmasında preeklampsi ve sağlıklı gebe kadınlarda adrenomedullin ile adrenomedullin mRNA'sı dolaşımında, damar endotelinde ve plasental dokuda incelenmiştir. Hem 28. Hem de 36. gestasyonel haftada dolaşımdaki adrenomedullin mRNA'sındaki azalma term dönemde preeklampsi gelişimi olan gebe kadınlarda saptanmıştır. Term dönemde preeklampsi gelişen kadınlarda ayrıca dolaşımdaki Adrenomedullin mRNA'sı 10-12. gestasyonel haftalarda azalma göstermektedir. Ancak mRNA'da bu dönemdeki azalış adrenomedullin peptidinde saptanmamıştır [19].

Çalışmamızda bir çok kısıtlılık mevcut idi. İlk olarak çalışma grubu içerisinde patogenezi preeklampside farklılık gösteren gestasyonel hipertansiyon ile komplike gebe kadınlar bulunmuyordu. İkinci olarak maternal sistolik ve diastolik işlevler ekokardiyografik olarak değerlendirilememiştir. Son olarak nörotensin, vasoaktif intestinal peptid ve kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) gibi diğer vasodiyatör etkili peptidler incelenememiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda maternal serum adrenomedullin düzeylerinin sağlıklı gebe kadınlar ile preeklampsi gebe kadınlar arasında anlamlı fark göstermediğini bulduk. Adrenomedullin düzeyleri sistolik ve diastolik kan basınçları ile de korelasyon göstermiyordu. Preeklampsi patogenezinde adrenomedullin düzeylerinin olası yerini net olarak değerlendirmeyi amaçlayan çalışmalar daha geniş çalışma popülasyonunu içeren ve farklı kardiyovasküler hastalık alt tiplerinin de dâhil edildiği prospektif çalışmalar şeklinde planlanması önerilmektedir.

### Teşekkür

Yazarlar istatistiksel analizlerdeki yardımlarından ötürü Uzman Dr. Hasan Taylan Yılmaz ve Uzman. Dr Hakan Çelik ile gramerdeki yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Hüseyin Oğuz Yuvaç'a teşekkür ederler.

### Çıkar Çatışmasızlığı

Yazarlar bu çalışmayla ilgili olarak aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

### KAYNAKLAR

1. Craici IM, Wagner SJ, Bailey KR, Fitz-Gibbon PD, Wood-Wentz CM, Turner ST, et al. Podocyturia predates proteinuria and clinical features of preeclampsia: longitudinal prospective study. *Hypertension*. 2013;61:1289-96
2. Warrington JP, George EM, Palei AC, Spradley FT, Granger JP. Recent advances in the understanding of the pathophysiology of preeclampsia. *Hypertension*. 2013;62:666-73
3. George EM, Bidwell GL. STOX1: a new player in preeclampsia? *Hypertension*. 2013;61:561-63.
4. Hu W, Zhou PH, Zhang XB, Xu CG, Wang W. Plasma concentrations of adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with essential hypertension. *Exp Ther Med*. 2015;9:1901-8.
5. Dikensoy E, Balat O, Pence S, Balat A, Cekmen M, Yurekli M. The changes of plasma malondialdehyde, nitric oxide, and adrenomedullin levels in patients with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28:383-9.
6. Lauria MR, Standley CA, Sorokin Y, Yelian FD, Cotton DB. Adrenomedullin levels in normal and preeclamptic pregnancy at term. *J Soc Gynecol Investig*. 1999;6:318-21.
7. Di Iorio R, Marinoni E, Letizia C, Alò P, Villaccio B, Cosmi EV. Adrenomedullin, a new vasoactive peptide, is increased in preeclampsia. *Hypertension*. 1998;32:758-63.
8. Minegishi T, Nakamura M, Abe K, Tano M, Andoh A, Yoshida M, et al. Adrenomedullin and atrial natriuretic peptide concentrations in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Hum Reprod*. 1999;5:767-70.
9. [No authors listed]. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;133:e1-e25.
10. Noori M, Donald AE, Angelakopoulou A, Hingorani AD, Williams DJ. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation*. 2010;122:478-87.
11. Zhu L, Sui L, Wu S, Wang L, Fu J, Wang X. Association between essential hypertension and three vasoactive peptides, urotensin II, endothelin and adrenomedullin. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37:604-8.
12. Hu W, Zhou PH, Zhang XB, Xu CG, Wang W. Plasma concentrations of adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with essential hypertension. *Exp Ther Med*. 2015;9:1901-8.
13. Ishihara T, Yokota N, Hisanaga S, Fujimoto S, Hirayama N, Kato J, et al. Increased plasma levels of mature form of adrenomedullin in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol*. 1999;52:119-22.
14. Hu W, Zhou PH, Zhang XB, Xu CG, Wang W. Pathophysiological functions of adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with primary aldosteronism. *Endocrine*. 2015;48:661-8.
15. Jerat S, Morrish DW, Davidge ST, Kaufman S. Effect of adrenomedullin on placental arteries in normal and preeclamptic pregnancies. *Hypertension*. 2001;37:227-31.
16. Di Iorio R, Marinoni E, Scavo D, Letizia C, Cosmi EV. Adrenomedullin in pregnancy. *Lancet*. 1997;349:328.
17. Di Iorio R, Marinoni E, Letizia C, Villaccio B, Alberini A, Cosmi EV. Adrenomedullin production is increased in normal human pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 1999;140:201-206.
18. Marinoni E, Di Iorio R, Letizia C, Villaccio B, Scucchi L, Cosmi EV. Immunoreactive adrenomedullin in human fetoplacental tissues. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:784-7.
19. Whigham CA, MacDonald TM, Walker SP, Pritchard N, Hannan NJ, Hastie R, et al. Circulating adrenomedullin mRNA is decreased in women destined to develop term preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2019;16:16-25.

20. Joosen AMCP, van der Linden IJM, Schrauwen L, Theeuwes A, de Groot MJM, Ermens AAM. Reference intervals and longitudinal changes in copeptin and MR-proADM concentrations during pregnancy. *Clin Chem Lab Med.* 2017;56:113-119
21. Alma LJ, Bokslag A, Maas AHEM, Franx A, Paulus WJ, de Groot CJM. Shared biomarkers between female diastolic heart failure and pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2017;4:88-98.



# Retrospective, single-center evaluation of liver cirrhosis cases in a geriatric population

GERİATRİK POPÜLASYONDA KARACİĞER SİROZLU OLGULARIN RETROSPEKTİF, TEK MERKEZLİ DEĞERLENDİRİLMESİ

 Aslı KILAVUZ<sup>1</sup>,  Ferit ÇELİK<sup>2</sup>,  Nalan Gülsen ÜNAL<sup>2</sup>,  Ali ŞENKAYA<sup>2</sup>,  Seymur ASLANOV<sup>2</sup>,  Sumru SAVAŞ<sup>1</sup>,  Fatih TEKİN<sup>2</sup>,  Ahmet Ömer ÖZÜTEMİZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ABSTRACT

**Objective:** Since there is insufficient epidemiological data on liver cirrhosis, especially in the elderly population of many countries, we aimed to evaluate geriatric cases with liver cirrhosis hospitalized at our gastroenterology clinic, retrospectively.

**Materials and Methods:** The study included 99 patients aged 65 years and over who were hospitalized with liver cirrhosis in Ege University Faculty of Medicine, department of gastroenterology. The socio-demographic, clinical and laboratory data were recorded from the patient files.

**Results:** In total, 99 elderly patients (mean age 71.7 ± 5.2 years; 59% male) were included. Hepatocellular carcinoma was statistically significantly correlated with etiology, presence of ascites, the Model of End-Stage Liver Disease score and the Child-Turcotte-Pugh score (p=0.003, p=0.009, p=0.033, p=0.003, respectively). The presence of esophageal varices was statistically significantly correlated with class and scores of the Child-Turcotte-Pugh, total bilirubin, Model of End-Stage Liver Disease score and the presence of ascites (p< 0.0001, p=0.001, p=0.011, p=0.004, p=0.004, respectively).

**Conclusion:** The main etiology of liver cirrhosis was Hepatitis C virus, which accounted for almost one-third of the cirrhotic elderly inpatients at the gastroenterology department. Hepatocellular carcinoma was the leading cause of hospitalization. Elderly patients with liver cirrhosis should be carefully evaluated for cirrhosis complications. The Child-Turcotte-Pugh classification and Model of End-Stage Liver Disease scoring should be undertaken, and the suitability for liver transplantation should be considered in the follow-up and treatment of this patients.

**Keywords:** liver cirrhosis, elderly, hepatocellular carcinoma

## ÖZ

**Amaç:** Birçok ülkenin yaşlı popülasyonunda karaciğer sirozu hakkında yeterli epidemiyolojik veri olmadığı için gastroenteroloji kliniğimizde yatan karaciğer sirozu tanılı geriatrik olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğinde yatmış 65 yaş ve üzeri karaciğer sirozu tanılı 99 hasta dâhil edildi.

## Aslı KILAVUZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Geriatri Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

 <https://orcid.org/0000-0002-0474-9911>



Sosyodemografik, klinik ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 99 yaşlı hastanın yaş ortalaması  $71,7 \pm 5,2$  yıl, % 59'u erkek idi. Hepatoselüler karsinom ile etiyojisi, asit varlığı, Model of End-Stage Liver Disease skoru ve Child-Turcotte-Pugh skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla,  $p = 0,003$ ,  $p = 0,009$ ,  $p = 0,033$ ,  $p = 0,003$ ). Özofagus varisi varlığı ile Child-Turcotte-Pugh sınıfı ve skoru, total bilirubin, Model of End-Stage Liver Disease skoru ve asit varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla,  $p < 0,0001$ ,  $p = 0,001$ ,  $p = 0,011$ ,  $p = 0,004$ ,  $p = 0,004$ ).

**Sonuç:** Gastroenteroloji kliniğimizde yatan yaşlılarda karaciğer sirozunun ana etiyojisi Hepatit C virüsü olup sirotik popülasyonun neredeyse üçte birini oluşturmaktadır. Hastaneye yatış nedenleri arasında ilk sırada hepatoselüler karsinom yer almaktadır. Karaciğer sirozu tanısıyla hastaneye yatırılan yaşlılar siroz komplikasyonları açısından dikkatle değerlendirilmeli, Child-Turcotte-Pugh ve Model of End-Stage Liver Disease skorlaması yapılarak, özellikle karaciğer nakli açısından uygunlukları da göz önünde bulundurularak takip ve tedavi edilmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** karaciğer sirozu, yaşlı, hepatoselüler karsinom

Liver cirrhosis (LC) is the last stage of chronic liver diseases with different etiologies and causes more than one million deaths every year throughout the world (1). The causes of cirrhosis vary according to socioeconomic and cultural characteristics. Many factors, such as viral hepatitis, alcohol, primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, non-alcoholic steatohepatitis, metabolic diseases, hemochromatosis, and Wilson's disease play a role in the etiology of LC (2). While the cause of the disease is mainly alcohol use in Western Europe and North America, viral hepatitis predominates etiology in other parts of the world. In Turkey, the most common causes of LC are reported to be hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections, followed by cryptogenic cirrhosis, alcohol use, and other factors (3). The symptoms and signs of LC often develop secondary to hepatocellular insufficiency and/or portal hypertension (4). Patients with LC often have life-threatening complications that can result in death without an urgent medical intervention. Most major complications, including ascites, esophageal variceal bleeding, spontaneous bacterial peritonitis (SBP), hepatorenal syndrome (HRS), portal hypertensive gastropathy, hepatic hydrothorax, hepatopulmonary syndrome, portopulmonary hypertension, cirrhotic cardiomyopathy and hepatic encephalopathy (HE) occur due to portal hypertension (5). A significant proportion of hepatocellular cancers develop on the basis of LC and are the major cause

of mortality (6). Ascites is the most common presentation of LC (7-9). There are numerous methods based on clinical and laboratory data to estimate the prognosis of cirrhosis patients. An example is the Child-Turcotte-Pugh (CTP) scoring, which is associated with mortality. The rate of one-year survival is reported to be 100%, 80% and 45% at CTP Class A, B and C, respectively (10). Another example is the Model of End-Stage Liver Disease (MELD) scoring, which has been utilized as reference in liver transplant programs in the United States since 2002 (11).

Regarding the geriatric patients aged 65 and over, they are reported to be under-represented in hepatitis B and C screening approaches. However, older patients are candidates for elevated risk for advanced liver disease. (12). In the literature, there is still a lack of epidemiological data about liver cirrhosis, especially in the elderly population of many countries. Therefore, in this study, we evaluated the geriatric patients with LC hospitalized at our gastroenterology department, retrospectively.

## MATERIALS AND METHODS

Between December 2011 and January 2014, 301 cases were surveyed in the gastroenterology clinic. They included cases with liver cirrhosis, either newly diagnosed during their hospital stay, or hospitalized due to cirrhosis complications. Ninety-nine of them were aged over 65

years and complete data related to these patients were included in the study. 10.1% of 99 subjects were patients who were newly diagnosed with LC. The study was approved by the Institutional Ethical Review Board (Number: 19-11.1T/43).

The data of the patients included in the study were obtained from patient files and/or the electronic patient file system. All the data belonged to the first day of hospitalization. The patients' age, gender, reason for hospitalization, etiology of LC, viral load in cases with HBV and HCV, presence of esophageal varices, hemoglobin (Hb), leukocyte and platelet count at the time of hospitalization, prothrombin time (PT), International normalized ratio (INR), C-reactive protein (CRP), alpha fetoprotein (AFP), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT), creatinine, total bilirubin, direct bilirubin, albumin, globulin, MELD score, CTP score and class, presence of hepatocellular carcinoma (HCC), and presence of ascites were recorded in the case report form. In cases with ascites, the serum acid albumin gradient (SAAG), presence of spontaneous ascitic fluid infection (SAI), and the levels of albumin, total protein and leukocyte in ascitic fluid were also included in the form. The cases that died during their stay at the hospital were noted with their date of death.

Patients were diagnosed with LC using a liver biopsy (if possible), and clinical, laboratory or imaging methods. After eliminating other causes of portal hypertension, clinical diagnosis was based on esophageal varices detected by endoscopy and splenomegaly and ascites revealed by abdominal ultrasonography (USG), portal doppler USG, and/or physical examination. The CTP score was calculated using the presence of ascites, PT/INR, albumin, total bilirubin, and presence of encephalopathy (13). The MELD score was computed with the INR, bilirubin and creatinine values using the MELD calculator provided by <https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/transplant-medicine/calculators/meld-model/itt-20434705> (11).

For the diagnosis of HRS, the following major criteria defined by the International Ascites Club in 1996

were used (14): a low glomerular filtration rate (GFR) (serum creatinine of over 1.5 mg/dL or creatinine clearance of under 40 ml/min); absence of shock, underlying bacterial infection, loss of fluid, and use of nephrotoxic drugs; no improvement in renal function (serum creatinine level remaining higher than 1.5 mg/dL or creatinine clearance lower than 40 ml/min) following the termination of diuretic treatment or plasma volume support (1.5 L); a proteinuria level of below 500 mg/day; and absence of obstructive or renal parenchymal disease findings on USG. Additional criteria were defined as the urine volume being under 500 ml/day, urine sodium below 10 mEq/L, urine osmolality greater than plasma osmolality, urinary sediment less than 50 erythrocytes per field for each magnification, and serum sodium concentration lower than 130 mEq/L. For the diagnosis of HRS, all major criteria should be met. Additional criteria are not required for a diagnosis; rather, they are evaluated as supporting evidence.

Spontaneous acid infections are defined as three different clinical forms called spontaneous bacterial peritonitis (SBP), culture negative neutrocytic ascites (CNNA) and monomicrobial non-neutrocytic bacterascites (MNB). In spontaneous bacterial peritonitis, ascitic fluid culture positive and ascitic polymorphonuclear leukocyte (PMNL) count is higher than 250 cells / mm<sup>3</sup>. The culture is monomicrobial. In CNNA, ascitic PMNL count is higher than 250 cells / mm<sup>3</sup> but ascitic fluid culture is negative. In MNB, ascitic fluid culture is positive, but ascitic PMNL number is less than 250 cells / mm<sup>3</sup> (9).

The diagnosis of HCC was determined based on the AFP levels by applying at least two imaging methods. The presence/absence of esophageal varices was noted using upper gastrointestinal system endoscopy. Hepatic encephalopathy was defined by employing the West Haven criteria according to the severity of signs and symptoms (15).

#### Statistical analysis

IBM SPSS package program v. 18.0 was used for statistical analysis. The categorical variables were summarized using frequency tables and cross-tables, and the relationships between them were examined by chi-square analysis (or Fisher's exact probability test). Prior to

analysis, the compatibility of the numerical variables with the normal distribution was analyzed with the Shapiro-Wilk test. None of the numerical variables were found to fit a normal distribution; thus, non-parametric methods were employed to test the hypotheses. The numerical variables were first summarized using median, minimum and maximum values. The Mann-Whitney U test was used when the number of groups was two, and in the case of more than two independent groups, the Kruskal-Wallis test was utilized to determine whether there was a significant difference in terms of the related numerical variable. All hypotheses were tested by two-way analyses at  $\alpha=0.05$  significance level.

## RESULTS

Ninety-nine patients included in the study, 58 (59%) were male, 68 (68.7%) were aged 65-74 years, 31 (31.3%) were aged 75-84 years, and the mean age was  $71.7 \pm 5.2$  (65-84) years ( $72.3 \pm 5.1$  for women and  $71.4 \pm 5.3$  for men). Table 1 summarizes the sociodemographic, clinical and laboratory characteristics of the overall study population.

The primary indication for hospitalization was HCC in 28 LC cases (28.3%), HE in 20 (20.2%), investigation of LC etiology or further examinations in 19 (19.2%), and other causes (esophageal variceal bleeding, ascites, HRS, SAI, diabetes mellitus, acute renal failure, acute cholecystitis, deep venous thrombosis, acute myeloid leukemia, pneumonia, pulmonary edema, cholangitis, and pleural effusion) in 32 (32.3%).

The etiology of LC was found to be associated with HCV in 31 cases (31.3%), cryptogenic cirrhosis in 29 (29.3%), HBV (without delta-agent) in 25 (25.3%), alcohol use in 7 (7.1%), non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in 4 (4%), and other factors (HBV with delta-agent, primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis, and alcohol + HVC in 3 (3%).

While 77 (77.8%) of the patients with LC had esophageal varices, 11 (11.1%) had no esophageal varices. The data of 11 (11.1%) people could not be reached. Twenty-five of the cases (25.2%) were classified as CTP Class A, 44 (44.4%) as CTP Class B, and 30 (30.4%) as CTP Class C. Hepatocellular carcinoma was present in 42 patients (42.4%). Ascites was detected in 64 of the cases (64.6%). Of the patients with ascites, 38 had an SAAG above 1.1 and one had an SAAG below 1.1. For the remaining ascites cases, the SAAG calculation could not be undertaken due to the unavailability of data. Eleven cases (11.1%), eight male (72.7%) and three female (27.3%), died during their stay at the hospital, and 88 patients (88.9%) were discharged. Among the patients that died, the reasons for hospitalization were HE in 6 (54.5%), HCC in 1 (9.1%), and other causes in 4 (36.4%). When the etiology of the mortality cases was examined, HCV was found in 4 (36.4%), HBV without delta-agent in 4 (36.4%), alcohol use in 1 (9.1%), and cryptogenic cirrhosis in 2 (18.2%). In addition, it was determined that three of the six cases with SAI (50%) had died.

There was a statistically significant relationship between gender and etiology in patients with LC ( $p = 0.003$ ). The frequency of HBV (88.0%) and alcohol (75.0%) was higher in male patients while HCV (58.1%) and cryptogenic cirrhosis (55.2%) were more common in female patients.

A statistically significant relationship was found between HCC and ascites ( $p = 0.009$ ), with the latter being less common in patients with HCC. Hepatocellular carcinoma was statistically significantly correlated with etiology, presence of ascites, MELD score and CTP score ( $p=0.003$ ,  $p=0.009$ ,  $p=0.033$ ,  $p=0.003$ , respectively) (Table 2). The presence of esophageal varices was statistically significantly correlated with class and scores of CTP, total bilirubin, MELD score and the presence of ascites ( $p<0.0001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.011$ ,  $p=0.004$ ,  $p=0.004$ , respectively) (Table 3).

**Table 1.** Sociodemographic, clinical and laboratory characteristics of the study population (n = 99)

Variables		Value
Age, years*		71.7 ± 5.2
Age groups, n (%)	65-74 years	68 (68.7)
	75-84 years	31 (31.3)
Gender, n (%)	Male	58 (58.6)
	Female	41 (41.4)
Etiology, n (%)	Hepatitis C	31 (31.3)
	Cryptogenic	29 (29.3)
	Chronic hepatitis B	25 (25.3)
	Alcohol	7 (7.1)
	NASH	4 (4)
	Others	3 (3)
Laboratory tests*	Albumin (g/dL)*	3.08 ± 0.66
	Total bilirubin (mg/dL)**	1.61 (0.33-17.20)
	ALP (U/L)**	106.00 (34-1055)
	ALT (U/L)*	36.05 ± 24.81
	AST (U/L)*	61.54 ± 48.65
	GGT (U/L)**	54 (4-1563)
	PT (seconds)*	15.88 ± 3.26
	Hb (g/dL)*	11.18 ± 2.29
	Platelets (×10 <sup>9</sup> /L)**	103000 (5000-674000)
	AFP (IU/ml)*	11.07 ± 2.33
SAAG, n (%)	below 1.1	1 (1.1)
	1.1 and above	38 (38.4)
	Unknown	60 (60.6)
Child-Turcotte-Pugh class, n (%)	A	25 (25)
	B	44 (45)
	C	30 (30)
CHILD score*		8.47 ± 2.47
MELD score*		13.89 ± 5.92
Precence of ascites, n (%)	Present	64 (64.6)
Esophageal varice, n (%)	Present	77 (77.8)
	Absent	11 (11.1)
	Undetectable	11 (11.1)
SAI, n (%)	Present	6 (6.06)
HCC, n (%)	Present	42 (42.4)
	Absent	57 (57.6)
Died at hospital, n (%)	Yes	11 (11.1)

\*Variables are given as mean ± SD

\*\*Variables are given as median (minimum - maximum)

NASH: non-alcoholic steatohepatitis, HCC: hepatocellular carcinoma, HE: hepatic encephalopathy, LC<sup>a</sup>: liver cirrhosis (Etiology and advanced examination), HRS: hepatorenal syndrome, SAI: spontaneous ascites infection, DM: diabetes mellitus, ALP: alkaline phosphatase, ALT: alanin aminotransferase, AST: aspartat aminotransferase, GGT: gama-glutamyltransferase, PT: protrombin time, Hb: hemoglobin, AFP: α-fetoprotein, SAAG: serum-acid albumin gradient, MELD: model for end-stage liver disease.

Others: Hepatitis B (with delta-agent), primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis

**Table 2.** Relationship between HCC and other variables

Characteristics	HCC (n=42)	P value
<b>Etiology, n (%)</b>		<b>0.003</b>
HBV	18 (72)	
HCV	14 (45.2)	
Cryptogenic	7 (24.1)	
Alcohol use	1 (12.5)	
NASH	2 (33.3)	
<b>Presence of ascites, n (%)</b>	21 (50)	<b>0.009</b>
<b>MELD score*</b>	11 (6-26)	<b>0.033</b>
<b>CTP score*</b>	7 (5-14)	<b>0.003</b>

\*median (minimum-maximum)

HCC: hepatocellular carcinoma, HB: hepatitis B virus, HCV: hepatitis C virus, NASH: Non-alcoholic steatohepatitis, MELD: model of end-stage liver disease, CTP: Child-Turcotte-Pugh,

**Table 3.** Relationship between esophageal varices and other variables

Characteristic	Esophageal varices, (n=77)	P value
<b>CTP class, n (%)</b>		<b>&lt;0.0001</b>
A	14 (63.6)	
B	36 (94.7)	
C	27 (96.4)	
<b>HCC, n (%)</b>	27 (79.4)	0.069
<b>Presence of ascites, n (%)</b>	55 (94.8)	<b>0.004</b>
<b>Total bilirubin* (mg/dL)</b>	1.76 (0.33-17.2)	<b>0.011</b>
<b>Hemoglobin* (g/dL)</b>	10.8 (5.1-16.9)	0.077
<b>MELD score*</b>	13 (7-33)	<b>0.004</b>
<b>CTP score*</b>	8 (5-15)	<b>0.001</b>

\*median (minimum-maximum)

CTP: Child-Turcotte-Pugh, HCC: hepatocellular carcinoma, MELD: Model of End-stage Liver Disease.

## DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first study that provides comprehensive data about the epidemiology and clinical presentation of LC in an elderly population in Turkey. We retrospectively evaluated patients aged 65 years and older, who were hospitalized at our hospital gastroenterology clinic for any reason over a period of 24 months with a previous diagnosis of LC or those diagnosed with LC during their hospital stay.

Liver cirrhosis is an important health problem causing mortality and morbidity throughout the world, including Turkey. In a study conducted in Turkey, it was determined that among the causes of death in urban areas, LC ranked 19<sup>th</sup> in all age groups for women and men while in rural areas, it was the 13<sup>th</sup> leading cause of mortality for men and 17<sup>th</sup> for women aged over 60 years (16). In a study conducted in the United States, LC was found to be the 12<sup>th</sup> cause of death (6). In the current study, 11 cases (11.1%) died during their stay at the hospital (Table 1). Of these patients, 8 (72.7%) were male. Concerning the reasons for hospitalization among the mortality cases, the most common was HES at 54.5%. Furthermore, the death of half of the 6 SAI cases once again shows the severe nature of these infections.

Excessive alcohol consumption and viral hepatitis are the two leading causes of LC in the world. Due to socioeconomic and cultural differences, while viral hepatitis plays an important role in Asian countries, alcohol use is at the forefront in the United States and Western European countries. In addition, it is considered that with the increase in the incidence of obesity, NASH and related cirrhosis will become more prominent in these countries (7).

When the etiology of our patients was examined (Table 1), the first five factors were found to be HCV (31.3%), cryptogenic cirrhosis (29.3%), HBV (25.3%), alcohol use (7.1%), and NASH (4%). Similarly, in the current study, a viral etiology was detected in 56.6% of our cases and alcohol use in 7.1%. In a study conducted by Ökten et al. (3), viral hepatitis (55.1%), cryptogenic cirrhosis (16.4%), and alcohol consumption (12.4%) were found responsible in the etiology of LC, which is consistent with

the order of causes in our study. Ökten et al. (3) showed that among the viral agents causing cirrhosis, HBV ranked first and HCV second. In contrast, HCV was the most common cause of LC in our study. In the literature, HBV is usually the leading factor in the etiology of LC in the majority of Asian countries (18-21). These results are not consistent with our study.

In our study, HCC was the most common reason for hospitalization (Table 1), which is not consistent with the literature from Turkey and other parts of the world. Considering that our clinic is a general reference center, we attribute this finding to most patients presenting to our hospital with HCC being admitted for a short term for transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation. Hepatitis C virus was present in 42.4% of our cases and absent in 57.6% (Table 1). We found a statistically significant relationship between HCC and LC etiology ( $p = 0.003$ ). In patients with HCC, the incidence of HBV was the highest (42.9%), followed by HCV (33.3%). These results are consistent with the strong correlation between HBV and HCC prevalence reported worldwide (20, 22).

In this study, interestingly and contrary to expectations, an inverse relationship was found between the prevalence of HCC and the CTP ( $p = 0.003$ ) and MELD ( $p = 0.033$ ) scores, and this relationship was statistically significant for both scores. The frequency of HCC was found to be less in cases with high CTP and MELD scores. The possible reasons for this situation are that the HCC cases were admitted to our clinic overnight for radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization, and early-stage HCC patients diagnosed during follow-up were referred from an external center to our clinic as a reference center.

97 % of the participants who had ascites and had undergone puncture and had complete data were found to have a SAAG value of 1.1 or above while only 3% of them had less than 1.1 SAAG. These findings are in agreement with the literature (23).

Esophageal varices were detected in 77.8% of our patients, with hospitalization due to esophageal variceal bleeding accounting for 9.1% of the total sample. Considering that our clinic is a reference center, it can be



stated that cases associated with esophageal variceal bleeding mostly present to our clinic for follow-up and treatment.

The expected findings of the study were CTP Class A being seen at a higher rate in cases without esophageal varices and CTP Class B being more common in those with esophageal varices ( $p < 0.0001$ ), higher MELD ( $p = 0.004$ ) and CTP ( $p = 0.001$ ) scores and elevated total bilirubin level ( $p = 0.011$ ) in cases with esophageal varices, and esophageal varices being more common in cases with ascites ( $p = 0.004$ ). Furthermore, hemoglobin levels were lower in patients with esophageal varices due to non-apparent bleeding. However, there was no statistically significant difference between the presence of esophageal varices and hemoglobin values.

This study has potential limitations. First, the retrospective nature of our study is a limitation. Secondly, as this is a single center study, our results do not reflect the whole Turkish population. Thirdly, 30 patients over 65 years of age were not included in the study, because of missing data. Additionally, higher obesity rates in women in our country might partially play a role in higher cryptogenic cirrhosis rates among women in our study. However, body mass index values of the patients were not available in our hospital records. Besides, the prevalence of NASH is likely to be under-reported in this study. Some patients were diagnosed at a time when the role of NASH in liver cirrhosis was not routinely recognized.

Hepatitis C virus was the primary etiology of LC in the elderly population admitted to our clinic and accounted for almost one-third of the cirrhotic cases. Hepatocellular carcinoma is the leading cause of hospitalization. This result can be attributed to our clinic being a general reference center, to which most HCC patients are referred for short-term hospitalization for transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation. According to the CTP classification, Classes B and C were mostly seen in the majority of LC cases, suggesting that the LC of the patients admitted to our clinic was at a more advanced level. Ascites was detected in the majority of our LC patients, most of whom had an SAAG of 1.1 or above. Elderly patients hospitalized with the diagnosis of LC

should be carefully evaluated for cirrhosis complications, CTP and MELD scoring should be performed, and the suitability of this patient group for liver transplantation should be considered in the follow-up and treatment processes.

## REFERENCES

1. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Medicine*. 2014;12:145.
2. Dong MH, Saab S. Complications of cirrhosis. *Dis Mon*. 2008; 54: 445-56.
3. Ökten A. Türkiyede kronik hepatit, siroz, hepatosellüler karsinoma etiyolojisi. *Güncel Gastroenteroloji*. 2003;7:187-91.
4. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1986;31 468-75.
5. Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7(2):141-55. doi: 10.1586/egh.12.83
6. Anderson RN, Smith BL. Deaths: leading causes for 2001. *Natl Vital Stat Rep*. 2003;52(9):1-85.
7. Gines P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7:122-8.
8. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003;38:258-66. doi: 10.1053/jhep.2003.50315
9. Ghassemi S, Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21:77-95.
10. Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to



- quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 1989;24:269-76.
11. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003;124(1):91-6.
  12. Kant J, Kratzsch J, Maier M, Liebert UG, Berg T, Wiegand J. HBsAg and anti-HCV screening in elderly hospitalized patients of a German tertiary referral centre. *Zeitschrift für Gastroenterologie.* 2016;54(3):231-7.
  13. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the esophagus in the bleeding esophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60:648-52.
  14. Arroyo V, Gines P, Gerbes A, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology.* 1996;23:164-76.
  15. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology.* 2002;35:716-21.
  16. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi. Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet-Etkililik Projesi, Hastalık Yüğü Final Raporu. 2004 Aralık;151-62.
  17. Simpson KJ, Lukacs NW, Colletti L, Strieterb RM, Kunkel SL. Cytokines and the liver. *J Hepatol.* 1997;27(6):1120-32.
  18. Chang PE, Wong GW, Li JW, Lui HF, Chow WC, Tan CK. Epidemiology and Clinical Evolution of Liver Cirrhosis in Singapore. *Ann Acad Med, Singapore.* 2015;44(6):218-25.
  19. Fung KT, Fung J, Lai CL, Yuen MF. Etiologies of chronic liver diseases in Hong Kong. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19:659-64.
  20. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006;295:65-73.
  21. Qua CS, Goh KL. Liver cirrhosis in Malaysia: peculiar epidemiology in a multiracial Asian country. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26:1333-7.
  22. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2002;347(3):168-74.
  23. Shahed FHM, Mamun-Al-Mahtab, Rahman S. The Evaluation of Serum Ascites Albumin Gradient and Portal Hypertensive changes in Cirrhotic Patients with Ascites. *Euroasian J Hepato-gastroenterol.* 2016;6(1):8-9.



# Acil servisten istenen beyin BT tetkiklerinin retrospektif analizi: klinik ön tanı ve sonuç karşılaştırması

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF HEAD COMPUTED TOMOGRAPHY INVESTIGATIONS ORDERED BY EMERGENCY DEPARTMENT: COMPARISON OF CLINICAL PRE-DIAGNOSIS AND RADIOLOGIC RESULTS

 Mustafa Mahmut BARIŞ,  Ali CANTÜRK,  Nuri KARABAY

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

## ÖZ

**Amaç:** Son yıllarda acil servislerde başta bilgisayarlı tomografi (BT) olmak üzere medikal görüntüleme yöntemlerinin kullanımı oldukça artmıştır. Ancak artan BT kullanımı hasta başına düşen toplam radyasyon dozunun da artmasına neden olmaktadır. Gereksiz radyolojik tetkiklerin kontrol altına alınması ise cihazların etkin kullanımı ve radyolojik tetkik istem-sonuç ilişkisinin anlaşılması ile mümkündür. Acil servislerde en sık elde olunan BT tetkiki ise beyin BT incelemesidir. Bu çalışma ile acil servisten istenen beyin BT tetkiklerinin ön tanı-radyolojik sonuç dağılımının araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Üniversite hastanemizin acil servisine hizmet veren acil radyoloji departmanında 5 Haziran 2019 - 5 Eylül 2019 tarihleri arasındaki üç aylık süreçte elde olunan beyin BT incelemelerinin raporları ve ilgili hasta dosyaları, klinik ön tanı ve radyolojik sonuç açısından retrospektif olarak analiz edilmiştir.

**Bulgular:** 5 Haziran 2019- 5 Eylül 2019 tarihleri arasında, acil radyoloji departmanında 2039 adet hastaya ait 2249 adet beyin BT tetkiki elde olunmuştur. En sık beyin BT istem sebebi travmadır (%37). Travma ön tanısı ile gelen hastaların %69'u normal, %14'ü fraktür ve %7'si kanama olarak raporlanmıştır. Serebro Vasküler olay ön tanısı ile gelen hastaların ise %63'ü normal, %28'i enfarkt, %5'i kitle olarak raporlanmıştır. Senkop, baş ağrısı ve baş dönmesi ön tanıları %95'lere varan normal radyolojik son tanı oranlarına sahiptir.

**Sonuç:** Bu çalışma sonucunda; acil BT tetkikleri arasında en sık uygulanan beyin BT incelemesi büyük oranda normal bulunmuş olup bu modalitenin sıklıkla olası patolojiyi dışlamak amacıyla istendiği düşünülmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** acil servis, multidedektör bilgisayarlı tomografi, kafa travması

## ABSTRACT

**Objective:** Medical imaging, especially computed tomography (CT) utilization in emergency departments has increased in recent years. This leads to an increase in total radiation dose per patient. To prevent unnecessary CT investigations, first we need to understand the dynamics between pre-diagnosis and radiologic results. Head CT is the most frequently ordered CT investigation in emergency departments. In this study, we aimed to evaluate the relation

**Mustafa Mahmut BARIŞ**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

 <https://orcid.org/0000-0002-6496-2781>

between pre-diagnosis and radiologic results of head CT investigations.

**Materials and Methods:** Retrospective analyze of head CT radiologic final reports and patients' clinical records between 5 June 2019 and 5 September 2019 in emergency department was performed. Patients' clinical records were used to define the pre-diagnosis leading to order head CT in the emergency department admittance.

**Results:** Totally, 2249 head CT investigations of 2039 patients were performed in defined time period at emergency radiology department. "Trauma" was the most frequent pre-diagnosis with 37% for ordering head CT in emergency department. In this group, radiologic results of head CTs were as follows; 69% normal, 14% fracture and 7% hemorrhage. In patients with suspected cerebrovascular disease, head CT results were reported as normal for 63%, as infarct for 28% and as tumor for 5%. In syncope, headache and vertigo pre-diagnosis groups radiologic final diagnosis was normal up to 95%.

**Conclusion:** In this study, the most of the head CT investigations ordered by emergency department found to be normal. The reason for this high rate of normal results might be related with the high power of head CT to exclude acute pathology and emergency department doctors need to rule out acute pathology quickly.

**Keywords:** emergency room, multidetector computed tomography, head trauma

Radyolojik görüntüleme, tanıya götüren yolda oldukça önemli bir basamaktır. Radyolojik görüntülemenin hasta bakımına ve tanısal kesinliğe olumlu etkileri vardır (1, 2). Son yıllarda başta bilgisayarlı tomografi (BT) olmak üzere medikal görüntüleme yöntemlerinin kullanımı oldukça artmıştır (1, 3, 4, 5). Özellikle acil servislerde BT kullanımı sıradanlaşmıştır (1, 4, 5, 6). Ancak artan BT kullanımı hasta başına düşen total radyasyon dozunun da artmasına neden olmaktadır (1, 7). Ek olarak, bazı BT incelemelerinde kullanılan intravenöz kontrast maddelere sekonder gelişebilen reaksiyonlar gibi riskler de çekim sayısı artışı ile orantılıdır (5). Görüntüleme sayılarının artışı akıllara; aşırı kullanım riski, uygulanan tetkikin hastanın prognozuna katkısı ve insidental bulguların sıklığı gibi soruları getirmektedir (1). Gereksiz radyolojik tetkik; hastaya uygulanan gereksiz radyasyon, insidental bulgulara yönelik yeni tetkik istenmesi ve katlanarak artan sağlık maliyetleri anlamına gelmektedir (2). Gereksiz radyolojik tetkiklerin kontrol altına alınması ise cihazların etkin kullanımı ve radyolojik tetkik istem-sonuç ilişkisinin anlaşılması ile mümkündür (2). İstenen tetkikin belirtilen ön tanı için normal çıkma oranları ve tetkiklerin sonucunda elde olunan tanıların dağılımı, acil hekiminin istem sırasındaki kararını ve değerlendirme sürecini

etkileyebilecek verilerdir. Acil servislerde en sık elde olunan BT tetkiki ise beyin BT incelemesidir (2). Bu sebeple, aşırı kullanım riski en çok beyin BT tetkikleri için öne çıkmaktadır.

Bu çalışma ile acil servisten istenen beyin BT tetkiklerinin ön tanı-radyolojik sonuç dağılımının araştırılması amaçlanmıştır. Bu sayede görüntüleme alışkanlıklarının endikasyon ve sonuç ilişkisi üzerinden değerlendirilerek, normal beyin BT tetkik oranlarının, patolojilerin ve insidental bulguların sıklığının ortaya konulması planlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma DEÜ Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirilmiştir (karar no:2019/32-45).

Üniversite hastanemizin acil servisine hizmet veren acil radyoloji departmanında 5 Haziran 2019 - 5 Eylül 2019 tarihleri arasındaki üç aylık süreçte elde olunan beyin BT incelemelerinin raporları ve ilgili hasta dosyaları, klinik ön tanı ve radyolojik sonuç açısından retrospektif olarak analiz edilmiştir. Çalışmaya 18 yaş üzeri erişkin hastalar dahil edilmiştir. Beyin BT tetkikinin istem nedeni ve ön

tanı, hastane bilgi yönetim sisteminde bulunan hasta anamnezleri ve hastaya ait gerekli tüm klinik bilgiler taranarak elde olunmuştur. Beyin BT raporları ve sonuçları ise hastanemiz PACS (Radyolojik görüntüleme ve arşivleme sistemi) sistemi taranarak elde olunmuş ve değerlendirilmiştir. Hastanın radyolojik son tanısının netleştirilmesi için, gerekli görülen olgularda ilgili beyin BT tetkikine ek olarak diğer radyolojik incelemeleri de (takip BT, difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MR), rutin beyin MR, katater anjiyografi, BT anjiyografi vb.) değerlendirilmiştir. Hastane bilgi yönetim sisteminde, yeterli ön tanıya ulaşılabilecek klinik bilgi ya da anamnez bulunmayan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Buna ek olarak tanısı daha önceden bilinen, ek semptomu olmayan ve mevcut klinik durumunun değerlendirilmesi ya da takibi amacı ile acil servise başvurarak, beyin BT'si elde olunan hastalar da çalışmadan çıkarılmıştır. Hastane bilgi yönetim sisteminden elde olunan ön tanımlar 11 gruba ayrılarak değerlendirilmiş ve her gruba bir numara verilmiştir. Bu gruplar Tablo 1'de tanımlanmıştır.

**Tablo 1.** Acil servisten istenen beyin BT tetkiki için belirtilen klinik ön tanıların dağılımı ve yüzdesi.

Numara	Klinik ön tanı
1	Serebro-vasküler olay (SVO) (%23,7)
2	Kanama (%5,4) [Subaraknoid kanama (SAK)=21, subdural kanama (SDK)=22, epidural kanama (EDK)=23, intraparaknoidal hematom (IPH)=24]
3	Travma (%37,4)
4	Genel durum bozukluğu (GDB)/ enfeksiyon (%15,8)
5	Senkop (%3,5)
6	Nöbet (%2)
7	Arrest (kısa süreli)(%0,1)
8	Baş ağrısı (%6,6)
9	Baş dönmesi (%3)
10	Görme problemi (diplopi, görme kaybı, bulanık görme vb.) (%0,9)
11	Diğer (ajitasyon, amnezi, psikoz, yutma güçlüğü, kitle vb.) (%1)

Radyolojik son tanı ise 8 gruba ayrılarak değerlendirilmiş ve numaralandırılmıştır (Tablo 2). Her ön tanı ve radyolojik tanı grubuna atanan numaralar, istatistiksel analizin kolay uygulanabilmesi için kullanılmıştır.

**Tablo 2.** Radyolojik tanımlar ve gruplanması

Numara	Radyolojik Tanılar
1	Normal
2	Kanama [Subaraknoid kanama (SAK)=21, subdural kanama (SDK)=22, epidural kanama (EDK)=23, intraparaknoidal hematom (IPH)=24]
3	Enfarkt
4	Fraktür
5	Kitle/yer kaplayan oluşum
6	Enfeksiyon (Meningit, ensefalit, sinüzit vb.)
7	Yumuşak doku hasarı (YDH)
8	Diğer

Sonuçlar en sık beyin BT istem sebebi, radyolojik tanıların ön tanı gruplarına göre dağılımı ve insidental bulgular açısından değerlendirilmiştir.

#### İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda tanımlayıcı istatistiksel analiz kullanılmış olup istatistiksel değerlendirme SPSS 24 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programı ile gerçekleştirilmiştir. Klinik bilgisine ulaşamayan ya da ön tanı grubuna yerleştirme açısından yeterli klinik bilgisi bulunmayan hastalar istatistiksel analize dâhil edilmemiştir.

#### BULGULAR

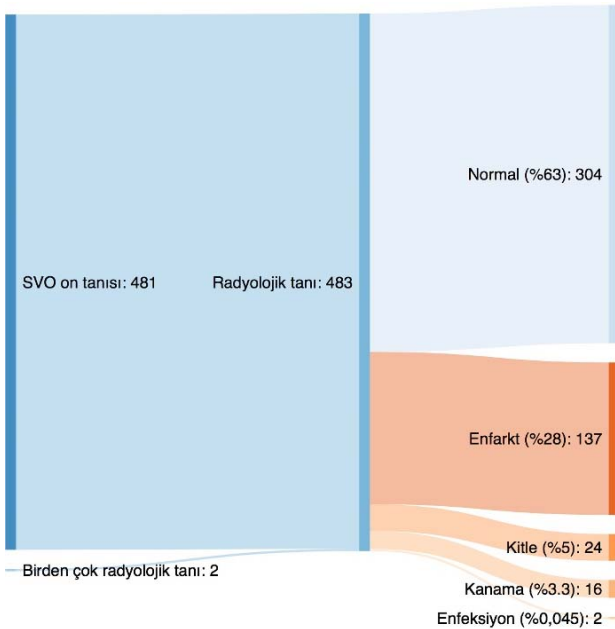
5 Haziran 2019- 5 Eylül 2019 tarihleri arasında, acil radyoloji departmanında 2.039 hastaya ait 2.249 beyin BT tetkiki elde olunmuştur. Üç hasta klinik bilgisi bulunmaması, 11 hasta da bilinen patolojinin takibi için acil servise başvurmuş olması sebebiyle çalışmadan çıkartılmıştır. Değerlendirme 2.025 hasta üzerinden gerçekleştirilmiştir. Hastaların ön tanımlara göre yüzdelik dağılımı Tablo 1' de verilmiştir. En sık Beyin BT istem sebebi %37 ile travmadır.

Çalışmada yer alan hasta yaşı 18 ila 100 arasında değişmekte olup ortalama yaş 58, ortanca yaş 62 olarak bulunmuştur. Hastaların 1.037(%51)'si erkek 988(%49)'i kadındır.

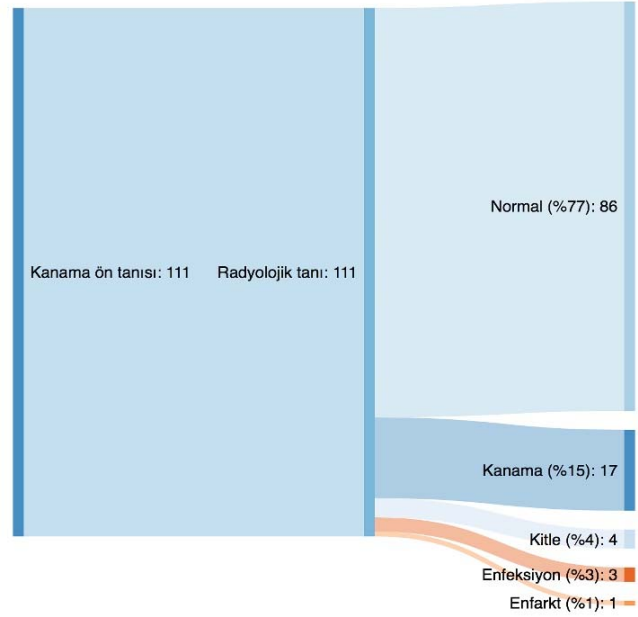
SVO ön tanısı ile gelen hastaların dağılımı Şekil 1'de verilmiştir (Şekil 1, 2 ve 3 <http://sankeymatic.com/build/> adresindeki açık kaynaklı online software kullanılarak üretilmiştir). Bu grupta yer alan iki hastada, birden çok radyolojik tanı bulunmaktadır (kitle+enfarkt ve kanama+enfarkt). Bu gruptaki 137 enfarkt (akut+subakut) hastasından 13'ünde dens MCA bulgusu saptanmıştır.

Kanama ön tanısı ile tetkik edilen hastaların dağılımı Şekil 2'de tanımlanmıştır. Bu grupta radyolojik tanısı akut kanama olan 17 hastanın (15%) 6'sı subaraknoid kanama (SAK), 3'ü subdural hemoraji (SDH), 6'sı intraparaknoidal hematom, 1'i SAK+SDH, 1'i SAK+intraparaknoidal hematom olarak dağılmaktadır.

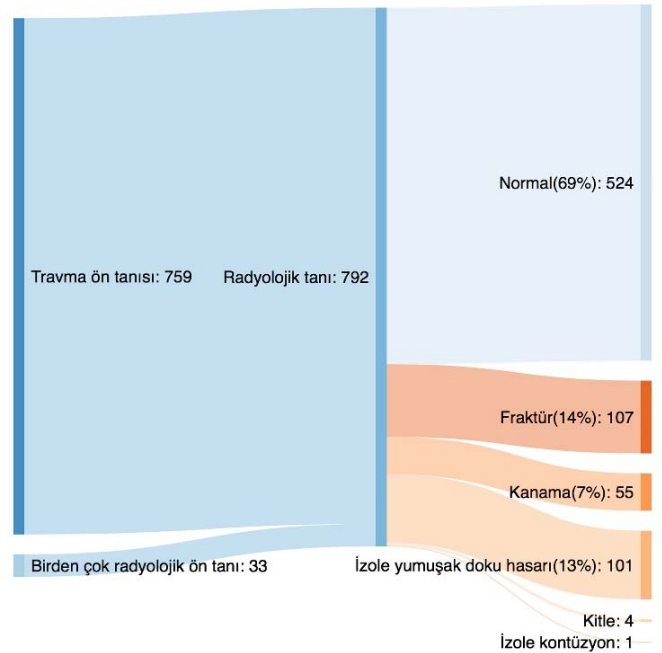
Travma ön tanısı ile gelen hastaların dağılımı Şekil 3'de verilmiştir. Şekil 3'de belirtilen 107 fraktür hastasının %31'ine kanama da eşlik etmekteydi. Fraktürlere eşlik eden en sık kanama türü SAK (%66) idi. Fraktürlerin %4,6'sına epidural kanama eşlik etmekteydi.



Şekil 1: SVO ön tanısı ile başvuran 481 hastanın radyolojik tanularına göre dağılımı.



Şekil 2: Kanama ön tanısı ile görüntülenen 111 hastanın radyolojik tanularına göre dağılımı.



Şekil 3: Travma ön tanısı ile gelen 759 hastanın radyolojik tanularına göre dağılımı.

Diğer ön tanılar ve radyolojik tanı dağılımları Tablo 3'te özetlenmiştir.

**Tablo 3.** Diğer ön tanıların radyolojik tanı dağılımı.

Ön tanı	Radyolojik tanı (%) n
Genel durum bozukluğu/enfeksiyon (n=321)	Normal (%85): 275, Kitle (%5): 15, Kanama (%4,4): 14, Enfarkt (akut-subakut)(%3,4): 10, Enfeksiyon (%2):6, Diğer(%0,3):1
Senkop (n=72)	Normal (%95): 68, Kitle (%2,5): 2, Kanama (%2,5):2
Nöbet (n=40)	Normal (%77,5): 31, Kitle (%17,5): 7, Enfeksiyon (%2,5): 1, Enfarkt (akut-subakut)(%2,5): 1
Kısa süreli Arrest (n=3)	Normal (%77): 2, Enfarkt (akut-subakut)(%33): 1
Baş ağrısı (n=134)	Normal (%94): 125, Kanama (%2): 3, Enfeksiyon (%1,5): 2, Kitle (%0,7): 1, Hidrocefali (%0,7): 1, Serebral ödem (%0,7):1, Diğer (%0,7):1
Bas dönmesi (n=62)	Normal (%93): 57, Kitle (%4,8): 3, Enfarkt (akut-subakut)(%1,6): 2
Görme problemi (n=19)	Normal (%74): 14, Kitle (%10,5): 2, Vitreusa kanama (%5,2): 1, Pseudotumor serebri (%5,2):1, Göz perforasyonu (%5,2): 1
Diğer (n=23)	Normal (87%): 20, Kitle (13%): 3

Acil beyin BT incelemelerinin geneline bakıldığında en sık radyolojik tanı 74% ile "normal" olmuştur.

Elli bir hastaya ileri inceleme önerilmiş ancak hastaya bağlı sebeplerle (acil servisi terk, tanı-tedavi reddi vb.) gerçekleştirilememiştir.

Seksen yedi (%0,04) hastada insidental bulgular saptanmıştır. En sık insidental bulgu %11 ile araknoid kist olmuştur. En önemli insidental bulgular ise bir hastada serebellar kitle ve bir hastada saptanan kemik metastazlarıdır.



## TARTIŞMA

BT teknolojisindeki ilerleme bu görüntüleme modalitesinin hem tanı hem de triaj yöntemi olarak kullanılabilmesini sağlamıştır (2). Ancak bu durum kaynakların uygun kullanımı açısından şüphe uyandırıcı olabilmektedir (2).

Sinclair (8) ve ark.'nin çalışmasında, travma sebebiyle elde olunan beyin BT'lerin yaklaşık %67'si normal olarak sonuç vermiştir. Bizim çalışmamızda ise bu oran %69 ile benzerdir. Bu durum travma hastalarında BT istemine yönelik "Canadian CT Head Rule" ve "New Orleans Rule" gibi kriterlerin belirlenmiş olması ve bizim merkezimizde de bu kriterler göz önünde bulundurularak travma hastalarına yaklaşılması ile açıklanabilir (9,10).

Bununla birlikte; senkop, baş ağrısı ve baş dönmesi ön tanıları %95'lere varan normal radyolojik son tanı oranlarına sahip olup bu ön tanı gruplarında normal sonuç görülme oranı diğer ön tanı gruplarına göre en yüksek düzeydedir. Ayrıca baş ağrısı ön tanısının normal BT sonucu oranı Sinclair (8) ve ark.'nın çalışmasında %73, Siedel (2) ve ark.'nın çalışmasında ise %83 ile bizim çalışmamızdan düşüktür. Gupta (11) ve ark.'nın çalışmasında kronik baş ağrısı (nörolojik bulgu eşlik eden ve etmeyen) ile acil servise başvuran hastalarda beyin BT tetkik sonuçları %79 oranında normal olarak belirtilmiştir. Yine başka bir çalışmada, migren ve gerilim tipi baş ağrısında beyin BT sonuçlarını %61 oranında normal olarak belirtilmektedir (12). Baş ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda, anormal nörolojik muayene, hayatının en şiddetli baş ağrısı olması, ani başlayan baş ağrısı gibi "kırmızı bayrak" bulguların göz önünde bulundurulması, radyolojik tetkik istem kararı alınmasında önemli noktalar (13). Cortelli (14) ve ark. non-travmatik baş ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda tanıya yönelik yaklaşım algoritmaları tanımlamış olup bu algoritmalara uyarak tetkik istemlerinin yapılması gereksiz incelemelerin önüne geçebilir.

Çalışmamızdaki tüm beyin BT tetkiklerinin; %74'ü normal olarak raporlanmıştır. "Normal" sonuç radyolojik sonuç dağılımında birinci sırada yer almaktadır. Siedel (2) ve ark.'nın çalışmasında %56 olan bu oran ile karşılaştırıldığında, oldukça yüksektir. Bununla birlikte,

akut enfakt gibi, ilk BT incelemesinde bulgu bulunmamasına rağmen, altta yatan önemli bir hastalığın olduğu ve ciddi medikal tedavi ihtiyacı olan hastalar bulunabilmektedir. Bu sebeple biz çalışmamızda sadece ilk beyin BT tetkikini değil varsa takip eden beyin BT, difüzyon MR ya da konvansiyonel MR tetkiklerini de değerlendirerek radyolojik son tanıyı oluşturduk. Çalışmamızda ilk beyin BT tetkiki normal olmasına rağmen ilgili acil girişinde elde olunan takip tetkiklerinde patoloji saptanan hastalar (örneğin difüzyon MR da akut enfakt saptanması) ilgili radyolojik tanı grubunda değerlendirilmiştir. Ancak yine de ilk görüntülemesinin ardından tedavi reddi gibi sebeplerle klinik değerlendirmenin eksik kaldığı hastalar olabilmektedir. Ayrıca "geçici iskemik atak" gibi görüntülemenin normal olabildiği ancak hastanın nörolojik semptomlar gösterdiği klinik durumlar da söz konusudur. Bu sebeplerle normal tetkik sonuçlarının oranı üzerinden yorum yapmak çok sağlıklı gözükmemektedir.

Siedel (2) ve ark.'nın çalışmasında, beyin BT çekimi için en sık klinik endikasyon "nörolojik yakınmalar" iken bizim çalışmamızda "travma" dır. Bunun sebebi bizim çalışmamızın veri toplama aralığının yaz aylarına denk gelmesi olabilir. Hastanemiz sayfiye bölgesine giden anayol üzerinde yer almakta olup yaz aylarında bu bölge seyahat açısından oldukça hareketlidir. Bu sebeplerle trafik kazaların sıklığı artmakta ve hastanemize travma sebebiyle başvurular artış göstermektedir. Ek olarak bizim çalışmamızda klinik ön tanı grupları daha spesifik olarak belirlenmiş olup nörolojik alt gruplar toplandığında en sık başvuru sebebi bizim çalışmamızda da Siedel ve ark.'nın çalışması ile benzer şekilde nörolojik ön tanılar olmaktadır.

Çalışmamız 3 ay gibi kısa bir dönemde oldukça fazla hastanın tetkik edildiğini ortaya koymakta olup referans çalışmalara göre hasta sayımız oldukça yüksektir. Siedel (2) ve ark. bir yıllık bir dönemi taramış ve tüm acil BT modalitelerini (abdomen BT, toraks BT, beyin BT vb.) çalışmalarına dahil etmiş olmalarına rağmen ancak 4556 BT'lik bir tetkik sayısı üzerinden değerlendirme yapabilmektedirler. Sinclair ve ark (8) ise çalışmalarında bir yıllık bir dönemi taramış ve sadece 416 beyin BT tetkiki ile değerlendirmede bulunmuşlardır. Bizim hasta sayımızın (n=2025) yüksek olması bir başka önemli noktayı daha

işaret etmektedir. O da acil servisimize başvuru sayılarının oldukça yüksek olduğu gerçeğidir. Bu durum acil servis hekimini kısıtlı bir zamanda ve belki de optimum değerlendirmeyi tamamlayamadan karar vermek zorunda bırakıyor olabilir. Bu aşamada, acil BT tetkikinin kısa zamanda olası akut patolojiyi ekartasyon gücü sebebiyle tercih edilmesi, rölatif olarak yüksek tetkik sayılarımızın olası bir sebebi sayılabilir.

Çalışmamızın ana limitasyonu seçilen tarihler arasında acil servise nörolojik yakınma ya da baş bölgesine travma sebebiyle başvuran hasta sayısının elimizde bulunmamasıdır. Ancak çalışmamızın amacı acil servise ilgili şikâyet ile başvuran hastaların kaçına görüntüleme uygulandığı değildir. Çalışmamızın amacı ilk planda görüntüleme uygulanan hastaların tanı dağılımının değerlendirilmesidir. Bu sebeple acil servise nörolojik yakınma ya da baş bölgesine travma sebebiyle başvuran hasta sayısının değerlendirilmesi başka bir çalışmanın konusu olabilir.

Bu çalışma sonucunda; acil BT tetkikleri arasında en sık uygulanan beyin BT incelemesi büyük oranda normal bulunmuş olup bu modalitenin sıklıkla olası patolojiyi dışlamak amacıyla istendiği düşünülmüştür. Legal sorumluluklar, aşırı hasta sayısı ve hasta eğitim düzeyi ile kooperasyon yeteneğinin azlığı gibi sebepler beyin BT incelemesinin bir akut patoloji dışlama modalitesi gibi kullanılmasına yol açıyor olabilir.

#### KAYNAKLAR

- Bellolio MF, Bellew SD, Sangaralingham LR, Campbell RL, Cabrera D, Jeffery MM et al. Access to primary care and computed tomography use in the emergency department. *BMC Health Serv Res.* 2018;18:154-64.
- Seidel J, Bissell MB, Vatturi S, Hartery A. Retrospective analysis of emergency computed tomography imaging utilization at an academic center: an analysis of clinical indications and outcomes. *Can Assoc Radiol J.* 2019;70,13-22.
- Ahn S, Kim WY, Lim KS, Ryoo SM, Sohn CH, Seo DW et al. Advanced radiology utilization in a tertiary care emergency department from 2001 to 2010. *PLoS ONE.* 2014;9(11):e112650.
- Berdahl CT, Vermeulen MJ, Larson DB, Schull MJ. Emergency department computed tomography utilization in the United States and Canada. *Ann Emerg Med.* 2013;62:486-94.
- Kocher KE, Meurer WJ, Fazel R, Scott PA, Krumholz HM, Nallamothu BK. National trends in use of computed tomography in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2011; 58:452-62.
- Sosna J, Slasky BS, Bar-ziv J. Computed tomography in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 1997;15:244-47.
- Kirsch TD, Hsieh YH, Horana L, Holtzclaw SG, Silverman M, Chanmugam A. Computed tomography scan utilization in emergency departments: a multi-state analysis. *J Emerg Med.* 2011; 41(3):302-9.
- Sinclair DE, Kovacs G, Hillis M. Cranial CT scans – emergency department utilization. *J Emerg Med.* 1993;11(5):643-6.
- Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, Clement K, Lesiuk H, Laupacis A et al. The Canadian CT head rule for patients with minor head injury. *The Lancet.* 2001;357,1391-96.
- Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, Luber S, Blaudeau E, DeBleux PMC. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med.* 2000;343:100-5.
- Gupta V, Khandelwal N, Prabhakar A, Kumar AS, Ahuja CK, Singh P. Prevalence of normal head CT and positive CT findings in a large cohort of patients with chronic headaches. *Neuroradiol J.* 2015;28:421-5.
- Valença MM, Patrícia L Valença AA, Menezes TL. Computed tomography scan of the head in patients with migraine or tension-type headache. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60(3-A):542-7.
- Holle D, Obermann M. The role of neuroimaging in the diagnosis of headache disorders. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013;6:369–74.
- Cortelli P, Cevoli S, Nonino F, Baronciani D, Magrini N, Re G, et al. Evidence-based diagnosis of

nontraumatic headache in the emergency department:  
a consensus statement on four Clinical scenarios.  
Headache. 2004;44:587-95.

# Orbita Manyetik Rezonans Görüntüleme ile elde olunan vitreus ölçümlerinin glokom tanısındaki rolü

DIAGNOSIS OF GLOCOMA IN ORBITAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING: ROLE OF VITREOUS MEASUREMENTS

Mustafa Mahmut BARIŞ<sup>1</sup>, Ahmet PEKER<sup>1</sup>, Betül AKBULUT<sup>2</sup>, Ziya AYHAN<sup>2</sup>, Mine BARIŞ<sup>3</sup>, Nuri KARABAY<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

## ÖZ

**Amaç:** Glokom, optik sinirin progresif dejenerasyonu ve retinal ganglion hücrelerinin kaybı ile karakterize bir grup hastalıktır. Glokomda humör aköz ve vitreus içerisinde protein özelliğinde birçok biyobelirtecin artışı tanımlanmaktadır. Ancak "proteomik" olarak adlandırılan bu proteinlerin biyokimyasal analizi oldukça güçtür. Diğer yandan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinde, protein içerik, sinyal değişikliğine neden olmaktadır. Çalışmamızın amacı; vitreus içerisinde bulunan protein özelliğindeki moleküllerin MR sinyal değişikliğine neden olabileceği hipotezinden yola çıkarak glokom tanısının orbita MR ile konulmasının etkinliğini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Hastanemizin Göz Hastalıkları AD. Glokom birimine Nisan - Kasım 2018 ve Ağustos - Ekim 2019 tarihleri arasında başvuran hastalardan glokom tanısı olan ve orbita MR incelemesi bulunanlar retrospektif olarak saptanarak çalışmamıza dahil edilmiştir. Çocuk hastalar, göz travması ya da hasarı bulunan hastalar dışlanmıştır. Kontrol grubu olarak glokom hastalığı bulunmayan, diğer sebeplerle orbita MR tetkiki elde olunan ve orbita MR incelemesi normal olan hastalar seçilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunun orbita MR tetkiklerinde T1 ve T2 ağırlıklı aksiyel kesitlerde, bilateral bulbus okuli vitreus düzeyine "region of interest" (ROI) yerleştirilerek intensite değerleri ölçülmüştür. Aynı ROI, incelemeye dahil olan beyin omurilik sıvısı (BOS) alanına da yerleştirilerek ölçüm yapılmıştır. Vitreus ve BOS ölçümleri birbirine oranlanarak normalizasyonu sağlanmıştır. İstatistiksel farklılık Mann Whitney U testi uygulanarak araştırılmıştır.

**Bulgular:** Hasta grubunda 16 hastanın 31 gözü, kontrol grubunda ise 16 olgunun 32 gözü değerlendirilmiştir. İki grubun, T1 ağırlıklı görüntülerden gerçekleştirilen ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,045$ ). Bununla birlikte T2 ağırlıklı görüntülerde ölçümler arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,729$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma sonucunda glokom hastalarında izlenen vitreal proteinoz değişikliklerin radyolojik olarak da saptanabileceği gösterilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** glokom, manyetik rezonans görüntüleme, proteomik, vitreus humor

## Mustafa Mahmut BARIŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

 <https://orcid.org/0000-0002-6496-2781>

**ABSTRACT**

**Objective:** Glaucoma is a disease which causes progressive degeneration of optic nerve and cellular damage in retinal ganglion. In glaucoma, increase of some protein nature biomarkers (proteomics) in vitreous were defined. Chemical analysis of proteomics is very difficult. On the other hand, it is known that protein content causes intensity changes in magnetic resonance imaging (MRI). Aim of this study, is to evaluate the role of orbital MRI measurements on detecting the presence of proteomics in vitreous.

**Materials and Methods:** Glaucoma patients with orbital MRI investigations in our ophthalmology clinic from April to November 2018 and from August to October 2019 were collected retrospectively. Patients under 18 years of age or with eye trauma clinic or history were excluded. Patients with normal orbital MRI which had been performed due to reasons other than glaucoma were selected for the control group. Vitreous measurements were performed by placing "region of interest" (ROI) on T1 and T2 weighted axial images. Cerebrospinal fluid (CSF) measurements were also performed by using same ROI on the same sequence. Vitreous measurements were divided by CSF measurements for normalization. Mann Whitney U test were performed to evaluate the statistically significant difference.

**Results:** In glaucoma group 31 eyes of 16 patients and in control group 32 eyes of 16 patients were evaluated. Measurements performed on T1 weighted images showed statistically significant difference between two groups ( $p=0.045$ ). On the other hand, no statistically significant difference was found between the groups with T2 weighted image measurements ( $p=0.729$ ).

**Conclusion:** Our study showed that it is possible to detect vitreous changes with orbital MRI measurements.

**Keywords:** glaucoma, magnetic resonance imaging, proteomics, vitreous humor

Glokom, optik sinirin progresif dejenerasyonu ve retinal ganglion hücrelerinin progresif kaybı ile karakterize bir grup hastalıktır. Dünya sağlık örgütü (WHO) verilerine göre dünya çapında körlüğün ikinci en sık sebebi iken, geri dönüşümsüz körlüğün en sık sebebidir (1). Bu nedenle glokom hastalığının erken tanısına yönelik biyobelirteç geliştirme üzerine çok sayıda yeni çalışma mevcuttur (2-5). Bu çalışmalar humör aköz içerisinde protein özeliğindeki birçok biyobelirtecin artışı tanımlanmaktadır (2, 6). Protein yapısındaki bu biyobelirteçlere genom tarafından ifade edilmeleri sebebiyle "proteomikler" denmektedir (4). Humör aközde olduğu gibi vitreus içerisinde de proteomikler saptanmıştır (7). Mirzaei ve ark. çalışmalarında; vitreusda bulunan yüzlerce proteomikte glokomlu hastalar ile kontrol grubu arasında fark olduğunu göstermişlerdir (7). Bununla birlikte, proteomik proteinler moleküler boyut, hidrofilité, kantite gibi birçok özellikleri açısından oldukça geniş bir dağılıma sahiptirler (4). Bu durum biyokimyasal analizlerinin güç olmasına

neden olmaktadır (4). Ek olarak vitreustaki protein düzeylerinin ölçülebilmesi çoğunlukla vitrektomi ile mümkün olabilmektedir (8, 9). Vitrektomi ise glokomlu hastalarda rutinde uygulanan bir cerrahi değildir (10). Ayrıca, vitreus örneğinin cerrahi olarak alınması, kanama, retinal yırtık, retinal dekolman gibi birçok riski beraberinde getirmektedir (8). Öte yandan, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) non-invaziv bir incelemedir (11). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinde, protein içerik T1 (spin-lattice etkileşim) ve T2 (spin-spin etkileşim) ağırlıklı görüntülerde sinyal değişikliğine neden olmaktadır (12, 13). Bu sinyal değişikliği özellikle T1 (spin-lattice etkileşim) ağırlıklı görüntülerde artış şeklinde olup, klinikte ayırıcı tanıda kullanılan bir veridir (12, 14). Biyokimyasal olarak değerlendirilmesi güç olan proteomiklerin MR sinyal değişikliği üzerinden tanımlanması farklı bir yaklaşım sunabilir. Glokom hastalığı tanısının radyolojik görüntüleme ile konulması şimdiye kadar mümkün olmamıştır. Ancak belirtilen

proteinöz yapıdaki belirteçlerin vitreusun MR sinyalinde değişikliğe neden olması teorik olarak mümkün gözükmemektedir. Çalışmamızın amacı; vitreus içerisinde bulunan protein özelliğindeki bu moleküllerin MR sinyal değişikliğine neden olabileceği hipotezinden yola çıkarak glokom tanısının orbita MR ile konulmasının etkinliğini araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

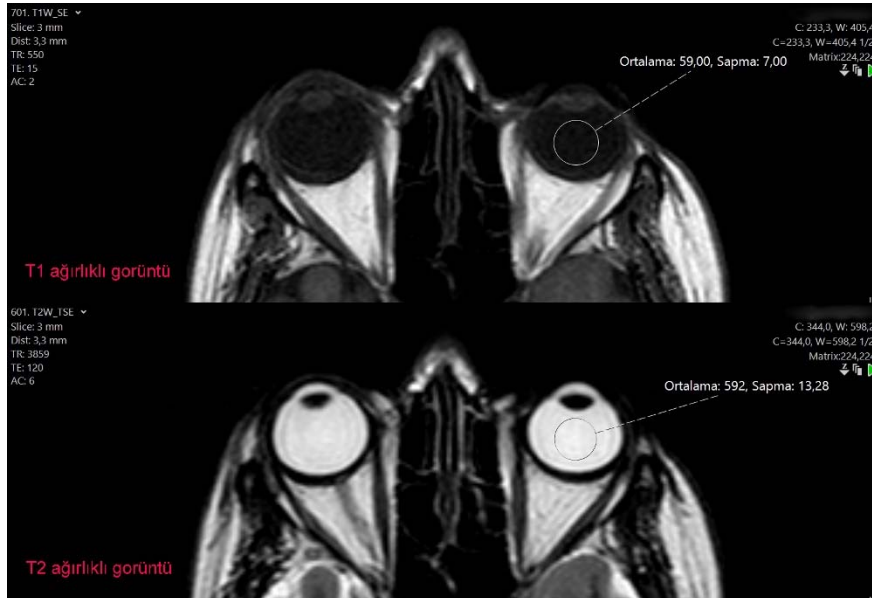
### Hasta seçimi

DEÜ Hastanesinin Göz Hastalıkları AD. Glokom birimine Nisan 2018 ile Kasım 2018 ve Ağustos 2019 ile Ekim 2019 tarihleri arasında başvuran hastalardan glokom tanısı olan, orbita MR incelemesi bulunan ve 18 yaş üzeri olanlar retrospektif tarama yöntemi ile tespit edilerek, çalışmamıza dahil edilmiştir. Çocuk hastalar, göz travması ya da hasarı bulunan hastalar çalışmadan çıkartılmıştır. Buna ek olarak vitreusta sinyal değişikliğine yol açabilecek vitreus opasitesi ve inflamasyonu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubu olarak Aralık 2018 ile Şubat 2019 arasındaki dönemde glokom veya başka göz hastalığı bulunmayan, diğer sebeplerle orbita MR tetkiki elde olunan ve orbita MR incelemesi normal olarak raporlanan hastalar seçilmiştir. Kontrol grubunun seçimi, hasta

(çalışma) grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet benzer olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Etik Onay, DEÜ Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2019/31-29 no.lu kararı ile alınmıştır.

### Radyolojik ölçüm yöntemi

Orbita MR görüntüleri, PACS (Picture Archiving and Communication System) sistemimizde (Sectra UniView sürüm 20.2.10.3376/Sectra AB Linköping-SWEDEN) değerlendirilmiştir. Bu orbita MR tetkiklerinde T1 ağırlıklı aksiyel ve T2 ağırlıklı aksiyel görüntüler üzerinden ölçüm yapılmıştır (Şekil 1). Bu görüntülerde her iki bulbus okulide vitreus düzeyine Sectra görüntüleme sisteminin ölçüm özelliklerinden olan "region of interest" (ROI) yerleştirilerek intensite değerleri ölçülmüştür. Vitreus ölçümleri, görüntülerin artefaktsız ve vitreusun en geniş olduğu düzeyden gerçekleştirilmiştir. ROI çapı 1 cm olarak seçilmiştir. Aynı ROI, vitreal ölçümün yapıldığı sekansta incelemeye dâhil olan lateral ventrikül temporal boynuzu, posterior boynuzu ya da üçüncü ventrikülden en geniş görünen hangisi ise o düzeye yerleştirilerek beyin omurilik sıvısı (BOS) intensite değerleri ölçülmüştür. Vitreus ve BOS ölçümleri birbirine oranlanmıştır. Bu sayede ölçümlerin normalizasyonu sağlanmıştır. Kontrol grubunda da ölçümler aynı yöntem ile gerçekleştirilmiştir.



**Şekil 1.** T1 ve T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerin aynı kesitinden ölçüm gerçekleştirilmiştir. Ölçüm aracı vitreusa yerleştirilmiştir.



### İstatistiksel analiz

İki gruba ait ölçümler istatistiksel anlamlı fark açısından SPSS versiyon 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmede  $p<0,05$  anlamlı fark olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel farklılık Mann Whitney U testi uygulanarak araştırılmıştır.

### BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 16 hastanın (8 kadın, 8 erkek) 31 gözü değerlendirilmiştir. Bir hasta tek gözlüdür. Çalışma grubunun yaş ortalaması  $57\pm10$  (30-71) yıldır. Kontrol grubunda da 16 hastanın (8 kadın, 8 erkek) 32 gözü değerlendirilmiştir. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $59\pm13$  (37-78) yıldır. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). T1 kesitlerinden ölçülen oranlanmış değerler hasta grubu için ortalama  $0,92\pm0,12$  (min. 0,77-maks. 1,45), kontrol grubu için  $0,87\pm0,09$  (min. 0,72-maks. 1,15) arasında değişim göstermektedir. T2 kesitlerinden ölçülen oranlanmış değerler hasta grubu için  $0,93\pm0,15$  (min. 0,68-maks. 1,39), kontrol grubu için  $0,93\pm0,09$  (min. 0,70-maks. 1,10) arasında değişim göstermektedir.

İstatistiksel analizde, normalite testi sonucunda verimizin normal dağılım göstermediği saptanmıştır. Bu sebeple iki grup arasındaki fark Mann Whitney U testi uygulanarak araştırılmıştır. Mann Whitney U testi ile iki grubun, T1 sekansı görüntüleri üzerinden yapılan ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,045$ ). T1 sekansından gerçekleştirilen ölçümler çalışma yani glokom grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak saptanmıştır ( $p<0,05$ ). T2 sekansı görüntülerinden gerçekleştirilen ölçümler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,729$ ).

### TARTIŞMA

Vitreus değerlendirmesi retina ve göz hastalıkları hakkında değerli bilgiler sunabilmektedir (15). Bu sebeple birçok araştırmacı değişik yöntemlerle vitreus proteinleri üzerine çalışmalar gerçekleştirmiştir (7, 15-17). Ancak vitrektomi cerrahisinin ya da vitreal sıvı örnekleme birtakım riskleri mevcuttur (8). Öte yandan orbita MR incelemesi non-invaziv bir işlemdir. Bu çalışmamızın en

önemli bulgusu glokomlu hastaların vitreal ölçümler ile orbita MR tetkiki üzerinden tanınabileceği yönünde sunduğu destekleyici veridir. T1 ağırlıklı görüntülerden yapılan ölçümlerde saptanan, hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark, radyolojik görüntüleme ile de vitreal protein değişikliklerinin saptanabileceğini desteklemektedir. Ayrıca çalışmamız bu farkın günlük rutinde uygulanabilir, kısa surede ölçüme izin veren ve basit bir yöntem ile saptanabileceğini ortaya koymuştur. Ancak tabii ki ölçümlere yönelik bir eşik değer saptamak için daha geniş seriler üzerinde yeni çalışmalar planlanmalıdır.

Çalışmamızda kullandığımız ROI ile ölçüm yöntemi ve bu ölçümlerin normalizasyonu için patolojinin olmadığı bir alan ile oranlanması birçok çalışmada kullanılan bir yöntemdir (18-20). Ölçüm ROI'lerinin BOS ile oranlanması MR incelemelerinin teknik farklılıkları sebebiyle yanlış değerler ölçülmesinin önüne geçerek ölçümlerin normalize edilmesine ve karşılaştırılabilir bir veri olarak kullanılabilmesine olanak sağlamaktadır.

Protein içerik T1 ve T2 sinyallerini etkilemektedir (21). T1 ağırlıklı görüntülerde sinyali artırırken (hiperintens görünüm), T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal düşmektedir (hipointens görünüm) (21, 22). Ölçüm verimize bakıldığında, literatürü destekler şekilde hastalık grubundaki T1 ağırlıklı görüntülerden elde ettiğimiz ölçümlerimizin (0,77-1,45), kontrol grubuna (0,72-1,15) göre daha yüksek dağılım sınırları gösterdiği saptanmıştır. Ancak T2 ağırlıklı görüntülerden gerçekleştirilen ölçümlerde ise hasta (çalışma) grubu (0,68-1,39) ölçümleri, kontrol grubuna (0,70-1,10) göre daha yüksektir. Yine çalışmamızda T1 sinyal ölçümlerinde anlamlı fark saptanmış iken T2 sinyal ölçümlerinde istatistiksel fark saptanmamıştır. T2 sinyallerinde beklenen düşüşün saptanmaması ve istatistiksel fark bulunamaması örneklem grubumuzun yetersizliğine bağlı olabilir. Bu sebeple daha geniş bir hasta grubu ile ileri çalışmaların planlanmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın sınırlılıklarından biri ölçümlerin protein içerik açısından daha duyarlı olan spektroskopik incelemeler ya da T1 haritalama yöntemleri gibi diğer MR uygulamaları ile gerçekleştirilmemiş olmasıdır. Bu



yöntemler ile vitreal değerlendirme doku içerik değişikliklerinin saptanmasında daha etkili olabilir (23-25). Ancak mevcut rutin orbita MR çekim protokollerinde ve günlük rutinde MR spektroskopisi ve T1 haritalamanın kullanımı pratik değildir. Öte yandan bizim ölçüm yöntemimiz her radyoloji iş istasyonunda bulunan, PACS sisteminin bir özelliği olan ve hızlıca uygulanabilen ROI ölçümüne dayanması sebebiyle günlük pratikte kullanılabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma ile glokom hastalarında saptanan vitreal değişikliklerin radyolojik olarak da saptanabilmesi yolunda önemli adımlar atılmıştır. Hızlı ve pratik olarak günlük rutinde kullanılacak ROI ölçümleri, glokom hastalarının orbita MR değerlendirmesinde rutin uygulamaların bir parçası haline gelebilir.

#### KAYNAKLAR

- Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004;82:844-51
- Bhattacharya SK, Lee RK, Grus FH; Seventh ARVO/Pfizer Ophthalmics Research Institute Conference Working Group. Molecular Biomarkers in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:121-31.
- Wey S, Amanullah S, Spaeth GL, Ustaoglu M, Rahmaynejad K, Katz LJ. Is primary open-angle glaucoma an ocular manifestation of systemic disease? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257:665-73.
- Gülgün T. A proteomics view of the molecular mechanisms and biomarkers of glaucomatous neurodegeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2013;35:18-43.
- Sharma S, Bollinger KE, Kodeboyina SK, Zhi W, Patton J, Bai S, et al. Proteomic alterations in aqueous humor from patients with primary open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;56:2635-43.
- Janciauskiene S, Westin K, Grip O, Krakau T. Detection of Alzheimer peptides and chemokines in the aqueous humor. *Eur J Ophthalmol* 2011; 21 (1): 104-111
- Mirzaei M, Gupta VB, Chick JM, Greco TM, Wu Y, C Ritin, et al. Age-related neurodegenerative disease associated pathways identified in retinal and vitreous proteome from human glaucoma eyes. *Sci Rep.* 2017;7:12685.
- Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Mimura T, Nakamura S, Sakata K, et al. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243:3-8.
- Davuluri G, Espina V, Petricoin EF, Ross M, Deng J, Liotta LA, et al. Activated VEGF receptor shed into the vitreous in eyes with wet AMD: a new class of biomarkers in the vitreous with potential for predicting the treatment timing and monitoring response. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:613-21.
- Yoneda S, Hara H, Hirata A, Fukushima M, Inomata Y, Tanihara H. Vitreous fluid levels of Amyloid (1-42) and Tau in patients with retinal diseases. *Jpn J Ophthalmol.* 2005;49:106-8
- Annavarapu RN, Kathi S, Vadla VK. Non-invasive imaging modalities to study neurodegenerative diseases of aging brain. *J Chem Neuroanat.* 2019;95:54-69
- Ginat DT, Meyers SP. Intracranial lesions with high signal intensity on T1-weighted MR images: differential diagnosis. *Radiographics.* 2012;32(2): 499-516.
- Startradiology.com [Internet]. The Netherlands c2016. MRI technique; [about 16 screens]. [cited 2020 Feb 15]. Available from: <http://www.startradiology.com/the-basics/mri-technique/>
- Jacobs MA, Ibrahim TS, Ouwerkerk R. AAPM/RSNA Physics tutorial for residents. MR imaging: brief overview and emerging applications. *Radiographics.* 2007; 27:1213-29.
- Murthy KR, Goel R, Subbannayya Y, Jacob HKC, Murthy PR, Manda SS, et al. Proteomic analysis of human vitreous humor. *Clin Proteomics.* 2014,11:29.

16. Katsura Y, Okano T, Matsuko K, Osaka M, Kure M, Watanabe T, et al. Erythropoietin is highly elevated in vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2005;28:2252-54.
17. Schwab C, Paar M, Fengler VH, Lindner E, Haas A, Ivastinovic D. et al. Vitreous albumin redox state in open-angle glaucoma patients and controls: a pilot study. *Int Ophthalmol*. 2020; 40: 999-1006.
18. Lee EJ, terBrugge K, Mikulis D, Choi DS, Bae JM, Lee SK, et al. Diagnostic value of peritumoral minimum apparent diffusion coefficient for differentiation of glioblastoma multiforme from solitary metastatic lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196:71-6.
19. Server A, Kulle B, Maehlen J, Josefsen R, Schellhorn T, Kumar T, et al. Quantitative apparent diffusion coefficients in the characterization of brain tumors and associated peritumoral edema. *Acta Radiol*. 2009;50:682-9.
20. Chen XZ, Yin XM, Ai L, Chen Q, Li SW, Dai JP. Differentiation between brain glioblastoma multiforme and solitary metastasis: qualitative and quantitative analysis based on routine MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33:1907-12.
21. Leuze C, Aswendt M, Ferenczi E, Liu CW, Hsueh B, Goubran M, et al. The separate effects of lipids and proteins on brain MRI contrast revealed through tissue clearing. *Neuroimage*. 2017;156:412-22.
22. Zimny A, Zinska L, Bladowska J, Matuzewska MN, Sasiadek M. Intracranial lesions with high signal intensity on T1-weighted MR images – review of pathologies. *Pol J Radiol*. 2013;78:36-46.
23. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Herold MJ. T1 Mapping: Basic techniques and clinical applications. *JACC:Cardiovasc Imaging*. 2016;9:67-81.
24. Kumar A, Wagner G, Ernst RR, Wüthrich K. Buildup rates of the nuclear overhauser effect measured by two-dimensional proton magnetic resonance spectroscopy: implications for studies of protein conformation. *J Am Chem Soc*. 1981;103:3654-8.
25. Faghihi R, Rafsanjani BZ, Shirazi MAM, Moghadam MS, Lotfi M, Jalli R, et al. Magnetic resonance spectroscopy and its clinical applications: a review. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2017;48:233-53.

# Kardiyovasküler komorbiditesi bulunan ve bulunmayan esansiyel hipertansiyon hastalarında ilaç kullanımının araştırılması

INVESTIGATION OF DRUG USE IN ESSENTIAL HYPERTENSION PATIENTS WITH OR WITHOUT CARDIOVASCULAR COMORBIDITY

Dilara BAYRAM<sup>1</sup>, Volkan AYDIN<sup>2</sup>, Orkun Celil SEL<sup>1</sup>, Ali Serdar FAK<sup>2</sup>, Mehmet AKMAN<sup>2</sup>, Zehra Aysun ALTIKARDEŞ<sup>2</sup>, Ahmet AKICI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>Marmara Üniversitesi, Hipertansiyon ve Ateroskleroz Araştırma Merkezi (HİPAM), İstanbul

## ÖZ

**Amaç:** Hipertansiyon, komorbiditesi sık bir hastalık olup bu durum tedaviyi düzenlenmede belirleyicidir. Bu çalışmada hipertansif hastalarda başka kardiyovasküler sorunların olup olmama durumuna göre ilaç kullanımının incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışmaya Türk Kalp Vakfı Tıp Merkezi'nin Ocak 2016-Haziran 2018 arasındaki hasta verileri dahil edildi (n=11.085). Hastalara ait kayıtlı tanılar içerisinde (n=26.699) en sık karşılaşılan üç tanı olan hipertansiyon (HT), iskemik kalp hastalığı (İKH) ve dislipidemi (DL) bulunanların tedavilerindeki ilaçlar, tıbbi ve demografik özellikleri değerlendirildi. Hipertansiyon verileri ile buna eşlik eden İKH ve DL verileri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışma periyodunda oluşturulan protokollerin %22,2'sini (n=5929) HT oluşturmaktaydı. Toplam 3601 HT tanılı hastanın %43,7'sini (n=1572) tek tanılı olanlar, %36,7'sini ise (n=1321) eşlik eden iki komorbiditenin en az birini içeren hastalar oluşturmuyordu. İncelenen tüm tanı gruplarında en sık karşılaşılan ilaç asetilsalisilik asit idi. En sık karşılaşılan antihipertansif ana ilaç grubu renin-anjiyotensin sistemi (RAS) blokerleri, etkin maddeler ise metoprolol ve amlodipin idi. Bunu tek başına HT ve HT'ye DL'nin eşlik ettiği grupta "valsartan+hidroklorotiyazid", İKH'nin eşlik ettiği gruplarda ramipril izliyordu. Beta-bloker kullanımı  $\geq 65$  yaş hastalarda genç hastalara kıyasla daha düşüktü (sırasıyla %13,8 ve %16,1,  $p < 0,05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada en çok tercih edilen antihipertansif grubun, anjiyotensin reseptör blokerlerinin baskınlığında, RAS üzerinden etkililer, en çok tercih edilen ilacın ise metoprolol olduğu göze çarpmaktadır. Son yıllardaki kılavuzlarda beta-bloker kullanımının nispeten geri plana düşmüş olmasına rağmen, bu çalışmada hipertansif hastalarda yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir. Hipertansiyona eşlik eden iki durumda da en sık kullanılan ilaçların genel olarak değişkenlik göstermediği anlaşılmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** ilaç kullanımı, antihipertansif ajanlar, iskemik kalp hastalığı, dislipidemi

## Ahmet AKICI

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

 <https://orcid.org/0000-0002-8593-0818>

#### ABSTRACT

**Objective:** Comorbidities are common in hypertension (HT) and determine the management of antihypertensive therapy. We aimed to investigate drug utilization in hypertensive patients in association with the presence of other cardiovascular problems.

**Materials and Methods:** This retrospective study included data of patients applied to the Turkish Heart Foundation Medical Center between January 2016-June 2018 (n=11,085). Among all medical records (n=26,699), medications, medical and demographic characteristics were evaluated in patients with most common diagnosis: HT, ischemic heart disease (IHD), and dyslipidemia (DL). Data for HT and accompanying IHD and DL were compared.

**Results:** 22.2% (n=5,929) of the visits had diagnosis of HT. Of the total 3,601 HT patients, 43.7% (n=1,572) had single diagnosis and 36.7% (n=1,321) had at least one of the two comorbidities. Acetylsalicylic acid was the most common drug in all groups. The most common antihypertensive group was renin-angiotensin system (RAS) blockers and the active molecules were metoprolol and amlodipine. This was followed by "valsartan+hydrochlorothiazide" in HT alone or HT+DL groups and by ramipril in the groups where IHD accompanied. The use of beta-blockers was lower in patients  $\geq 65$  years compared to younger patients (13.8% and 16.1%, respectively,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** In this study, the most preferred antihypertensive group was drugs acting on RAS, dominated by angiotensin receptor blockers and most preferred drug was metoprolol. Contrary to their comparably deprioritization in recent guidelines, beta-blockers seem to be widely used in this setting. It is understood that the most commonly used drugs do not vary overall in the studied comorbidities of HT.

**Keywords:** drug utilization, antihypertensive agents, ischemic heart disease, dyslipidemia

Kardiyovasküler (KV) hastalıklar tüm dünyada ve ülkemizde bulaşıcı olmayan hastalıklar arasında ölümün en sık karşılaşılan nedenidir (1,2). Kan basıncı yüksekliği KV hastalıklar için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür (3). Her ne kadar klinik tedavi rehberleri sıklıkla birlikte görülen hastalıklar için bazı ilaç gruplarını ön planda tutsa da, tedavi düzenlenirken son aşamada hastanın sosyodemografik özellikleri, sağlık ve geri ödeme politikalarının gereklilikleri, hekimin ve hastanın tercihleri vb. faktörler önemli ölçüde etkili olabilmektedir (4, 5). Esansiyel hipertansiyon (HT), tedavisinde geniş yelpazede ilaç gruplarının yer aldığı bir hastalıktır ve ilaç seçimi açısından belirleyici unsurların başında eşlik eden hastalıklar gelmektedir.

Komorbid hipertansif hastalarda tedaviyi belirleyen etmenleri ortaya koyabilmek için gerçek

yaşam verilerine ihtiyaç duyulur. Bu tip veriler ülkelerin imkânları doğrultusunda özgün sağlık veri tabanları, sağlık merkezlerinin kayıt sistemleri vb. aracılığıyla elde edilebilir. Türk Kalp Vakfı (TKV) ülkemizde 1975'ten beri sağlıkla ilgili faaliyet gösteren köklü sivil toplum kuruluşları arasındadır. TKV çatısı altında KV hastalıklar alanında bir tıp merkezi de hizmet vermektedir. Bu merkezin başvuran hastalara ait KV hastalıkların tanı, tedavi ve izlem işlemlerini içeren düzenli kayıt sistemi bulunmaktadır.

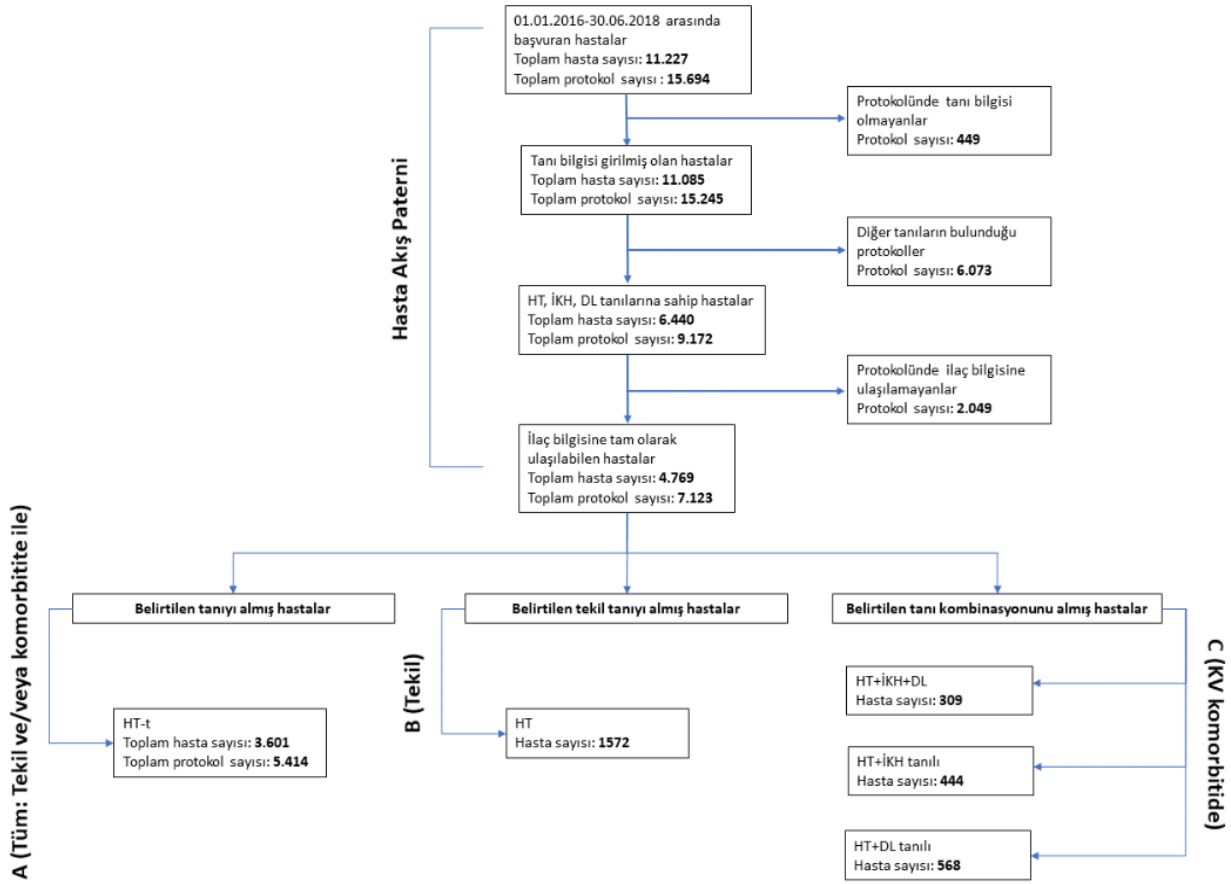
Bu araştırmada, HT ile birlikte sık görülen KV komorbiditelerin eşlik ettiği ve etmediği durumlarda ilaç kullanım paternlerinin ve ilişkili faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel tıpteki bu çalışmada İstanbul'daki TKV Tıp Merkezi'ne çalışma periyodu olarak belirlenen 1 Ocak 2016 ile 30 Haziran 2018 tarihleri arasında başvuran hastalara ait tıbbi kayıtlar retrospektif olarak incelendi. Çalışmanın verileri, TKV ile Marmara Üniversitesi Hipertansiyon ve Ateroskleroz Eğitim Araştırma ve Uygulama Merkezi (HİPAM) arasında yapılan kurumsal araştırma iş birliği protokolü çerçevesinde, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay (protokol kodu: 09.2018.671) alınarak toplandı. Çalışma periyodunda başvuran hastaların tanıları "International Classification of Diseases" (ICD-10) sınıflandırmasına göre değerlendirildi. Tanılar sıklık derecesine göre sıralandı. İlk sırada yer alan **HT** (ICD-10: I10) ve buna sık eşlik eden **kronik iskemik kalp hastalığı (İKH)**, (ICD-10: I25) ve/veya "**lipoprotein metabolizması bozuklukları ve diğer lipidemiler**" (**Dislipidemiler (DL)**, (ICD-10: E78)

tanılarına olan hastalara ait bilgiler ayrıntılı olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, protokol sayıları, tedavide yer alan ilaçları ve tanıları incelendi, bu tanıların tedavisinde yer alan ilaçlar değerlendirildi.

TKV'ye başvuran hastalardan HT, İKH ve DL tanılarından en az birine sahip olan ve tedavilerine ilişkin elektronik tıbbi kayıtlarında en az bir adet "Anatomik Terapötik Kimyasal" (ATC) kodu belirlenebilen ilaç bulunanların verisi çalışmaya dahil edildi. Hastaların her bir başvurusuna ait tıbbi işlemlerinin kayıtları özgün birer protokol olarak nitelendirildi. Bu protokollerde bulunan ilaçlar, ana gruplar (ATC-1), terapötik gruplar (ATC-2 veya ATC-3) ve etkin madde (ATC-5) düzeyinde incelendi. Tanı bilgisi bulunan fakat farmakolojik tedavi almayan veya tedavisinde sadece ATC bilgisi mevcut olmayan ürünlerin (takviye edici gıda vb.) yer aldığı protokollere ait kayıtlar alt analizlere dahil edilmedi (Şekil 1).



**Şekil 1:** Hipertansiyon ve sık karşılaşılan diğer iki kardiyovasküler hastalığı bulunan kişilerin ve bunlara ait protokollerin ayrıntılarını sunan çalışma tasarımı.

HT, Hipertansiyon; İKH, İskemik kalp hastalığı; DL, Dislipidemi; KV, Kardiyovasküler.

HT tanılılarda ve sık KV komorbiditenin (İKH ve DL) eşlik ettiği HT'li hastalarda ilaç kullanım paternlerinin ayrıntılarının daha anlaşılır şekilde incelenmesi için söz konusu üç tanıya ait veriler aşağıdaki olasılıklar göz önünde bulundurularak değerlendirildi. HT tanısına tek başına (İKH ve DL tanuları olmadan), İKH ve DL tanuları ile birlikte ya da komorbidite bakımından bu iki özellik aranmaksızın (KV veya KV-dışı komorbiditesi olan ve olmayan) sahip olanları karşılaştırabilmek üzere çalışmada üç farklı yol izlendi:

**İlk analizde**, HT endikasyonunun çalışma periyodunda karşılaşılan tüm tıbbi kayıtları içeren verileri değerlendirildi. Söz konusu tanıya sahip bir hastanın aynı tanıyı içeren varsa birden fazla protokolü de kullanıldı. Şekil 1A'da "tüm" başlığında gösterilen değerlendirmelerde; HT için kayıtlarda o sırada bu kayıtların İKH ya da DL'yi veya KV/KV-dışı komorbiditeleri içerip içermediğine bakılmaksızın, mevcut tüm HT kayıtları ("HT-t" adı altında) kullanıldı.

**İkinci analizde**, HT ve sık karşılaşılan diğer iki KV hastalığın birinci analizde aynı protokolda yer alma durumunun yaratabileceği karıştırmacılığı ortadan kaldırmak üzere hastaların HT tanısının İKH ve DL'nin eşlik etmediği tekil verileri kullanıldı (Şekil 1B; "tekil"). HT için her bir hastanın kayıtlarda sadece ilk kez karşılaşılan HT tanılı protokolüne ait verileri incelendi.

**Üçüncü analizde**, İKH ve DL'nin HT tanılı protokolleri "ikili ya da üçlü komorbiditeler" şeklinde nasıl etkilediği araştırıldı (Şekil 1C; "KV komorbidite"). Buna göre bir hastanın çalışma periyodu içerisinde üç tanıyı da birlikte aldığı bir protokolü varsa bu şekilde karşılaşılan ilk protokolü değerlendirildi. Çalışma periyodu boyunca hastanın üç tanıyı birlikte aldığı bir protokolü yoksa aynı protokolda alınmış ikili tanularına bakıldı. Aynı protokolda ikili tanısı bulunanların, başka bir protokolda aynı ya da farklı bir ikili tanı kombinasyonu bulunması halindeyse, hastaya ikili tanı yazılmış ilk protokolü incelemeğe alındı.

Çalışmada HT'nin farmakoterapisiyle ilişkili bazı ilaç grupları özelinde incelemeler yapıldı ve bu ilaçların kullanımı HT grubundakilerin demografik özelliklerine göre karşılaştırıldı. Ayrıca bu ilaçların kullanımına ilişkin kıyaslama HT grubuyla diğer çoğul tanı grupları arasında da yapıldı. Bu

karşılaştırmalara, "asetilsalisilik asit (ASA)" (ATC-5: B01AC06, N02BA01), "antitrombotikler" (ATC-2: B01), "beta-blokerler" (ATC-2: C07), "levotiroksin" ve "antihipertansifler" (ATC-2: C02, C03 [C03X hariç], C07, C08 ve C09) dahil edildi. Benzeri karşılaştırma, ticari ismi veri tabanı kayıtlarında bulunan ilaçların orijinal/jenerik olma durumuna göre de yapıldı.

Tanımlayıcı istatistiklerde sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma kullanıldı. Gruplar arasında karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için ki-kare testi uygulandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı D'Agostino-Pearson normalite testi ile değerlendirildi ve incelenen tüm sürekli değişkenler normal dağılım sergilediği için gruplar arası ikili ve çoklu karşılaştırmalarda sırasıyla t-testi ve çoklu varyans analizi kullanıldı. Karşılaştırmalarda  $p < 0,05$  olduğunda istatistiksel anlamlılıktan söz edildi.

## BULGULAR

Çalışma periyodunda TKV'ye başvuran 11.227 hastaya ait 15.694 adet protokol bulunmaktaydı (kişi başına düşen başvuru sayısı:  $1,4 \pm 1,3$ ). Bunlardan en az bir tanı bilgisine sahip olan 11.085 hastaya ait 15.245 protokoldeki tanuların sayısı 26.699'du (kişi başına düşen tanı sayısı:  $2,4 \pm 1,4$ ). HT, tüm protokoller içinde en sık yazılan tanıydı (HT-t; %22,2;  $n=5929$ ) ve bu tanıya sahip kişiler tanı bilgisi bulunan hastaların %35,8'i ( $n=3968$ ) idi (Şekil 1). En az bir adet ilaç reçetelenmiş olan toplam 3601 HT tanılı hastanın %43,7'sini ( $n=1572$ ) tek tanı HT'li hastalar oluşturmaktaydı. Toplam 1321 hasta ise (%36,7) HT'ye eşlik eden iki komorbiditenin en az birine sahipti.

**Çalışmanın ilk kısmında**, HT-t grubunda bulunan toplam 3601 hastanın %59,1'i kadındı ve yaş ortalaması  $66,2 \pm 16,3$ 'tü. HT-t grubundaki 5414 protokolda toplam 18.203 ilacın yer aldığı [protokol başına düşen ortalama ilaç sayısı (PBDİS):  $3,4 \pm 1,9$ ] saptandı (Şekil 1 ve Tablo 1). HT-t grubunda en sık karşılaşılan ilaç grupları sırasıyla "antitrombotik ajanlar" (%15,6), "beta-blokerler" (%14,8) ve "lipid düşürücü ajanlar" (%8,8) idi. En sık karşılaşılan ilacın ASA (%12,1) olduğu, ilk on ilaçtan dördünü antihipertansiflerin [(metoprolol (%9,3), amlodipin (%5,4), valsartan+hidroklorotiyazit (HCTZ), (%2,5) ve ramipril (%2,3)] oluşturduğu saptandı (Tablo 2).



**Çalışmanın ikinci kısmında,** tek başına HT tanısını içeren protokollere ait veriler incelendi. HT tanılı 1.572 hastanın %59,8'ini kadınlar oluşturmaktaydı. Beta-blokerler (%14,3) ilk sıradaki ilaç grubu iken ASA, metoprolol ve amlodipin en sık reçetelenen ilk üç ilaç idi (sırasıyla %11,5, %7,7, %6,3), (Tablo 1 ve Tablo 2).

**Çalışmanın üçüncü kısmında,** yukarıda belirtilen üç tanının tümünü ya da HT'nin eşlik ettiği ikili kombinasyonlarını aynı anda içeren protokoller incelendi. Aynı protokolda üç tanıyı (HT+İKH+DL) alanlardaki kadın yüzdesi (%42,7) HT grubundakine kıyasla düşüktü ( $p<0,05$ ). Kadınların baskın olduğu HT+İKH (%55,0) ve HT+DL (%61,3) gruplarıysa bu bakımdan HT grubuyla benzerdi ( $p>0,05$ ). Tek başına HT tanılılar, diğer gruplardakilerle yaş ortalamaları açısından kıyaslandığında, HT+DL tanılılarla benzer ( $p>0,05$ ); HT+İKH+DL, HT+İKH ve HT-t grubundakilere kıyasla daha genç bulundu ( $p<0,05$ ). Buna paralel olarak,  $\geq 65$  yaş hastalar HT grubuna kıyasla (%52,2), HT+DL+İKH (%67,7),

HT+İKH (%61,5) ve HT-t (%57,0) gruplarında fazlaydı ( $p<0,05$ ). Tek başına HT tanılılara göre HT'ye eşlik eden ilave her bir tanının PBDİS'yi artırdığı saptandı. Bu artış tüm gruplarda anlamlıydı ( $p<0,05$ ), (Tablo 1).

Komorbid tanıların değerlendirildiği protokollerdeki ilaçlarda tüm gruplarda ilk sırayı antitrombotik ajanlar oluşturmaktaydı (%14,3-%21,1). İkinci sırada HT+İKH'de beta-blokerler (%15,1), diğer gruplardaysa lipid düşürücü ajanlar (%14,3-%16,7) bulunmaktaydı. HT+İKH hariç tüm gruplarda üçüncü sırayı beta-blokerler (%11,9-14,8) oluştururken, HT+İKH'de "anjiyotensin reseptör blokerleri" (ARB) kombinasyonları (%9,3) yer almaktaydı. Etkin madde özelinde ise, ASA tüm gruplarda birinci sırada idi. Atorvastatin HT+İKH dışındaki komorbid gruplarda ikinci sıradaydı. Bunların dışında metoprolol, metformin ve levotiroksin tüm gruplarda tedavide yer alan ilk on ilaç arasındaydı (Tablo 2)

**Tablo 1:** Tanı gruplarındaki hastaların demografik özelliklerinin ve medikal kayıtlarında yazılı ilaç sayılarının dağılımı.

		HT ve Eşlik Eden Gruplar				
		HT	HT+İKH	HT+DL	HT+İKH+DL	HT-t
<b>Kadın, n (%)</b>		940 (59,8)	244 (55,0)	348 (61,3)	132 (42,7)	2127 (59,1)
<b>Tıbbi kayıtlardaki toplam ilaç sayısı</b>		4304	1477	1850	1373	18203
<b>Protokol başına düşen ortalama ilaç sayısı</b>		2,7 ± 1,7	3,3 ± 1,8	3,3 ± 1,8	4,5 ± 1,9	3,4 ± 1,9
<b>Yaş ortalaması</b>		64,5 ± 24,0	67,7 ± 18,4	63,5 ± 7,1	69,6 ± 2,1	66,2 ± 16,3
<b>Yaş Grubu, n (%)</b>	18-44 yaş*	102 (6,5)	14 (3,2)	35 (6,2)	2 (0,6)	184 (5,1)
	45-64 yaş	650 (41,3)	157 (35,4)	267 (47,0)	98 (31,7)	1367 (38,0)
	65-74 yaş	467 (29,7)	131 (29,5)	168 (29,6)	100 (32,4)	1075 (29,9)
	$\geq 75$ yaş	353 (22,5)	142 (32,0)	98 (17,3)	109 (35,3)	975 (27,1)
	Toplam	1572 (100,0)	444 (100,0)	568 (100,0)	309 (100,0)	3601 (100,0)

HT, Hipertansiyon; İKH, İskemik kalp hastalığı; DL, Dislipidemi; \*, 18 yaşın altı bir kişi HT-t grubunda yer almaktadır.



**Tablo 2:** Tanı gruplarının her birinin tedavisinde yer alan ve medikal kayıtlarda en sık gözlenen 10 ilacın dağılımı.

İlaçlar	Tanı Grupları									
	HT		HT+İKH		HT+DL		HT+İKH+DL		HT-t	
	n (%)	Sıra	n (%)	Sıra	n (%)	Sıra	n (%)	Sıra	n (%)	Sıra
ASA	493 (11,5)	1	190 (12,9)	1	265 (14,3)	1	215 (15,7)	1	2.204 (12,1)	1
Metoprolol	333 (7,7)	2	136 (9,2)	2	114 (6,2)	4	145 (10,5)	3	1.684 (9,3)	2
Amlodipin	272 (6,3)	3	66 (4,5)	4	112 (6,1)	5	46 (3,3)	7	985 (5,4)	4
Metformin	226 (5,3)	4	74 (5,0)	3	127 (6,9)	3	55 (4,0)	6	876 (4,8)	5
Levotiroksin	169 (3,9)	5	35 (2,4)	8-9	64 (3,5)	7	28 (2,0)	10	543 (3,0)	6
Valsartan + HCTZ	128 (3,0)	6	35 (2,4)	8-9	46 (2,5)	8-9	30 (2,2)	9	453 (2,5)	7
Ramipril	117 (2,7)	7	51 (3,5)	6	41 (2,2)	11-12	32 (2,3)	8	416 (2,3)	8
Nebivolol	116 (2,7)	8	32 (2,2)	11	43 (2,3)	10	19 (1,4)	12-14	334 (1,8)	12
Atorvastatin	104 (2,4)	9	62 (4,2)	5	164 (8,9)	2	155 (11,3)	2	1.088 (6,0)	3
Losartan + HCTZ	103 (2,4)	10	24 (1,6)	14	46 (2,5)	8-9	11 (0,8)	24-27	345 (1,9)	11
Klopidogrel	33 (0,8)	33-34	49 (3,3)	7	5 (0,3)	55-57	74 (5,4)	4	353 (1,9)	10
Rosuvastatin	31 (0,7)	37	22 (1,5)	15	80 (4,3)	6	59 (4,3)	5	415 (2,3)	9
Kandesartan + HCTZ	97 (2,3)	11	34 (2,3)	10	31 (1,7)	13	16 (1,2)	16-17	293 (1,6)	13
Diğer	2.082 (48,4)		667 (45,2)		712 (38,5)		488 (35,5)		8.214 (45,1)	
Toplam	4.304 (100,0)		1.477 (100,0)		1.850 (100,0)		1.373 (100,0)		18.203 (100,0)	

HT, Hipertansiyon; İKH, İskemik kalp hastalığı; DL, Dislipidemi; ASA, Asetilsalisilik asit; HCTZ, Hidroklorotiyazid.

HT grubunda sırasıyla "renin anjiyotensin sistem" (RAS) blokerleri (n=1150, %46,7), beta-blokerler (n=633, %25,7), kalsiyum kanal blokerleri (n=452, %18,4), diüretikler (n=157, %6,4) ve "antiadrenerjikler, alfa blokerler ve diğerleri" (n=71, %2,9) en sık tercih edilen gruplardı. Sıralama diğer tanı gruplarında da HT'dekine benzer bulundu. RAS blokerleri içindeyse ARB ve anjiyotensin

dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) dağılımı sırasıyla HT'de %28,0 (n=690) ve %18,7 (n=460); "HT+İKH"de %26,1 (n=191) ve %20,6 (n=151); "HT+DL"de %27,8 (n=246) ve %19,6 (n=173) ve "HT+İKH+DL"de %23,6 (n=134) ve %18,5 (n=105) idi. Grupların tümünde metoprolol ilk sırada yer alan antihipertansifti (%12,9-%25,5) ve bunu amlodipin (%8,1-%12,7) izlemekteydi. Bu sıralamayı HT ve

HT+DL gruplarında valsartan+HCTZ (her biri %5,2), HT+İKH ve HT+DL+İKH gruplarındaysa ramipril (sırasıyla %6,8 ve %5,6) izlenmekteydi (Tablo 3).

**Tablo 3.** Hipertansiyon ve hipertansiyona eşlik eden iskemik kalp hastalığı ve/veya dislipidemisi bulunan hastalarda antihipertansif ilaç kullanımı.

Tanular		HT		HT+İKH		HT+DL		HT+İKH+DL	
		n	%*	n	%*	n	%*	n	%*
Metoprolol	C07	333	13,5	136	18,1	114	12,9	145	25,5
Amlodipin	C08	272	11,0	66	8,8	112	12,7	46	8,1
Valsartan + HCTZ	C09	128	5,2	35	4,7	46	5,2	30	5,3
Ramipril	C09	117	4,8	51	6,8	41	4,6	32	5,6
Nebivolol	C07	116	4,7	32	4,3	43	4,9	19	3,3
Losartan + HCTZ	C09	103	4,2	24	3,2	46	5,2	11	1,9
Kandesartan + HCTZ	C09	97	3,9	34	4,5	31	3,5	16	2,8
İndapamid	C03	92	3,7	13	1,7	41	4,6	-	-
Kandesartan	C09	69	2,8	21	2,8	19	2,1	15	2,6
Nifedipin	C08	66	2,7	-	-	-	-	9	1,6
Doksazosin	C02	64	2,6	11	1,5	19	2,1	13	2,3
Karvedilol	C07	64	2,6	29	3,9	21	2,4	14	2,5
Perindopril	C09	62	2,5	19	2,5	23	2,6	19	3,3
Kaptopril	C09	58	2,4	-	-	15	1,7	-	-
Atenolol	C07	45	1,8	-	-	20	2,3	14	2,5
Ramipril + HCTZ	C09	45	1,8	12	1,6	19	2,1	14	2,5
Losartan	C09	45	1,8	20	2,7	16	1,8	13	2,3
Perindopril + HCTZ	C09	44	1,8	-	-	19	2,1	-	-
Valsartan	C09	44	1,8	12	1,6	15	1,7	10	1,8
Bisoprolol	C07	40	1,6	11	1,5	-	-	9	1,6
Telmisartan + HCTZ	C09	-	-	16	2,1	-	-	-	-
Furosemid	C03	-	-	14	1,9	-	-	11	1,9
Lerkanidipin	C08	-	-	11	1,5	-	-	-	-
Diltiazem	C08	-	-	12	1,6	-	-	11	1,9
Perindopril + amlodipin	C09	-	-	-	-	15	1,7	-	-
İrbesartan + HCTZ	C09	-	-	-	-	18	2,0	11	1,9
<b>İlk 20 anti-HT ilaç</b>		1904	77,3	579	77,0	693	78,4	462	81,2
<b>Diğer anti-HT ilaçlar</b>		559	22,7	173	23,0	191	21,6	107	18,8
<b>Toplam anti-HT ilaçlar</b>		2463	100,0	752	100,0	884	100,0	569	100,0

%, Antihipertansif ilaçlar içerisindeki yüzdesi; HT, Hipertansiyon; İKH, İskemik kalp hastalığı; DL, Dislipidemi; ATC, Anatomik Terapötik Kimyasal sınıflandırma sistemi; HCTZ, Hidroklorotiyazid.

HT'yle ilişkili ilaçların kullanımları, HT grubuyla diğer iki tekil ve çoğul tanı grupları arasında karşılaştırıldı. Tüm ilaçlar içerisinde antihipertansiflerin dağılımına bakıldığında, HT

grubunda ilaçların %57,2'si (n=2463) antihipertansiflerdi. Eşlik eden İKH ve/veya DL tanılıların eklendiği gruplardaysa bu oranın anlamlı derecede azaldığı saptandı. Buna göre ASA

kullanımı HT grubunda, HT+İKH ve HT-t dışındaki tüm gruplara kıyasla daha azdı ( $p<0,05$ ). HT'ye göre beta-bloker kullanımı HT+İKH grubunda daha fazla ( $p<0,05$ ), HT+DL grubundaysa daha azdı ( $p<0,05$ ).

Ayrıca HT'ye (%22,2) kıyasla HT+İKH (%25,6), ve HT+İKH+DL (%25,2) gruplarındakilerin tedavisinde jenerik ilaç bulunma yüzdesi daha yüksekti ( $p<0,05$ ), (Tablo 4).

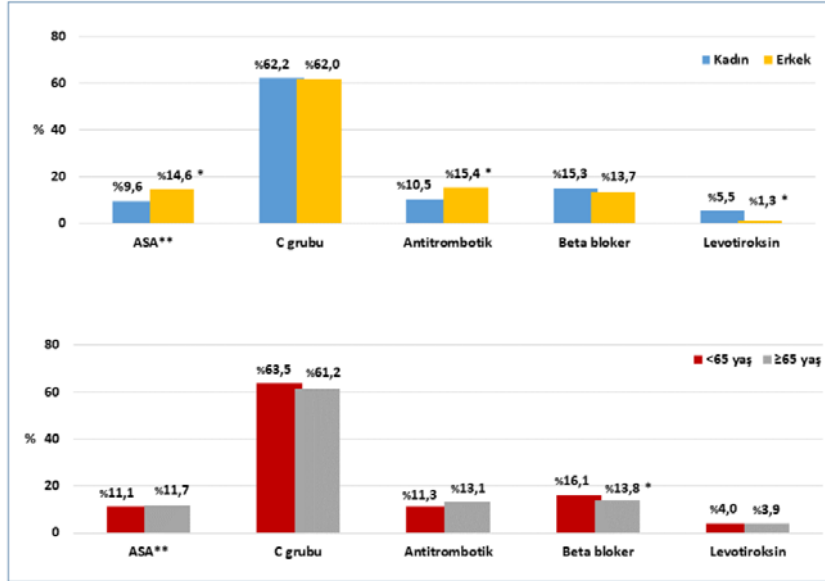
**Tablo 4:** Kardiyovasküler sistem ile ilişkili bazı ilaç gruplarının her bir tanı grubundaki hastalarda kullanılma durumunun tek tanısı hipertansiyon olanlarınkine göre karşılaştırılması.

İlaçlar	HT ve Eşlik Eden Gruplar					
	(+)/(-)	HT n (%)	HT+İKH n (%)	HT+DL n (%)	HT+İKH+DL n (%)	HT-t n (%)
ASA	(+)	493 (11,5)	190 (12,9)	265 (14,3)*	215 (15,6)*	2204 (12,1)
	(-)	3811 (88,5)	1287 (87,1)	1585 (85,7)	1163 (84,4)	15999 (87,9)
Antitrombotik	(+)	533 (12,4)	249 (16,9)*	265 (14,3)*	291 (21,1)*	2838 (15,6)*
	(-)	3771 (87,6)	1228 (83,1)	1585 (85,7)	1087 (78,9)	15365 (84,4)
Beta-bloker	(+)	633 (14,7)	228 (15,4)*	232 (12,5)*	205 (14,9)	2753 (15,1)
	(-)	3671 (85,3)	1249 (84,6)	1618 (87,5)	1173 (85,1)	15450 (84,9)
Levotiroksin	(+)	169 (3,9)	35 (2,4)*	64 (3,5)	28 (2,0)*	543 (3,0)*
	(-)	4135 (96,1)	1442 (97,6)	1786 (96,5)	1350 (98,0)	17660 (97,0)
Antihipertansif	(+)	2463 (57,2)	752 (50,9)*	884 (47,8)*	569 (41,3)*	9301 (20,9)*
	(-)	1841 (42,8)	725 (49,1)	966 (52,2)	809 (58,7)	35275 (79,1)
Jenerik ilaç	(+)	939 (22,2)	367 (25,6)*	395 (21,8)	340 (25,2)*	3894 (21,7)
	(-)	3287 (77,8)	1069 (74,4)	1421 (78,2)	1010 (74,8)	14043 (78,3)

\*, HT grubu ile karşılaştırılmasında  $p<0,05$ ; HT, Hipertansiyon; İKH, İskemik kalp hastalığı; DL, Dislipidemi; ASA, Asetilsalisilik asit.

HT'yle ilişkili bazı ilaç gruplarının kullanım durumları "HT" grubundakilerin demografik özelliklerine göre karşılaştırıldığında; erkeklerde ASA ve antitrombotik; kadınlardaysa levotiroksin

alanların daha fazla olduğu belirlendi ( $p<0,05$ ). Beta-bloker kullanımının genç olanlara kıyasla  $\geq 65$  yaş hastalarda daha az olduğu saptandı ( $p<0,05$ ), (Şekil 2).



**Şekil 2:** HT ile ilişkili bazı ilaç gruplarının kullanım durumlarının HT grubunda hastaların cinsiyeti ve yaş gruplarına göre karşılaştırılması (\*,p<0.05).

\*\*ASA, Asetilsalisilik asit; ATC sınıflandırmasında C grubu, "kardiyovasküler sistem ilaçlar"

## TARTIŞMA

Bu çalışmada HT'ye eşlik eden ve etmeyen durumlarda ilaç kullanım paternlerinin birbirlerinden farklı yönleri olduğu ortaya kondu. Türkiye de dâhil dünya genelinde yaklaşık üç ila dört yetişkinden birinin HT hastası olduğu göz önüne alındığında HT'ye eşlik eden hastalıkların ilaç kullanım paterninde oluşturduğu farklılıklar, birbiriyle çok sıkı ilişkisi bulunan KV hastalıklarda kritik önem taşıyabilir (6, 7). Çalışmada özellikle dislipideminin eşlik ettiği durumlarda daha belirgin olmak üzere, tüm gruplarda ASA kullanımının ilk sırada yer aldığı, başta bu ilaç olmak üzere belirli ilaç gruplarının kullanımının hastaların demografik özelliklerine göre farklılıklar gösterebildiği dikkati çekmektedir.

Çalışmada en sık konulan tanılar olan HT, İKH ve DL sıklıkla bir arada seyreden ve morbidite ve mortalite açısından birbirleri için risk faktörü olan hastalıklardır (8). Nitekim 2016'da yayımlanan bir çalışmada erkeklerde kan lipid düzeyiyle HT prevalansı arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (9). Çalışmamızda tek başına HT grubunda kadınların, DL ve İKH'nın eklendiği grupta ise erkeklerin baskın olduğu gözlemlendi. Bu durum mevcut hastalıkları

cinsiyet açısından karşılaştıran ulusal ölçekli çalışmalarla genel olarak uyumlu bulunmuştur (6, 10-12). Ancak HT'ye İKH veya DL tanularından biri eklendiğinde kadınların, ikisi birden eklendiğindeyse erkeklerin ön plana çıktığının gözlenmiş olması, komorbid durumların kadınlarda daha fazla bulunduğunu bildiren çalışmalarla kısmen uyumlu gözükmese de, ilginç olarak hastalık sayısı artınca cinsiyetin etkisinin tersine döndüğü anlaşılmaktadır (13, 14). Çalışmamızda eşlik eden hastalık sayısı arttıkça ilgili gruptaki hastalığın rölatif katkısıyla birlikte cinsiyet baskınlığı değişmiş olabilir. Bu durumun geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalarla araştırılmasına ihtiyaç vardır. Öte yandan, her iki cinsiyette yaşla birlikte artan ve geriatric popülasyonda ( $\geq 65$  yaş) %68 olarak bildirilen HT prevalansına paralel olarak çalışmamızda "HT-t" grubundakilerin çoğunluğunu (%57,0) geriatric olgular oluşturmaktaydı (15). Bununla birlikte, HT'ye komorbidite eklenen durumlarda yaş ortalamasında anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlemlendi.

KV hastalıklarda birçok hastada, mevcut hastalıklara ve risk faktörlerine bağlı olarak çok sayıda ve farklı gruplarda KV ilaç kullanımı gerekebildiğinden, KV polifarmasinin uygunluğunun değerlendirilmesi güçtür.

Bu hastalıklarda üç ve üzeri KV sistem ilacı kullanımı nadir bir durum değildir (16). Çalışmamızdaysa HT+İKH+DL grubunda PBDİS 4,5±1,9 idi. Tek başına HT tedavisinde de hedef kan basıncı değerlerine ulaşmak için birden fazla ilaç kullanımı yaygındır. Norveç'te yapılan bir çalışmada HT hastalarının dörtte birinden fazlasının üç veya daha fazla ilaç kombinasyonu ile tedavi edildiği belirtilmiştir (17). Çalışmamızdaysa HT grubunda PBDİS 2,7±1,7 idi. Çalışmamızda sadece HT tanısı olanlar ve HT'yle birlikte İKH ve DL komorbiditeleri bulunan hastalardaki farmakoterapide KV sistem ilaçlarının hâkimiyeti, klinik rehberlerle uyumlu ve beklenen bir durumdur (18). Bununla birlikte diğer gruplarda yer alan ilaçların fazlalığı dikkati çekmektedir. Bu durum incelemeye alınmamış olan diyabet vb. ilaç tedavisine ihtiyaç duyan hastalık ve semptomların çokluğuna işaret etmektedir. Örneğin, ASA kullanımı ve antitrombotik ilaç tedavisi yüksek KV risk taşıyan hastalarda yaygındır. Nitekim ATC-5 düzeyinde tüm gruplarda en sık kullanılan ilacın ASA olduğu, buna paralel olarak antitrombotik ilaç kullanımı baskınlığının HT grubu hariç diğer tüm gruplarda korunduğu gözlenmektedir. Çalışmamızda olduğu gibi literatüre yansıyan diğer çalışmalarda hipertansif hastalarda ASA kullanımının yüksek olduğu bildirilmiştir (19-21). Öte yandan, 2018'de ASA'nın primer KV korumada yetersiz olduğuna dair tartışmalara yol açan çalışmalar yayımlanmıştır (22,23). Bu gelişmeyi takiben KV hastalıklarının tedavisinin düzenlenme pratiğinde ASA kullanımının ne yönde seyir izleyeceğinin belirlenmesinde bu çalışmanın verileri önemli rol oynayabilir.

Çalışmamızda "HT" grubunda en sık tercih edilen antihipertansif ilaç grubu RAS üzerinden etkililer olup, bunlar içerisinde ARB'lerin daha sık kullanıldığı belirlendi. Literatürde ACEİ kullanımının daha yaygın olduğunu bildirilen çalışmaların yanı sıra (24-26) bu iki grubun birbirlerine üstünlüğüne ilişkin karşıt görüşler bulunmaktadır (27-29). ACEİ'lerin yaygın olarak kuru öksürüğe neden olduğu, düşük bir anjiyoödem ve ölüm riskiyle ilişkilendirildiği ve bu yan etkileri nedeniyle ARB'lere oranla tedavinin daha sık yanında kesildiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (28, 29). Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde bu iki grubun arasında KV mortalite ve total mortalite bakımından fark

bulunmamıştır (30). ARB'lere hasta uyumunun daha iyi olması, çalışmamızda da antihipertansif etkinlikleri eşit olan bu iki grup arasında ilaç seçiminde etkili olmuş olabilir (31).

Beta-blokerlerin antihipertansif olarak ilk sırada kullanılması önceden birçok rehber tarafından önerilmiştir fakat antihipertansif etkinliklerinin kısıtlı olduğunun görülmesi ve sağkalıma katkılarının düşük olduğuna yönelik kanıtlar sonrası komplike olmayan hipertansiyonda ilk seçenek tedavi ajanı olmalarını sınırlandırmıştır (32). KV hastalıklardaysa halen geniş bir endikasyon yelpazesine sık kullanılan ajanlardır (33). Eşlik eden KV hastalık durumunda özellikle tercih edilmesi gerektiği vurgulanan beta-blokerler hakkındaki bu durum kılavuzlarla örtüşmektedir (34). Beta-blokerlerin istenmeyen etkilerinin yeni kuşak ilaçlarda daha az olması, nebivolol ve karvedilol gibi ajanların vazodilatasyon ve primer KV olaylara karşı koruyucu etkinliği, HT tedavisinde ek ilaç olarak kullanımı önerilen beta-blokerlerin çalışmamızdaki sık kullanımını anlaşılır kılmaktadır (35). Ayrıca çalışma verilerinin bir kalp sağlığı merkezinden elde edilmesi nedeniyle bu kuruma İKH ve DL dışında miyokart infarktüsü sonrası, atriyal fibrilasyon ve kalp yetersizliği gibi beta-bloker kullanımından fayda görebilecek komorbid hastalığı olan hipertansif kişilerin daha fazla başvurması, görece yüksek beta-bloker kullanımıyla ilişkilendirilebilir. Beta-bloker kullanımının bradikardinin indüklenmesi, kardiyak debinin azaltılması, hipotansiyon ve baş dönmesine yol açması gibi etkileri nedeniyle düşme riskini arttırabileceği ve düşme vakalarının özellikle 65 yaştan sonra önemli morbidite ve hatta mortalite sebebi olduğu bildirilmiştir (36). 2015'te yayımlanan Türk Hipertansiyon Uzlaşma Raporu'ndaysa beta-blokerler, 65 yaş ve üzerinde başlangıç tedavisinde önerilmemektedir (18). Her ne kadar yaş grubu özeline inilmeksizin yapılan değerlendirmelerde metoprolol ilk sıralarda yer alsada, yaşlılarda beta-bloker kullanımının azaldığı gözlemlendi. Bu durum, ileri yaşta olmanın antihipertansif seçimini etkilediğini ve bu bakımdan hekimlerin güncel rehberler çerçevesinde rasyonel yaklaşım sergilediklerini düşündürmektedir.

Statinlerin primer ve sekonder kardiyovasküler koruma sağladığı ve gerek kardiyovasküler gerekse toplam

mortaliteyi azalttığı meta-analizlerde gösterilmiş ve kılavuzlarda yer almıştır (37, 38). Çalışmamızda atorvastatin, DL'nin dâhil olduğu tüm gruplarda en sık kullanılan ikinci ilaçtı. Hipolipidemikler özelinde bakıldığında, atorvastatin ağırlıklı olmak üzere, statin grubu ilaçların literatürle uyumlu olarak ilk sırada yer aldığı ve bunu fibratların izlediği belirlendi (39). Diğer tüm gruplarda da atorvastatinin ilk on ilaç içerisinde yer alması ve ağırlıklı olarak KV hastalıklarının tedavi ve takibinde özelleşmiş bir merkezde lipid düşürücü ajanların sıklıkla kullanılıyor olması, klinik rehberlerin önerileriyle örtüşen bir klinik uygulamaya işaret etmektedir.

Hipotiroidizm sıklıkla hipertansiyon dâhil çeşitli KV risk faktörleriyle ilişkilendirilmektedir. Hipotiroidizm tedavisinin KV sonuçları iyileştirebileceğini gösteren bulgular mevcuttur (40, 41). Çalışmamızda hipotiroidizm tanısı bulunanların oranı bilinmemekle beraber incelenen tüm tanı gruplarında levotiroksinin sık kullanılan ilk on ilaç içinde olması, bu çalışmanın ilginç bulgularından birisi olarak kabul edilebilir. Kardiyak hastalıkların izlendiği bir merkeze başvuranlarda hipotiroidizm tanısının sıklıkla eşlik etmesi ve replasman tedavisinin KV problemler üzerindeki sekonder iyileştirici etkileri, levotiroksinin sıklıkla yazılan ilaçlar arasında bulunmasında rol oynamış olabilir. Bu tespitin tanı temelli ayrıntılı çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak ülkemizde tiroid hastalıklarının ve hipotiroidizmin ayrıca yaygın oluşu da (42, 43) bu bulguları değerlendirirken göz önüne alınmalıdır.

Avrupa'da geniş değişkenlik gösteren jenerik ilaç kullanımının (%17-%83) Türkiye'de 2017'de %57,5 olduğu bildirilmiştir (44, 45). KV hastalıklarda kullanılan ilaçlara ilişkin bir meta-analizde birçok çalışmada jenerik ilaçlara karşı olumsuz görüş bulunduğu bildirilmiştir (46). Bununla uyumlu olarak çalışmamızda HT grubunda jenerik ilaç kullanımının ülkedeki genel ortalamanın bir hayli altında (%22) olduğu saptandı. Öte yandan bu oranın İKH'nun dâhil olduğu gruplarda artış kaydettiği gözlemlendi. Bu durum, ASA başta olmak üzere endikasyona özgü sık kullanılan ilaçların jenerik alternatif tercihleriyle ilişkili olabilir.

Bu çalışmadaki veriler, hastaların tedavilerine ilişkin elektronik tıbbi kayıtlarından elde edildiği için söz konusu kayıtlara yansıyan veriler, hastanın o anda kullandığı tüm ilaçları içermiyor olabilir. Ayrıca hastaların incelenen kayıtlarındaki eşlik eden hastalıkları dışında mevcut kayıtlara yansımamış başka komorbiditeleri de bulunabilir. Hastalar belirlenen üç tanı grubu özelinde incelenmiş olup, bu tanıları dışındaki olası tanıların ilaçları tam olarak bilinmemektedir. Ancak potansiyel diğer hastalıkların tüm gruplarda mevcut olması nedeniyle İKH ve DL tanılarının HT'ye etkisinin araştırılması bakımından karıştırmacılığın önemli ölçüde ihmal edilebilir olması beklenir. Çalışmanın verilerinin sadece ayaktan tedavi hizmeti sunulan, yataklı servis koşullarını içermeyen özelleşmiş bir merkezden alınmış olması çalışmanın bir kısıtlılığı olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte, ilaç kullanımı araştırmaları genellikle birinci basamak ya da hastane koşullarındaki veriler yoluyla yürütülmekte ve çalışmamızdaki gibi bu tür özelleşmiş merkez verilerini içermemektedir. Bu çalışmada bu tip bakir bir alanda gerçek yaşam verisi sunulmaktadır. İki buçuk yıllık kesitsel veriyi inceleyen çalışmamızda standart bir yaklaşım benimsenmesi ve olası mükerrer hasta kayıtlarının kullanılmaması için, HT-t hariç tüm incelemelerde her bir multimorbid durumu ilgilendiren veri kayıtlarında ilk tespit edilen hasta protokolü kullanıldı. Aynı hastanın farklı zamanlardaki protokollerine dair ilk önermeyi yansıtmayan/tekrarlayan verileri bu incelemeye dâhil edilmedi. Çalışma periyodunun tamamında multimorbid duruma ilişkin her bir protokolün incelenmemiş olması, çalışmanın bir diğer sınırlılığı olarak kabul edilebilir. Hastaların tedavilerinde yer alan ilaçların dozlarıyla ilgili kayıt sisteminde yeterli veri elde edilemediği için bu bilgiler sunulamadı. Benzer gerekçelerle biyokimyasal laboratuvar değerlerinin ilaç kullanımıyla ilişkisi de incelenemedi. Çalışmanın bulguları, bu kısıtlılıklar göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir.

Bu çalışmayla özelleşmiş bir kalp sağlığı merkezine başvuran hastalara reçetelenen ilaçlar başta antihipertansifler olmak üzere, hastaların belirli KV tanıları özelinde ayrıntılı olarak ortaya kondu. En çok tercih edilen antihipertansif grubun RAS üzerinden etkililer, en çok tercih edilen ilacınsa metoprolol olduğu gözlemlenmektedir.



birlikte; HT'ye eşlik eden iki durumda da sık kullanılan ilaçların genel olarak değişkenlik göstermediği anlaşılmaktadır. Son yıllardaki kılavuzlarda beta-bloker önerileri nispeten geri plana düşmüş olsa da bu çalışmada, eşlik eden hastalık varlığında daha belirgin olmak üzere, hipertansif hastalarda beta-bloker kullanımının yaygın olduğu dikkati çekmektedir. Bu durumda eşlik eden hastalıkların payı olması mümkündür. Aynı gerekçeyle ASA kullanımının da fazla olduğu dikkati çekmektedir. Primer korumaya ilişkin son yıllarda ortaya çıkan tartışmaların hemen öncesine ait verileri kapsayan bu çalışma bulgularının gelecekte bu amaçla ASA kullanımının azalıp azalmamasına yönelik trendin değerlendirilmesine katkı sağlaması beklenebilir.

#### KAYNAKLAR

1. GBD 2017 Cause of Death Collaborators. Global, regional, and national age-specific and sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736–88.
2. Özdemir R, Horasan GD, Rao C, Sözmen MK, Ünal B. An evaluation of cause-of-death trends from recent decades based on registered deaths in Turkey. *Public Health*. 2017;151:121-30.
3. Kjeldsen SE. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. *Pharmacol Res*. 2018;129:95-9.
4. Jarari N, Rao N, Peela JR, Ellafi KA, Shakila S, Said AR, et al. A review on prescribing patterns of antihypertensive drugs. *Clin Hypertens*. 2016;22:7.
5. Semark B, Engström S, Brudin L, Tågerud S, Fredlund K, Borgquist L, et al. Factors influencing the prescription of drugs of different price levels. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22:286-93.
6. Kılıçkap M, Barçın C, Göksülük H, Karaaslan D, Özer N, Kayıkçıoğlu M, et al. Data on prevalence of hypertension and blood pressure in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2018;46:525-45.
7. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: A systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134:441-50.
8. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels. [Erisim tarihi: 09 Haziran 2020]. Erisim adresi: <http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>.
9. Otsuka T, Takada H, Nishiyama Y, Kodani E, Saiki Y, Kato K, et al. Dyslipidemia and the risk of developing hypertension in a working-age male population. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(3):e003053.
10. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S, et al. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *J Hypertens*. 2016;34:1208-17.
11. Bayram F, Kocer D, Gundogan K, Kaya A, Demir O, Coskun R, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. *J Clin Lipidol*. 2014;8:206-16.
12. Scholes S, Mindell JS. Health Survey for England 2017 Cardiovascular diseases. National Health Service (NHS). December 2018. [Digital] ISBN: 978-1-78734-255-2. [Erisim tarihi: 09 Haziran 2020]. Erisim adresi: <http://healthsurvey.hscic.gov.uk/media/78646/HSE17-CVD-rep.pdf>
13. Tran J, Norton R, Conrad N, Rahimian F, Canoy D, Nazarzadeh M, et al. Patterns and temporal trends of comorbidity among adult patients with incident cardiovascular disease in the UK between 2000 and 2014: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2018;15(3):e1002513.
14. Murphy MO, Loria AS. Sex-specific effects of stress on metabolic and cardiovascular disease: Are women at higher risk? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017;313:R1–R9.
15. Chronic diseases and risk factors survey in Turkey. Republic of Turkey Ministry of Health. Publication No: 909 Ankara, 2013.
16. Gomez DM, Castillon PG, Fresnillo SH, Banegas JR, Sadarangani KP, Artalejo FR. A healthy lifestyle attenuates the effect of polypharmacy on total and



- cardiovascular mortality: A national prospective cohort study. *Sci Rep*. 2018;8:12615.
17. Morgado MP, Rolo SA, Pereira L, Branco MC. Blood pressure control and antihypertensive pharmacotherapy patterns in a hypertensive population of Eastern Central Region of Portugal. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:349.
  18. Arıcı M, Birdane A, Güler K, Yıldız BO, Altun B, Ertürk Ş, ve ark. Türk hipertansiyon uzlaşma raporu. *Arch Turk Soc Cardiol*. 2015;43:402-9.
  19. Gupta M, Szmitko PE, Kajil M, Ostrovski I, Tsigoulis M, Verma S, et al. Acetylsalicylic acid use in primary prevention in Canada: Insight from the primary care audit of global risk management (PARADIGM) study. *Curr Res Cardiol*. 2016;3:67-70.
  20. Solanki KC, Mistry RA, Singh AP, Jadav SP, Patel NM, Trivedi HR. Drug utilization study of anti-hypertensive drugs and their adverse effects in patients of a tertiary care hospital. *J ClinExp Res*. 2013;1:58-67
  21. Eshiet UI, Yusuff KB. Anti-hypertensive medicines prescribing for medical outpatients in a premier teaching hospital in Nigeria: A probable shift of paradigm. *Pharm Pract (Granada)*. 2014;12:419.
  22. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1509-18.
  23. Gaziano JM, Brotans C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:1036-46.
  24. Gu Q, Burt VL, Dillon CF, Yoon S. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: The National Health And Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. *Circulation* 2012;126:2105-14.
  25. Narayan SW, Nishtala PS. Antihypertensive medicines utilization: A decade-long nationwide study of octogenarians, nonagenarians and centenarians. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17:1109-17.
  26. Sundbøll J, Adelborg K, Mansfield KE, Tomlinson LA, Schmidt M. Seventeen-year nationwide trends in antihypertensive drug use in Denmark. *Am J Cardiol*. 2017;120:2193-200.
  27. Vark LCV, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: A meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J*. 2012;33:2088-97.
  28. Caldeira D, David C, Sampaio C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors. A systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12:263-77.
  29. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: To Use or Not to Use? *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1474-82.
  30. Li EC, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014:CD009096.
  31. Omboni S, Volpe M. Angiotensin receptor blockers versus angiotensin converting enzyme inhibitors for the treatment of arterial hypertension and the role of olmesartan. *Adv Ther*. 2019;36:278-97.
  32. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:e127-248.
  33. Dezsai CA, Szentes V. The real role of beta-blockers in daily cardiovascular therapy. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17:361-73.
  34. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104.

35. Egan B, Flack J, Patel M, Lombera S. Insights on beta-blockers for the treatment of hypertension: A survey of health care practitioners. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20:1464-72.
36. Ham AC, van Dijk SC, Swart KMA, Enneman AW, van der Zwaluw NL, Brouwer-Brolsma EM, et al. Beta-blocker use and fall risk in older individuals: Original results from two studies with meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:2292-302.
37. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: A meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393:407-15.
38. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889-934.
39. Walley T, Folino-Gallo P, Stephens P, Van Ganse E. Trends in prescribing and utilization of statins and other lipid lowering drugs across Europe 1997-2003. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60:543-51.
40. Udovcic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2017;13:55-9.
41. Suh S, Kim DK. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease. *Endocrinol Metab*. 2015;30:246-51.
42. Özgül Ö, Şahin S, Cander S, Gül B, Ünal OK, Akçalı Ü, ve ark. Endokrinoloji polikliniğine başvuran hastalarda tiroid fonksiyonlarının yaş ile olan ilişkisinin incelenmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2011;37:67-70.
43. Sarıtaş A, Sarıtaş PU, Kurnaz MM, Çelik A. Spectrum and Prevalence of Thyroid Disorders in Patients Admitted to the Anaesthesiology Outpatient Clinic for Surgery. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2015;43:240-5.
44. Wouters OJ, Kanavos PG, McKee M. Comparing generic drug markets in Europe and the United States: Prices, volumes, and spending. *Milbank Q*. 2017;95(3):554-601.
45. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2017 Haber Bülteni. Sayı: 6. Ankara; 2018. [Erişim tarihi: 10 Mayıs 2020]. Erişim adresi: <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/27344,saglik-istatistikleri-yilligi-2017-haber-bultenipdf.pdf?0>
46. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:2514-26.

# Klinik remisyondaki ülseratif kolit hastalarında anemi sıklığı, sebepleri ve ilişkili faktörler

ANEMIA PREVALENCE, CAUSES AND RELATED FACTORS AMONG ULCERATIVE COLITIS PATIENTS IN CLINICAL REMISSION

 Nalan Gülşen ÜNAL,  Ali ŞENKAYA,  Ferit ÇELİK,  Seymur ASLANOV,  Ahmet Ömer ÖZÜTEMİZ  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

## ÖZ

**Amaç:** Ülseratif kolit (ÜK) inflamatuvar bağırsak hastalığı alt tipidir. Anemi, ÜK'de en sık görülen ekstraintestinal bulgudur. Bu çalışmada amaç klinik remisyondaki ÜK hastalarında anemi sıklığı, sebepleri ve ilişkili faktörlerin saptanmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma kesitsel bir çalışmadır. Ocak-Temmuz 2019 arasında Gastroenteroloji kliniğinde ÜK tanısı ile ayaktan takip edilen ve klinik remisyonda 265 ÜK hastası çalışmaya alınmıştır. Klinik remiyon, parsiyel Mayo skoru <2 olarak kabul edilmiştir. Ülseratif kolit tutulumu Montreal'e göre E1, E2 ve E3 olarak gruplanmıştır. Yeni tanı ÜK, <18 yaş, klinik aktivite ve gebe olanlar çalışmadan dışlanmıştır. Demografik, klinik ve laboratuvar veriler kaydedilmiştir. Anemi tanısı, DSÖ'ye göre; hemoglobin, erkeklerde <13 g/dL, kadınlarda <12 g/dL olarak kabul edilmiştir. ECCO kılavuzuna göre, aktif hastalığı olmayanlarda serum ferritin<30 µg/L demir eksikliği anemisi (DEA), ferritin>100µg/L ve transferrin<%20 kronik hastalık anemisi (KHA), ferritin 30-100 µg/L DEA+KHA, B12/folat eksikliği ile MCV>100 fL megaloblastik anemi olarak tanımlanmıştır. Anemi olmaksızın serum demir, B12 ve folatın normalin alt sınırı altında olması eksiklik olarak tanımlanmıştır.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 48,2±15,2 yıl, 154'ü (% 58) erkek, ortalama hastalık süresi 11,4±7 yıl, 98'inde (%37) anemi, 76'sında (%28,7) anemisiz demir, B12 veya folat eksikliği vardı. Hastaların 63'ü (%23,8) DEA, 4'ü (%1,5) KHA, 19'u (%7,2) DEA+megaloblastik anemi, 12'si (%4,5) DEA+KHA, 67'si (%25,2) demir eksikliği, 7'si (%2,6) B12, 2'si (%0,75) folat eksikliğidir. Anemi olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet, hastalık süresi, tutulum, tedavi, CRP ve albümin düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı (p <0,05).

**Sonuç:** Bu çalışma aneminin klinik remisyondaki ÜK hastalarında bile sık olduğunu ve kılavuzlara göre taranması gerekliliğini vurgulamıştır.

**Anahtar Sözcükler:** inflamatuvar bağırsak hastalığı, ülseratif kolit, remiyon, anemi

## ABSTRACT

**Objective:** Ulcerative colitis (UC) is a subtype of inflammatory bowel disease. Anemia is the most common extraintestinal finding in UC. The aim of this study is to determine the frequency, causes and related factors of anemia in UC patients with clinical remission.

**Materials and Methods:** This is a cross-sectional study. Total 265 UC patients followed up in Gastroenterology Unit between January-July 2019 were included. Clinical remission was defined as partial Mayo scores<2. Ulcerative colitis

**Nalan Gülşen ÜNAL**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

Gastroenteroloji Bilim Dalı, İZMİR

 <https://orcid.org/0000-0001-8870-2450>

extention was grouped as E1, E2 and E3 according to Montreal. New diagnose, <18 years, clinical activity, pregnancy were excluded. According to WHO; Hb<13 g/dL in men and <12 g/dL in women were accepted as anemia. According to ECCO guidelines, anemia was categorized as follows; serum ferritin<30 µg/L iron deficiency anemia (IDA), ferritin>100 µg/L and transferrin<20% chronic disease anemia (CDA), ferritin 30-100 µg/L IDA+CDA, MCV>100 fL with B12/folate deficiency megaloblastic anemia. Serum iron, B12, folate deficiencies were defined as levels under the lower limit of normal without anemia.

**Results:** Mean age was 48.2±15.2, mean disease duration was 11.4±7 years, 154(58%) were male. Total 98 (37%) patients had anemia, 76(28.7%) had iron, B12 or folate deficiency. Total 63 (23.8%) patients had IDA, 4 (1.5%) CDA, 12 (4.5%) IDA+CDA, 19 (7.2%) IDA+megaloblastic anemia. Deficiencies of iron, B12 and folate without anemia were defined in 67(25.2%), 7 (2.6%) and 2 (0.75%) patients consecutively. There were significant differences between anemic and non-anemic groups according to gender, disease duration, extention, treatment, CRP and albumin levels (p<0.05).

**Conclusion:** These study results show that anemia is frequent among UC patients even in clinical remission. Anemia should be screened according to guidelines.

**Keywords:** Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, remission, anemia

Ülseratif kolit (ÜK), kolon mukozasında inflamasyonla karakterize, atak ve remisyonlarla seyreden, etiyojisi net aydınlatılmamış kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) alt tipidir. Ana semptomları, mukozal inflamasyona bağlı kanlı mukuslu ishal, karın ağrısı, kilo kaybı ve tenezmdir. ÜK'e eklem, göz, cilt tutulumu gibi ekstraintestinal organ tutulumları ve bulgular eşlik edebilir (1, 2). Anemi, ÜK'nin en sık görülen komplikasyonu ve ekstraintestinal bulgusudur (1, 3, 4). Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre anemi hemogloblin değerinin, erkeklerde 13 g/dl, hamile olmayan kadınlarda 12 g/dl olmasıdır (5). İBH hastalarında anemi prevalansı % 6 - % 74, ÜK hastalarında % 8,8 - % 66,6 olarak bildirilmiştir (6 - 12). Bu hastalarda aneminin en sık nedenleri, demir eksikliği anemisi (DEA) ve takiben kronik hastalık anemisi (KHA) (13, 14). DEA; demir depoları tükendiğinde ve kemik iliğine demir kaynağı tehlikeye girdiğinde ortaya çıkar. ÜK'de DEA nedenleri; diyet ile demir alımının azalması, intestinal kayıp, emilimin azalması, interlökin-1, interlökin-6, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) gibi inflamatuvar sitokinlere bağlı ferroportin yıkımında artış ve bunun sonucu olarak hepsidin aşırı ekspresyonudur (1, 15). KHA nedenleri; proinflamatuvar sitokinlere bağlı immün düzensizlik olduğu düşünülmektedir (16). ÜK'de aneminin daha az görülen

nedenleri, B12 ve folik asit vitamin eksikliğidir. B12 ve folik asit vitamin eksikliklerinin olası bazı nedenleri; diyetle yetersiz alım, kısmi ya da tam emilim kusuru, ince bağırsakta bakteriyel aşırı translokasyon, sülfasalazin ve metotreksat gibi tedavilerin yan etkisidir (17 - 19). Anemi tedavisi, altta yatan nedene dayanmalıdır. Bu nedenle, öncelikle altta yatan etiyojii tanımlamak önemlidir. Anemi, hastalık üzerinde önemli bir etkiye sahiptir çünkü fiziksel, duygusal ve bilişsel işlevleri etkileyerek yaşam kalitesinin bozulmasına yol açar. Aneminin düzeltilmesi hastaların yaşam kalitesini iyileştirdiği ve bu iyileşmenin hastalığın klinik aktivitesinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (20, 21). Bu çalışmada amaç, remisyondaki ÜK hastalarında anemi sıklığı, sebepleri ve anemiyle ilişkili faktörlerin araştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel bir çalışmadır. Ocak-Temmuz 2019 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı İBH polikliniğinde ÜK tanısıyla takip edilen ve klinik remisyonda olan hastalar çalışmaya alınmıştır. ÜK tanısı, European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) kılavuzuna göre klinik, endoskopik ve histopatolojik olarak konulmuştur. Klinik remisyon; parsiyel Mayo skorunun <2 altında ve herhangi bir alt

skorun >1 olmaması olarak tanımlanmıştır (22 – 24). Çalışmaya dahil edilen hastaların bilgilerine elektronik veri tabanından ulaşılmıştır. Hastaların; yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık yaygınlığı, laboratuvar verileri [kan hemoglobini, lökosit, trombosit, midkorpusküler volüm (MCV), demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12 vitamini, folik asit vitamini, C-reaktif protein (CRP) ve albümin düzeyleri, yüzde hematokrit ve transferrin saturasyon oranları], kullandığı ilaçlar, cerrahi öyküsü, anemi varlığı, varsa anemi tipi olgu rapor formuna kaydedilmiştir. On sekiz yaş altı ve klinik aktif hastalığı olan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

Hastalığın yaygınlığı Montreal sınıflamasına göre; E1 hastalık (izole rektum tutulumu), E2 hastalık (splenik fleksuraya dek olan hastalık tutulumu) ve E3 hastalık (splenik fleksuranın proksimaline ilerlemiş hastalık) olarak gruplanmıştır (25). Anemi tanısı, DSÖ kriterlerine göre; hemoglobin değeri, erkeklerde < 13 g/dL, hamile olmayan kadınlarda < 12 g/dL olmasıyla konulmuştur (5). ECCO kılavuzuna göre aktif hastalığın klinik, endoskopik veya biyokimyasal kanıtı olmayan ÜK hastalarında, anemi varlığında, serum ferritin düzeyi < 30 µg/L olması durumunda DEA tanısı, serum ferritin düzeyi > 100 µg/L'nin ve transferrin saturasyonu < % 20 olması durumunda KHA, serum ferritini 30 ve 100 µg/L arasında olması durumunda ise DEA ve KHA birlikteliği olarak kabul edilmiştir. Anemi varlığında, MCV >100 fL ve B12 ve/veya folik asit vitamin eksikliği saptanması megaloblastik anemi olarak kabul edilmiştir. B12 vitamin eksikliği, serum B12 vitamin düzeyinin 200 pg/mL'nin (140 pmol/L) altında, folik asit vitamin eksikliği; serum folik asit vitamin düzeyinin 4 ng/mL altında olması olarak tanımlanmıştır (26 – 28). Çalışmanın yerel etik kurul onayı alınmıştır (etik kurul no:19-7T/52).

İstatistiksel analizlerde IBM SPSS 20.0 paket programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki için ki-kare testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U, korelasyon analizi için Spearman testi kullanılmıştır. p değeri < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

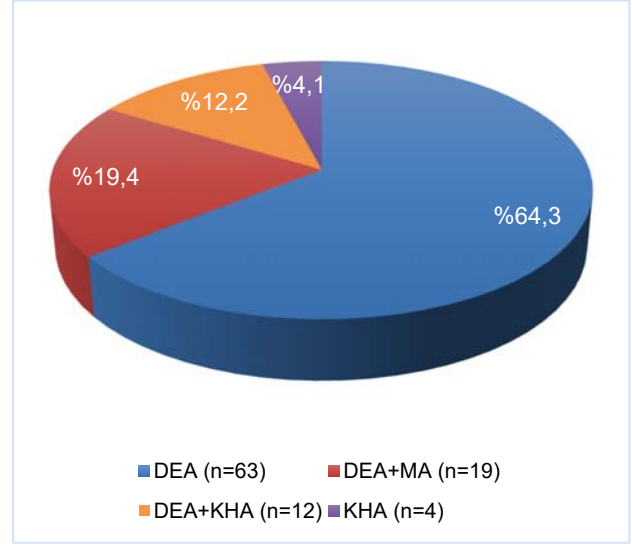
## BULGULAR

Çalışmaya alınan 265 hastanın ortalama yaşı  $48,2 \pm 15,2$  yıl, 154'ü (% 58,1) erkek, hastalık süresi ortalama  $11,4 \pm 7$  yıl saptanmıştır. Toplam 265 hastanın 98'inde (% 37) anemi, 76'sında (% 28,7) demir, B12 veya folik asit vitamin eksikliği saptanırken, 91'inde (% 34,3) anemi veya herhangi bir eksiklik saptanmamıştır. Altmış üç hastada (% 23,8) DEA, 4'ünde (% 1,5) KHA, 19'unda (% 7,2) DEA ve megaloblastik anemi birlikteliği ve 12'sinde (% 4,5) DEA ve KHA birlikteliği, 67'sinde (% 25,2) demir eksikliği, 7'sinde (% 2,6) B12 vitamin eksikliği ve 2'sinde (% 0,75) folik asit vitamin eksikliği saptanmıştır. Ortalama hemoglobin değeri  $12,9 \pm 2,2$  g/dL, ortalama hematokrit değeri % 40  $\pm$  5,5 bulunmuştur. Hastaların 38'inde (% 14,3) E1, 106'sında (% 40) E2 ve 121'inde (% 45,7) E3 hastalık tutulumu mevcuttur. Klinik remisyonda olan hastaların 15'inde (% 5,7) CRP > 5 mg/L ve anemisi saptanmayanların tümünde CRP  $\leq$  5 mg/L saptanmıştır. Tüm hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri tablo 1'de gösterilmiştir. Anemi saptanan toplam 98 hastanın 63'ünde (% 64,3) izole DEA, 4'ünde (% 4,1) izole KHA, 19'unda (% 19,4) DEA ve megaloblastik anemi, 12'sinde (% 12,2) DEA ve KHA kombine şekilde izlenmiştir (Şekil 1). Anemi saptanmayan 167 hastanın 85'inde (% 50,9) herhangi bir eksiklik saptanmazken, 67'sinde (% 40,1) izole demir eksikliği, 7'sinde (% 4,2) izole B12 vitamin eksikliği ve 2'sinde (% 1,2) izole folik asit vitamin eksikliği, 5'inde (% 3) demir eksikliği ve B12 vitamin eksikliği, 1'inde (% 0,6) B12 vitamin eksikliği ve folik asit vitamin eksikliği saptanmıştır (Şekil 2). Anemi saptanmayan grupta en sık neden olarak saptanan izole DE grubu ile anemi saptanan grupta en sık neden olan DEA grubu klinik özellikler açısından karşılaştırılmıştır. İki grup arasında yaş, cinsiyet, hastalık tutulumu, hastalık süresi, kullandıkları ilaçlar ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, sırasıyla (p=0,889), (p=0,380), (p=0,106), (p=0,398), (p=0,197), (p=0,264).

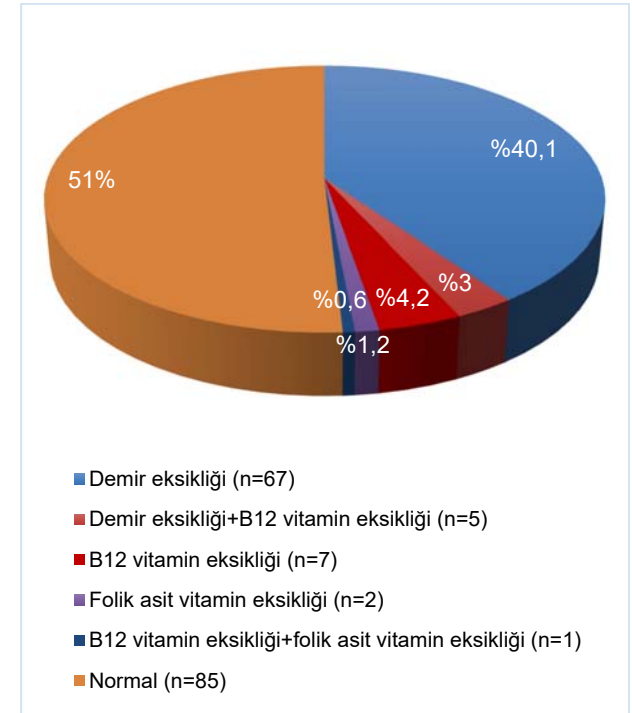
**Tablo 1:** Hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar veriler.

Değişkenler	(n=265)
Yaş (yıl) (ort.±SS)	48,2 ± 15,2
Hastalık Süresi (yıl) (ort.±SS)	11,4 ± 7
Cinsiyet (erkek) (n, %)	154 (58,1)
Hastalık tutulumu (n, %)	
E1	38 (14,3)
E2	106 (40)
E3	121 (45,7)
Tedavi (n, %)	
5-ASA	194 (73,2)
5-ASA + IM + Anti-TNF	71 (26,8)
Laboratuvar değerleri (kan)(ort.±SS)	
Lökosit (10 <sup>3</sup> /μL)	7,46 ± 2,35
Hemoglobin (g/dL)	12,9 ± 2,2
Hematokrit (%)	40 ± 5,5
MCV (fL)	81,8 ± 8,2
Trombosit (10 <sup>3</sup> /μL)	287 ± 88,2
Demir (μg/L)	57,7 ± 37,9
Demir bağlama kapasitesi (μg/L)	352,5 ± 78,6
Transferrin saturasyonu (%)	17 ± 12,7
Ferritin (μg/L)	43,4 ± 77
B <sub>12</sub> vitamini	369 ± 193,2
Folik asit (μg/L)	10,4 ± 22,4
CRP (mg/L)	1,28 ± 2,5
Albumin (g/dL)	4,4 ± 0,5
CRP >5 mg/L (n, %)	15 (5,7)
Anemi (n,%)	98 (37)
DEA (n, %)	63 (23,8)
DEA+MA (n, %)	19 (7,2)
DEA+KHA (n, %)	12 (4,5)
KHA (n, %)	4 (1,5)
Demir eksikliği (n,%)	67 (25,2)
B <sub>12</sub> vitamin eksikliği (n,%)	7 (2,6)
Folik asit vitamin eksikliği (n,%)	2 (0,75)

SS: standart sapma, 5-ASA: 5-aminosalisilik asid, IM: immünomodülatör, Anti-TNFα: anti-tümör nekroz faktör α, MCV: ortalama korpusküler volüm, CRP: C reaktif protein, DEA: demir eksikliği anemisi, MA: megaloblastik anemi, KHA: kronik hastalık anemisi.

**Şekil 1.** Anemi saptanan grupta (n=98) anemi nedenlerinin dağılımı.

DEA: demir eksikliği anemisi, MA: megaloblastik anemi, KHA: kronik hastalık anemisi.

**Şekil 2.** Anemi saptanmayan grupta (n=167) demir, B<sub>12</sub> ve folik asit vitamin eksikliklerinin dağılımı.



Anemi saptanan ve saptanmayan gruplar karşılaştırıldığında anemi parametreleri haricinde cinsiyet, ortalama hastalık süresi, tedavi, ortalama serum CRP ve ortalama serum albümin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Anemi olan ve olmayan gruplar arasında tutulum açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,014$ ),

anemisi olan grupta E1 hastalık oranı düşük bulunmuştur. Anemisi olan ve olmayan gruplara ait laboratuvar ve klinik özellikler Tablo 2’de gösterilmiştir.

Anemi olan grupta anemi ile ilişkili parametrelere bakıldığında Hb düzeyi ile albümin düzeyinin pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon gösterdiği saptanmıştır ( $p=0,000$  ve  $r=0,424$ ).

**Tablo 2:** Anemi olan ve olmayan hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar verilerin karşılaştırması.

	Anemi (+) grup (n=98)	Anemi (-) grup (n=167)	p
	ortalama±SS		
Yaş (yıl)	45,9 ± 15	49,6 ± 15,2	0,057
Cinsiyet, erkek (n, %)	47 (47,9)	107 (64,1)	0,01
Hastalık süresi (yıl)	12,8 ± 7,5	10,6 ± 6,5	0,015
Tutulum yeri (n, %)			0,014
E1	6 (6,1)	32 (19,1)	
E2	38 (38,7)	68 (40,7)	
E3	54 (55,1)	67 (40,1)	
Tedavi (n, %)			0,000
5-ASA	60 (30,9)	134 (69,1)	
5-ASA + IM ± Anti-TNFα	38 (53,6)	33 (46,4)	
Laboratuvar değerleri (kan)			
Lökosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )	7,5 ± 3	7,4 ± 1,8	anlamsız
Hemoglobin (g/dL)	14,2 ± 1,3	10,8 ± 1,4	0,000
Hematokrit (%)	34,8 ± 4,1	43,1 ± 3,6	0,000
MCV (fL)	78,3 ± 8,9	83,8 ± 7,5	0,000
Trombosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )	321,5 ± 105	266,8 ± 69,6	0,000
Demir ( $\mu\text{g/L}$ )	38,9 ± 28,6	68,7 ± 38,5	0,000
Demir bağlama kapasitesi ( $\mu\text{g/L}$ )	351,3 ± 96,7	354 ± 96,7	anlamsız
Transferrin saturasyonu (%)	10 ± 10	20 ± 10	0,000
Ferritin ( $\mu\text{g/L}$ )	24 ± 40,2	54,8 ± 90,2	0,002
B <sub>12</sub> vitamini (ng/L)	366,5 ± 345,4	370,5 ± 156	anlamsız
Folik asit ( $\mu\text{g/L}$ )	12,2 ± 36,6	9,3 ± 3,5	anlamsız
CRP (mg/L) (ortanca, min-maks)	0,5 (0,05-16,3)	0,4 (0,05-5)	0,000
Albümin (g/dL) (ortanca, min-maks)	4,4 (2,8-6,8)	4,7 (2,4-5,4)	0,000

SD: standart sapma, 5-ASA: 5-aminosalisilik asid, IM: immünomodölatör, Anti-TNFα: anti-tümör nekroz faktör alfa, MCV: ortalama korpusküler volüm, CRP: C reaktif protein, min: minimum, maks: maksimum.



## TARTIŞMA

Anemi, ÜK'li hastalarda en sık saptanan ekstraintestinal manifestasyonlardan biridir. Bu çalışmanın sonucunda, klinik remisyonda olan ÜK hastalarının % 37'sinde anemi, % 31'inde anemi olmaksızın demir eksikliği, B12 veya folik asit vitamin eksikliği saptanmıştır. Ülseratif kolit hastalarında anemi prevalansı % 8,8 ile % 66,6 arasında değişmektedir (12, 29, 30, 31). Remisyonda olan ÜK hastalarında da benzer şekilde % 53,1 oranında anemi prevalansı rapor edilmiştir (32). Bu konuyla ilgili ülkemizde yapılan bir çalışmada 566 ÜK hastasının % 55,7'sinde 18 yıllık takipte en az bir kez anemi olduğu bildirilmiştir (33). Bizim çalışmamızın sonuçları da hem ülkemiz hem de dünya literatüründe belirtilen oranları desteklemektedir.

Ülseratif kolit hastalarında DEA ve KHA anemi etiyolojisinde en sık karşımıza çıkan sebeplerdir (34, 35). Çalışmamızda anemisi olan 98 hastanın 63'ünde (% 64,3) izole DEA, 4'ünde (% 4,1) izole KHA saptanırken, 32 hastada (% 31,6) DEA, KHA ve megaloblastik anemi kombine şekilde izlenmiştir. Remisyonda olan ÜK hastalarında yapılan bir çalışmada anemi dağılımı % 70,5 DEA, % 26,4 DEA + KHA, % 2,9 KHA, % 8,8 megaloblastik anemi saptanmıştır (32). Ülkemizden yapılan bir çalışmada ÜK hastalarında anemi dağılımı % 64,6 DEA, % 4,4 KHA, % 7,1 DEA+KHA şeklinde bulunmuştur (33) ve bizim çalışma sonuçlarımızla örtüşmektedir. Demir eksikliği anemisinin sık saptanması, mukozal ülserasyonlardan kanama sonucu oluşan demir kaybı, azalmış demir alımı ve bozulmuş emilim ile ilişkilendirilebilir.

Anemisi olan grupta olmayan grup arasında tutulum açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,014$ ). Anemisi olan grupta E1 hastalık oranı düşük bulunmuştur. Bu literatürle uyumlu bir bulgudur, yapılan çalışmaların çoğunda hastalığın yaygınlığı arttıkça anemi sıklığının da arttığı görülmektedir (36, 37). Remisyonda ÜK hastalarının değerlendirildiği benzer bir çalışmada pankolitli hastaların % 100'ünde ve sol taraflı kolitli hastaların % 20,8'inde anemi görülmüştür (32). Bunun sebebi olarak, yaygın tutulumda artmış kayıp ve inflamasyon yükünün fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda anemi olan ve olmayan gruplarda ortalama hastalık süresinde anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,015$ ). Hastalık süresi arttıkça anemi saptanma sıklığının arttığı görülmüştür. Bu konuda literatürde yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bir çalışmada 10 yıllık izlemde anemi prevalansı hem erkek hem kadınlarda azaldığı gösterilirken, ülkemizde yapılmış bir çalışmada anemi oranı hastalık süresine paralel olarak önemli ölçüde artmıştır (38, 39). Bu çelişkili sonuçların olası sebebi hastalık şiddeti ve geçirilmiş atak sayılarının farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, anemi mevcut olmayan tüm ÜK hastalarında CRP normal saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada yüksek CRP tanıda ve 10 yıllık takip süresi boyunca anemi ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (38). Diğer çalışmalarda aneminin CRP yüksekliği ve dolayısıyla hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (37, 40, 41). İnflamasyonun objektif bir biyobelirteci olan CRP anemi ile ilişkili bulunması anemi patofizyolojisinde inflamasyonun önemini desteklemektedir. Anemisi olmayan ÜK'li hastalarda CRP düzeyinin normal sınırlarda saptanması, bu hastalarda remisyondan hem endoskopik hem laboratuvar olarak indirekt bir prediktörü olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda anemi saptanan ÜK'li hastalarda anemisi olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,01$ ). Yapılan çalışmaların çoğunda ÜK'li kadınlarda anemi sıklığı daha fazladır (12, 31, 33, 37). Bu bulgu, anemi sıklığının genel popülasyonda da kadınlarda daha fazla saptanmasıyla açıklanabilir (42).

Ülseratif kolit tedavisinin anemi üzerindeki etkilerine baktığımız zaman, yapılan bir çalışmada azatiyoprin ve metoteksat gibi immünomodülatör tedavi kullananlar, daha yüksek anemi oranlarına sahipti (% 64,5 vs % 41,9). İmmünomodülatör kullananlarda megaloblastik anemi en sık görülen anemi tipiydi (39). İBH hastalarında anti-TNF- $\alpha$  tedavisinin anemi üzerindeki terapötik etkisi hakkındaki veriler sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada immünomodülatörlerin veya biyolojik ajanların kullanımı, anemi varlığı ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (41). Anemi ile immünomodülatörlerin veya

biyolojiklerin kullanımı arasındaki ilişki, bu ilaçların kullanımının zaten daha ciddi bir hastalık durumunu yansıttığı ve bundan dolayı anemi ile ilişkili saptandığını düşündürmektedir. ÜK hastalarında anemi ile yaş arasında çalışmamızda ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu literatürle uyumludur (37, 43).

Anemi olmayan grupta hemoglobin düzeyi ile albumin arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon saptanmıştır, bunun olası nedeni albumin düzeylerinin beslenme göstergesi olması ve negatif faz reaktanı olarak kullanılmasıdır. Dolayısıyla beslenme durumunun iyileşmesi ve hastalığın remisyonunda olması hemoglobin düzeylerini olumlu yönde etkilemesi beklenen bir sonuçtur.

ECCO kılavuzu, remisyonunda olan ÜK hastalarında her 6 ila 12 ayda, aktif hastalığı olan hastalarda ise her 3 ayda bir anemi parametrelerinin değerlendirilmesi ve CRP bakılmasını önermektedir (26). Çalışmamızın limitasyonları retrospektif olması, hastalara ait atak sayısının ve tedavi ilişkisi anemi etiyojilerinin değerlendirilememiş olmasıdır.

Sonuç olarak; bu çalışma aneminin veya anemiye öncülü olan demir, B12 ve folat eksikliğinin klinik remisyonunda olan ÜK hastalarında bile sık olduğunu göstermiştir. Bu durum bize klinik remisyonunda olan hastaların da aneminin kılavuz önerileri dâhilinde taranmasını ve altta yatan nedenin saptanarak tedavisinin gerekliliğini vurgulamıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1507–23.
2. De la Morena, F, Gisbert, JP. Anemia and inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100:285–93.
3. Gasche, C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6:142–50.
4. Gisbert, Javier P, Gomollón F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1299–307.
5. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011. p.3-4 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>, [erişim tarihi: 15.02.2020]).
6. Danese S, Hoffman C, Vel S, Greco M, Szabo H, Wilson B, et al. Anaemia from a patient perspective in inflammatory bowel disease: results from the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Association's online survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26:1385–91.
7. Stein J, Bager P, Befrits R, Gasche C, Gudehus M, Lerebours E, et al. Anaemia management in patients with inflammatory bowel disease: routine practice across nine European countries. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:1456–63.
8. Blumenstein I, Dignass A, Vollmer S, Klemm W, Weber-Mangal S, Stein J. Current practice in the diagnosis and management of IBD-associated anaemia and iron deficiency in Germany: the German AnaemIBD Study. *J Crohn's Colitis.* 2014;8:1308–14.
9. Bager P, Befrits R, Wikman O, Lindgren S, Moum B, Hjortswong H, et al. The prevalence of anemia and iron deficiency in IBD outpatients in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46:304–9.
10. Voegtlin M, Vavricka SR, Schoepfer AM, Straumann A, Voegtlin J, Regler G, et al. Prevalence of anaemia in inflammatory bowel disease in Switzerland: a cross-sectional study in patients from private practices and university hospitals. *J Crohn's Colitis.* 2010;4:642–8.
11. Bager P, Befrits R, Wikman O, Lindgren S, Moum B, Hjortswong H, et al. High burden of iron deficiency and different types of anemia in inflammatory bowel disease outpatients in Scandinavia: a longitudinal 2-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:1286–93.

12. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116:44-9.
13. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:599-610.
14. Gomollon F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4659-65.
15. Murawska N, Fabisiak A, Fichna J. Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:1198-208.
16. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1011-23.
17. Battat R, Kopylov U, Szilagyi A, Saxena A, Rosenblatt DS, Warner M, et al. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1120-8.
18. M'Koma AE, Wise PE, Schwartz DA, Muldoon RL, Herline AJ. Prevalence and outcome of anemia after restorative proctocolectomy: a clinical literature review. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:726-39.
19. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in Hematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol.* 2014;166:496-513.
20. Ott C, Liebold A, Taksas A, Strauch UG, Obermeier F. High prevalence but insufficient treatment of iron-deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results of a population-based cohort. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:595970.
21. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;141:846-53. e841-42.
22. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N Eng J Med.* 1987; 317: 1625-29.
23. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353:2462-76.
24. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:1660-6.
25. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55:749-53.
26. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9:211-22.
27. Alkhoury RH, Hashmi H, Baker RD, Gelfond D, Baker SS. Vitamin and mineral status in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:89-92.
28. Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B-12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:666S-72S
29. Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, Ardizzone S, Bager P, Bergamaschi G, Koutroubakis J, et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in European countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:936-45.
30. Burisch J, Vegh Z, Katsanos K.H, Christodoulou DK, Lazar D, Goldis A, et al. Occurrence of anaemia in the first year of inflammatory bowel disease in a European population-based inception cohort—an ECCO-EpiCom study. *J Crohn's Colitis.* 2017; 11:1213-22.

31. Akhuenonkhan E, Parian A, Miller K, Hanauer S, Hutflesch S. Prevalence and screening for anaemia in mild to moderate Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States, 2010–2014. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017;4.1:e000155.
32. Chaubal A, Pandey V, Choksi D, Poddar P, Ingle M, Phadke A, et al. Anemia in patients with ulcerative colitis in remission: A study from western India. *Indian J Gastroenterol.* 2017;36:361–5.
33. Atuğ Ö, Kani HT, Banzragch M, İmeryüz N, Akın H. Incidence rate of anemia in inflammatory bowel diseases. *Turk J Gastroenterol.* 2006;27:143–8.
34. Gasche C, Lomer E, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2004;53:1190–7.
35. Oldenburg B, Koningsberger JC, Van Berge Henegouwen GP, Van Asbeck BS, Marx JJ. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:429–38.
36. Woźniak M, Barańska M, Małecka-Panas E, Talar-Wojnarowska R. The prevalence, characteristics, and determinants of anaemia in newly diagnosed patients with inflammatory bowel disease. *Prz Gastroenterol.* 2019;14: 39–47.
37. Lucendo A. J, Arias Á, Roncero Ó, Hervías D, Verdejo C, Naveas Polo J, et al. Anemia at the time of diagnosis of inflammatory bowel disease: Prevalence and associated factors in adolescent and adult patients. *Dig Liver Dis.* 2017;49:405–11.
38. Høivik L, Reinisch W, Cvancarova M, Boum M, IBSEN Study Group. Anaemia in inflammatory bowel disease: A population-based 10-year follow-up. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:69–76.
39. Bengi G, Keyvan H, Durmaz SB, Akpınar H. Frequency, types, and treatment of anemia in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2018;24: 4186–96.
40. Koutroubakis IE, Ramos–Rivers C, Regueiro M, Koutroumpakis E, Click B, Schoen RE, et al. Persistent or recurrent anemia is associated with severe and disabling inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol and Hepatol.* 2015;13:1760–6.
41. Koutroubakis IE, Ramos–Rivers C, Regueiro M, Koutroumpakis E, Click B, Schwartz M, et al. Five-year period prevalence and characteristics of anemia in a large us inflammatory bowel disease cohort. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50:638–43.
42. Dilek İ, Altun S, Tuncer İ, Uygan İ, Topal C, Aksoy H. Demir eksikliği anemisinde hemoglobin, hematokrit değerleri, eritrosit indeksleri ve etiyolojik nedenlerin değerlendirilmesi. *Van Tıp Fak Derg.* 2000;7:51–6.
43. Testa A, Rispo A, Romano M, Riegler G, Selvaggi F, Botiglieri E, et al. The burden of anaemia in patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis.* 2016; 48:267–70.



# Sağlık çalışanlarının besin desteği kullanma durumları ve ilişkili etmenler

USE OF DIETARY SUPPLEMENTS AND RELATED FACTORS IN HEALTHCARE WORKERS

 Ezgi BELLİKÇİ KOYU<sup>1</sup>,  Gamze ÇALIK<sup>1</sup>,  Gülşah KANER TOHTAK<sup>1</sup>,  Gökçe GÜNSEL YILDIRIM<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir

<sup>2</sup>T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir İl Sağlık Müdürlüğü SBÜ Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

## ÖZ

**Amaç:** Bu araştırmanın amacı, sağlık çalışanlarının vitamin-mineral ve bitkisel ürün kullanım sıklığının belirlenmesi ve kullanım ile ilişkili faktörlerin incelenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Tanımlayıcı tipteki bu araştırma, İzmir ilinde çalışan 1017 sağlık çalışanı ile yürütülmüştür. Bireylerin sosyo-demografik özellikleri, sağlık durumları, yaşam tarzı alışkanlıkları ve besin desteği kullanımları sorgulanarak anket formuna kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Bireylerin yaş ortalaması 37,72±10,28 yıl olup, katılımcıların %81,4'ü (n=828) kadın, %18,6'sı (n=189) erkektir. Bireylerin %12,6'sının bitkisel ürün, %24,9'unun ise vitamin-mineral kullandığı belirlenmiştir. Bitkisel ürün kullanımı ile diyet uygulama (p<0,001), yeterli ve dengeli beslenme (p=0,026), düzenli fiziksel aktivite yapma (p=0,027) ve meslek (p<0,001) arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Vitamin-mineral kullanımı ile yaş (p=0,019), medeni durum (p=0,034), kronik hastalık varlığı (p<0,001), düzenli ilaç kullanımı (p<0,001) ve meslek (p<0,001) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bitki karışımlarının (%13,3) ve multivitamin-minerallerin (%28,5) katılımcılar tarafından en sık tercih edilen destekler olduğu belirlenmiştir. Bitkisel ürünlerin en sık başışıklık sistemini güçlendirmek (%39,8), vitamin-mineral desteklerinin ise en sık yetersizlik nedeniyle (%64,4) kullanıldığı tespit edilmiştir. Bitkisel ürün kullanan bireylerin çoğunun (%61,9) herhangi bir tavsiye almadan ürün kullanımına başladığı, vitamin mineral kullananların ise yarıdan fazlasının (%56,0) doktor önerisi ile ürün kullanımına başladığı saptanmıştır.

**Sonuç:** Sağlık profesyonelleri arasında vitamin-mineral kullanımının bitkisel ürünlere göre daha yaygın olduğu ve bu besin desteklerinin (bitkisel ürün ve vitamin-mineral) kullanımının farklı sosyo-demografik özellikler ve yaşam tarzı alışkanlıkları ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** besin desteği, bitkisel ürün, vitamin, mineral, nutrasötik, sağlık profesyonelleri

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to determine the prevalence and associated factors of vitamin-mineral and herbal products use of health workers.

**Materials and Methods:** This descriptive study was conducted on 1017 healthcare workers working in İzmir. Sociodemographic features, health status,

## Ezgi BELLİKÇİ KOYU

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir

 <https://orcid.org/0000-0001-5279-2394>

lifestyle habits and dietary supplement use of participants were recorded with a questionnaire form.

**Results:** 81.4% (n= 828) of participants were woman, 18.6% (n=189) were man, and the mean age was 37.72±10.28 years. It was determined that 12.6% of individuals used herbal products, while 24.9% used vitamin-mineral. A significant relationship has been determined between herbal product use and dieting (p<0.001), adequate and balanced nutrition (p=0.026), regular physical activity (p=0.027) and occupation (p<0.001). There was a significant relationship between vitamin-mineral use and age (p=0.019), marital status (p= 0.034), presence of chronic disease (p<0.001), regular drug use (p<0.001), and occupation (p<0.001). Herbal mixtures (13.3%) and multivitamin-minerals (28.5%) were the most commonly preferred supplements by participants. It was found that herbal products (39.8%) were most commonly used to strengthen the immune system while vitamin-mineral supplements (64.4%) were most often used due to deficiency. While majority of herbal product users (61.9%) started using the product without any advice; more than half of vitamin-mineral users (56.0%) started using the product with the advice of a doctor.

**Conclusion:** It has been determined that the use of vitamin-mineral among healthcare professionals is more common than herbal products. Besides, the use of these dietary supplements (herbal products and vitamin-mineral) is associated with different socio-demographic characteristics and lifestyle habits.

**Keywords:** dietary supplement, herbal product, vitamin, mineral, nutraceuticals, health professionals

Yirminci ve yirmi birinci yüzyılda beslenme ve tıp alanındaki gelişmeler ile besinlerin sağlık üzerine etkileri daha iyi anlaşılmağa başlanmıştır. Ayrıca beklenen yaşam sürelerinin giderek uzaması, kronik hastalıkların prevalansındaki artış ve buna paralel olarak ortaya çıkan kaliteli yaşam arzusu tüketicilerin sağlıklı besinlere ve besin desteklerine yönelik ilgisini artırmıştır (1, 2). Bu kapsamda son yıllarda fonksiyonel besinler, nutrasötikler, besin destekleri, takviye edici gıdalar gibi birçok terim hayatımıza girmiştir.

Türk Gıda Kodeksi Takviye Edici Gıdalar Tebliği'ne göre besin desteği ya da takviye edici gıdalar, "normal beslenmeyi desteklemek amacı ile vitamin, mineral, protein, karbonhidrat, yağ asidi, amino asit, lif gibi besin öğelerini; besleyici veya fizyolojik etkileri bulunan bitki, bitkisel ve hayvansal kaynaklı maddeleri veya biyoaktif maddeleri" kapsamaktadır (3). Besin desteklerinin kullanımının özellikle gelişmiş ülkelerde oldukça yaygın olduğu belirlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması'nın (NHANES) 1999-2012 yılları arasındaki verileri yaklaşık her iki yetişkinden birinin besin desteği kullandığını göstermektedir (4). Avustralya Ulusal Sağlık Çalışması'nda da yetişkinlerin

%43,2'sinin, adolesanların %20,1'inin, çocukların %23,5'inin besin desteği kullandığı belirlenmiştir (5). Avrupa Prospektif Kanseri ve Beslenme Araştırması (EPIC) kapsamında incelenen 10 Avrupa ülkesinde ise, besin desteği kullanımının ülkelere göre önemli farklılıklar gösterdiği, erkeklerde %2,0-51,0 arasında, kadınlarda ise %6,7-65,8 arasında değiştiği bildirilmiştir (6).

Araştırmalar, eğitim düzeyinin artması ile besin desteği kullanımında artış olduğunu göstermektedir (5, 7-9). Bu durum eğitim düzeyi ile birlikte sağlığa ve beslenmeye verilen önemin artması ile ilişkilendirilmektedir. Sağlık çalışanları eğitim düzeyi yüksek, "sağlıklı yaşam kavramına" ilişkin daha fazla bilgi sahibi olan ve hastalar açısından rol model olarak görülen bir gruptur. Sağlık hizmeti sunan bireylerin kendi yaşamında sürdürdüğü uygulamalar, hastaların sağlık davranışlarını da güçlü şekilde etkilemektedir (10). Bu nedenle sağlık hizmeti sunan bireylerin davranışlarını incelemek önemlidir (11). Dünya'da konuya ilişkin yapılmış çeşitli çalışmalar mevcut olmasına karşın (11-13), ülkemizde sağlık çalışanlarının besin desteği kullanımını ve bu ürünlerin kullanımı ile ilişkili faktörleri inceleyen çalışmalar çok sınırlıdır. Çalışmalar çoğunlukla hekim ya



da eczacılar gibi bir ya da iki meslek grubu ile sınırlandırılmıştır (14, 15). Bu nedenle bu çalışmada farklı mesleklere mensup sağlık çalışanlarının besin desteği kullanma durumunun belirlenmesi ve besin desteği kullanımı ile ilişkili faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Çalışmanın Tasarımı ve Örneklem

Tanımlayıcı tipteki bu araştırmanın evrenini İzmir ilinde ikamet eden sağlık çalışanları oluşturmaktadır. Araştırmaya dâhil edilme kriterleri arasında 18 yaşından büyük olmak, İzmir ilindeki kamu ve özel sağlık kuruluşlarında çalışıyor olmak ve araştırmaya katılmaya gönüllü olmak yer almıştır. Gebe ve emzikli bireyler çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmaya 20-70 yaş arası toplam 1168 sağlık çalışanı katılmıştır. Yüz yüze görüşme yöntemi ile yürütülen çalışmada, sorulara tam olarak yanıt veren 1017 kişinin verileri değerlendirilmeye alınmıştır.

Araştırmanın yapılması için gerekli izin İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.08.2019 tarihli ve 289 sayılı karar numarası ile alınmıştır.

### Anket Formu

Görüşme sırasında bireylerin sosyo-demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, meslek, medeni durum vb.), sağlık durumları (kronik hastalık varlığı, ilaç kullanma durumu) ve yaşam tarzı alışkanlıklarına (sigara kullanımı, diyet uygulama ve fiziksel aktivite yapma durumu vb.) yönelik bilgiler sorgulanarak bir anket formuna kaydedilmiştir. Ayrıca bireylerin kendi beslenmelerini değerlendirmeleri (Sizce yeterli ve dengeli besleniyor musunuz?) istenmiş ve meslek eğitimi sırasında beslenme dersi alma durumları sorgulanmıştır. Bireylerin besin desteği kullanımları iki farklı soru ile incelenmiştir. Bu sorulardan birinde bireylerin sağlığı koruyucu ya da tedavi amacıyla kullandıkları bitkisel ürünler; diğerinde ise vitamin-mineraller ve benzeri (omega-3, koenzim Q-10 vb.) besin desteklerinin kullanımı sorgulanmıştır. Bitkisel ürün ya da vitamin-mineral kullandığını belirten bireylere; kullandıkları ürünler, ürünleri kullanım amaçları, kullanım sıklıkları, kullanım süreleri gibi sorular sorularak bu bilgiler de ankete kaydedilmiştir. Bireylerin birden fazla

bitkisel ürün ya da vitamin-mineral kullanması durumunda, bu bilgiler kullanılan her bir ürün için ayrı ayrı sorgulanmıştır.

### Antropometrik Ölçümler

Bireylerin vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve bel çevresi ölçümleri tekniğine uygun olarak alınmıştır (16). Bireylerin boy uzunluğu ve vücut ağırlığı ölçümlerinden beden kütle indeksi (BKİ) değerleri hesaplanmıştır (16).

### İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket programından yararlanılmıştır. Sürekli verilerin, normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile analiz edilmiştir. Kategorik veriler sayı ve yüzde; sürekli veriler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde sunulmuştur. Bireyler bitkisel ürün ve vitamin-mineral kullanma durumuna göre gruplara ayrılmış ve gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare testi ve student's t-testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

### BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması  $37,72 \pm 10,28$  yıl olup, katılımcıların %81,4'ü (n=828) kadın, %18,6'sı (n=189) erkektir. Araştırmaya en fazla katılan meslek grupları arasında hemşireler (%36,5, n=371), tıbbi sekreterler (%15,6, n=159), doktorlar (%10,3, n=105) ve eczacılar (%8,7, n=88) yer almaktadır. Çalışmaya katılan bireylerin %12,6'sının sağlığı koruyucu ya da tedavi amacıyla bitkisel ürün kullandığı, %24,9'unun ise vitamin-mineral ve benzeri besin desteği kullandığı belirlenmiştir.

Tablo 1'de bireylerin bitkisel ürün ve vitamin-mineral kullanma durumları ile sosyo-demografik özellikleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Buna göre bitkisel ürün kullanımı ile yaş, cinsiyet, medeni durum arasında ilişki bulunmamıştır (her biri için  $p > 0,05$ ). Bitkisel ürün kullanma durumunun meslek grubuna göre farklılık gösterdiği ( $p < 0,001$ ) ve bu farklılığın eczacılardan kaynaklandığı belirlenmiştir. Vitamin-mineral kullanma durumu ile sosyo-demografik özellikler arasındaki ilişkiye bakıldığında ise yaşın vitamin-mineral kullanımı ile ilişkili olduğu; 51-70 yaş grubundaki bireylerde diğer yaş

gruplarına göre vitamin-mineral kullanımının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Kadınlarda vitamin-mineral kullanma eğiliminin daha yüksek olduğu gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,062$ ). Vitamin-mineral kullanımı meslek ile de ilişkili bulunmuş

olup; alt grup analizlerde doktor, hemşire, tıbbi sekreter ve ebelerde kullanım oranının diğer sağlık çalışanlarına göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bekar bireylerin %28,8'i vitamin-mineral kullandığını belirtirken, evlilerde bu oran %22,8 olarak saptanmıştır ( $p=0,034$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Bireylerin bitkisel ürün ve vitamin-mineral kullanım durumlarına göre sosyo-demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Bitkisel Ürün Kullanma Durumu		p	Vitamin-Mineral ve Diğer Besin Destekleri Kullanma Durumu		p
	Kullanan (n=128)	Kullanmayan (n=889)		Kullanan (n=253)	Kullanmayan (n=764)	
<b>Yaş (yıl)</b>			0,652			0,019*
20-34	51 (%11,8)	382 (%88,2)		109 (%25,2)	324 (%74,8)	
35-50	63 (%13,6)	399 (%86,4)		102 (%22,1)	360 (%77,9)	
51-70	14 (%11,5)	108 (%88,5)		42 (%34,4)	80 (%65,6)	
<b>Cinsiyet</b>			0,099			0,062
Kadın	111 (%13,4)	717 (%86,6)		216 (%26,1)	612 (%73,9)	
Erkek	17 (%9,0)	172 (%91,0)		37 (%19,6)	152 (%80,4)	
<b>Meslek</b>			<0,001*			<0,001*
Doktor	8 (%7,6)	97 (%92,4)		26 (%24,8)	79 (%75,2)	
Diyetisyen	5 (%12,5)	35 (%87,5)		16 (%40,0)	24 (%60,0)	
Hemşire	38 (%10,2)	333 (%89,8)		73 (%19,7)	298 (%80,3)	
Fizyoterapist	6 (%22,2)	21 (%77,8)		12 (%44,4)	15 (%55,6)	
Eczacı	25 (%28,4)	63 (%71,6)		41 (%56,6)	47 (%53,4)	
Tıbbi sekreter	19 (%11,9)	140 (%88,1)		26 (%16,4)	133 (%83,6)	
Sağlık teknisyeni	3 (%7,9)	35 (%92,1)		11 (%28,9)	27 (%71,1)	
Sağlık teknikeri	8 (%11,1)	64 (%88,9)		19 (%26,4)	53 (%73,6)	
Diş hekimi	-	18 (%100,0)		5 (%27,8)	13 (%72,2)	
Ebe	8 (%12,5)	56 (%87,5)		14 (%21,9)	50 (%78,1)	
Diğer	8 (%22,9)	27 (%77,1)		10 (%28,6)	25 (%71,4)	
<b>Medeni durum</b>			0,991			0,034*
Evli	83 (%12,6)	576 (%87,4)		150 (%22,8)	509 (%77,2)	
Bekar	45 (%12,6)	313 (%87,4)		103 (%28,8)	255 (%71,2)	
<b>Sigara içme durumu</b>			0,889			0,652
Evet	38 (%11,9)	282 (%88,1)		74 (%23,1)	246 (%76,9)	
Hayır	76 (%13,0)	509 (%87,0)		149 (%25,5)	436 (%74,5)	
Bıraktım	14 (%12,5)	98 (%87,5)		30 (%26,8)	82 (%73,2)	

Pearson ki-kare \* $p<0,05$

Tablo 2'de bireylerin bitkisel ürün ve vitamin-mineral kullanım durumlarına göre genel sağlık bilgileri, fiziksel aktivite yapma durumları ve antropometrik ölçümleri sunulmuştur. Bitkisel ürün kullanımı ile kronik

hastalık varlığı, ilaç kullanımı ya da BKİ değerleri arasında ilişki saptanmamıştır (her biri için  $p>0,05$ ). Diyet uygulama durumu ile bitkisel ürün kullanımı arasında ilişki saptanmış; diyet uygulayan bireylerde bitkisel ürün

kullanımının daha yaygın olduğu belirlenmiştir ( $p<0,001$ ). Yeterli ve dengeli beslendiğini düşünen ve düzenli fiziksel aktivite yapan bireylerin de bitkisel ürün kullanım sıklığı daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 2).

Bitkisel ürünlerin aksine vitamin-mineral kullanımı kronik hastalık varlığı ve düzenli ilaç kullanımı ile ilişkili

bulunmuştur (her biri için  $p<0,001$ ). Bitkisel ürün kullanımı ile benzer şekilde diyet uygulayan bireylerin vitamin-mineral kullanma eğiliminin daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,001$ ). Beslenme eğitimi almış olmak ya da bireylerin kendi beslenmelerini yeterli ve dengeli bulup bulmamaları ile vitamin-mineral kullanımı arasında ise ilişki görülmemiştir (Tablo 2).

**Tablo 2.** Bireylerin bitkisel ürün ve vitamin-mineral kullanım durumlarına göre genel sağlık bilgileri, fiziksel aktivite yapma durumları ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Bitkisel Ürün Kullanma Durumu		$p^a$	Vitamin Mineral ve Diğer Besin Destekleri Kullanma Durumu		$p^a$
	Kullanan (n=128)	Kullanmayan (n=889)		Kullanan (n=253)	Kullanmayan (n=764)	
<b>Kronik hastalık</b>			0,095			<0,001*
Var	51 (%15,0)	288 (%85,0)		118 (%34,8)	221 (%65,2)	
Yok	77 (%11,4)	601 (%88,6)		135 (%19,9)	543 (%80,1)	
<b>Düzenli ilaç kullanımı</b>			0,148			<0,001*
Var	41 (%15,1)	231 (%84,9)		94 (%34,6)	178 (%65,4)	
Yok	87 (%11,7)	658 (%88,3)		159 (%21,3)	586 (%78,7)	
<b>Diyet uygulama</b>			<0,001*			0,001*
Evet	29 (%22,0)	103 (%78,0)		49 (%37,1)	83 (%62,9)	
Hayır	99 (%11,2)	786 (%88,8)		204 (%23,1)	681 (%76,9)	
<b>Beslenme eğitimi alma</b>			0,429			0,459
Evet	81 (%13,3)	530 (%86,7)		157 (%25,7)	454 (%74,3)	
Hayır	47 (%11,6)	359 (%88,4)		96 (%23,6)	310 (%76,4)	
<b>Sağlıklı beslenmeye yönelik düşünce</b>			0,026*			0,996
Sağlıklı besleniyorum	85 (%14,0)	498 (%85,4)		145 (%24,9)	438 (%75,1)	
Sağlıklı beslenmiyorum	43 (%9,9)	391 (%90,1)		108 (%24,9)	326 (%75,1)	
<b>Düzenli fiziksel aktivite yapma</b>			0,027*			0,071
Evet	65 (%15,3)	360 (%84,7)		118 (%27,8)	307 (%72,2)	
Hayır	63 (%10,6)	529 (%89,4)		135 (%22,8)	457 (%77,2)	
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23,92±3,95	24,59±4,35	0,105 <sup>b</sup>	24,11±4,70	24,63±4,16	0,095 <sup>b</sup>
<b>Bel çevresi (cm)</b>	81,41±12,66	83,11±12,84	0,161 <sup>b</sup>	81,09±12,34	83,50±12,93	0,010 <sup>b*</sup>

BKİ: Beden Kütle İndeksi

<sup>a</sup>Pearson ki-kare

<sup>b</sup>Student's t-testi

\* $p<0,05$

Bireylerin en sık kullandıkları bitkisel ürünler ve vitamin-mineral destekleri Tablo 3'te verilmiştir. Bitkisel ürün kullanan birey sayısı 128 olmasına karşın, birden fazla ürün kullanımı olan bireyler olduğu için toplam 189 ürün kaydedilmiş ve kayıtlar içerisinde en sık kullanılan ürünlerin, bireylerin %13,3'ü tarafından kullanılan bitki

karışımları olduğu belirlenmiştir. Bitki karışımlarını, bireylerin %10,9'u tarafından kullanılmakta olan zencefil ve tarçın izlemektedir. Adaçayı (%10,2), ıhlamur (%8,6), zerdeçal (%7,8) sık kullanılan diğer bitkilerdendir.

Bireyler vitamin-mineral ve benzeri destekleri kullanma durumu açısından incelendiğinde 253 kişinin toplamda 357 ürünü kullandığı tespit edilmiştir. Vitamin-mineral desteği kullanan bireylerin yaklaşık üçte biri multivitamin-mineral (%28,5), üçte biri ise D vitamini (%27,7) kullanmaktadır. Bireylerin %19,0'u tarafından kullanılan B<sub>12</sub>, %15,0'i tarafından kullanılan omega-3 ve %9,5'i tarafından kullanılan C vitamini de sıklıkla kullanılan diğer desteklerdendir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Bireyler tarafından en sık kullanılan besin destekleri

Besin Destekleri	Sayı	%
<b>Bitkisel ürünler</b>		
Karışım	17	13,3
Zencefil	14	10,9
Tarçın	14	10,9
Adaçayı	13	10,2
Ihlamur	11	8,6
Zerdeçal	10	7,8
Yeşil çay	9	7,0
Propolis*	8	6,3
Limon	7	5,5
Çörek otu	5	3,9
<b>Vitamin-mineral ve diğer besin destekleri</b>		
Multivitamin-mineral	72	28,5
D vitamini	70	27,7
B <sub>12</sub> vitamini	48	19,0
Omega-3	38	15,0
C vitamini	24	9,5
Demir	18	7,1
Folik asit	12	4,7
Magnezyum	11	4,3
B <sub>1</sub> +B <sub>6</sub> +B <sub>12</sub>	11	4,3
Kalsiyum	10	4,0
Koenzim Q-10	8	3,2
Biyotin	8	3,2
Selenyum	6	2,4
Çinko	6	2,4

Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

\* Bitkisel ürün değildir, ancak bu kategoride değerlendirilmiştir.

Bireylerin besin desteklerini kullanım amaçları sorgulandığında, bitkisel ürünlerin en sık bağışıklık sistemini güçlendirmek (%39,8), sağlığı korumak (%27,3) ve ağırlık kaybı sağlamak (%18,8) için kullanıldığı belirlenmiştir. Vitamin-mineral desteklerinin ise en sık

eksiklik-yetersizlik nedeniyle (%64,4), sağlığı korumak (%32,0) ve bağışıklık sistemini güçlendirmek (%13,0) amacıyla tercih edildiği tespit edilmiştir. Bitkisel ürünlerin ve besin desteklerinin diğer sık kullanım nedenleri Tablo 4'te sunulmuştur.

**Tablo 4.** Bireylerin besin desteklerini en sık tercih etme nedenleri

Kullanım Amaçları	Sayı	%
<b>Bitkisel ürün</b>		
Bağışıklık sistemini güçlendirmek	51	39,8
Genel sağlığı korumak	35	27,3
Ağırlık kaybı sağlamak	24	18,8
Sindirim sistemi hastalıkları	24	18,8
Kas iskelet sistemi hastalıkları	7	5,5
<b>Vitamin-mineral ve diğer besin destekleri</b>		
Eksiklik-yetersizlik	163	64,4
Genel sağlığı korumak	81	32,0
Bağışıklık sistemini güçlendirmek	33	13,0
Yorgunluk-halsizlik	20	7,9
Kas-eklem ağrıları	17	6,7

Besin desteklerinin kullanım süresi, kullanım sıklığı ve ürünü öneren kişiye ilişkin bilgiler Tablo 5'te sunulmuştur. Buna göre bitkisel ürünlerin büyük çoğunluğunun (%78,3) 0-3 ay süre ile kullanıldığı, ürünlerin sadece %1,6'sının 12 aydan daha uzun süreli kullanıldığı belirlenmiştir. Ürünlerin yaklaşık yarısı (%51,3) günde bir kez kullanılmakta olup, bunu haftada 2-3 kez kullanım (%14,8) izlemektedir. Ürünlerin %61,9'una herhangi birinden tavsiye alınmadan başlanmış olup, %15,9'una komşu/tanıdık önerisi ile başlanmıştır. Bitkisel ürünlerin sadece %9,5'i doktorların ve %2,6'sı diyetisyenlerin önerisi ile alınmaktadır.

**Tablo 5.** Besin desteklerinin kullanımına ilişkin verilerin dağılımı

Besin Destekleri	Sayı	%
<b>Bitkisel ürünler</b>		
<b>Kullanım süresi (ay)</b>		
0-3 ay	148	78,3
4-6 ay	21	11,1
6 ay-12 ay	17	9,0
>12 ay	3	1,6
<b>Kullanım sıklığı</b>		
Günde 1 kez	97	51,3
Günde 2-3 kez	21	11,1
Haftada 4-5 kez	5	2,6
Haftada 2-3 kez	28	14,8
Haftada 1 kez	21	11,1
Ayda 1-3 kez	6	3,2
Nadiren-hatırladıkça	11	5,8
<b>Tavsiye eden</b>		
Öneren yok-kendisi	117	61,9
Komşu-tanıdık	30	15,9
Doktor	18	9,5
Sosyal medya	13	6,9
Diyetisyen	5	2,6
Diğer sağlık personeli	4	2,1
Gazete-dergi-TV	2	1,1
<b>Vitamin-mineral ve diğer besin destekleri</b>		
<b>Kullanım süresi (ay)</b>		
0-3 ay	243	68,1
4-6 ay	40	11,2
6 ay-12 ay	41	11,5
<12 ay	33	9,2
<b>Kullanım sıklığı</b>		
Günde 1 kez	256	71,7
Günde 2-3 kez	9	2,5
Haftada 4-5 kez	12	3,4
Haftada 2-3 kez	29	8,1
Haftada 1 kez	25	7,0
Ayda 1-3 kez	19	5,3
Nadiren-hatırladıkça	7	2,0
<b>Tavsiye eden</b>		
Öneren yok-kendisi	139	38,9
Komşu-tanıdık	3	0,8
Doktor	200	56,0
Sosyal medya	2	0,6
Diyetisyen	6	1,7
Diğer sağlık personeli	6	1,7
Gazete-dergi-TV	1	0,3

Yüzdeler toplam kullanılan ürün sayısına göre hesaplanmıştır.

Vitamin-mineral desteklerinin çoğunluğunun (%68,1) 0-3 ay süre ile kullanıldığı belirlenmiştir. Vitamin-minerallerin %71,7'si günde bir kez alınmakta olup, ürünlerin %56,0'sı doktor tavsiyesi üzerine kullanılmaya başlanmıştır. Ürünlerin %38,9'unun ise herhangi bir tavsiye olmaksızın kullanıldığı saptanmıştır (Tablo 5).

## TARTIŞMA

Besin destekleri; vitamin ve minerallerden bitkisel ve hayvansal ürünlere kadar birçok farklı ürünü ve biyoaktif maddeyi kapsayan bir kavramdır. Ürünlerin çeşitliliği ve kullanım alanlarının farklılığı nedeniyle çalışmalarda vitamin-mineraller ile diğer besin destekleri ayrı ayrı incelenmeye başlanmıştır (12, 13, 17). Bu çalışmada da besin destekleri; bitkisel ürün kullanımı ve vitamin-mineral kullanımı şeklinde iki ayrı başlıkta sorgulanmış ve bu ürünlerin kullanımı ile ilişkili faktörler ayrı ayrı incelenmiştir.

Çalışmalar, sağlık eğitimi alan bireylerde besin destekleri kullanımının, toplumun geneline göre daha yaygın olduğunu göstermektedir (12, 18). Bu durum sağlık eğitimi alan bireylerin hem sağlık farkındalığının daha yüksek olması hem de besin destekleri hakkında daha fazla bilgi sahibi olmaları ile ilişkilendirilmektedir. Hemşireler Sağlık Çalışması (NHS) ve Sağlık Çalışanları İzleme Çalışması (HPFS)'nin 1986 yılı izlemlerinde vitamin-mineral kullanımının kadınlarda %71,3, erkeklerde %56,4 olduğunu; 2006 yılında ise bu oranların sırasıyla %88,3 ve %80,7'ye ulaştığı saptanmıştır (12). Dickinson ve arkadaşlarının (19) hemşireler ve doktorlar ile yürüttükleri bir çalışmada hemşirelerin %59,0'unun, doktorların ise %51,0'inin düzenli olarak besin desteği (tüm besin destekleri dâhil) kullandığı belirlenmiştir. Düzenli olmayan kullanımlar dâhil edildiğinde bu oranın hemşirelerde %89,0'a, doktorlarda %72,0'ye çıktığı bildirilmiştir (19). Eczacılarla yapılan bir çalışmada da yaşamının herhangi bir döneminde vitamin-mineral kullandığını belirtenlerin oranı %78,0, bitkisel ürün ya da diğer destekleri kullandığını belirtenlerin oranı ise %42,0 olarak bulunmuştur (13). İzmir ilinde yaşayan sağlık çalışanlarının besin desteklerini kullanma durumlarını inceleyen bu çalışmada, sağlık çalışanlarının %12,6'sının sağlıklı koruyucu ya da tedavi amacıyla bitkisel ürün

kullandığı, %24,9'unun ise vitamin-mineral ve benzeri besin desteği kullandığı belirlenmiştir. Bu çalışmadaki besin desteği kullanım oranının diğer çalışmalara kıyasla düşük olması toplumsal farklılıklarla ilişkilendirilebilir. EPİC çalışması Kuzey Avrupa ülkelerinde yüksek olan besin desteği kullanımının Akdeniz ülkelerinde azaldığını göstermektedir (6). Nitekim Türkiye'de 18 yaş üzeri bireylerin besin desteği kullanımlarının araştırıldığı bir çalışmada toplumun genelinde vitamin-mineral kullanımının %11,0, bitkisel ürün kullanımının ise %4,0 olduğu belirlenmiştir (20). Türk toplumunun beslenme alışkanlıklarının incelendiği 2010 yılında yapılan Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA)'nda da vitamin, mineral ve omega-3 gibi besin ögesi desteklerinin kullanımları sorgulanmış ve 12 yaş üzeri bireylerde bu ürünleri kullanım oranlarının düşük olduğu bildirilmiştir (21). Bu bulgular doğrultusunda ülkemizdeki sağlık çalışanları arasında besin desteği kullanımının Kuzey Avrupa ve Amerika gibi ülkelere kıyasla düşük olduğu, ancak toplumun geneline göre daha yaygın olduğu söylenebilir.

Bu çalışmada meslek gruplarına göre besin desteği kullanım alışkanlığında farklılık olduğu saptanmıştır. Çalışmada, bitkisel ürünleri en fazla kullanan grubun eczacılar olduğu bulunmuştur. Ülkemizdeki aile hekimlerinin ve eczacıların bitkisel ürün kullanımlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada da, eczacıların doktorlara göre bitkisel ürün kullanımının anlamlı derecede yüksek olduğu; doktorların %18,6'sının, eczacıların ise %29,5'inin bitkisel ürün kullandığı belirlenmiştir (14). Eczacıların mesleki eğitiminde farmasötik botanik, fitoterapi ve farmakognozi gibi doğal kaynaklı ürünlere yönelik derslerin bulunması; ürünlerin daha fazla tanınması ve kullanılması ile ilişkili bir faktör olabilir.

Yapılan çalışmalar besin desteği kullanım oranının genellikle yaş ile birlikte arttığını göstermektedir (8, 9, 13). Yaşın ilerlemesi ile birlikte sağlık sorunlarının ve vitamin-mineral yetersizliklerinin de arttığı düşünüldüğünde bu durum çok şaşırtıcı değildir. Bu çalışmada da vitamin-mineral kullanımının 51-70 yaş arası bireylerde daha yüksek olduğu, ancak bitkisel ürün kullanımında böyle bir ilişkinin olmadığı belirlenmiştir.

Kronik hastalığı olanlarda vitamin-mineral kullanımına ilişkin çelişkili bulgular olsa da, çalışmalarda genellikle bu gruplarda vitamin-mineral kullanımının daha yaygın olduğu bildirilmiştir (22-24). Ayrıca bazı ilaçlar (antikonvülsan ve glikokortikoidler gibi) vitamin-mineral metabolizmasını etkileyerek yetersizliklere neden olabilir (25). Bu çalışmada da kronik hastalığı olanların ve düzenli ilaç kullananların vitamin-mineral kullanma eğilimlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Çalışmalarda sağlıklı bir yaşam tarzını benimseyen, diyet kalitesi yüksek olan ve düzenli fiziksel aktivite yapan bireylerde besin desteği kullanımının daha yaygın olduğu gösterilmiştir (5, 9, 24). Bu durum bireylerin sağlığa verdikleri önem ile ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmada da diyet yapan bireylerde hem bitkisel ürün kullanımının hem de vitamin-mineral kullanımının diyet yapmayanlara göre daha yaygın olduğu belirlenmiştir. Ayrıca yeterli ve dengeli beslendiğini düşünen ve fiziksel aktivite yapan bireylerde bitkisel ürün kullanma oranının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Toplumlardaki belirgin vitamin-mineral yetersizlikleri, beslenme sorunlarına yönelik farkındalık, güncel bilimsel bulgular ya da medyada sıkça gündeme gelen ürünler tercih edilen besin desteklerini etkilemektedir. NHANES 1999-2012 yılı izlemlerinin karşılaştırmasında, 1999'dan 2012'ye multivitamin kullanımının azaldığı; D vitamini, omega-3 gibi tekil desteklerin kullanımının arttığı rapor edilmiştir. NHS ve HPFS verileri ise, 1990'lı yıllardan beri multivitamin, D vitamini, folik asit, kalsiyum, magnezyum ve balık yağı kullanımlarının artma eğiliminde olduğunu göstermektedir (12). Eczacılarla yapılan bir çalışmada, en sık kullanılan besin desteklerinin multivitamin, C vitamini ve balık yağı olduğu bildirilmiştir (13). Ülkemizde yürütülen bir çalışmada ise, doktorların besin desteği olarak en sık multivitamin ve omega-3 kullandığı rapor edilmiştir (15). Bu çalışmada da diğer çalışmalara benzer olarak sağlık çalışanlarının en fazla multivitamin-mineral kullandığı belirlenmiştir. Bunu D vitamini, B<sub>12</sub> ve omega-3'ün izlediği tespit edilmiştir. Diğer çalışmalardan farklı olarak B<sub>12</sub> vitamini kullanımının yüksek olması ülke genelinde yapılmış çalışmalarda da gözlenen bir durumdur (20, 21). B<sub>12</sub> eksikliğinin ülkemizde yaygın



olması ve sıkça reçetelendirilmesi bu durumun nedeni olarak düşünülmektedir (26, 27).

Tedavi amacıyla kullanılan bitkiler incelendiğinde; tercih edilen bitkilerin ülkelere, toplumlara ve kullanım amaçlarına göre çok çeşitlilik gösterdiği söylenebilir. Ülkemizde kronik hastalığı olan bireylerin bitkisel ürün kullanımlarının incelendiği bir çalışmada, hipertansiyonu olanların en sık limon ve sarımsağı; diyabeti olanların tarçını; hiperlipidemisi olanların cevizi tercih ettiği bildirilmiştir (28). Üniversite öğrencileri ve aileleri ile yapılan bir çalışmada, kuru bitki olarak en çok karabiber, tarçın, çörek otu, kırmızıbiber ve kekiğın; bitki çayı olarak ise yeşil çay, ıhlamur, kuşburnu, oğul otu ve rezenenin tercih edildiği belirlenmiştir (29). Zayıflama amacıyla kullanılan bitkilerin incelendiği bir çalışmada ise karışım çaylar, yeşil çay, maydanoz ve tarçının en sık kullanılan bitkiler olduğu bildirilmiştir (30). Bu çalışmada en çok tercih edilen bitkisel ürünlerin karışımlar, zencefil ve tarçın olduğu belirlenmiştir.

Çalışmalarda besin desteklerinin en önemli kullanım amacının sağlıklı olma halini sürdürmek olduğu gösterilmiştir (13, 15). Bu çalışmada bireylerin vitamin-mineralleri kullanmasının en önemli nedeninin eksiklik ve yetersizlik olduğu belirlenmiştir. Bunun dışında, hem bitkisel ürünlerin hem de vitamin-minerallerin en sık kullanım nedenleri arasında literatürdeki çalışmalar ile benzer şekilde genel sağlığı korumak ve bağırsıklığı güçlendirmek yer almaktadır. Diğer kullanım amaçlarına bakıldığında bitkisel ürün ile vitamin-mineral kullanımlarının farklılaşabileceği; bitkisel ürünlerin daha çok vücut ağırlığı kaybında ve spesifik hastalıklarda tercih edilirken, vitamin-minerallerin daha genel amaçlarla (yorgunluk-halsizlik vb.) kullanıldığı görülmektedir.

Bu çalışmada bireylerin bitkisel ürünlere genellikle birinden tavsiye almadan başladığı, buna karşın vitamin-minerallere ise genellikle doktor tavsiyesi ile başladığı belirlenmiştir. Çalışmada bitkisel ürün kullananların çoğunlukla mesleki eğitimlerinde bitkilere ilişkin dersler alan eczacılar olması, ürünleri tavsiye eden biri olmadan kullanmaları ile ilişkili olabilir. Öte yandan, ülkemizde bitkisel ürünlerin sağlık çalışanlarına danışmadan, çoğunlukla komşu/tanıdık tavsiyesi ile kullanıldığı da

bilinmektedir (28-30). Bu durum ülkemizde bitkisel ürünlere yönelik danışmanlığın sınırlılığı ile ilişkili olabilir. Nitekim, aile hekimleri ve eczacılarla yapılan bir çalışmada doktorların büyük çoğunluğu (%85,4), eczacıların da yarısından fazlası (%56,6), hastalara bitkisel ürünler ile ilgili yeterli danışmanlık hizmeti veremediğini düşünmektedir (14).

Sonuç olarak bu çalışmada sağlık profesyonelleri arasında besin desteği kullanımının toplumun geneline göre yaygın olduğu ve vitamin-minerallerin bitkisel ürünlere göre daha sık tercih edilen destekler olduğu belirlenmiştir. Ayrıca vitamin-mineraller ile bitkisel ürünlerin kullanımı ile ilişkili farklı sosyo-demografik özellikler ve yaşam tarzı alışkanlıkları ortaya konmuştur. Araştırmanın sadece İzmir ilinde yürütülmüş olması bir sınırlılık olmakla birlikte, örneklem sayısının genişliği çalışmanın güçlü yanı olarak değerlendirilebilir. İlerleyen dönemlerde ülke genelini yansıtacak çalışmalar ile sağlık çalışanlarının besin desteklerini kullanım profillerinin ortaya konulması önerilebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Vicentini A, Liberatore L, Mastrocola D. Functional foods: trends and development of the global market. *Ital J Food Sci.* 2016;28:338-51.
2. Smitha T, Kawa K, Eckl V, Morton C, Stredney R. Herbal supplement sales in US increase 8.5% in 2017, topping \$8 billion. *HerbalGram.* 2018;119:62-71.
3. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı. Türk Gıda Kodeksi Takviye Edici Gıdalar Tebliği. 2013, Sayı No: 28737.
4. Kantor ED, Rehm CD, Du M, White E, Giovannucci EL. Trends in dietary supplement use among US adults from 1999-2012. *JAMA.* 2016;316:1464-74.
5. O'Brien SK, Malacova E, Sherriff JL, Black LJ. The prevalence and predictors of dietary supplement use in the Australian population. *Nutrients.* 2017;9:1154. doi: 10.3390/nu9101154.
6. Skeie G, Braaten T, Hjartaker A, Lentjes M, Amiano P, Jakszyn P, et al. Use of dietary supplements in the European Prospective Investigation into Cancer and




- Nutrition Calibration Study. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63 (Suppl 4):S226-S38.
7. Kim JW, Lee SH, Kim JE, Han KD, Kwack TE, Kim BS, et al. The association between taking dietary supplements and healthy habits among Korean adults: results from the fifth Korea National Health and Nutritional Examination Survey (2010-2012). *Korean J Fam Med.* 2016;37:182-7.
  8. Kofoed CLF, Christensen J, Dragsted LO, Tjønneland A, Roswall N. Determinants of dietary supplement use-healthy individuals use dietary supplements. *Br J Nutr.* 2015;113:1993-2000.
  9. Pouchieu C, Andreeva VA, Peneau S, Kesse-Guyot E, Lassale C, Hercberg S, et al. Sociodemographic, lifestyle and dietary correlates of dietary supplement use in a large sample of French adults: results from the NutriNet-Sante Cohort Study. *Br J Nutr.* 2013;110:1480-91.
  10. Oberg EB, Frank E. Physicians' health practices strongly influence patient health practices. *J R Coll Physicians Edinb.* 2009;39:290-1.
  11. Helfand BKI, Mukamal KJ. Healthcare and lifestyle practices of healthcare workers: do healthcare workers practice what they preach? *JAMA Intern Med.* 2013;173:242-4.
  12. Kim HJ, Giovannucci E, Rosner B, Willett WC, Cho E. Longitudinal and secular trends in dietary supplement use: Nurses' Health Study and Health Professionals Follow-up Study, 1986-2006. *J Acad Nutr Diet.* 2014;114:436-43.
  13. Marupuru S, Axon DR, Slack MK. How do pharmacists use and recommend vitamins, minerals, herbals and other dietary supplements? *BMC Complement Altern Med.* 2019;19:229. doi: 10.1186/s12906-019-2637-y.
  14. Renda G, Kaya Yaşar Y, Yılmaz E, Sanrı H, Dilaver İ, Demirtaş Y, ve ark. Aile hekimleri ve eczacıların bitkisel ürün kullanımına yaklaşımları: Trabzon ilinde pilot çalışma. *Türk Aile Hek Derg.* 2018;22:141-56.
  15. Çapar AG, Yılmaz M. Use of dietary supplements among physicians at a hospital in Turkey. *Prog Nutr.* 2019;21:50-8.
  16. World Health Organization (WHO) Expert Committee on Physical Status. The Use and Interpretation of Anthropometry: Report of a WHO Expert Committee. 1995.
  17. Millen AE, Dodd KW, Subar AF. Use of vitamin, mineral, nonvitamin, and nonmineral supplements in the United States: the 1987, 1992, and 2000 National Health Interview Survey results. *J Am Diet Assoc.* 2004;104:942-50.
  18. Kobayashi E, Sato Y, Umegaki K, Chiba T. The prevalence of dietary supplement use among college students: a nationwide survey in Japan. *Nutrients.* 2017;9:1250. doi:10.3390/nu9111250
  19. Dickinson A, Boyon N, Shao A. Physicians and nurses use and recommend dietary supplements: report of a survey. *Nutr J.* 2009;8:29. doi:10.1186/1475-2891-8-29
  20. Bora Ö. Gıda takviyesi kullanım araştırması. 1. Gıda ve Beslenme Konferansı. 23 Kasım 2017, Ankara.
  21. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010. Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 931, 2014.
  22. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Consistency of vitamin and/or mineral supplement use and demographic, lifestyle and health-status predictors: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heidelberg cohort. *Br J Nutr.* 2010;104:1058-64.
  23. Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waeber G. Trends in vitamin, mineral and dietary supplement use in Switzerland. The CoLaus study. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71:122-7.
  24. Rovira MA, Grau M, Castañer O, Covas MI, Schröder H. Dietary supplement use and health-related behaviors in a Mediterranean population. *J Nutr Educ Behav.* 2013;45:386-91.

25. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, Gillet V, Alexander GC. Changes in prescription and over-the-counter medication and dietary supplement use among older adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Intern Med.* 2016;176:473-82.
26. Önal H, Adal E, Öner T, Önal Z, Aydın A. An important problem in developing countries: maternal and neonatal vitamin B12 deficiency. *Turk Pediatri Ars.* 2010;45:242-5.
27. Yildirim T, Yalcin A, Atmis V, Karaarslan Cengiz Ö, Aras S, Varlı M, et al. The prevalence of anemia, iron, vitamin B12, and folic acid deficiencies in community dwelling elderly in Ankara, Turkey. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015;60:344-8.
28. Tulunay M, Aypak C, Yikilkan H, Gorpelioglu S. Herbal medicine use among patients with chronic diseases. *J Intercult Ethnopharmacol.* 2015;4:217-20.
29. Kaner G, Karaalp C, Seremet Kürklü N. Üniversite öğrencileri ve ailelerinde bitkisel ürün kullanım sıklığının ve bitkisel ürün kullanımını etkileyen faktörlerin belirlenmesi. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2016;74:37-54.
30. Bellikci Koyu E, Şarer Yürekli BP, Seçkiner S, Özdemir N, Büyüktuncer Z. Use of herbal products for weight loss in Turkey. *Progr Nutr* 2020;22 (Epub ahead of print).



# Cerebral oxygenation and its relation with blood gases and haemodynamic parameters in laparoscopic cholecystectomy with 5 cm H<sub>2</sub>O PEEP

5 cm H<sub>2</sub>O PEEP UYGULANAN LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİLERDE SEREBRAL OKSİJENASYONUN KAN GAZLARI VE HEMODİNAMİ İLE İLİŞKİSİ

 Mustafa AZİZOĞLU<sup>1</sup>,  Süleyman MEMİŞ<sup>2</sup>,  Funda BARGU<sup>3</sup>,  İlkey SAYDERE<sup>4</sup>,  Handan BİRBIÇER<sup>1</sup>,  
 Gülhan OREKİCİ TEMEL<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Medikal Park Mersin Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Mersin Türkiye

<sup>3</sup>Akçakale Devlet Hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye

<sup>4</sup>Viranşehir Devlet Hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye

<sup>5</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD, Mersin, Türkiye

## ABSTRACT

**Objective:** Pneumoperitoneum application during abdominal surgeries can have negative effects on haemodynamic and respiratory parameters. Cerebral oxygenation level is influenced by many factors; the partial arterial CO<sub>2</sub> pressure (PaCO<sub>2</sub>) level is the main determinant factor among them. We investigated the effects of CO<sub>2</sub> insufflation and the head-up position on haemodynamic parameters and cerebral oxygenation levels during laparoscopic cholecystectomy with the application of 5cm H<sub>2</sub>O positive end-expiratory pressure (PEEP).

**Materials and Methods:** Forty patients, between 18-65 of age, with an ASA physical status of I-II were included in the study. Following anaesthesia induction, 5 cm H<sub>2</sub>O PEEP was applied and CO<sub>2</sub> was insufflated into the abdominal space. Patients were operated in the 15° head-up position.

**Results:** Mean cardiac output was observed to be significantly higher after desufflation (5.80 ± 1.39) in comparison to the initial values prior to the pneumoperitoneum application (5.08 ± 0.95), (p < 0.05). There was no significant change in other haemodynamic parameters or cerebral oxygenation levels. PaCO<sub>2</sub> and end-tidal CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>) levels significantly increased during the pneumoperitoneum period (PaCO<sub>2</sub> = 33.37 ± 4.97, 36.77 ± 3.91, and 39.35 ± 3.51 mmHg, and EtCO<sub>2</sub> = 31.52 ± 2.80, 33.95 ± 3.38, and 35.72 ± 2.92 mm Hg; before, at 5 and 20 min after insufflation respectively; p < 0.05).

**Conclusion:** Application of 5 cm H<sub>2</sub>O PEEP does not improve the cerebral oxygenation but may contribute to preservation of baseline values with stable haemodynamic status after insufflation during laparoscopic cholecystectomy. Fluid administering strategy and use of opioids are important factors to achieve stable haemodynamic condition. In addition, mildly increased PaCO<sub>2</sub> levels may contribute to preserving cerebral oxygenation.

## Mustafa AZİZOĞLU

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

Sağlık Arş. ve Uyg. Hastanesi

Çiftlikköy kampüsü, MERSİN

 <https://orcid.org/0000-0002-8266-5203>

**Keywords:** laparoscopic cholecystectomy, positive end expiratory pressure (PEEP), blood supply, near infrared spectroscopy (NIR Spectroscopy), blood gas analysis

### ÖZ

**Amaç:** Pnömooperitonyumun hemodinamik ve solunumsal parametreler üzerine olumsuz etkileri olabilmektedir. Serebral oksijenasyon, parsiyel arteriyel CO<sub>2</sub> basıncı (PaCO<sub>2</sub>) temel belirleyici olmakla birlikte birçok faktörden etkilenir. Bu çalışmada 5 cm H<sub>2</sub>O pozitif end ekspiratuar basınç (PEEP) uygulaması ile laparoskopik kolesistektomilerde CO<sub>2</sub> insüflasyonu ve baş yukarı pozisyonun hemodinamik parametreler ve serebral oksijenasyon üzerine etkilerini araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Anestezi risk grubu ASA I - II olan, 18-65 yaş arası 40 hasta çalışmaya dâhil edildi. Anestezi indüksiyonunun ardından, 5 cm H<sub>2</sub>O PEEP uygulandı ve abdomen CO<sub>2</sub> ile insüfle edildi. Hastalar 15° baş pozisyonunda opere edildi.

**Bulgular:** Pnömooperitonyum periyodu ile karşılaştırılınca, desüflasyon sonrası dönemde kardiyak debinin (CO) arttığı gözlemlendi (sırasıyla 5,08 ± 0,95 ve 5,80 ± 1,39; p <0,05). Diğer hemodinamik parametrelerde veya serebral oksijenasyon seviyelerinde değişiklik yoktu. Pnömooperiton periyodunda PaCO<sub>2</sub> ve end-tidal CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>) seviyelerinde yükselme saptandı (PaCO<sub>2</sub> = 33,37 ± 4,97, 36,77 ± 3,91 ve 39,35 ± 3,51 mm Hg ve EtCO<sub>2</sub> = 31,52 ± 2,80, 33,95 ± 3,38 ve 35,72 ± 2,92 mm-Hg; insüflasyon öncesi, insüflasyondan 5 ve 20 dakika sonra, p <0,05).

**Sonuç:** Laparoskopik kolesistektomi sırasında 5 cm H<sub>2</sub>O PEEP uygulamasının serebral oksijenasyonu arttırmadığı, fakat insüflasyon sonrası bazal değerlerin korunmasına katkıda bulunabileceği kanısına varıldı. Sıvı uygulama stratejisi ve opioid kullanımı, stabil hemodinamik durumun sağlanmasında önemlidir. Buna ek olarak PaCO<sub>2</sub> düzeyinde ılımlı yükselme serebral oksijenasyonun korunmasına katkıda bulunabilir.

**Anahtar Sözcükler:** laparoskopik kolesistektomi, pozitif basınçlı solunum, kan sağlama, yakın kızıl-ötesi spektroskopisi, kan gazı analizi

Recently, laparoscopic abdominal surgeries are preferred instead of open surgeries because they have the advantages of small incision and early recovery. During laparoscopic cholecystectomy, carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) gas is insufflated into the abdominal space to create a pneumoperitoneum and the patient is placed in the head-up position. However, pneumoperitoneum application and patient position can result in haemodynamic and respiratory changes.. Inflation of the abdomen with CO<sub>2</sub> increases intraabdominal pressure, thus leads to increment in systemic vascular resistance (SVR), mean arterial pressure (MAP) and causes decrement in cardiac output (CO) (1-3). In addition, application of the head-up position and positive end-expiratory pressure (PEEP) leads to reduced cardiac filling and CO (4-7).

Cerebral oxygen saturation reflects the balance between cerebral oxygen supply and demand. It depends

on the arterial oxygenation levels, cerebral blood flow (CBF), haemoglobin (Hb) content, and cerebral metabolic rate (8). Partial arterial CO<sub>2</sub> pressure (PaCO<sub>2</sub>) is the most important determinant factor of the CBF when MAP is between 70 and 150 mmHg values (9). Peritoneal insufflation can affect CBF and arterial oxygenation, which may result in alteration in oxygen delivery, especially in critically ill patients. Trendelenburg and head-up positions can both lead to decreased cerebral oxygenation during pneumoperitoneum application in laparoscopic abdominal procedures (7, 10, 11).

Previous studies demonstrated that application of PEEP could preserve arterial and cerebral oxygenation during pneumoperitoneum (5, 12). However, some studies have suggested that cerebral oxygenation does not change during the application of PEEP both in the Trendelenburg and in head-up positions (4, 5). Additionally, some studies

have shown that PEEP can also affect the haemodynamic parameters (13).

In this study, we aimed to investigate the effect of abdominal insufflation and the head-up position on the haemodynamic parameters and cerebral oxygenation levels during laparoscopic cholecystectomy with the application of 5 cm H<sub>2</sub>O PEEP. It was stated that high PEEP values have negative haemodynamic effect even if cerebral oxygenation is maintained (4, 5). Therefore, we used 5 cm H<sub>2</sub>O, as a low PEEP level that we think would not affect hemodynamic parameters.

## MATERIALS AND METHODS

### Study design and measurements

This study was performed with the approval of the Ethics Committee (23.07.2020; 2014/162) of our institution. The patients who underwent laparoscopic cholecystectomy at our University Research and Training Hospital were enrolled to the study. 18–65 years old, forty patients with an ASA physical status of I–II were included after obtaining written informed consent. Patients with pulmonary, cardiovascular, renal, or cerebrovascular diseases or those that were pregnant were excluded.

Electrocardiography, pulse oximetry, and noninvasive blood pressure measurement devices were applied to all patients before the induction of anaesthesia. Propofol (2 mg/kg), atracurium (0.5 mg/kg), and fentanyl (2 µg/kg) were administered to the patients for induction of anaesthesia. After intubation, a 6–8 mL/kg tidal volume, 12/min respiratory rate, and 5 cm H<sub>2</sub>O PEEP were applied to all patients. Tidal volume and respiration rate were set to maintain a stable minute ventilation rate with a P<sub>insp</sub> value of 30 cmH<sub>2</sub>O or above after insufflation. Anaesthesia was maintained with 50/50% fresh O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O and 3–6% desflurane. After intubation, a 20 G cannula was inserted in the radial artery to enable measurement of haemodynamic parameters (FloTrac/VigileoTM; Edwards Lifesciences, Irvine, USA) and sample collection for arterial gas analyses (ABL 800 flex; Radiometer Medical ApS, Copenhagen, Denmark). Tissue oximetry system based on Near Infrared Spectroscopy (NIR Spectroscopy) was used for monitoring cerebral oxygenation. Both cerebral oximeter sensors (Foresight®; Casmed Medical, CT, USA) were placed on the

forehead. Administration of fentanyl (1 µg/kg) was repeated when an increase of 30% or more was observed in heart rate (HR) or systolic blood pressure.

Intraabdominal pressure was set at 12 mmHg in the supine position during the pneumoperitoneum period, and the patients underwent surgery in the 15° head-up position. HR, MAP, SVR, CO, end-tidal CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>), and regional oxygen saturation (rSO<sub>2</sub>) measurements were recorded before (T<sub>0</sub>), 5 min after insufflation (T<sub>1</sub>), 20 min after insufflation (T<sub>2</sub>), and 5 min after desufflation (T<sub>3</sub>). The results were presented as mean ± standard deviation (mean ± SD).

### Statistical analysis

The Shapiro–Wilk test was used to determine the normality of data distribution, and the measurements were found to have normal distribution. Data were analysed using repeated analysis of variation (ANOVA) measurements with the Bonferroni correction. We calculated differences between measurements to investigate correlations between parameters. Pearson's test was used to determine correlations. A p value of <0.05 was considered statistically significant. The MedCalc® v.10.3 program was used for the statistical analysis.

## RESULTS

Demographical and certain surgical data were presented in Table 1. Mean duration of pneumoperitoneum and surgery were 64.52 ± 11.23 and 96.20 ± 14.42 min, respectively.

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of the patients were summarized

Age (years)	46.97 ± 11.82
Sex (M/F)	19/21
Mean duration of surgery (min)	96.20 ± 14.42
Mean duration of pneumoperitoneum (min)	64.52 ± 11.23
Mean volume of fluid infused (mL)	1010.00 ± 254.24
Mean dose of fentanyl (µg)	145.00 ± 35.44
Mean measured blood loss (mL)	160 ± 41.13

Haemodynamic parameters, arterial blood gas analyses results, and cerebral oxygenation levels during the operation were presented in Table 2. There were no statistically significant differences in haemodynamic parameter, PaO<sub>2</sub>, and rSO<sub>2</sub> levels before, during, and after the operation. However, CO levels were significantly higher before the pneumoperitoneum period as compared to the after desufflation period. Mean PaCO<sub>2</sub> and EtCO<sub>2</sub> values were significantly higher during the operation (PaCO<sub>2</sub> = 33.37 ± 4.97, 36.77 ± 3.91, and 39.350 ± 3.51 mmHg, and EtCO<sub>2</sub> = 31.52 ± 2.80, 33.95 ± 3.38, and 35.72 ± 2.92

mmHg, at T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, and T<sub>2</sub> respectively; p < 0.05), but there were no significant differences after desufflation. Mean Hb values were significantly lower after desufflation in comparison with the values before and during insufflation (Table 2). Cerebral desaturation was not observed in any of the study group patients.

We found significant correlations between the changes in the following parameters: L/R rSO<sub>2</sub> and PaCO<sub>2</sub>; L/R rSO<sub>2</sub> and CO; L/R rSO<sub>2</sub> and MAP (p < 0.05; Figure 1, 2, 3).

Table 2. Mean haemodynamic parameters, cerebral oxygenation values, and blood gas sample measurements of the patients.

	T <sub>0</sub> (before PP)	T <sub>1</sub> (5 min after PP)	T <sub>2</sub> (20 min after PP)	T <sub>3</sub> (5 min after desufflation)
HR (min <sup>-1</sup> )	71.15 ± 12.66	75.62 ± 10.22	75.05 ± 9.52	75.77 ± 11.55
MAP (mmHg)	85.25 ± 16.81	94.12 ± 19.43	89.62 ± 13.73	88.32 ± 14.40
CO (L/min)	5.08 ± 0.95*	5.36 ± 1.03	5.48 ± 1.13	5.80 ± 1.39 <sup>γ</sup>
SVR (dyn·s·cm <sup>-5</sup> )	1261.30 ± 357.23	1422.70 ± 494.55	1314.20 ± 436.66	1247.00 ± 430.20
rSO <sub>2</sub> (L/R) (%)	72.02 ± 4.65 72.20 ± 4.64	72.22 ± 5.69 73.90 ± 6.78	72.12 ± 5.22 73.25 ± 5.08	72.70 ± 4.76 73.90 ± 4.45
EtCO <sub>2</sub> (mmHg)	31.52 ± 2.80 <sup>*αβ</sup>	33.95 ± 3.38 <sup>*βγ</sup>	35.72 ± 2.92 <sup>αγ</sup>	35.57 ± 3.13 <sup>αγ</sup>
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	33.37 ± 4.97 <sup>αβ*</sup>	36.77 ± 3.91 <sup>*βγ</sup>	39.350 ± 3.51 <sup>αγ</sup>	40.25 ± 3.77 <sup>αγ</sup>
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	178.37 ± 52.55	179.95 ± 51.39	172.22 ± 50.98	184.37 ± 55.23
Hb (mg/dL)	11.53 ± 0.95*	11.49 ± 0.96*	11.44 ± 0.87*	11.15 ± 0.94 <sup>αβγ</sup>

PP: induction of pneumoperitoneum, HR: Heart Rate, MAP: Mean Arterial Pressure, CO: Cardiac Output, SVR: Systemic Vascular Resistance, rSO<sub>2</sub>: regional oxygen saturation, EtCO<sub>2</sub>: end-tidal CO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>: Partial arterial CO<sub>2</sub> pressure, PaO<sub>2</sub>: Partial arterial O<sub>2</sub> pressure, Hb: hemoglobin

\*: p < 0.05, statistically significant difference compared with measurement after desufflation

<sup>α</sup>: p < 0.05, statistically significant difference compared with measurement 5 min after insufflation

<sup>β</sup>: p < 0.05, statistically significant difference compared with measurement 20 min after insufflation

<sup>γ</sup>: p < 0.05, statistically significant difference compared with measurement before pneumoperitoneum



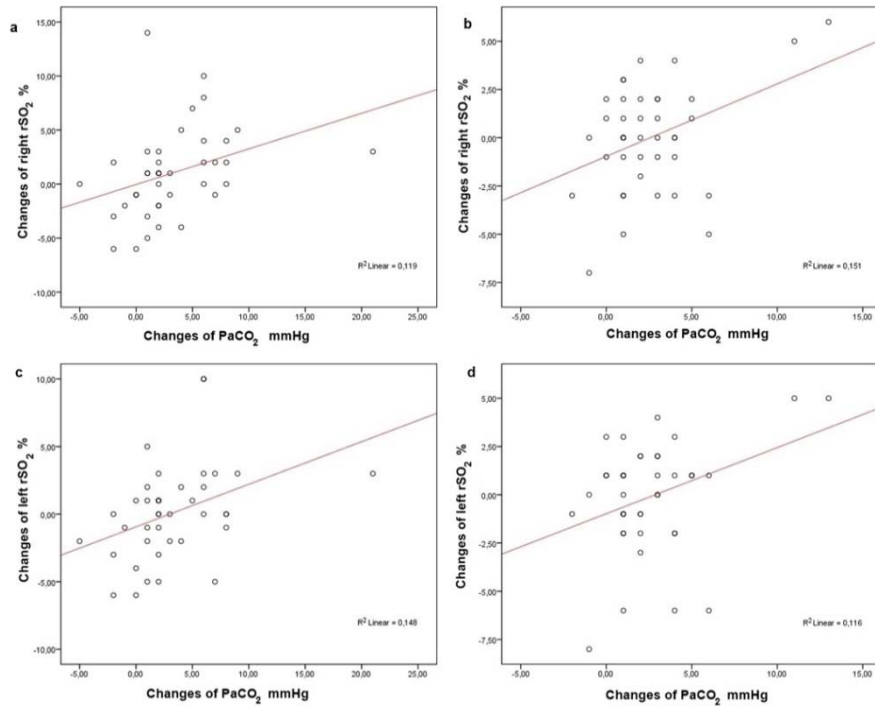


Figure 1: Correlation between the changes in PaCO<sub>2</sub> level and right/left cerebral oxygen saturation.

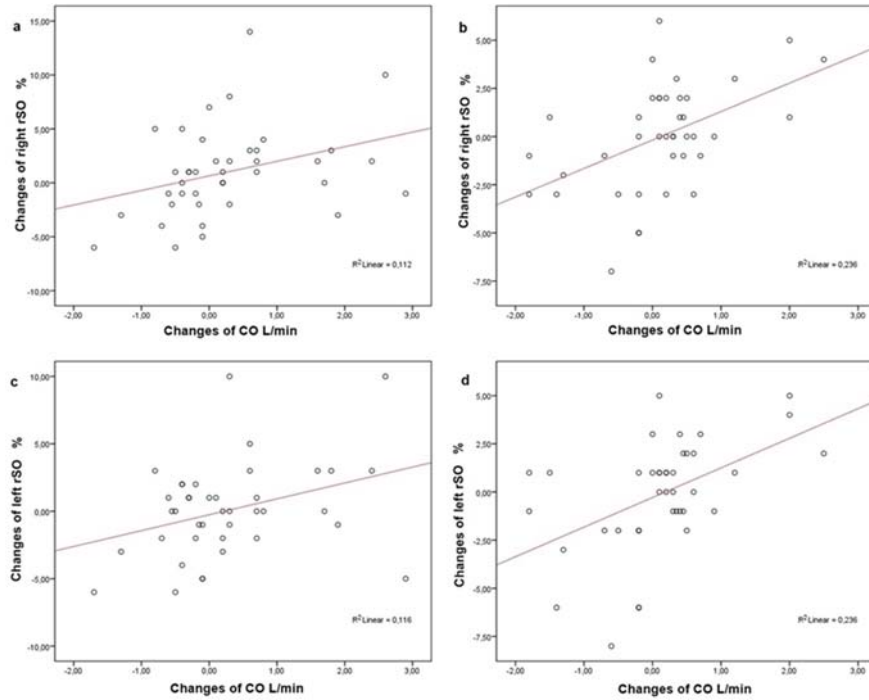
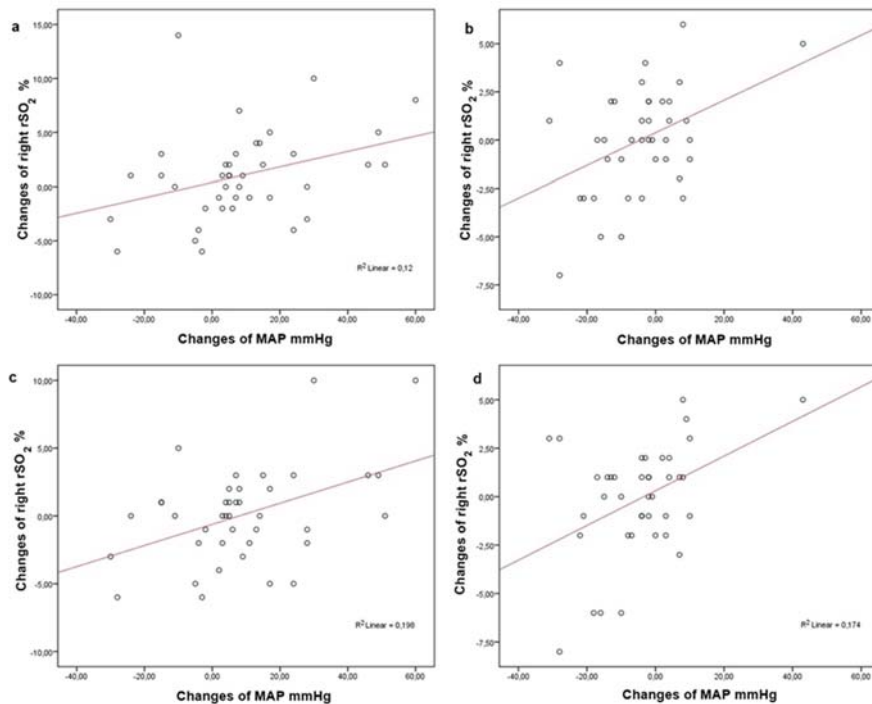


Figure 2: Correlation between the changes in cardiac output (CO) and right/left cerebral oxygen saturation.



**Figure 3:** Correlation between the changes in MAP level and right/left cerebral oxygen saturation.

## DISCUSSION

This study demonstrated that the head-up position, and 5 cm H<sub>2</sub>O PEEP employment did not significantly change the cerebral oxygenation levels and haemodynamic parameters for patients who underwent laparoscopic cholecystectomy under the application of pneumoperitoneum. However, PaCO<sub>2</sub> and EtCO<sub>2</sub> levels significantly increased during the pneumoperitoneum period. It can be suggested that the increased PaCO<sub>2</sub> levels might have had beneficial effects on the cerebral oxygenation levels (14). It should be noted that intravascular fluid and fentanyl were also administered to aid in the maintenance of the appropriate haemodynamic conditions and optimal oxygenation levels during the surgery, in our study.

It is well known that the application of pneumoperitoneum has unfavorable effects on the haemodynamic parameters (15). HR, SVR, central venous pressure (CVP), MAP increase, and CO values may change during pneumoperitoneum employment. Decreased

cardiac index and CO levels have been observed with pneumoperitoneum application. On the other hand; fluid replacement prior to the onset of the pneumoperitoneum application has been demonstrated to, increase the CO levels (16). We found no significant differences in HR, SVR, and MAP before, during, and 5 minutes after the end of the pneumoperitoneum period. However, CO values did not change significantly during the pneumoperitoneum period but increased after 5 minutes of desufflation as compared with the initial levels ( $p < 0.01$ ). Our fluid administration strategy might have provided the preservation of the CO during insufflation and the increase after desufflation. Watanebe et al. showed that HR and MAP did not change with the remifentanyl infusion during laparoscopic cholecystectomy (15). We think that, PEEP application in addition to the opioid and fluid administration strategy prevented the increment in MAP values and provided haemodynamic stability in our study. The decreased Hb concentration after desufflation was probably related to the fluid administration in our study, because there was negligible blood loss during the surgery.

Insufflation of CO<sub>2</sub> into the abdominal space may result in reduction of cerebral oxygenation by influencing both the levels of PaO<sub>2</sub> and CBF. Moreover, the sitting position contributes to the decreased cerebral oxygenation (10). Previous research showed that CBF and oxygenation decrease after insufflation in the head-up position, and another study showed that cerebral oxygenation decreases time dependently after the onset of pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy in the head-up position (2, 17). Although these reduced rSO<sub>2</sub> values were not below critical levels, they may be crucial in critical patients.

The mechanism of cerebral oxygenation during laparoscopic surgery is complicated and remains unclear, because there are many determinant factors playing a role during surgery, such as cerebral metabolic rate, CBF, Hb content, and arterial blood oxygenation. CBF remains stable in the presence of physiologic MAP values, but may change according to PaCO<sub>2</sub> levels in particular (9, 18), and several studies have demonstrated that changes in the PaCO<sub>2</sub> levels lead to the changed rSO<sub>2</sub> levels (19, 20). The PaO<sub>2</sub> level also affects the rSO<sub>2</sub> values, it has been shown that adjustment of FiO<sub>2</sub> from 0.3 to 1.0 and to increase of the EtCO<sub>2</sub> levels from 30 to 45 mmHg resulted in 5% and 9% increment in rSO<sub>2</sub> values, respectively (21). In this study, we found that rSO<sub>2</sub> levels significantly correlated with the PaCO<sub>2</sub> levels during the pneumoperitoneum period (but not after desufflation), but were not correlated with the PaO<sub>2</sub> levels. In addition, we did not find significant decrement in either the rSO<sub>2</sub> or PaO<sub>2</sub> levels. According to our study results we can judge that; Although the PaCO<sub>2</sub> level is the main determinant factor of cerebral oxygenation, other parameters such as PaO<sub>2</sub> or Hb concentration also play an important role in physiological clinical settings. However, the effects of these factors on cerebral oxygenation are less pronounced when compared to the PaCO<sub>2</sub> levels. In concordance with our findings, previous investigators also revealed that increased CO<sub>2</sub> levels have a preserving effect on cerebral oxygenation through increased CBF during laparoscopy (17).

Another factor that might have provided to preserve the rSO<sub>2</sub> levels in this study might be the increased MAP levels after insufflation. Correlations have been found

between rSO<sub>2</sub>, MAP, and CO in certain studies (22-24) We also found correlations between differences in the rSO<sub>2</sub>, MAP, and CO measurements during insufflation.

Application of PEEP increases PaO<sub>2</sub> levels but requires individual adjustment for each patient in the clinical settings. Futier et al. showed that increased cerebral oxygenation cannot be achieved by PEEP application alone, and additional recruitment manoeuvres are necessary (25). In addition, another study reported that the application of 10 cm H<sub>2</sub>O PEEP does not improve cerebral oxygenation after abdominal insufflation (5). High PEEP levels can have negative effects on cerebral oxygenation due to decreased CBF (26). A study investigating the effect of PEEP on cerebral oxygenation showed that rSO<sub>2</sub> levels did not change after the application of 10 cmH<sub>2</sub>O PEEP but haemodynamic parameters were affected adversely (4). Contrary to these results, another study which conducted on laparoscopic cholecystectomy has suggested that 10 peeps increase oxygenation compared to 5 peeps but do not cause any hemodynamic disturbance (27). PEEP levels that result in an increase of driving pressure were also related with more postoperative pulmonary complications (28). Although ideal peep was reported to be 7 cm H<sub>2</sub>O in patients in the trendelenburg position, another study that measures the driving pressure found an ideal PEEP value of 8 cmH<sub>2</sub>O in laparoscopic cholecystectomy operations in the reverse-trendelenburg position (29, 30). We used a low PEEP level to avoid negative cardiovascular effects and found no change in cerebral oxygenation or haemodynamic parameters. Moreover, we did not need to open closed alveoli with recruitment manoeuvres owing to use 5 cmH<sub>2</sub>O at the start of the operation. This implementation did not increase but might have maintained the cerebral oxygenation levels. This aspect may be important in critically ill patients.

This study had certain limitations. First, ventilator parameters were closely monitored and readjusted when necessary according to peak airway pressure. However, to maintain the integrity of the study, these values were not recorded. Second, BIS monitoring to enable adjustment of the depth of anaesthesia was not carried out. Third, CVP values were not monitored. We considered central venous

catheterisation as an invasive monitoring method for these operations.

Increased intraabdominal pressure may cause a decrease in cerebral oxygenation. However, no any significant effect was observed during abdominal insufflation on hemodynamics and cerebral oxygenation values with 5 cm H<sub>2</sub>O PEEP level. Application of 5 cm H<sub>2</sub>O PEEP does not improve the cerebral oxygenation but could contribute to preservation of preceding values with stable haemodynamic status after insufflation during laparoscopic cholecystectomy. The PaCO<sub>2</sub> level is the most important determinant factor of cerebral oxygenation. Mild increment in CO<sub>2</sub> levels may aid in preserving cerebral oxygenation.

#### REFERENCES

- Gipson CL, Johnson GA, Fisher R, Stewart A, Giles G, Johnson JO, et al. Changes in cerebral oximetry during peritoneal insufflation for laparoscopic procedures. *J Minim Acces Surg.* 2006;2:67-72.
- Veekash G, Wei LX, Su M. Carbon dioxide pneumoperitoneum, physiologic changes and anesthetic concerns. *Ambul Surg.* 2010;16:41-6.
- Koivusalo AM, Lindgren L. Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000;44:834-41.
- Jo YY, Lee JY, Lee MG, Kwak HJ. Effects of high positive end-expiratory pressure on haemodynamics and cerebral oxygenation during pneumoperitoneum in the Trendelenburg position. *Anaesthesia.* 2013;68:938-43.
- Kwak HJ, Park SK, Lee KC, Lee DC, Kim JY. High positive end-expiratory pressure preserves cerebral oxygen saturation during laparoscopic cholecystectomy under propofol anesthesia. *Surg Endosc.* 2013;27:415-20.
- Kitajima T, Okuda Y, Yamaguchi S, Takanishi T, Kumagai M, Ido K. Response of cerebral oxygen metabolism in the head-up position during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc.* 1998;8:449-52.
- Kurukahvecioğlu O, Sare M, Karamercan A, Gunaydin B, Anadol Z, Tezel E. Intermittent pneumatic sequential compression of the lower extremities restores the cerebral oxygen saturation during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2008;22:907-11.
- Casati A, Spreafico E, Putzu M, Fanelli G. New technology for noninvasive brain monitoring: continuous cerebral oximetry. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72:605-25.
- Shapiro HM. Intracranial hypertension: therapeutic and anesthetic considerations. *Anesthesiology.* 1975;43:445-71.
- Meex I, Vundelinckx J, Buyse K, Deburggraeve F, De Naeyer S, Desloovere V, et al. Cerebral tissue oxygen saturation values I volunteers and patients in the lateral decubitus and beach chair positions: a prospective observational study. *Can J Anaesth.* 2016;63:537-43.
- Park EY, Koo BN, Min T, Nam SH. The effect of pneumoperitoneum in the steep Trendelenburg position on cerebral oxygenation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53:895-9.
- Meininger D, Yhahn C, Mierdl S, Westphal K, Zwissler B. Positive end-expiratory pressure improves arterial oxygenation during prolonged pneumoperitoneum. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49:778-83.
- Luecke T, Pelosi P. Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care.* 2005;9:607-62.
- Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Shear TD, Vender JS, et al. Effect of ventilation on cerebral oxygenation in patients undergoing surgery in the beach chair position: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2014;113:618-27.
- Joris JL, Noirot DP, Legrand MJ, Jacquet NJ, Lamy ML. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg.* 1993;76:1067-71.
- Bäcklund M, Kellokumpu I, Scheinin T, von Smitten K, Tikkanen I, Lindgren L. Effect of temperature of insufflated CO<sub>2</sub> during and after prolonged laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 1998;12:1126-30.
- Kalmar AF, Foubert L, Hendrickx JF, Mottrie A, Absalom A, Mortier EP, et al. Influence of steep Trendelenburg position and CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum on cardiovascular, cerebrovascular and respiratory

- homeostasis during robotic prostatectomy. *Br J Anaest.* 2010;104:433-9.
18. Huettemann E, Terborg C, Sakka SG, Petrat G, Schier F, Reinhart K. Preserved CO<sub>2</sub> reactivity and increase in middle cerebral arterial blood flow velocity during laparoscopic surgery in children. *Anesth Analg.* 2002;94:255-8.
  19. Meng L, Mantulin WW, Alexander BS, Cerussi AE, Tromberg BJ, Yu Z, et al. Head-up tilt and hyperventilation produce similar changes in cerebral oxygenation and blood volume: an observational comparison study using frequency-domain near-infrared spectroscopy. *Can J Anaesth.* 2012;59:357-65.
  20. Picton P, Chambers J, Shanks A, Dorje P. The influence of inspired oxygen fraction and end-tidal carbon dioxide on post-cross-clamp cerebral oxygenation during carotid endarterectomy under general anaesthesia. *Anesth Analg.* 2010;110:581-7.
  21. Picton P, Dering A, Alexander A, Neff M, Miller BS, Shanks A, et al. Influence of ventilation strategies and anesthetic techniques on regional cerebral oximetry in the beach chair position: a prospective interventional study with a randomized comparison of two anesthetics. *Anesthesiology.* 2015;123:765-74.
  22. Hemphill JC, Knudson MM, Derugin N, Morabito D, Manley GT. Carbon dioxide reactivity and pressure autoregulation of brain tissue oxygen. *Neurosurgery.* 2001;48:377-84.
  23. Kusku A, Demir G, Cukurova Z, Eren G, Hergünel O. Monitorization of the effects of spinal anaesthesia on cerebral oxygen saturation in elder patients using near-infrared spectroscopy. *Braz J Anesthesiol.* 2014;64:241-6.
  24. Burkhart CS, Rossi A, Dell-Kuster S, Gamberini M, Möckli A, Siegemund M, et al. Effect of age on intraoperative cerebrovascular autoregulation and near-infrared spectroscopy-derived cerebral oxygenation. *Brit J Anaesth.* 2011;107:742-8.
  25. Maracajá-Neto LF, Verçosa N, Roncally AC, Giannella A, Bozza FA, Lessa MA. Beneficial effects of high positive end-expiratory pressure in lung respiratory mechanics during laparoscopic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009; 53:210-7.
  26. Muench E, Bauhuf C, Roth H, Horn P, Phillips M, Marquetant N, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation. *Crit Care Med.* 2005;33:2367-72.
  27. Sen O, Erdogan Doventas Y. Effects of different levels of end-expiratory pressure on hemodynamic, respiratory mechanics and systemic stress response during laparoscopic cholecystectomy. *Rev Bras Anesthesiol.* 2017; 67: 28-34.
  28. Neto AS, Hemmes SN, Barbas CS, Beiderlinden M, Fernandes-Bustamante A, Futier E et al. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med.* 2016; 4: 272-80.
  29. Jo YY, Kwak H-J. What is the proper ventilation strategy during laparoscopic surgery? *Korean J Anesthesiol.* 2017; 70(6): 596.
  30. D'Antini D, Rauseo M, Grasso S, et al: Physiological effects of the open lung approach during laparoscopic cholecystectomy: focus on driving pressure. *Minerva Anesthesiol.* 2018; 84: 159-167.



# Valproik asit, olanzapin ve risperidonun birlikte kullanımından kaynaklanan bir akut pankreatit olgusu

A CASE OF ACUTE PANCREATITIS CAUSED BY COMBINED USE OF VALPROIC ACID, OLANZAPINE AND RISPERIDONE

**Sultan Efsun TAMDEMİR<sup>1</sup>, Bahadır GENİŞ<sup>1</sup>, Selçuk ASLAN<sup>1</sup>, Harun KÜÇÜK<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

## ÖZ

Akut pankreatit, pankreas dokusunun etkilendiği geri dönüşlü enflamatuar bir süreçtir. İlaça bağlı akut pankreatit gelişimi, tüm akut pankreatitlerin küçük bir kısmını oluşturur. Duygudurum dengeleyici ve antipsikotik ilaçların akut pankreatite neden olduğu bildirilmiştir. Bu yazıda kliniğimizde takip edilen mani döneminde bir hastada valproat, olanzapin ve risperidon kullanımı ile ilişkili akut pankreatit gelişimi sunulmuştur. Altmış üç yaşında kadın hasta kliniğimize, ilaçlarını almayı bıraktıktan sonra başlayan mani belirtileri ile başvurdu. Hastane servisine kabul edilen hastada tedavinin 5. gününde akut pankreatit gelişti. Valproat 1000 mg/gün, olanzapin 10 mg/gün ve risperidon 4 mg/gün kullanılmakta idi. Amilaz (563 U/L) ve lipaz (3764 U/L) değerleri arttı. Mevcut ilaç tedavisinin kesilmesinden sonra, pankreatit semptomları azaldı. Manik semptomlar için 2 mg/gün lorazepam ve 600 mg/gün amisülpirid uygulandı. Üç haftalık tedaviden sonra manik semptomlar belirgin şekilde iyileşmişti. Taburcu olduktan sonraki üçüncü haftada ne pankreatit kliniği ne de manik semptomları yoktu. Ciddi bir mortalite ve morbidite nedeni olan akut pankreatit, duygudurum dengeleyici ve antipsikotik ilaçlardan kaynaklanabilir. Tedaviye başlandıktan sonraki ilk 4-6 hafta boyunca, hastalar akut pankreatit gelişimi riski açısından yakından izlenmelidir. Akut pankreatit için bir risk faktörü olarak kabul edilen çoklu ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** bipolar bozukluk, pankreatit, olanzapin, valproik asit, mani

## ABSTRACT

Acute pancreatitis is a reversible inflammatory process in which pancreatic tissue is affected. The development of drug-induced acute pancreatitis constitutes a small proportion of all acute pancreatitis. It has been reported that mood stabilizer and antipsychotic drugs cause acute pancreatitis. We are here presenting a case of acute pancreatitis associated with the use of valproate,

## Bahadır GENİŞ

Çaycuma Devlet Hastanesi,

67900 Çaycuma/Zonguldak

[orcid.org/0000-0001-8541-7670](https://orcid.org/0000-0001-8541-7670)



olanzapine and risperidone by a patient in the mania period followed in our clinic. A 63-year-old woman patient presented to our clinic with symptoms of mania that began after she stopped taking her medication. She was admitted to the hospital ward for her treatment. The patient developed acute pancreatitis on the 5th day of treatment. She was using valproate 1000 mg/day, olanzapine 10 mg/day and risperidone 4 mg/day. Amylase (563 U/L) and lipase (3764 U/L) levels were increased. After discontinuation of the current drug therapy, the symptoms of pancreatitis reduced. Alprazolam 2 mg/day and amisulpride 600 mg/day were administered for manic symptoms. After 3 weeks of treatment, manic symptoms had significantly improved. At the third week after discharge, she had neither pancreatitis clinic nor manic symptoms. Acute pancreatitis which is a serious cause of mortality and morbidity may be caused by mood stabilizing and antipsychotic drugs. In the first 4-6 weeks period following treatment initiation, patients should be closely monitored for the risk of acute pancreatitis development. Multidrug use, which is considered as a risk factor for acute pancreatitis, should be avoided.

**Keywords:** bipolar disorder, pancreatitis, olanzapine, valproic acid, mania

Akut pankreatit (AP) pankreas dokusunun değişik derecelerde etkilendiği geri dönüşlü enflamatuvar bir süreçtir (1). Klinik olarak AP, tipik karın ağrısı ile birlikte serumda amilaz veya lipazın normalin üç katı yükselmesi ile saptanır (2). ABD’de yılda yaklaşık olarak 200.000 kişinin akut pankreatit atağı geçirdiği ve bu hastaların %30’unun ciddi mortalite ve morbiditesinin olduğu bildirilmektedir (3). Hastalığın oluşmasında en sık gözlenen etiyolojik faktörler; biliyer patolojiler ve alkoldür. Bunlar dışında ilaçlar, maligniteler ve viral enfeksiyonlar da sorumlu olabilmektedir. Akut pankreatitin nedenlerinin araştırıldığı bir çalışmada ilaçlar, olası nedenlerin sadece % 3.4’ünü oluşturduğu belirtilmektedir (4). Bu çalışmada, kodein, azatioprin, ibuprofen, hidroklorotiazid, östradiol, rosuvastatin, valproik asit ve metforminin akut pankreatite neden olduğu bildirilmektedir. Bu ilaçlara ek olarak olanzapin, ketiyapin, klozapin ve risperidon gibi antipsikotik ilaçların akut pankreatite neden olduğunu bildiren olgu sunumları vardır (5, 6).

Biz de bipolar afektif bozukluk tanısı ile takip edilen bir hastada valproik asit, olanzapin ve risperidon ilaç tedavisi kullanırken gelişen bir akut pankreatit olgusunu güncel bilgiler ışığında sunuyoruz.

Olgu sunumu olarak yayınlanması için hastadan yazılı onam alındı.

## OLGU

Altmış üç yaşında kadın hasta kliniğimize hareketliliğinde artma, yemek yememe, uyku ihtiyacında azalma, konuşma miktarında artma ve kendi kendine konuşma şikâyetleri ile başvurdu. Hastanın şikâyetlerinin bir hafta önce yaşadığı bir duygusal zorlanma sonrasında daha da arttığı, önce gece uykusuzluğu ardından öfke kontrolünde zorlanma ortaya çıktığı öğrenildi. Emir veren iştme varsanları ve perseküsyon sanrılarında dolayı ailesiyle olan iletişimi bozulmuş.

Hastanın özgeçmişinde, 37 yıl önce depresif şikâyetlerinin başladığı öğrenildi. Üç yıl önce de mani belirtileri ile yataklı serviste tedavi edilmiş. Bipolar afektif bozukluk (BAB) manik epizod tanısı ile valproik asit 1000 mg/gün ve risperidon 6 mg/gün ilaç tedavisi ile takip edilmiş. Bu tedavi ile şikâyetlerinde belirgin bir düzelme var iken risperidonun sedasyon yapıcı etkisinden dolayı hasta bu ilacı bırakmış. Son 1 yıldır sadece valproik asit 1000 mg/gün kullanmış. Fakat polikliniğimize başvurusundan bir ay önce bu ilacı da kullanmayı bırakmış olduğu öğrenildi. Yatışından bir hafta önce poliklinikte değerlendirilen hastaya mani belirtileri için valproik asit (1000 g/gün) ve olanzapin tedavisi (10 mg/gün) tedricen başlandı.

Psikiyatrik muayenesinde; yaşında gösteren hastanın öz bakımı ve psikomotor aktivitesi artmıştı. Bilinci açık, yönelimi tamdı. Bellek ve istemli dikkat fonksiyonları normal olan hastanın spontan dikkatinin arttığı saptandı.

Görme ve işitme varsanısı mevcuttu. Düşünce içeriğinde perseküsyon sanrıları mevcuttu. Düşünce akışı hızlanmıştı. Cevap latansı normal olan hastanın konuşma hızının arttığı ve yüksek tonda konuştuğu gözlemlendi. Duygudurumu irritable, duygulanımı taşkınlık yönünde artmıştı. Yargılaması bozuk olup içgörüsü yoktu. Dürtü kontrolü ise zayıftı.

Hastaya BAB, psikotik belirtili manik dönem tanısı kondu. Valproik asit ve olanzapin tedavisiyle mani belirtilerinde azalma olmayan hastaya geçmişte iyi gelen risperidon tedavisi (2-4 mg/gün) tedricen eklendi. Yatışının beşinci gününde hastanın karın ağrısı, kusması ve karın distansiyonu şikâyetleri oldu. Vital bulguları; nabız 102 vuru/dk, solunum sayısı 20/dk, aksiller vücut ısısı 37,1°C ve kan basıncı 110/70 mmHg olarak ölçüldü. İncelemede, hasta öne eğilir bir pozisyondaydı. Hasta ağrısının göbük çevresinde daha belirgin olmak üzere göbük altına ve sırta doğru yayıldığını ifade ediyordu. Batın muayenesinde hassasiyet ve defansı olan hastada rebound belirtisi yoktu. Diğer sistemlerin muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Bu şikâyetlerinin olduğu esnada alınan kan tetkiklerinde amilaz 563 U/L ve lipaz 3764 U/L düzeyinde tespit edildi (Tablo 1). Karın ağrısı etiolojisini netleştirmek için gastroenteroloji kliniğiyle birlikte değerlendirildi.

Hastanın özgeçmişinde alkol kullanımı, karın bölgesi travması ve geçirilmiş karın bölgesi ameliyatı yoktu. Diyabetes mellitus, hipertansiyon, malignite vb. ek hastalığı yoktu. Tıbbi bir hastalık için ilaç tedavisi de kullanılmıyordu. Yapılan kan tetkiklerinde hiperkalsemi ve hiperglisemi gibi anormallikler gözlenmedi (Tablo 1). Hastada enfeksiyonu düşündürecek ateş gibi önemli bir vital belirtisi yoktu. Yakın dönemde prodromal bir hastalık dönemi (myalji, artralji, tonsillit, pnömoni vb.) geçirmemişti.

Hastanın bilgisayarlı abdomen tomografisi görüntülemesinde pankreas baş ve gövde kesimlerinde

ödemli görünüm ve peripankreatik yağ dokularında heterojen dansite artışı olduğu gözlemlendi. Safra kesesi normaldi. Hastanın kliniği ve mevcut görüntüleme sonuçları birlikte değerlendirildiğinde hastaya akut pankreatit tanısı kondu.

Hastada alkol kullanımının olmaması, safra kesesinin normal görünümde olması, kan kalsiyum, glukoz ve trigliserit seviyelerinin normal olması, enfeksiyon kliniğinin olmaması, yağ içeriği zengin beslenmenin olmaması gibi durumlar değerlendirildiğinde AP'nin ilaç kaynaklı olduğu düşünüldü.

Hasta AP kliniğinin geliştiği dönemde valproik asit 1000 mg/gün, olanzapin 10 mg/gün ve risperidon 4 mg/gün ilaç tedavisini kullanıyordu. Gelişen AP tablosundan sonra hastanın kullandığı ilaç tedavileri kesildi. Sıvı replasmanı yapıldı. Ayrıca kan albümin seviyesinin 1,92 g/dL olması üzerine 2 defa %20 insan albümini verildi. İlaçlar kesildikten sonra hastanın kan amilaz/lipaz seviyelerinde ve pankreatit kliniğinde gerileme oldu (Tablo 1). Takip eden günlerde akut pankreatit tablosunun kliniği ve laboratuvar bulguları tamamen düzeldi. Ancak hastanın devam eden uykusuzluk, irritable, görsel varsanıları olması nedeniyle lorazepam 2 mg/gün ve amisülpirid 200 mg/gün ilaç tedavisine başlandı. Amisülpirid dozu tedricen 600 mg/gün'e kadar çıktı. Bu ilaç tedavisinin başlanmasından üç hafta sonra irritable, hareketlilik, uykusuzluk, çok konuşma şikâyetleri düzeldi. Görme ve işitme varsanıları tamamen kayboldu. Ölçeklerinde de belirgin gerileme olan hasta taburcu edildi (Tablo 1).

Taburcu olduktan iki hafta sonra yeniden değerlendirilen hastanın akut pankreatit ile ilişkili klinik belirtisi yoktu. Ancak amilaz ve lipaz değerlerinde hafif bir yükseklik tespit edildi (Tablo 1). Klinik belirtisi olmayan hasta takip edildi. Taburculuk sonrası üçüncü haftada hastanın amilaz/lipaz kan düzeyi normal aralıktaydı. Ne pankreatit ne de mani klinik belirtisi yoktu (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hastanın yatışından itibaren kan değerlerinin ve ölçekler puanlarının seyri

Değişkenler	Normal Aralık	Yatışının 1.Günü	Akut pankreatit dönemi				Taburculuk sonrası 15.gün	Taburculuk sonrası 21.gün
			5.gün sabah	5.gün akşam	6. gün	7.gün		
Valproik asit düzeyi (µg/mL)	50-100	131,5	126,9	-	-	-	-	-
WBC (x10 <sup>3</sup> /µL)	4.5-12,6	4,45	6,43	-	-	7,1	6,16	6,89
RBC (x10 <sup>6</sup> /µL)	4-5.2	4,04	4,68	-	-	4,27	4,57	4,77
PLT (x10 <sup>3</sup> /µL)	150-400	161	208	-	-	189	325	259
Hb (g/dL)	12-16	11,9	13,3	-	-	12,5	13,2	13,8
Glukoz (mg/dL)	74-106	61	-	-	84	101	82	87
BUN (mg/dL)	5-25	12	17	9	5	3	9	10
Kreatinin (mg/dL)	0,44-1,0	0,69	0,73	0,5	0,61	0,62	0,75	0,72
Na (mmol/L)	135-146	144	138	122	142	142	141	143
K (mmol/L)	3.5-5.1	4,66	4,78	3,61	3,68	3,73	4,18	4,56
Ca (mg/dL)	8,6-10,2	8,51	-	7,06	8,85	9,5	9,28	9,43
Cl (mmol/L)	101-109	-	-	93	105	-	-	101
AST (U/L)	5-32	29	27	9	15	17	15	18
ALT (U/L)	5-33	7	7	2	5	4	8	9
ALP (U/L)	30-120	93	95	52	80	86	-	140
Albümin (g/dL)	3,5-5,2	3,25	3,9	1,92	2,15**	3,85**	4,11	4,3
Protein (g/dL)	6,4-8,5	6,55	7,22	-	-	6,78	8,25	8,31
Sedim (mm/saat)	0-15	-	22	5	-	-	-	13
CRP (mg/L)	0-5	-	-	15,8	-	75,2	-	9,4
Total Bil (mg/dL)	0,3-1,2	0,24	0,21	0,4	0,69	0,73	1,19	1,59
Direk Bil (mg/dL)	0-0,2	0,16	0,1	0,11	0,15	0,16	0,21	0,24
GGT (U/L)	0-38	11	8	4	6	8	-	13
Amilaz (U/L)	28-100	-	563	333	140	49,6	115,2	69,2
Lipaz (U/L)	<67	-	3474	658	127	30,9	96,3	34,9
Troponin I (ng/L)	0-40	-	22,31	-	-	-	-	-
CK-MB (ng/mL)	0,6-6,3	-	1,9	-	-	-	-	-
TG (mg/dL)	-	-	-	-	-	124,5*	-	81,7
T Kol (mg/dL)	-	-	-	-	-	155,9*	-	247,5
LDL Kol (mg/dL)	-	-	-	-	-	101,8*	-	163,8
HDL Kol (mg/dL)	-	-	-	-	-	29,2*	-	67,3
KPDÖ	-	25	-	-	-	21	6	5
YMDÖ	-	24	-	-	-	18	4	4

\* Yatışının 10. günündeki değer

\*\* Albümin replasmanından sonra ölçülen değer

KPDÖ: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği; YMDÖ: Young Mani Değerlendirme Ölçeği

## TARTIŞMA

İlaça bağlı akut pankreatit, asemptomatik bir hiperamilazemiden ölümcül nekrohemorajik pankreatite kadar seyir gösterebilir. Akut pankreatit olgularının yaklaşık % 25'inin ciddi seyirli olduğu ve % 20-30'unun hayatını kaybettiği bildirilmektedir (7). Ölümcül olmayan birçok olguda ise psödokistler, enfeksiyonlar, septik şok, kronik pankreatit, endokrin pankreatik yetmezlik gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (8). Bundan dolayı AP ciddi bir mortalite ve morbidite nedenidir.

AP etiyolojisinde yer alan nedenlerden birisi ilaçlardır. Bu ilaçlar içerisinde psikotrop ilaçlar ise nadiren yer alır (4). Bundan dolayı ilaca bağlı akut pankreatit mekanizmaları şu anda olgu sunumları, vaka kontrol çalışmaları, hayvan çalışmaları ve diğer deneysel verilerden elde edilen teorilere dayanmaktadır. İlaça bağlı akut pankreatit için potansiyel mekanizmalar, pankreas kanalının daralması, sitotoksik ve metabolik etkiler, toksik

bir metabolit birikimi ve hipersensitivite reaksiyonlarını içermektedir. Bu durum için hipertrigliseridemi ve hiperkalsemi risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (9). Hastamızın servise yatış öncesi ve pankreatit atağı yaşadığı dönemlerinde kan kalsiyum seviyeleri normal düzeyde saptandı. Atak döneminde Kan trigliserit düzeyi tetkiki olmamasına rağmen atağın onuncu gününde trigliserit düzeyi normal aralıkta olarak görüldü. Hastamız için hiperkalsemi risk faktörünün olmadığı saptanırken, hipertrigliseridemi risk faktörü ihtimalinin ise düşük olduğu düşünülmektedir.

Hastamız akut pankreatit geçirdiği sıradaki ilaç tedavisi valproik asit, olanzapin ve risperidon ilaç kombinasyonu şeklindeydi. Bu ilaçların yan etki değerlendirmeleri Naranjo Advers İlaç Reaksiyon Olasılık Ölçeği ile Tablo 2'de gösterildi (10). Buna göre AP gelişimine neden olan olası ilaçların valproik asit ve olanzapin olduğu görülmektedir.

**Tablo 2.** Naranjo\* Advers İlaç Reaksiyon Olasılık Ölçeği

Soru No	Sorular	Standart puanlama			İlaçlar için puanlama		
		Evet	Hayır	Bilimiyor	Valproik asit	Olanzapin	Risperidon
1	Bu etkiyi daha önce bildiren net veriler mevcut mu?	+1	0	0	1	1	0
2	Advers olay şüphelenilen ilacın verilmesinden sonra mı gelişmiş?	+2	-1	0	2	2	2
3	İlaç bırakılınca ya da özel bir antidot uygulandığında advers etki düzelmeye başlamış mı?	1	0	0	1	1	1
4	İlaç tekrar uygulandığında advers etki tekrarlamış mı?	+2	-1	0	0	0	0
5	Etkiye neden olabilecek alternatif sebepler mevcut mu?	-1	+2	0	2	2	2
6	Plasebo verildiğinde etki yeniden ortaya çıkmış mı?	-1	+1	0	0	0	0
7	İlaç herhangi bir vücut sıvısında toksik derişimlerde saptanmış mı?	+1	0	0	1	0	0
8	Doz artırıldığında etki artmış ya da azaltıldığında azalmış mı?	+1	0	0	1	1	1
9	Hasta özgeçmişinde aynı ya da benzer ilaca karşı benzer bir etki hikâyesi var mı?	+1	0	0	0	0	0
10	Advers olay herhangi bir objektif kanıtla kanıtlanabilmiş mi?	+1	0	0	1	1	0
<b>Toplam Puan</b>					<b>9</b>	<b>8</b>	<b>6</b>

\*Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.

Valproik asidin neden olduğu pankreatit, insidansı 1:40.000 gibi nadir bir durum olup, esas olarak tedavinin ilk yılında veya doz arttıktan sonra, genç bireylerde, politerapide, kronik ensefalopatide ve diyaliz tedavisi görenlerde daha sık görüldüğü belirtilmektedir (11). Hastamızın son bir aydır valproik asit ilacını bırakmıştı. Yatışından önce poliklinikte değerlendirilen hastada geçmiş dönemde yarar gördüğü valproik asit tedavisi yeniden başlanmıştı. İlaç tedavisini düzensiz kullanan hastanın yatışının ilk gününde valproik asit kan düzeyi 131,5 ug/mL idi. Hastadaki akut pankreatit gelişiminde, ilacın yeni başlanması, ilaç seviyesinin yüksek olması ve çoklu ilaç kullanımı önemli risk faktörleri olarak düşünülebilir.

Akut pankreatit gelişimi antipsikotik tedavinin yan etkisi olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Klozapin, olanzapin, ketiyapin ve risperidon gibi antipsikotikler pankreatit gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (11). Atipik bir antipsikotik ilaç olan olanzapinin pankreatite neden oluştukları mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Ancak olanzapinin adiposit fonksiyonunu doğrudan etkileyerek trigliserit düzeyini artırması, M3 muskarinik reseptör blokajı ile insülin sekresyonunu değiştirerek hiperglisemi oluşturmaları, pankreatik adacık hücrelerinde birincil hasar ve sempatik sinir sistemi disregülasyonunu gibi olası mekanizmalarla pankreatite neden olabileceği öne sürülmüştür (12, 13). Bununla birlikte, altta yatan mekanizma bu faktörlerin bir birleşimi de olabilir. Hastamızda pankreatit gelişiminden sonra bakılan kan trigliserit düzeyinin normal aralıkta olması (124 mg/dL) etiyolojide trigliserit yüksekliği aracılı pankreatit oluşumundan uzaklaştırırsa da bu ihtimali tamamen ortadan kaldırmamaktadır.

Literatürde risperidon ile ilişkilendirilmiş pankreatit olguları valproik asit ve diğer antipsikotiklere göre daha azdır (5, 14). Antipsikotik ilaçların neden olduğu AP olgularının incelendiği bir çalışmada, 192 pankreatit olgusunun 31'ini (% 16) sadece risperidon kullanan hastaların oluşturduğu bildirilmektedir (5). Ancak bu 31 kişiden 6'sında alkol kullanım öyküsü, 4'ünde yeni tanı veya eski tanıli hiperglisemisi olanlar, 3'ünde ise diyabetik ketoasidoz birlikteliğinin olduğu belirtilmektedir. Hayvan çalışmalarında ise risperidonun 5HT-2A reseptör

antagonizması aracılığıyla nekrotizan pankreatitte enzim seviyelerini ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (15). Ayrıca risperidonun pankreasın interstisyel dokularında hücrel infiltrasyonu, pankreatik enzimleri, pankreas ödemi, inflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve pankreas nekrozunu da azalttığı bildirilmiştir (15, 16). Risperidon ile ilgili bu literatür bilgileri doğrultusunda, hastada gelişen pankreatitte risperidonun koruyucu bir rol oynadığı bile söylenebilir. Ancak buradaki ilaç etkileşimlerinin tam olarak mekanizması bilinmediğinden net bir yorumda bulunmak mümkün değildir.

Sonuç olarak, ciddi bir mortalite ve morbidite nedeni olan AP'ye duygudurum dengeleyici ve antipsikotik ilaçlar neden olabilir. Tedavi başlangıcını takip eden dönem (4-6 hafta) AP gelişme riski açısından çok önemlidir. Bu dönemde ilaç yan etkileri açısından hastalar yakından takip edilmeli ve hastaya olası yan etkiler hakkında bilgi verilmelidir. Çoklu ilaç kullanımı, ek hastalıkların olması, ileri yaş ve yüksek ilaç dozları AP riskini artırır. Bundan dolayı tedavilerde monoterapi ilk tercih olmalıdır. İlaçlar düşük dozlarda başlanmalı ve mümkünse ilaç kan seviyeleri ile takip edilmelidir. Özellikle ileri yaş hastalarda bu konulara daha fazla dikkat edilmelidir. Monoterapiye yanıt alınamayan hastalarda kullanılan çoklu ilaç tedavisinin oluşturduğu olası riskler göz önünde bulundurulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician*. 2007;75:1513-20.
2. Al-Bahrani AZ, Ammori BJ. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clin Chim Acta*. 2005;362:26-48.
3. Rettally CA, Skarda S, Garza MA, Schenker S. The usefulness of laboratory tests in the early assessment of severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2003;40:117-49.
4. Barreto SG, Tiong L, Williams R. Drug-induced acute pancreatitis in a cohort of 328 patients. A single-centre experience from Australia. *JOP*. 2011;12:581-5.





5. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Malozowski SN. Pancreatitis associated with atypical antipsychotics: from the Food and Drug Administration's MedWatch surveillance system and published reports. *Pharmacotherapy*. 2003;23:1123-30.
6. Gropper D, Jackson CW. Pancreatitis associated with quetiapine use. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:343-5.
7. Di MY, Liu H, Yang ZY, Bonis PA, Tang JL, Lau J. Prediction Models of Mortality in Acute Pancreatitis in Adults: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2016;165:482-90.
8. Wei AL, Guo Q, Wang MJ, Hu WM, Zhang ZD. Early complications after interventions in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2016;22:2828-36.
9. Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD. Drug-induced acute pancreatitis: A review. *Ochsner J*. 2015;15:45-51.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.
11. Gerstner T, Büsing D, Bell N, Longin E, Kasper JM, Klostermann W, et al. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. *J Gastroenterol*. 2007;42:39-48.
12. Weston-Green K, Huang XF, Deng C. Olanzapine treatment and metabolic dysfunction: a dose response study in female Sprague Dawley rats. *Behav Brain Res*. 2011;217:337-46.
13. Weston-Green K, Huang XF, Lian J, Deng C. Effects of olanzapine on muscarinic M3 receptor binding density in the brain relates to weight gain, plasma insulin and metabolic hormone levels. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22:364-73.
14. Kawabe K, Ueno S. A case of acute pancreatitis associated with risperidone treatment. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2014;12:67-8.
15. Yamaguchi I, Hamada K, Yoshida M, Isayama H, Kanazashi S, Takeuchi K. Risperidone attenuates local and systemic inflammatory responses to ameliorate diet-induced severe necrotic pancreatitis in mice: it may provide a new therapy for acute pancreatitis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;328:256-62.
16. Hamada K, Yoshida M, Isayama H, Yagi Y, Kanazashi S, Kashihara Y, et al. Possible involvement of endogenous 5-HT in aggravation of cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *J Pharmacol Sci*. 2007;105:240-50.





# Permanent hemodialysis catheter tip detected in the right atrium: A case report

SAĞ ATRİUMDA TESPİT EDİLEN KALICI HEMODİYALİZ KATETER UCU: OLGU SUNUMU

 Mehmet Şerif ALP<sup>1</sup>,  Ebru ÇANAKÇI<sup>1</sup>,  İlker COŞKUN<sup>1</sup>,  Ahmet KARATAŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon AD, Ordu

<sup>2</sup>Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Ordu

## ABSTRACT

Vascular access routes and types and complications of them are among the most important factors affecting morbidity, mortality and health expenditures in hemodialysis patients. A 59-year-old female patient had CKD for 5 months. Since the catheter did not work, the permanent catheter was removed by the cardiovascular surgeon and a temporary HD catheter was inserted through the jugular vein. A foreign body was noticed in the right atrium in the postero-anterior chest X-ray. It was noticed that the foreign body was the tip of the permanent catheter that was removed. The foreign body was removed by non-invasive methods using endovascular forceps under local anesthesia by cardiovascular surgery. It may be a rational approach to confirm that catheter is completely removed by using imaging methods. The aim of this case report was to present the complications that occur during the removal of HD catheters in the light of the literature.

**Keywords:** foreign body, right atrium, hemodialysis, catheter, complication

## ÖZ

Vasküler giriş yolları, tipleri ve yol açtıkları komplikasyonlar, hemodiyaliz hastalarında morbiditeyi, mortaliteyi ve sağlık harcamalarını etkileyen en önemli etkenlerdendir. Elli dokuz yaşında bayan hasta, yaklaşık 5 aydır KBY mevcut idi. Kateterinin çalışmaması üzerine kalp damar cerrahisi tarafından kalıcı kateteri çekilmiş, juguler venden geçici HD kateteri takılmış idi. Hasta kateter çekilmesinden sonra çekilen P-A akciğer grafisinde sağ atriumda yabancı cisim fark edilmesi üzerine hastanemize yeniden geri gönderildi. Yabancı cismin hastanın çıkarılan kalıcı kateterinin ucu olduğu fark edildi ve kalp damar cerrahisi tarafından lokal anestezi altında endovasküler forseps kullanılarak noninvaziv yöntemle çıkarıldı. Görüntüleme yöntemlerini kullanarak kateterin tam olarak çıktığının teyit edilmesi akılcı bir yaklaşım olabilir. Bu olgu sunumundaki amacımız, HD kateteri çekilmesi sırasında oluşan komplikasyonları literatür eşliğinde sunmaktır.

**Anahtar Sözcükler:** yabancı cisim, sağ atrium, hemodiyaliz, kateter, komplikasyon

## Ebru ÇANAKÇI

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anestezi ve Reanimasyon AD.

Eğitim ve Araştırma Hastanesi

52200 ORDU

 [orcid.org/0000-0003-2093-9229](https://orcid.org/0000-0003-2093-9229)

Hemodialysis is usually performed through surgically created arteriovenous fistulas (AVF) or HD catheters (1). Hemodialysis (HD) catheters are vital tools for patients with chronic renal failure (CKD); they provide vascular access in the short-term and can also be used subsequently. There are two types of HD catheters, permanent and temporary (2). The most important factor that determines whether the catheter to be inserted is temporary or permanent is the expected duration of catheter use. Permanent HD catheters should be preferred in cases where long-term catheter use is required, since use of temporary HD catheters longer than 3-4 weeks increases the rate of complications (3). The most important one among the basic indications of use of HD catheters, whether temporary or permanent, is the urgent need for HD. Permanent HD catheters are ideal catheters for longer use when there is no chance to create an arterio-venous fistula (AVF) or AVF is contraindicated (advanced heart failure, peripheral artery disease or short life expectancy) (4). The rate of tunneled or non-tunneled catheter use in patients with CKD is 18% (5).

Vascular access routes and types and complications of them are among the most important reasons affecting morbidity, mortality and health expenditures in hemodialysis patients.

The aim of this case report was to present the complications that occur during the removal of HD catheters in the light of the literature.

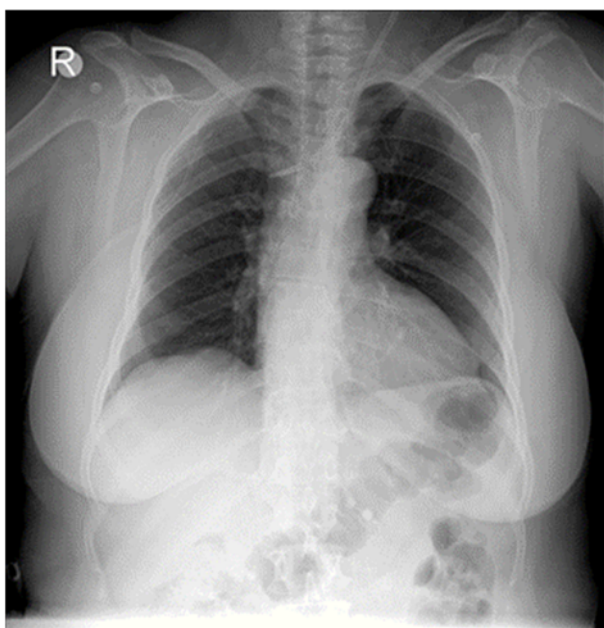
## CASE

A 59-year-old female patient had hypertension for about 3 years. She had a newly diagnosed Alzheimer's type dementia disease. In order to publish this article, informed consent was obtained from relatives of the case. She was using regular medication due to hypertension. Her general condition was moderate. Auscultation revealed decreased respiratory sounds in bilateral basal lungs. There was no pretibial edema in either leg. Biochemical values were as follows: creatinine: 5.26 mg/dL, K: 4.47 meq/dL, and Na: 147meq/dL. She was on HD 3 times a week for 5 months due to CKD. A permanent hemodialysis catheter was inserted 3 months ago by a cardiovascular surgeon through the right subclavian vein for HD. Since the catheter did not

work, echocardiography was performed and thrombus was detected at the catheter tip. Catheter tip was seen reaching in the right ventricle. The catheter tip did not cause any damage to the tricuspid valve. The permanent catheter was removed by the cardiovascular surgeon and a temporary HD catheter was inserted through the left jugular vein to continue HD on the same day. The patient was sent back to the center she was being followed-up since the HD was successful. The patient was sent back to our hospital 6 days after catheter removal, after a foreign body was noticed in the right atrium on the postero-anterior chest radiograph (PA-AC radiograph), which was obtained due to symptoms such as tachycardia, arrhythmia and hypertension. The PA-Chest X-ray is shown in Figure 1. On the PA-Chest X-ray obtained in our hospital, it was noticed that the foreign body in the right atrium was the tip of the permanent catheter that was removed by non-invasive methods under local anesthesia by cardiovascular surgery team using endovascular forceps. The patient was followed-up in the intensive care unit for 2 days. After removal of the catheter tip, the patient's tachycardia, arrhythmia and hemodynamia was improved. PA-AC radiography after the catheter tip removal is shown in Figure 2. The patient with a normotensive course was discharged home in good health at the end of the 2<sup>nd</sup> day.



**Figure 1.** Permanent catheter tip remaining in the right atrium



**Figure 2.** PA-Chest X-ray after catheter tip removal

## DISCUSSION

Hemodialysis catheters are generally used to provide vascular access for HD until the use of permanent AV fistulas is possible. The advantages of these catheters are that they provide high volume blood flow, can be used for dialysis immediately after the procedure, cause less pain during use, and provide long-term vascular access (1). The most important disadvantages are their complications. Main complications are infection, dysfunction, stenosis in venous structures and thrombosis (2). A rare complication, as seen in our case is breaking off the catheter during its removal (9). Complicated cases have been reported in which the HD catheter is forgotten in the vascular area and removed under general anesthesia using various methods such as vein exploration, laparotomy, thoracotomy or under local anesthesia using a Dormier basket and endovascular forceps by noninvasive methods. In these cases, it was pointed out that carelessness, inexperience, hastiness, fatigue, multiple failed interventions and inadequate supervision by experienced clinicians may be the reasons that explain leaving the ruptured part of the catheter in the vascular area (10). The increased experience of the clinician performing the procedure reduces the

complication rate by half in catheter applications, and three or more unsuccessful attempts increase the complication rate by six times (11). In our case, the severed part of the catheter was removed by the cardiovascular surgeon using endovascular forceps without the need for an open surgery.

In the case report presented by Akçay et al., the catheter reached the right ventricular apex. Similarly, as in our case, they did not detect any damage to the tricuspid valve. Authors said that, echocardiography is the most frequently used imaging modality for assessment of intracardiac mass and it allows characterization of mass (location, attachment, shape, size and mobility)(12). In a study conducted by Dilek et al., 50 patients were included in the study and catheter-related thrombus was detected in 9 patients (18%). The duration of catheterization in patients with or without thrombus was  $24.66 \pm 22.62$  months and  $18.02 \pm 15.54$  months, and there was no significant difference in duration of catheterization between the two groups. The study conducted by Dilek et al. shows more common atrial thrombus among female and diabetic patients compared to male and nondiabetic patients, but there were not any statistical significance. The authors stated that this situation may be related to the low number of cases. (13).

Among the studies on permanent HD catheters in the literature, Develter et al, in a 11-year study evaluated 245 patients with permanent HD catheters. The site of insertion of the catheters was right jugular vein, left jugular vein and other veins in 60%, 16% and 24%, respectively. Mean duration of catheter patency was reported to be 276 days. The longest catheter patency rate was found in catheters inserted through the right jugular vein. In this present case, the catheter was placed in the right subclavian vein. The catheter was operating for approximately 3 months. The catheter was removed by a cardiovascular surgeon working at this center and a temporary hemodialysis catheter was placed since the catheter didn't work after 3 months. In this present case, a complication of catheter rupture was developed during the withdrawal of the catheter. This rare complication of rupture supposedly occurs due to entrapment of the catheter between the first rib and the clavicle (14). Another late complication of permanent HD catheters is catheter thrombosis.

Coagulation and insufficient flow is a quite common problem and is more common in catheters placed on the left side. Jean et al. evaluated 125 patients with CRF in their study and analyzed two different types of permanent dialysis catheters inserted in their patients. They found the one-year patency rate as 53% and the rate of catheter thrombosis as 20.9% (15). In this present case, no catheter dysfunction due to thrombosis of the catheter was the point in question.

In conclusion, use of permanent tunneled HD catheters with a lower rate of complications compared to permanent HD catheters is a good choice in patients who require HD and are anticipated to be on HD for more than four weeks. The most important factors that determine the life of permanent HD catheters are the location of insertion and the complications of the catheter. Choosing primarily the right jugular vein and US-scopy when placing the catheters and a good catheter care prolong the life of the catheter. In addition, the patient and HD unit employees should take care of the catheter at all times in order to prolong the life of the catheter. The care taken while the catheter is inserted should be shown exactly when the catheter is removed. Removal should not be forceful. One needs to make sure that the catheter is completely removed. Using imaging methods might be wise approach to confirm this.

## REFERENCES

1. El Minshawy O, Abd El Aziz T, Abd El Ghani H. Evaluation of vascular access complications in acute and chronic hemodialysis. *J Vasc Access*. 2004;5:76-82.
2. Karakaya D, Baris S, Güldogus F, Incesu L, Sarihasan B, Tür A. Brachial plexus injury during subclavian vein catheterization for hemodialysis. *J Clin Anesth*. 2000;12:220-3.
3. Weijmer MC, Vervloet MG, ter Wee PM. Compared to tunnelled cuffed haemodialysis catheters, temporary untunnelled catheters are associated with more complications already within 2 weeks of use. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:670-7.
4. Droll KP, Lossing AG. Carotid-jugular arteriovenous fistula: case report of an iatrogenic complication following internal jugular vein catheterization. *J Clin Anesth*. 2004;16:127-9.
5. Registry of The Nephrology, Dialysis and Transplantation In- Turkey, Registry 2015, The Turkish Society of Nephrology. Ankara 2016.
6. Dhingra RK, Young EW, Hulbert-Shearon TE, Leavey SF, Port FK: Type of vascular Access and mortality in US hemodialysis patients. *KidneyInt*. 2001; 60: 1443-51.
7. Pastan S, Soucie JM, McClellan WM: Vascular Access and increased risk of death among hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002; 62:620-6.
8. Astor BC, Eustace JA, Powe NR, Klag MJ, Fink NE, Coresh J: Type of vascular Access and survival among incident hemodialysis patients: The Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1449-55.
9. Fisher R, Ferreyro R. Evaluation of current techniques for nonsurgical removal of intravascular iatrogenic foreign bodies. *Am J Roentgenol*. 1978;130:541-8.
10. Kusminsky RE. Complications of central venous catheterization. *J Am Coll Surg*. 2007;204:681-96.
11. Taylor RW, Palagiri AV. Central venous catheterization. *Crit Care Med*. 2007;35:1390-6.
12. Akçay M, Deşer SB, Gedikli Ö, Yüksel S, Gülel O. Successful management of complications after inappropriate positioning of a hemodialysis catheter. *Anatol J Cardiol*. 2017;18:E7-8.
13. Dilek M, Kaya C, Karatas A, Ozer I, Arık N, Gülel O. Catheter-related atrial thrombus: tip of the iceberg? *Ren Fail*. 2015;37:567-71.
14. Develter W, De Cubber A, Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Survival and complications of indwelling venous catheters for permanent use in hemodialysis patients. *Artif Organs*. 2005;29:399-405.
15. Jean G, Charra B, Chazot C, Vanel T, Terrat JC, Hurot JM. Long-term outcome of permanent hemodialysis catheters: A controlled study. *Blood Purif* 2001;19:401-7.

# Psammoma body–rich acinic cell carcinoma of maxillary sinus

MAKSİLLER SİNÜSÜN PSAMMOM CİSMİNDEN ZENGİN ASİNİK HÜCRELİ KARSİNOMU

**Ülkü KÜÇÜK<sup>1</sup>, Sümeyye EKMEKÇİ<sup>1</sup>, İbrahim ÇUKUROVA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği

## ABSTRACT

Acinic cell carcinoma (ACC) is a rarely seen, slowly growing, low-grade malignant neoplasia of the salivary gland. ACC is most frequently detected in the parotid gland, rarely it is localized in a minor salivary gland. Rarely psammoma bodies are seen in neoplastic, and nonneoplastic lesions of the salivary gland. Herein a case with psammoma body-rich ACC is presented together with its differential diagnosis. A 59-year-old male patient consulted our hospital with complaint of stuffy nose persisting for a year. His radiological examination revealed the presence of a mass lesion in the maxillary sinus which expanded neighbouring bony structures. Macroscopically a tumoral mass with a diameter of 6 cm was observed in maxillectomy specimen in sections prepared from the tumor, acini-like structures containing microcalcifications were observed. Tumor cells had basophilic granular cytoplasm, and round or oval shaped nuclei. Tumor cells stained with PAS and dPAS demonstrated cytoplasmic granules. The case was reported as “psammoma body-rich ACC”.

**Keywords:** acinic cell carcinoma, maxilla, psammoma body

## ÖZ

Asinik hücreli karsinom (AHK) nadir görülen, yavaş büyüme hızına sahip, düşük dereceli malign tükürük bezi neoplazisidir. Tümör en sık parotiste saptanmakta olup minör tükürük bezi yerleşimi nadirdir. Tükürük bezinin neoplastik ve nonneoplastik lezyonlarında psammom cisim varlığı nadirdir. Burada maksiller sinüs yerleşimli, psammom cisimlerinden zengin, AHK olgusu ayırıcı tanıları ile birlikte sunulmaktadır. 59 yaşında erkek hasta bir yıldır devam eden burun tıkanıklığı şikâyeti ile hastanemize başvurdu. Hastanın radyolojik görüntülemelerinde maksiller sinüsde, komşu kemik yapılarında ekspansiyona neden olan kitlesel bir lezyon görüldü. Maksillektomi materyalinde makroskopik olarak 6 cm çapındaki tümör izlendi. Tümörden hazırlanan kesitlerde, arada psammom cisim özelliğinde mikrokalsifikasyonlar içeren, asinüs benzeri yapılar izlendi. Tümör hücreleri bazofilik granuler sitoplazmalı, yuvarlak oval nükleuslu idi. Tümör hücreleri PAS ve dPAS ile sitoplazmik granuler tarzda boyandı. Olgu psammom cisimlerinden zengin AHK olarak raporlandı.

**Anahtar Sözcükler:** Asinik hücreli karsinom, maksilla, psammom cisimi

## Ülkü KÜÇÜK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Patoloji Bölümü, İZMİR

[orcid.org/0000-0003-2916-0123](https://orcid.org/0000-0003-2916-0123)



Acinic cell carcinoma (ACC) is a rarely seen, slowly growing, low-grade malignant neoplasia of the salivary gland. Tumor is most frequently (90-95%) detected in the parotid gland, rarely it is localized in a minor salivary gland [1]. Rarely psammoma bodies or nonlaminated calcifications are seen in neoplastic, and nonneoplastic lesions of the salivary gland [2]. Here in, a case with psammoma body-rich acinic cell carcinoma is presented together with its differential diagnosis.

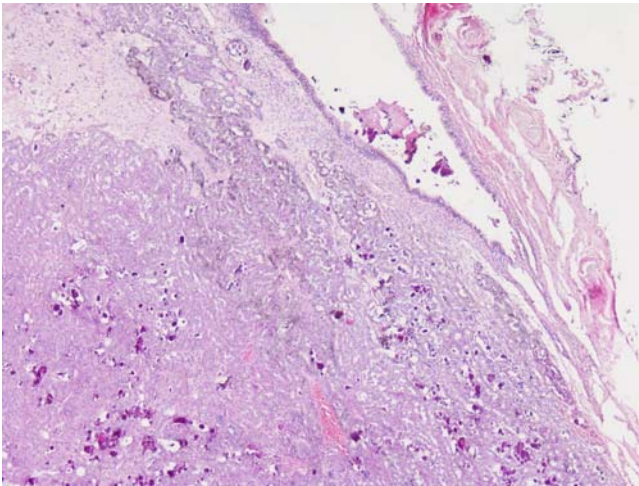
## CASE

A 59-year-old male patient consulted our hospital with complaint of stuffy nose persisting for a year. Computed tomography, and magnetic resonance imaging of the patient revealed a mass lesion in the maxillary sinus which extended into nasal cavity, and caused expansion of the neighbouring bony structures. Its radiological findings were priorly reported to be "consistent with inverted papilloma" (Figure 1). Cell groups with granular cytoplasm which formed acini-like structures in a hyalinized stroma were observed in cross-sections of punch biopsy specimens. Calcifications some of which resembled psammoma bodies were dispersed between acini-like formations that were stained positively with alfa 1 antitripsin (AAT). With these findings the tumor detected in the biopsy material was reported as consistent with salivary gland-type tumor, mainly ACC. Maxillectomy material of the patient whose systematic screening did not reveal any evidence of metastasis was sent to our department. Macroscopically on medial surface of the maxillectomy material measuring 7x4,5x4cm which faced the sinus, a yellow-white, patchy areas of bleeding, irregular contours, 6x4x3.5cm solid tumor was seen. Histopathological examination of the specimens displayed the presence of a tumor below the superficial respiratory epithelium. Underlying tumor was solid growth pattern with acini-like formations. Microcalcifications were also accompoined which demonstrating characteristic features of a psammoma without papilla formation (Figure 2). Tumor cells had basophilic granular cytoplasm with round or oval shaped nuclei (Figure 3). Necrosis, lymphovascular invasion, and perineural invasion were not seen. Mitotic activity was counted in 10 High power fields (HPF). Less than one mitosis was seen within 10 HPFs without any

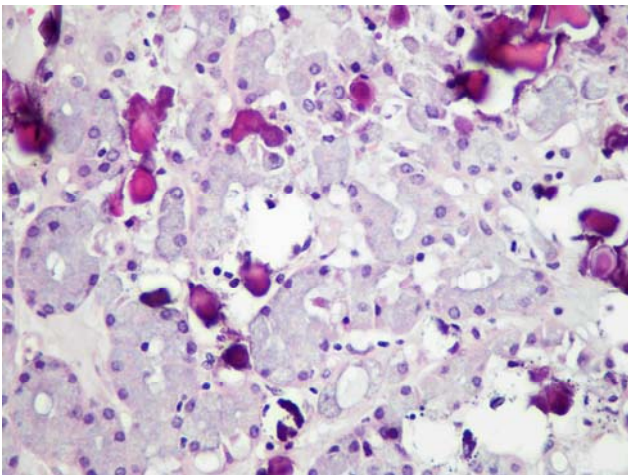
atypical mitoses. Tumor cells demonstrated cytoplasmic granules staining positively with PAS ve dPAS. Immunohistochemically, tumor cells yielded negative reaction with smooth muscle actin, p63, S100, TTF1 stains, but stained positively with alfa-1 antitrypsin, and DOG 1 (Figure 4). In the light of these findings the tumor was reported as "psammoma body-rich ACC".



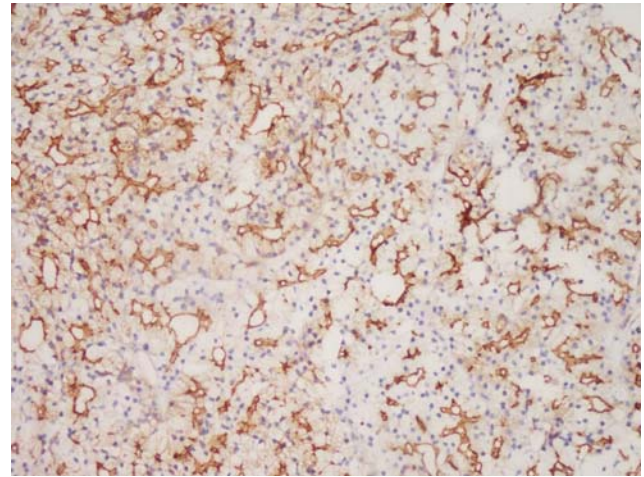
**Figure 1.** A mass lesion in the maxillary sinus, which extended into nasal cavity, and caused expansion of the neighbouring bony structures



**Figure 2.** A tumor with superficial respiratory epithelium, and underlying acini-like formations and microcalcifications some of which demonstrating characteristic features of a psammoma (X200)



**Figure 3.** Basophilic granular cytoplasm with round or oval shaped nuclei of tumor cells with psammoma bodies (X400)



**Figure 4.** Apically and membranous DOG 1 positivity in tumor cells (X200)

## DISCUSSION

Acinic cell carcinoma represents nearly 6% of all salivary gland tumors, and less than 17 % of primary malignant salivary gland tumors [2]. The tumor is most frequently (90-95%) detected in the parotid gland, and it is considered to be a low-grade malignant salivary gland neoplasia with a slow growth rate [1].

Tumor cells consist of intercalated ductal cells with eccentric, round nuclei, basophilic, granular cytoplasm surrounding luminal areas. Histologically solid, microcytic, papillary cystic and follicular growth patterns have been described [2]. Any relation between these four architectural patterns and prognosis has not been reported so far [2, 3]. Rarely, mitoses, necrosis, and atypia were seen.

Psammoma bodies are deposits of concentric layers of calcium salts [2]. It is mostly observed in neoplasms of papillary thyroid carcinoma (PTC), meningioma and papillary serous cystadenocarcinoma [4]. They are often associated with papillary architecture nevertheless they may appear in benign non-neoplastic, inflamed and neoplastic processes of many organs [2]. Frierson et al indicate that psammoma bodies or nonlaminated calcification was noted in the normal submandibular gland and the area of chronic sialadenitis [5]. In the literature, the



presence of psammoma bodies has been described in polymorphous adenocarcinoma, salivary duct carcinoma gland, benign/malignant mixed tumors, and oncocytic adenocarcinoma [2]. Psammoma bodies accompanying acinic cell carcinoma are very rarely reported in the literature [2, 6, 7, 8]. Negahban et al. reported a psammoma-rich papillary cystic ACC localized in the parotid gland in a 24-year-old female patient [2]. Peng Zhang et al. reported a case of ACC associated with psammoma bodies in the lungs in a 31-year-old male patient [8].

In the differential diagnosis of acinic cell carcinoma, secretory carcinoma (SC) demonstrating ETV6-NTRK3 gene fusion takes the lead. Secretory carcinoma has been newly included in the classification of the World Health Organization. In cases with secretory carcinomas, lymph node metastasis is slightly more frequent, also it is more often detected in minor salivary glands when compared with ACC. Histologically luminal, and intracytoplasmic mucin deposits are observed, while in ACC intracytoplasmic zymogen granules are detected. Staining with histochemical marker PAS reveals granular staining in ACC, while globular staining in SC. Immunohistochemically, positive reaction with S100, and mammaglobin, and and DOG1 negativity were detected in SC, while completely reverse staining pattern is observed in ACC [9].

Because of the presence of psammoma bodies in the lesion, in the differential diagnosis, metastasis of PTC should be kept in mind. In the histological examination presence of flat layers, absence of ground glass nuclei in tumor cells, and also intranuclear inclusions, and TTF1 or thyroglobulin-negativity in immunohistochemical staining may exclude the possibility of PTC metastasis [2].

Five-year survival rates are above 80% after surgical resection of ACC while incidence rates for disease recurrence, and metastasis have been reported as 30%, and 15%, respectively [10]. Histologically, gross invasion, desmoplasia, atypia, and increased mitotic activity have been indicated to be predictive indicators of the disease progression [6].

In Conclusion, Psammoma body-rich acinic cell carcinoma has been very rarely reported in the literature.

Our case was presented with its clinical, and histomorphologic features together with striking characteristics which should be taken into consideration in the differential diagnosis from secretory carcinoma of the salivary gland included in the latest classification of the World Health Organization.

\*The authors received no refund

\*\*We declared that there is no conflict of interest with any institution about the subjects discussed in the article.

\*\*\*Informed consent was obtained from the patient.

## REFERENCES

1. Simpson RHV, Chiosea S, Katabi N, Leivo I, Vielh P, Williams MD. World Health Organization classification of head and neck tumours. In: Acinic cell carcinoma. El-Naggar AE, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Sroog PJ. (eds). Lyon: IARC; 2017. p. 166.
2. Negahban S, Daneshbod Y, Khademi B, Seif I. Papillary cystic acinic cell carcinoma with many psammoma bodies, so-called psammoma body-rich papillary cystic acinic cell carcinoma: report of a case with fine needle aspiration findings. *Acta Cytol.* 2009; 53: 440-4.
3. Ali SZ. Acinic-cell carcinoma, papillary cystic variant: a diagnostic dilemma in salivary gland aspiration. *Diagn Cytopathol.* 2002;27:244-50.
4. Das DK. Psammoma body: a product of dystrophic calcification or of a biologically active process that aims at limiting the growth and spread of tumor? *Diagn Cytopathol.* 2009;37:534-41.
5. Frierson HF, Fechner RE. Chronic sialadenitis with psammoma bodies mimicking neoplasia in a Fine needle aspiration specimen from the submandibular gland. *Am J Clin Pathol.* 1991;95:884-8.
6. Bottles K, Lowhagen T. Psammoma bodies in the aspiration cytology smears of an acinic-cell tumor. *Acta Cytol.* 1985;29:191-2.
7. Whitlatch SP. Psammoma bodies in fine-needle aspiration biopsies of acinic cell tumor. *Diagn Cytopathol.* 1986;2:268-9.

8. Zhang XP, Jiang GY, Zhang QF, Xu HT, Li QC, Wang EH. Primary acinic cell carcinoma of the lung with psammoma bodies: A case report and review of literature. *Pathol Res Pract.* 2017;213: 405-9.
9. Seethala RR, Stenman G. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland. *Head Neck Pathol.* 2017;11: 55-67.
10. Drut R, Giménez PO. Acinic cell carcinoma of salivary gland with massive deposits of globular amyloid. *Int J Surg Pathol.* 2008;16:202-7.



## YAZARLARA BİLGİ

1. Derginin Kapsamı ve Temel İşleyiş
2. Yayın Hakkı ve Yazarlık
3. Etik Kurallar
4. Yazının Hazırlanması
  - a. Dil
  - b. Temel İlkeler
  - c. Makale türleri ve genel biçimleri
  - d. Makale bölümleri
5. Yazının Gönderilmesi
6. Kabul Sonrası

### KAPSAM ve TEMEL İŞLEYİŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinin yayın organı olup yılda üç kez yayınlanır. Dergi, tıbbın her alanından temel ve klinik araştırmaları, toplum temelli araştırmaları, güncel konularda derlemeleri, ender rastlanan tıbbi olguları, eğitim amaçlı kısa tıbbi bulmacaları, editör görüşlerini, alanında uzman hekimlerin deneyim ve yorumlarını içeren editöre mektupları yayımlar. Yayınlanması istenen makaleler elektronik ortamda <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/> adresi üzerinden gönderilmelidir.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce elektronik ya da basılı olarak, başka bir yerde yayımlanmamış olması ya da gönderim zamanında başka bir derginin incelemesi altında olmaması gerekir. Yazı, bir tezden kaynaklanmakta ya da tezin bir bölümü ise veya daha önce bilimsel toplantılarda sunulmuş ise toplantının adı, düzenlendiği tarih ve şehir belirtilerek başlık sayfasında bilgi verilmelidir.

Dergide yayımlanan makalelerde sunulan veriler, görüşler ve ifadelerin bilimsel, etik ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör, Yayın Kurulu üyeleri, Yayıncı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin bu konularda herhangi bir sorumluluğu yoktur.

Dergiye gönderilen tüm yazılar, Yayın Kurulu tarafından, dergi kapsamına ve yazım kurallarına uygunluğu açısından değerlendirir. Editörler, yazıyı danışman değerlendirmesine göndermeden önce red etme veya düzeltilmek üzere yazar(lar)a geri gönderme kararı verebilir.

DEU Tıp Derg, çift kör bir dergi olup, yazılar ilgili konuda uzman en az iki danışmana gönderilir. DEU Tıp Derg, makalenin dergiye gönderilmesinden itibaren 6-8 hafta içinde değerlendirme sonucu hakkında yazar(lar)a bilgi vermeyi hedefler. Editör, danışmanların önerilerini göz önüne alarak makalenin revizyonunu isteyebilir. Revizyon 8 hafta içinde tamamlanmalıdır. Yazının revize versiyonu zamanında dergiye gönderilmez ise, yazı yeni bir başvuru olarak değerlendirilecektir.

Makale ile ilgili nihai karar (kabul/red), editör tarafından yazara bildirilir.

Son karar aşamasına yakın dönemde, makul bir açıklama olmaksızın yapılan geri çekme istekleri reddedilir.

Tüm yazarlar, editörün temel anlamı değiştirmeden yapacağı düzeltmeleri kabul ederler.

DEU Tıp Derg, gönderilen yazıların değerlendirilmesi ve/veya basılması ile ilgili yazar(lar)dan herhangi bir ücret talep etmez.

### **YAYIN HAKKI ve YAZARLIK**

DEU Tıp Derg'e gönderilmiş olan yazının tüm yerel ve uluslararası yayın hakları yazarların hepsinin imzaladığı "Yayın Hakkı Devir Formu" ile DEU Tıp Derg'e devredilir. (Ek 1).

Yazarların her birinin makaleye katkısı, form üzerinde açıkça belirtilmelidir.

Makale dergiye gönderildikten sonra, yazar ismi ekleme veya çıkarma ya da yazar sırasını değiştirme mümkün olmayacaktır. Derginin bu konudaki uygulamaları *International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE* (<http://www.icmje.org>) ve *Council of Science Editors-CSE* (<https://www.councilscienceeditors.org>) kurallarına uygundur.

### **ETİK KURALLAR**

DEU Tıp Derg, etik ve bilimsel standartlara uygun makaleleri yayımlar.

Yayın Kurulu, gönderilen tüm yazıları intihal ve yeniden yayınlama açısından inceler. Eğer etik bir sorun saptanır ise *Committee on Publication Ethics-COPE* (<https://publicationethics.org/guidance/guidelines>) rehberlerine uyulur.

Klinik araştırmalar için "WMA Helsinki Deklarasyonu-İnsanlar ile yapılan Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkeler" (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>), deney hayvanları ile yapılan çalışmalar için "Hayvanlar ile yapılan Biyotıp Araştırmalarında Uluslararası Rehber İlkeler" (<http://iclas.org/wp-content/uploads/2013/03/CIOMS-ICLAS-Principles-Final.pdf>) ve "Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımı ve Bakımı için Kılavuz" (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) ile uyumlu olarak ilgili Etik Kurul onayı alınmalıdır. Etik Kurul Onay Formunun bir kopyası başvuru sırasında sisteme yüklenmelidir.

Olgu sunumlarının hazırlanmasında; hastanın mahremiyetinin korunmasına özen gösterilmelidir. Hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastane kayıt numarası ve tarihler kullanılmamalıdır. Olgu sunumları için, "Bilgilendirilmiş Onam" alınmalıdır.

DeneySEL hayvan çalışmalarında, ağrı ve huzursuzluğu en aza indirmek için yapılan işlemler yazının içinde açıklanmalıdır.

Yazar(lar), makalenin kaynaklandığı araştırma ile ilgili olarak resmi ya da özel kurumlardan aldıkları finansal destek, bağış veya her türlü ticari bağlantı hakkında editöre bilgi vermeli ve teşekkür bölümünde belirtmelidirler.

## YAZININ HAZIRLANMASI

### Yazı Dili

DEU Tıp Derg yazı dili, Türkçe ve İngilizce'dir. Gerek Türkçe, gerekse İngilizce yazılar diğer dilde başlık, öz ve anahtar sözcükleri içermelidir.

### Temel İlkeler

DEU Tıp Derg, *International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE* tarafından hazırlanmış olan, "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması" (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*) standartlarını (<http://www.icmje.org/recommendations>) kullanmayı kabul etmektedir.

Yazarların; randomize çalışmalar için CONSORT, gözlemsel çalışmalar için STROBE, tanısal/prognostik çalışmalar için STARD, sistematik derleme ve meta-analizler için PRISMA, deney hayvanları ile yapılan prelinik çalışmalar için ARRIVE, non-randomize davranışsal ve toplum sağlığı girişimsel çalışmaları için TREND ve olgu sunumları için CARE kılavuzlarına uymaları önerilir. Bu raporlama kılavuzlarına EQUATOR ağından ([www.equator-network.org/home/](http://www.equator-network.org/home/)) ve *National Library of Medicine-NLM* "Research Reporting Guidelines and Initiatives" başlıklı web sitesinden ([www.nlm.nih.gov/services/research\\_report\\_guide.html](http://www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html)) ulaşılabilir.

### Yazı Türleri

#### *Araştırma makalesi*

Bir araştırma makalesinin temel özelliği gerçek orijinal araştırma içermesidir. Randomize çalışmalar, gözlemsel çalışmalar, tanısal/prognostik doğruluk çalışmaları, sistematik derlemeler ve meta-analizler, pre-klinik deneysel hayvan çalışmaları, randomize olmayan davranışsal ve toplum tabanlı çalışmalar araştırma makalesi olarak kabul edilirler.

#### *Derleme makalesi*

Derleme makalesi, bilgi birikimi ve deneyimi olan ve yetkin çalışmaları ile bilime katkıda bulunmuş uzmanlar tarafından hazırlanan, tıbbın özel bir alanındaki güncel bilgilerin kapsamlı olarak ele alındığı bir yazı türüdür. Editör, seçilen konuda özgün çalışmaları olan bilim adamlarından derleme yazısı talebinde bulunabilir.

#### *Olgu sunumları*

Olgu sunumları, az rastlanan ve tanı ve/veya tedavisi zor olan hastalar ile ilgili, tıp literatürüne yeni bilgi sağlayan makalelerdir.

*Editöre mektuplar*

Bu tür yazılar; daha önceden dergide yayınlanmış bir makalenin önemine, eksik kısımlarına veya gözden kaçan bir özelliğine vurgu yapmak üzere hazırlanır. Bu yazıda bahsedilen makalenin başlığı, yazar isimleri, yayın yılı, cildi, sayısı ve sayfa numaraları açıkça belirtilmelidir.

*Dergiye başvuran makalelerin genel formatı*

	<b>Bölümler</b>	<b>Kelime Sayısı- Ana Metin *</b>	<b>Kelime Sayısı- Öz</b>	<b>Anahtar Sözcük Sayısı</b>
<b>Araştırma Makalesi</b>	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Kaynaklar	3500	250, yapılandırılmış: Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç	3-6
<b>Derleme Makalesi</b>	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Ana Metin(alt başlıklar içerebilir), Kaynaklar	5000	250, yapılandırılmamış	3-6
<b>Olgu Sunumu</b>	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Giriş, Olgu, Tartışma, Kaynaklar	1500	150, yapılandırılmamış	3-6
<b>Editöre Mektup</b>	yapılandırılmamış	1000	-	-

\*Ana metin: Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Kaynaklar, Tablolar, Şekiller HARIÇ

*Yazının Bölümleri**Başlık (Title)*

Açık ve kapsayıcı olmalı ve makalenin en önemli yönlerini tanımlamalı. Başlık 150 harfi aşmamalı, yanısıra başlık sayfasında 50 harfi aşmayacak şekilde kısa başlık belirtilmelidir.

*Öz (Abstract)*

Araştırmanın içeriğini doğru olarak yansıtmalı; amaç, uygulanan başlıca yöntemler, başlıca bulgular ve temel sonuçlar belirtilmelidir. Kaynak kullanılmamalıdır.

*Anahtar sözcükler (Key words)*

Anahtar sözcükler; bilimsel yazının ana başlıklarını yakalamalı, makaleye erişimi ve indekslenmeyi sağlayacak nitelikte olmalıdır.



İngilizce anahtar sözcükler, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>); Türkçe anahtar sözcükler, *Türkiye Bilim Terimlerine* (<https://www.bilimterimleri.com/>) uygun olarak seçilmelidir.

### **Giriş**

Giriş bölümünde çalışmanın yapılmasını gerekli kılan ön bilgiler ve çalışmanın amacı ya da hipotezi kısa ve net olarak açıklanmalıdır.

### **Gereç ve Yöntem**

Bu bölüm; çalışma grubuna ve kaynak topluma ilişkin özellikleri, yöntemlerin tanımlanmasını içeren teknik bilgiyi, cihazlar ve işlemler hakkında bulguların yeniden üretilebilmesini sağlayacak şekilde ayrıntılı açıklamaları, istatistiksel yöntemler hakkında çalışmaya uygunluğunu ortaya koyacak ve raporlanan bulguların okuyucu tarafından doğrulanabilirliğini sağlayacak şekilde ayrıntılı açıklamaları içermelidir.

İstatistiksel analiz için kullanılan yazılım (lar) ve versiyonları belirtilmelidir.

“Gereç ve Yöntem”, aynı zamanda çalışmanın etik onayına ve bilgilendirilmiş onama dair bilgileri içermelidir. Etik Kurul Onayı, tarih ve numara ile belirtilmelidir. İnsanlar ile yapılan araştırmalarda ve olgu sunumlarında, hastalardan ve gönüllülerden “Bilgilendirilmiş Onam” alındığını belirten bir ifade yazıda yer almalıdır.

### **Bulgular**

Bulgular; metinde, tablolarda ve grafiklerde mantıklı bir sıra ile sunulmalıdır. Tablo ve grafiklerde yer alan tüm bulgular metinde tekrarlanmamalı, sadece önemli bulgular vurgulanmalı ve özetlenmelidir. Benzer şekilde, grafikler ve tablolar da birbirinin tekrarı olmamalı; grafikler çok sayıda veri barındıran tablolara alternatif olarak kullanılmalıdır.

### **Tablolar ve Tablo Başlıkları**

Tablolar, ana metin içinde değil, her biri ayrı sayfalarda olmak üzere ayrı bir dosya halinde sisteme yüklenmelidir. Tablolar, metni tamamlayıcı ve açıklayıcı olmalı, metin içerisinde sunulan verilerin tekrarını içermemelidir. Tablolar açık ve anlaşılır biçimde düzenlenmelidir. Her bir tablo kısa ve açıklayıcı bir başlığa sahip olmalı, bu başlıklar tablonun üstünde yer almalıdır. Tablolar, metin içindeki geçiş sırasına uygun olarak Arabik (1,2,3,...) rakamlar ile numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde yazılmalıdır.

Tabloların içinde kullanılan kısaltmalar, ana metin içinde tanımlanmış olsalar bile, tablonun hemen altında tanımlanmalıdır. Başka kaynaklardan veri alınmış ise, kaynak dipnot olarak belirtilmelidir. Dipnotlar için simgeler şu şekilde sıralanmalıdır: \*, \*\*, \*\*\*, †, ‡, §, ¶.

### *Şekiller ve Şekil Alt Yazıları*

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü "Şekil" olarak adlandırılmalı ve ayrı birer dosya olarak (TIFF veya JPEG formatında) sisteme eklenmelidir. Şekiller, en az 300 DPI çözünürlükte, net ve en az 100x100 mm boyutunda olmalıdır. Şekillerin üzerinde oklar, ok başlıkları, yıldız ve benzeri simgeler, şeklin alt yazısında yer alan açıklamaları desteklemek üzere, kullanılabilir. Şekillerin üzerinde, bir bireyi ya da kurumu belirten herhangi bir bilgi yer almamalıdır.

Şekiller, metin içinde geçiş sırasında uygun olarak Arabik rakamlar ile numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde yazılmalıdır.

Şekillerin açıklamaları, ana metnin sonunda listelenmelidir. Şekillerin alt bölümleri var ise, şekil açıklamaları aşağıdaki formata uygun olarak yapılandırılmalıdır:

**Örnek:** Şekil 1. a-b. Lamina propria ve submukozada kalretinin immunohistokimyası. (DAP, x200). Ganglionik zon +++ (a), Hipoganglionik zon ++ (b).

Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, bu konuda izin alınmış olması yazarın sorumluluğundadır.

### *Tartışma*

Tartışma; ana bulguların literatür eşliğinde yorumlanmasını içerir. Çalışmanın yenilik içeren ve önemli özellikleri yanısıra kısıtlılıkları da belirtilmelidir. Bu bölümde ayrıca; konu ile ilgili daha ileri çalışmalar/ klinik uygulamalar/izlenecek yöntemlere dair öneriler geliştirilmelidir. Tartışmanın son paragraf(lar)ı makalenin sonucunu özetlemelidir.

### *Teşekkür*

Eğer varsa, destekleyen kişi ya da kurumlara ilişkin bilgi ve teşekkür bu bölümde yer almalıdır. Örneğin sadece teknik destek veren ya da makalenin yazılmasına yardımcı olan ancak yazarlık kriterlerini karşılamayan kişiler bu bölümde anılmalıdır. Finansal destek ve malzeme desteği de bu bölümde yer almalıdır.

### *Kaynaklar*

Yazarlar, makale konusu ile doğrudan ilgili en güncel kaynakları kullanmalıdır.

Kaynaklar metindeki geçiş sırasına göre Arabik rakamlarla numaralandırılmalı ve dizilmelidir. Kaynak numarası, metnin içinde yazar adı belirtildi ise yazar adından hemen sonra, diğer durumlarda cümle sonunda parantez içinde belirtilmelidir.

Kaynak gösteriminde, Vancouver stili kullanılmalıdır.

Dergilerin kısa isimleri MEDLINE ([www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals)) stiline uygun olmalıdır. Altı ya da daha az sayıdaki yazara kadar tüm yazarlar yazılmalı, yedi ya da daha fazla yazar varsa ilk altı yazar yazılıp, Türkçe makalelerde "ve ark.", İngilizce makalelerde "et al." ibaresi kullanılmalıdır.

Kaynakların yazım stili ve noktalamalar ile ilgili olarak ayrıntılı bilgi ve örneklere [https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) web adresinden ulaşılabilir. En sık kullanılan kaynak türlerine dair örnekler aşağıda yer almaktadır

### **Dergi Makaleleri**

- **Standart dergi makalesi (altı ya da daha az sayıda yazar):**

Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: past, present, and future. Can J Psychiatry. 2016;61:154-8.

- **Standart dergi makalesi (yedi ya da daha fazla sayıda yazar):**

Zhou S, Ma Y, Shi Y, Tang L, Zheng Z, Fang F, et al. Mean platelet volume predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol. 2018;36:104-9.

- **Ek sayı(supplement) da yer alan makaleler:**

Yoon RS, Patel JN, Liporace FA. Nail and Plate Combination Fixation for Periprosthetic and Interprosthetic Fractures. J Orthop Trauma 2019;33 (Suppl 6):S18-S20.

- **Editorial:**

Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. [Editorial] World J Hepatol. 2018;10:892-7.

- **Basım öncesi elektronik olarak yayımlanan makaleler:**

Stanojcic N, Hull C, O'Brart DP. Clinical and material degradations of intraocular lenses: A review. Eur J Ophthalmol. 2019 Aug 6: 1120672119867818. [Epub ahead of print]

### **Kitaplar ve Diğer Monograflar**

- **Kitap:** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. Genetics in Medicine. 6th ed. Pennsylvania: WB. Saunders; 2001.
- **Kitap bölümü:** Kelly A, Stanley CA. Hyperinsulinism. In: Sarafoglu K, Hoffman GF, Roth KS, editors. Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2009:465-78.
- **Türkçe kitap bölümü:** Uysal S. Biyolojik Değişkenlik ve Referans Aralık. Tıbbi Laboratuvar Yönetimi (1) içinde Ed: Önvural B, Çoker C, Akan P, Küme T. Meta Basım, İzmir 2019; 301-307.

### **Elektronik Materyal**

- **Sadece internet'de yer alan dergilerde yayımlanan makaleler:**

Rolfjord LB, Skjerven HO, Bakkeheim E, Berents TL, Carlsen KH, Carlsen KCL. Quality of life, salivary cortisol and atopic diseases in young children. PLoS One 2019 Aug 30;14(8):e0214040. doi:

10.1371/journal.pone.0214040. Erişim adresi:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214040>

- **Bir web sitesinin bir bölümü:** European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Trial Management. [Erişim tarihi: 02 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://www.ecrin.org/activities/trial-management>.

### YAZININ GÖNDERİLMESİ

Lütfen makaleleri tamamiyle “online” olarak <https://www.journalagent.com/deutip/> adresine gönderin. Bu adrese, derginin web sayfasından da (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>) ulaşabilirsiniz.

İletişim kurulacak yazarın, tam iletişim adresi, telefon (iş, GSM) ve e-posta adresi dahil yer almalıdır.

**Makaleyi göndermeden önce;** lütfen aşağıdaki kurallara uyulduğundan emin olunuz:

- Kısaltmalar ilk kez kullanıldığı yerde açıklanır ve parantez içinde gösterilir. Başlık ve Özde kısaltma kullanımından kaçınılmalıdır.
- Metinde, tablolarda ve şekillerde ondalık kesirler Türkçe’de virgöl; İngilizce’de nokta ile ayrılmalıdır.
- Ölçüm sonuçları ve istatistiksel veriler, cümle başına denk gelmedikçe rakamlar ile yazılmalıdır. Birimi olmayan ve dokuza eşit ya da küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.
- Ölçüm sonuçları metrik birimler ile ifade edilmelidir. Laboratuvar sonuçlarının kullanılmakta olan yerel birimler yanısıra *International System of Units (SI)* ile ifade edilmesi uygundur.
- İlaçların ticari isimleri yerine jenerik isimleri kullanılmalıdır.
- Hastalıkların isimleri, Dünya Sağlık Örgütü’nün <https://www.who.int> adresindeki web sitesinde belirtilen başlıklara uygun olmalıdır.

**Gönderimi tamamlamadan önce;** aşağıdaki tüm dosyaların yüklendiğinden ve tüm bilgilerin girildiğinden emin olunuz:

- Başlık sayfası aşağıdakileri içermelidir:
  - Yazının başlığı ve kısa başlığı
  - Yazarların her birinin adı,soyadı, kurumu, bölümü ve akademik ünvanı
  - İletişim kurulacak yazarın e-posta adresi ve tüm iletişim bilgileri
  - Ana metnin ve özün kelime sayısı, tablo sayısı ve şekil sayısı, kaynak sayısı
  - Çalışma önceden tez ve/veya bildiri şeklinde sunuldu ise bilgilendirme

- Destek veren kurum ve/veya kişiler var ise bilgilendirme
- Çıkar çatışması beyanı
- Öz
- Ana metin
- Tablolar
- Şekiller
- Etik Kurul Onayı
- Yayın Hakkı Devir Formu
- Teşekkür (eğer gerekli ise)
- Tüm yazarların ORCID bilgileri

**Revizyon gerektiği durumlarda** yazar, yazının revize versiyonu yanısıra danışmanların belirttiği konuların her birinin nasıl ele alındığını ve/veya düzeltildiğini ayrıntılı olarak açıklayan bir “Danışmanlara Yanıt” belgesini sisteme yüklemelidir. Revize yazı üzerinde yapılan düzeltme ve değişiklikler işaretlenmiş olmalıdır.

### **KABUL SONRASI**

**Son kontrol (proof):** Yayınlanmak üzere kabul edilen yazılar, dil bilgisi kuralları, noktalama ve format açısından gözden geçirilir; daha sonra PDF formatında iletişim yazarına son kontrol için gönderilir. Bu aşamada önemli değişiklikler yapılmaz. Yazarın bu son kontrolü, 2 gün içinde tamamlaması beklenir.

**DOI numarası:** Son kontrolün ardından, yazılara DOI numaraları alınır.

**Basılan yazılar:** Yazarlar, makalelerine PDF formatında, elektronik dosya olarak herhangi bir ücrete ödemededen ulaşabilirler.

### **İletişim:**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
DEU Tıp Derg Yayın Koordinatörlüğü  
35340 – İZMİR

E posta: [tipdergisi@deu.edu.tr](mailto:tipdergisi@deu.edu.tr)

Tel: 0090 232 412 2263

Web adresi: <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>



## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

1. Scope and Main Policies of the Journal
2. Copyright and Authorship
3. Ethical Guidelines
4. Preparation of the Manuscript
  - a. Language
  - b. Basic Principals
  - c. Types of Articles and General Format
  - d. Manuscript sections
5. Submission of the Manuscript
6. Post Acceptance

### ***SCOPE and MAIN POLICIES***

Journal of Dokuz Eylul University Medical Faculty (J DEU Med) is published by Dokuz Eylul University Medical Faculty three times a year. The journal publishes basic and clinical research articles from all fields of medicine, review articles on up-to-date topics, case reports, editorials and letters to the editor. Article submissions need to be made electronically (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>).

It is essential for a submitted article to be non-previously published or under consideration in any other printed or electronic media. If a submitted manuscript has previously been presented at any meeting, the name, date and city in which the meeting was held should be stated in the title page. Besides, it should be mentioned whether a submitted manuscript is a preliminary study or part of a thesis.

The scientific, ethical and legal responsibility for data, opinions and statements of published articles belong to the author(s). The Editors, Editorial Board, Publisher and Dokuz Eylul University Medical Faculty disclaim any responsibility on these issues.

All manuscripts will pass through a pre-evaluation process by the Editorial Board as to whether a submitted manuscript is prepared in accordance with the journal's scope and manuscript preparation rules. The editors may decide to reject or request revision of the format before assigning the manuscript to reviewers.

J DEU Med is a double blind journal and the manuscripts are assigned to at least two reviewers selected among specialists in the related field. J DEU Med aspires to notify authors about the review decision within 6-8 weeks following submission. Considering the suggestions of the reviewers, the editor may request revision of the article. The revision should be completed within 8 weeks. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the manuscript will be evaluated as a new submission.



The authors will be informed about the final decision (rejection / acceptance) for the article by the editor.

Any requests for withdrawal of manuscripts close to the final decision, without reasonable explanation, will be rejected.

All authors of a manuscript accepted for publication should consent that editors could make corrections without changing the basic meaning of the text of the manuscript written.

No charge is requested from the author(s) regarding the evaluation and/or publication process of the manuscripts submitted to J DEU Med.

### ***COPYRIGHT and AUTHORSHIP***

The author(s) should transfer all their local and international copyrights of their submitted article to "J DEU Med" by the "Copyright Transfer Form" (FORM 1) signed by all authors.

The contribution of each author to the article should be clearly defined on the form.

Following the submission of the article, no change is possible concerning the names or order of the authors. Practices of the journal on this subject are in accordance with the rules of the *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* (<http://www.icjme.org>) and *Council of Science Editors (CSE)* (<https://www.councilscienceeditors.org>).

### ***ETHICAL GUIDELINES***

J DEU Med, accepts articles in accordance with the ethical and scientific standards.

The Editorial Office inspects all submitted manuscripts concerning plagiarism and duplication. If an ethical problem is detected, the editorial office will act according to the *Committee on Publication Ethics (COPE)* (<https://publicationethics.org/guidance/guidelines>) guidelines.

For clinical research studies, the approval of Ethics Committee in accordance with "WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>); for studies involving animals the approval of Ethics Committee in accordance with "International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals" (<http://iclas.org/wp-content/uploads/2013/03/CIOMS-ICLAS-Principles-Final.pdf>) and/or "Guide for the care and use of laboratory animals" (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) is required. A copy of the Ethics Committee Approval Form should be submitted online.

Case reports should be prepared with care for the patient privacy. Any kind of definitive information or photographs, hospital registry number or dates which will define the identity of the patient should not be used. Informed consent must also be obtained for case reports.

For experimental studies on animals, measures taken to reduce pain and discomfort should be clearly stated.

The authors should acknowledge and provide information to the Editor on grants or other financial interests or affiliations with institutions, organizations, or companies relevant to the manuscript.

## **PREPARATION OF THE MANUSCRIPT**

### ***Language***

J DEU Med accepts the articles written in Turkish and in English. The Turkish as well as the English manuscripts should include title, abstract and keywords in both languages.

### ***Basic Principles***

J DEU Med uses the standards called “*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*” (<http://www.icmje.org/recommendations>) stated by ICMJE.

The authors are recommended to follow CONSORT guidelines for randomized trials, STROBE guidelines for observational studies, STARD for diagnostic/prognostic studies, PRISMA for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE for animal pre-clinical studies, TREND for non-randomized behavioral and public health intervention studies and CARE for case reports. The reporting guidelines are available at the EQUATOR Network ([www.equator-network.org/home/](http://www.equator-network.org/home/)) and the NLM’s “*Research Reporting Guidelines and Initiatives*” ([www.nlm.nih.gov/services/research\\_report\\_guide.html](http://www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html)) .

## ***Types of articles accepted for submission***

### ***Research article***

The main feature of a research article is that it contains substantial novel research. Manuscripts on randomized trials, observational studies, diagnostic/prognostic accuracy studies, systematic reviews and meta-analysis, animal pre-clinical studies, non-randomized behavioral and public health intervention studies are considered as research articles.

### ***Review article***

Review article is a comprehensive discussion of the recent knowledge on specific topics in medicine, prepared by experts with extensive knowledge and experience in the field who have contributed to the scientific literature. The editor may invite scientists with original research for review articles.

### ***Case report***

Case reports are articles about patients which are unique and difficult to diagnose and/or treat and provide new information for the medical literature.

### *Letter to the Editor*

This type of manuscript discusses the importance, missing parts or an overlooked structure of a previously published article. Authors can also submit their comments to the editor on a subject which may be in the reader's field of interest especially on educational cases, in the Letter to the Editor form. Volume, year, issue, page numbers, title and author names of the article mentioned in a Letter to the Editor should be stated clearly.

### *General format and length of types of articles accepted for submission*

	Sections	Word Count of the Main Text*	Word Count in Abstract	Number of Keywords
Research Article	Title, Abstract, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, References	3500	250, structured into: Objective, Materials and Methods, Results, Conclusion	3-6
Review article	Title, Abstract, Keywords, Main Text, References	5000, may include subheadings	250, unstructured	3-6
Case Report	Title, Abstract, Keywords, Introduction, the Patient, Discussion and References	1500	150, unstructured	3-6
Letter to the Editor	unstructured	1000	-	-

\* the main text: excluding Title, Abstract, Keywords, References and Tables-Figures-Images

### *Manuscript Sections*

#### *Title (Başlık)*

The title should be clear and comprehensive and should describe the most important aspects of the complete article. The title should not exceed 150 characters and the short title should not exceed 50 characters.

#### *Abstract (Öz)*

The abstract should accurately reflect the content of the article and include the aim of the study, basic procedures, main findings and fundamental conclusions. No references are used in the abstract.

#### *Keywords (Anahtar sözcükler)*

The key words are chosen to enable retrieval and indexing. Acronyms should be avoided. The keywords should be concordant with the *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* terms

(<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>). For Turkish “Anahtar Sözcükler” please follow *Türkiye Bilim Terimleri* (<https://www.bilimterimleri.com/>).

### *Introduction*

The “Introduction” section explains briefly and clearly the background and the objective of, or the hypothesis tested by the study.

### *Materials and Methods*

This section includes the description of the participants and the source population; technical information including the identification of methods, equipment and procedures in sufficient detail to allow others to reproduce the results; description of statistical methods with enough detail to establish the appropriateness for the study and to enable the verification of the reported results.

The statistical software package (s) and versions used for statistical analysis should be specified.

The information about the Ethics Committee Approval, including the date and number should be stated in the “Materials and Methods” section. For articles concerning research on humans, a statement should be included that shows Informed Consent of patients and volunteers was obtained .

### *Results*

The results should be presented in logical sequence with the main or most important findings first.

Authors should take care not to repeat all the data in the tables or figures in the text. The text should include only the main findings. Similarly the data should not be duplicated in tables and graphs and graphs should be utilized as alternatives to tables with many entries.

### *Tables*

Tables should be presented within the main document following the reference list with each table on a separate page. The tables should be explanatory for the text and should not duplicate the data given in the text. The tables should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title should be provided for all tables and the titles should be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables even if they are defined within the main text. The symbols for footnotes may be aligned as: \*, \*\*, \*\*\*, †, ‡, §, ¶. Tables should be arranged clearly to provide an easy reading. If data has been obtained from other sources, it is the authors responsibility to obtain permission and the source should be indicated as a footnote.

### *Figures*

The figures, graphics and photographs are all named as “Figure” and should be submitted as separate files ( in TIFF or JPEG format). The minimum resolution of each submitted figure should be 300DPI, and the figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions 100x100 mm). Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks and similar marks can be used on the images to support figure legends. Any information within the images that may indicate an

individual or institution should be blinded. The figures should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order they are referred to within the main text. Figure legends should be listed at the end of the main document. When there are figure subunits, the figure legends should be structured in the following format:

**Example:** Figure 1. a-b. Immunohistochemistry of kalretinin in lamina propria and submucosa. (DAP, ×200). Ganglionic zone +++ (a), Hypoganglionic zone ++ (b).

It is the responsibility of the authors to acquire copyright permissions if any tables, figures and other images previously printed are used in their manuscript.

### *Discussion*

The discussion contains the explanations of the main findings in the light of literature. The new and important aspects as well as the limitations of the study should be stated. The implications for future research/clinical practice/policy also need to be explored. The last paragraph(s) of the discussion should summarize the conclusions of the study.

### *Acknowledgements*

This section includes information regarding the supporting institution(s) or person(s) if applicable. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help or writing assistance. Financial and material support should also be acknowledged.

### *References*

The authors should use up-to-date references directly related to the subject of their article and take care to use Turkish references when sufficiently relevant.

References should be numbered with arabic numerals in the order of citation in the main text. References should be indicated in paranthesis at the end of the sentence or just after the author's name if mentioned in the text.

The references should follow the Vancouver style .

Abbreviations of journal titles should be done in accordance with journal abbreviations used in MEDLINE ([www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals)). For publications with 6 or fewer authors, a list of all authors is required, for publications with 7 or more authors, the first 6 authors should be listed, followed by "et al".

Detailed information about reference styles and punctuations with samples are available at [https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Please find below the examples for the most frequently used references:

### **Articles in Journals**

- *Standard journal article (with six or less authors):*

Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: past, present, and future. *Can J Psychiatry*. 2016;61:154-8.

- **Standard journal article (with seven or more authors):**

Zhou S, Ma Y, Shi Y, Tang L, Zheng Z, Fang F, et al. Mean platelet volume predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2018;36:104-9.

- **Article in a supplement:**

Yoon RS, Patel JN, Liporace FA. Nail and Plate Combination Fixation for Periprosthetic and Interprosthetic Fractures. *J Orthop Trauma* 2019;33 (Suppl 6):S18-S20.

- **Editorial:**

Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. [Editorial] *World J Hepatol*. 2018;10:892-7.

- **Article published electronically ahead of the print version:**

Stanojic N, Hull C, O'Brart DP. Clinical and material degradations of intraocular lenses: A review. *Eur J Ophthalmol*. 2019 Aug 6: 1120672119867818. [Epub ahead of print]

### **Books and Other Monographs**

- **Book with editor(s) as author:** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. *Genetics in Medicine*. 6th ed. Pennsylvania: WB. Saunders; 2001.

- **Chapter in a book:** Kelly A, Stanley CA. Hyperinsulinism. In: Sarafoglu K, Hoffman GF, Roth KS, editors. *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism*. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2009:465-78.

### **Electronic Material**

- **Article only the internet:**

Rolfjord LB, Skjerven HO, Bakkeheim E, Berents TL, Carlsen KH, Carlsen KCL. Quality of life, salivary cortisol and atopic diseases in young children. *PLoS One* 2019 Aug 30;14(8):e0214040. doi: 10.1371/journal.pone.0214040. Erişim adresi:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214040>

- **Part of a homepage/Web site:** European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Trial Management. [Erişim tarihi: 02 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://www.eclin.org/activities/trial-management>.

### ***SUBMISSION of the MANUSCRIPT***

Please submit manuscripts exclusively online at: <https://www.journalagent.com/deutip/> which is also available at the web site of the journal (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>).

**Before submitting** the manuscript please ensure the following :

- The abbreviations must be defined the first time they are used and should be displayed in parentheses after the definition. Authors should avoid abbreviations in the title, abstract and at the beginning of the sentences.
- Decimal fractions in the text, tables and figures should be separated by decimals points in sections in English and commas in sections in Turkish.
- Measurements should be reported in metric units. It is appropriate to state the laboratory results in the International System of Units (SI) as well as the local units being used.
- Measurements and statistical data should be stated as numbers unless at the beginning of the sentence. Numbers with no unit and  $\leq 9$  should be stated in written form.
- Generical names of the drugs should be preferred instead of the commercial names.
- The names of the diseases should be in accordance with the Health Topics of World Health Organization stated at <https://www.who.int>.

**Before ending the submission**, please be sure that all files below are uploaded:

- Title page
  - o The title and short title
  - o The name, affiliation and academic degree of each author
  - o The e mail address and full contact information of the correspondence author
  - o The word count for the main text and the abstract
  - o Number of figures, tables and number of references
  - o The information about whether submitted manuscript has previously been presented at a meeting (name, date, city) and whether it is a preliminary study or part of a thesis
  - o Sources of support
  - o Conflict of Interest declaration
- Abstract
- Main text
- Figures
- Ethical approval and informed consent
- Transfer of Copyright Agreement Form
- Acknowledgements (if necessary)
- ORCID IDs of all authors

**If a revision is required**, along with the revised version of the manuscript, the author should submit a "Response to Reviewers" which states in detail how each issue raised by the reviewers has been covered. The revised manuscript should be marked and/or annotated regarding the revisions.



**POST ACCEPTANCE**

**Proofs:** Manuscripts accepted for publication are edited for grammar, punctuation and format; then a PDF proof is sent to the corresponding author to check for editing and type setting accuracy. Major changes to the articles as accepted for publication will not be considered at this stage. The author is expected to complete the proof check within 2 days.

**DOI number:** Following the proof check, the manuscripts are provided with a DOI number and published on the journal's webpage.

**Offprints:** The electronic files of typeset articles in Adobe Acrobat PDF format are provided free of charge.

**Correspondance:**

Dokuz Eylül University Medical Faculty

J DEU Med Editorial Office

35340 – İZMİR/TÜRKİYE

E mail: [tipdergisi@deu.edu.tr](mailto:tipdergisi@deu.edu.tr)

phone: 0090 232 412 2263

Web site: <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>