



ISSN: 2146-2631
eISSN: 2587-053X

KAFKAS TIP BİLİMLERİ DERGİSİ

Kafkas Journal of Medical Sciences

Kafkas J Med Sci

Bu dergi Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin akademik yayın organıdır.
This journal is an official academic publication of Kafkas University Faculty of Medicine.

Endekslenme (Indexed in)

TÜBİTAK-ULAKBİM

Türkiye Atıf Dizini

Türk Medline

EBSCO

Google Scholar

DergiPark Akademik

DOAJ

Yönetim (Administration)

Prof. Dr. Hüsnü KAPU, İmtiyaz Sahibi / Rektör (*Owner / President*)

Doç. Dr. Kazım ERGÜNEŞ, Yazı İşleri Müdürü (*Publishing Manager*)

Editöryal Kurul (Editorial Board)

Editör (*Editor*)

Prof. Dr. Sinan KOCATÜRK

Editör Yardımcıları (*Associate Editors*)

Doç. Dr. Turgut ANUK

Dr. Öğr. Üyesi Lokman BALYEN

Dr. Öğr. Üyesi Tolga KASACI

Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem Eda BALKAN BOZLAK

Dr. Öğr. Üyesi Handan ÇİFTÇİ

Dr. Öğr. Üyesi Lütüye Seçil DENİZ BALYEN

Dr. Öğr. Üyesi Fatih KARA

Dil Editörü (*English Editor*)

Doç. Dr. Hamit Serdar BAŞBUĞ

Dr. Öğr. Üyesi Serhat TUNÇ

İstatistik Editörü (*Statistical Editor*)

Dr. Öğr. Üyesi Halil İbrahim ERDOĞDU

Sekreteryaya (*Secretary*)

Dr. Öğr. Üyesi Fatih KARA

İletişim (Correspondence)

Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi
Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi
36300 KARS - TÜRKİYE

Tel: 474 225 11 96

Fax: 474 225 11 93

E-mail: edit.tipdergi@gmail.com

Web: <http://meddergi.kafkas.edu.tr>

Yayın Hizmetleri (Publication Service)

Tasarım ve Uygulama (*Graphic Design*)
BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.
Ziya Gökalp Cad. 30/31, Kızılay - Ankara
Tel: (312) 431 30 62
www.bayt.com.tr

Baskı (*Printing*)

Miki Matbaacılık Ltd. Şti.
Matbaacılar Sitesi, 560 Sk. No:27, İvedik - Ankara
Tel: (312) 395 21 28

Baskı Tarihi (*Printing Date*): 15 Ocak 2020

Danışma Kurulu (Advisory Board)

- Prof. Dr. Ahmet Taha ALPER**, Siyami Ersek Eğitim Araştırma Hastanesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Ebubekir BAKAN, Atatürk Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Okay BAŞAK, Adnan Menderes Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Duran CANATAN, Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı, TÜRKİYE
Prof. Dr. Ali KOLUSAR, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Kürşat TÜRKDOĞAN, Sabahattin Zaim Üniversitesi, TÜRKİYE
Yrd. Doç. Dr. Helieh Saatara OZ, Kentucky Tıp Merkezi Üniversitesi, ABD
Prof. Dr. Ayla ÖZCAN, Kafkas Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Hilal ÖZCEBE, Hacettepe Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Dilek ÖZCENGİZ, Çukurova Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. Barış Doğu YILDIZ, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. İrina ZARNADZE, Javakhishvili Tiflis Devlet Üniversitesi, GÜRCİSTAN

Hakem Listesi (Referees List)

- | | |
|------------------------------|----------------------------|
| Abbas ARAS | Müferet ERGÜVEN |
| Abdullah Osman KOÇAK | Müslüm TOPTAN |
| Ali Cihat YILDIRIM | Naci EZİRMİK |
| Ali DALGIÇ | Ömer Selim YILDIRIM |
| Ali GÜREL | Önder OKAY |
| Ali KURT | Özlem ORHAN |
| Binali ÇATAK | Rukiye Ada BENDER |
| Eray ATALAY | Salih Burçin KAVAK |
| Erhan AKINCI | Selçuk YAYLACI |
| Gül GÜRSOY | Şahin KAHRAMANCA |
| Gülçin GÜNGÖR OLÇUM | Şevki Hakan EREN |
| Halil İbrahim ERDOĞDU | Tuğba MORALI GÜLER |
| Hüsamettin VATANSEV | Ürün ÖZER |
| Mahmut KAYA | Yaran KOBAN |
| Mine COŞKUN | Yasemen ADALI |
| Mine Esin OCAKTAN | Zeliha YAZAR |
| Murat TUNÇ | Zişan ŞAHİN |
| Mustafa ÇELİK | |

İçindekiler / Contents**ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE**

- HBV Seroconversion After Using Rituximab.....** 136
Rituximab Tedavisi Alanlarda HBV Serokonversiyonu
İlyas Öztürk, Mehmet Gündoğdu, Yusuf Bilen, Hakan Sapmaz
doi: 10.5505/kjms.2019.03779
- Sivas İlinde Sağlık Hizmetlerinin Durumu – Önceki Sağlık Teşkilatlanması Genelinde Bir Değerlendirme.....** 144
The Status of Health Services in Sivas Province – An Evaluation of Previous Health Organization
Mehmet Emin Özdemir, Ferit Koçoğlu
doi: 10.5505/kjms.2019.32067
- Acil Servise Başvuran Zehirlenme Vakalarının Retrospektif Analizi: Kars ili örneği.....** 153
Retrospective Analysis of Poisoning Cases Admitted to Emergency Service: An Example of Kars Province
Turgut Dolanbay, Hüseyin Fatih Gül, Murat Aras, Eray Atalay, Gizem Gecgel
doi: 10.5505/kjms.2019.34966
- The Relationship Between Serum Vitamin D Levels and Thyroid Function Tests in Euthyroid and Hypothyroid Patients with Elevated Anti-TPO** 158
Anti-TPO Yüksekliği Olan Ötiroid ve Hipotiroidili Hastalarda Vitamin D Düzeyleri ile Tiroid Fonksiyon Testleri Arasındaki İlişki
Lütfiye Seçil Deniz Balyen
doi: 10.5505/kjms.2019.54037
- Retrospective Evaluation of Surgical Methods and Outcomes of Pediatric Nasolacrimal Duct Obstruction According to Age Groups** 162
Yaş Gruplarına Göre Pediatrik Nazolakrimal Kanal Tıkanıklığının Cerrahi Yöntem ve Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi
Şule Çınar, Ali Şimşek, Ali Asgar Yetkin, Lokman Balyen
doi: 10.5505/kjms.2019.82246
- Evaluation of the Relationship Between Ocular Surface Disease Index and Dry Eye Test Parameters in Computer Users** 169
Bilgisayar Kullanıcılarında Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi ve Kuru Göz Testi Parametreleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi
Lokman Balyen
doi: 10.5505/kjms.2019.04900
- Boehler-Gissane Angles In Patients Who Admitted To Our Hospital: How are Boehler and Gissane Angles in Feet with Pes Planus?.....** 180
Hastanemize Başvuran Hastalarda Böhler ve Gissane Açılı: Boehler ve Gissane Açılı Pes Planuslu Ayaklarda Nasıldır?
Kadri Yıldız, Türkhun Çetin
doi: 10.5505/kjms.2019.60362
- The Effects of Tubal Sterilization on the Tuba, Ovaries, and Endometrium in a Rat Model** 185
Rat Modelinde Tubal Sterilizasyonun Tuba, Yumurtalıklar ve Endometrium Üzerine Etkileri
Rulin Deniz, Yakup Baykuş, Yasemen Adalı, Muhammet Bora Uzun, Ömür Öztürk
doi: 10.5505/kjms.2019.09471
- Uyku Bozukluğu Kliniğine Başvuran Kişilerin Şikayetlerinin Cinsiyete Göre Dağılım Özellikleri.....** 191
Distribution Characteristics of Symptoms According to Gender in People Applying to Sleep Disorder Clinic
Serhat Tunç
doi: 10.5505/kjms.2019.81488
- Meme Karsinom Olgularında Retraksiyon Artefaktı Varlığı ile Lenfatik İnvazyon, Lenf Nodu Metastazı ve Diğer Prognostik Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....** 196
Evaluation of the Relationship Between the Presence of Retraction Artifact and Lymphatic Invasion, Lymph Node Metastasis and Other Prognostic Parameters in Patients with Breast Carcinoma
Esmâ Çınar, İsmail Saygın
doi: 10.5505/kjms.2019.69320
- Spinal Brusella Enfeksiyonlarında Diskitis, Multifokal Diskitis ve Apse Oluşumu** 203
Discitis, Multifocal Discitis and Abscess in Spinal Brucella Infections
Zeki Serdar Ataizi, Serdar Ercan
doi: 10.5505/kjms.2019.74875
- OLGU SUNUMU / CASE REPORT**
- Ocular Problems Following Lightning Strike Injury: A Case Report.....** 208
Yıldırım Çarpması Sonrasında Gelişen Göz Problemleri: Olgu Sunumu
Erel İçel, Adem Türk, Turgay Uçak, Yücel Karakurt, Nurdan Gamze Taşlı, Sümeyye Burcu Ağcayazı
doi: 10.5505/kjms.2019.79577
- Ekstra Hepatik Kist Hidatikte Sıradışı Tutulum: Primer Subkutanöz Lumbo-Vertebral Kist Hidatik.....** 214
Rare Involvement in Extra Hepatic Hydatid Cyst: Primary Subcutaneous Lumbo-Vertebral Hydatid Cyst
Turgut Anuk
doi: 10.5505/kjms.2019.99266
- Aksiller Lenfadenopati: Tek Bir Lenfadenopati ile Kronik Granümatöz Hastalık Tanısı Alan Çocuk Hasta** 217
Axillary Lymphadenopathy: Only Presentation in an Infant Diagnosed with Chronic Granulomatous Disease
Pınar Gür Çetinkaya, Deniz Çağdaş Ayvaz, İlhan Tezcan
doi: 10.5505/kjms.2019.17048



HBV Seroconversion After Using Rituximab

Ritüksimab Tedavisi Alanlarda HBV Serokonversiyonu

İlyas Öztürk¹, Mehmet Gündoğdu², Yusuf Bilen³, Hakan Sapmaz⁴

¹Erzurum Regional Training and Research Hospital, Internal Medicine Department, Erzurum; ²Erzincan Binalı Yıldırım University Faculty of Medicine, Hematology Department, Erzincan; ³Adıyaman University Faculty of Medicine, Hematology Department, Adıyaman; ⁴Selim State Hospital, Internal Medicine, Kars

ABSTRACT

Aim: It is known that there is an increase in reactivation of Hepatitis B virus (HBV) in immunosuppressive conditions especially after using Rituximab. In this study we aimed to evaluate the HBV seroconversion in patients who have been treated with different regimens containing Rituximab. We examined the relationship between the diagnosis of the patients, the given treatments to patients and HBV reactivation.

Material and Method: In this study, 157 patients having Rituximab treatment were evaluated retrospectively in the aspect of HBV seroconversion, in Ataturk University Medicine Faculty Hematology Clinic, between 1 January 2010-31 December 2014.

Results: Of the patients, 96 (61.1%) were male and 61 (38.9%) were female. The mean age was 59.75 (21-91) years. When alanine aminotransferase (ALT), Hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and Hepatitis B virus-deoxyribonucleic acid (HBV-DNA) levels before treatment and at least one year follow up period after treatment were evaluated; 13 (8.2%) patients had HBV infection reactivation, 84 (53.5%) patients had no HBV infection reactivation, and also 60 (38.3%) patients weren't evaluated after treatment. In the analysis of the treatments that patients took, patients diagnosis and HBV infection reactivation at least one year follow up period after the treatment, there wasn't seen statistical difference.

Conclusion: As a result of this study, it was concluded that it would be appropriate to raise the awareness of physicians about the follow-up of HBV infection in patients who are planned or receiving Rituximab treatment and to provide standardization in the follow-up of these patients.

Key words: rituximab; HBV; seroconversion

ÖZET

Amaç: İmmünsupresyon durumlarında ve özellikle Ritüksimab kullanımı sonrasında HBV reaktivasyonunda artış olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada Ritüksimab içeren farklı rejimlerle tedavi edilen hastalarda HBV serokonversiyonunu değerlendirmeyi amaçladık. Hastaların tanılar ve almış olduğu tedaviler ile HBV serokonversiyonu arasındaki ilişkiyi inceledik.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde, 1 Ocak 2010-31 Aralık 2014 tarihleri arasında Ritüksimab tedavisi alan 157 hasta geriye dönük olarak HBV serover-siyonu yönünden değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 96'sı (%61.1) erkek, 61'i (%38.9) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 59.75 (21-91) idi. Hastaların tedavi öncesi ALT, HBsAg ve HBV-DNA düzeyleri ile almış olduğu tedaviler ve tedavi sonrası en az 1 yıllık izlem süresi sonrası ALT, HBsAg ve HBV-DNA düzeyleri değerlendirildiğinde; tedavi sonrası 13 hastada (%8.2) HBV enfeksiyonu reaktivasyonu olduğu, 84 hastada (%53.5) HBV enfeksiyonu reaktivasyonu olmadığı, 60 hastanın (%38.3) ise değerlendirilmemiş olduğu tespit edildi. Hastaların almış olduğu tedaviler, tanılar ve tedavi sonrası en az 1 yıllık izlem süresi sonrasında görülen HBV enfeksiyonu reaktivasyonu durumu incelendiğinde istatistiksel fark gözlenmedi.

Sonuç: Çalışmamız neticesinde Ritüksimab tedavisi planlanan veya almakta olan hastaların HBV enfeksiyonu açısından daha yakın takip edilmesi gerektiği kanaatine varıldı. Ayrıca bu hususta doktorlara farkındalık kazandırılması ve takip açısından standardizasyon sağlanması gerektiği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: ritüksimab; HBV; serokonversiyon

Introduction

Immunosuppression increases the reactivation risk of chronic or treated Hepatitis B virus (HBV) infection¹. It is declined that in the HBV carriers, who took chemotherapy without having prophylactic treatment, the rate of reactivation is 20-50%². Suppression in the immune system leads to hepatitis reactivation by allowing an increase in viral replication as the result of increased Hepatitis B virus-deoxyribonucleic acid (HBV-DNA) polymerase activity. With the increase of HBV-DNA

İletişim/Contact: İlyas Öztürk, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Erzurum - Türkiye • Tel: 0507 394 39 27 • E-mail: drilyasozturk@gmail.com • Geliş/Received: 18.03.2019 • Kabul/Accepted: 06.01.2020

ORCID: İlyas Öztürk, 0000-0003-3742-0503 • Mehmet Gündoğdu, 0000-0001-6213-3659 • Yusuf Bilen, 0000-0002-7605-1758 • Hakan Sapmaz, 0000-0003-3449-307X

and Hepatitis B virus envelope antigen (HBsAg), the decrease in Hepatitis B virus surface antibody (anti-HBs) and reappearance in Hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) occurs¹. HBV reactivation isn't limited only to the patients with HBsAg(+), also it can be seen in patients with HBsAg(-) Hepatitis B virus core antibody (HBcAb)(+)³. Interruption in cytotoxic treatment will stop the immunosuppression and bring back the immune response in HBV-infected hepatocytes. Rituximab has been associated with HBV reactivation when it is combined Anthracycline and steroids with/ or monotherapy^{1,4}.

International health organizations recommend screening for HBV infection prior to treatment regimens that suppress the immune system^{1,5}. In 2013 September, *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* warned that there was an HBV reactivation risk at the patients using monoclonal antibodies against B-cell surface antigen CD20 (anti-CD20) Rituximab and Ofatumumab^{1,3}. This warning suggests that screening in the aspect of HBV infection before the Rituximab (R) treatment, screening HBV infected patients in the aspect of HBV infection clinical signs and reactivation, stopping the Rituximab and combined regimens when HBV infection reactivation occurs, organising the treatment if there is an HBV infection reactivation while receiving Rituximab^{1,5}.

In this study it was aimed to evaluate the HBV seroconversion at the patients who were treated with different regimens containing Rituximab in Hematology Clinic of Ataturk University with various hematological diagnosis between the years 2010-2014, at least end of the one year follow up period after treatment.

Materials and Methods

In our study, patients having R treatment were evaluated retrospectively in the aspect of HBV seroconversion in Ataturk University Medicine Faculty Hematology Clinic between the dates 1 January 2010-31 December 2014. Patients' genders, ages, diagnosis, the main treatment protocols, the number of R treatments, the level of alanine aminotransferase (ALT)/aspartate aminotransferase (AST)/HBsAg/anti-HBs/HBcAb/HBV-DNA before treatment and at least one year of follow up period after treatment, relationship between the diagnosis and HBV seroconversion, relationship between the main treatment and HBV seroconversion was studied. Patients who didn't complete the at least one year follow up

period after the treatment, who were treated without Rituximab due to HBsAg(+) before the treatment and who had another malignancy that could affect the result negatively were left out of the study. HBV-DNA assay was studied by Magnetic-Bind method. Data were collected retrospectively from the hospital automation system and patient files. A written informed consent was obtained from the patients.

Data analysis was performed using the package program Statistical Package for the Social Sciences 18.0 (SPSS). Data were presented by numbers and percentages. For the statistical analysis, Pearson Chi Square test was used. The level of significance was taken as $p < 0.05$.

Ethics committee approval was received from the Ethics Committee of Ataturk University Faculty of Medicine with the decision number 27 of the session no 1.

Results

Our study was done single-centered and retrospectively. 157 patients were reached at the end of the study. 96 (61.1%) of these patients were male and 61 (38.9%) were female. The mean age of the patients was 59.75 (21-91).

The distribution of cases' diagnosis and their main treatments are shown in Table 1 and Table 2.

When the number of treatments that the patients took were evaluated; 77 patients (49.0%) received 1-4 cycles, 55 patients (35.1%) received 5-8 cycles, 20 patients (12.7%) received 9-12 cycles, 5 patients (3.2%) received 13 or more cycles of R treatment.

When the results of HBsAg examinations were evaluated before the treatment; 88 (56.1%) were negative, 8 (5.1%) positive, 61 (38.8%) were not evaluated by ELISA. Among the 88 HBsAg(-) patients; 35 (22.3%) of them weren't evaluated with HBcAb, 31 (19.8%) of them were HBsAg(-) HBcAb(-), 22 (14%) of them were HBsAg(-) HBcAb(+). Among the 61 patients who weren't evaluated HBsAg with ELISA before the treatment; 57 (36.3%) of them were HAS test (-), 3 (1.9%) of them weren't evaluated with HAS test, 1 (0.6%) of them was HAS test(+).

When anti-HBs levels of the patients before the treatment were evaluated; 54 (34.4%) of them were anti-HBs(-), 40 (25.5%) of them were anti-HBs(+), 63 (40.1%) of them weren't evaluated with anti-HBs.

Table 1. Distribution of diagnoses

Diagnoses	Number	Ratio (%)
NHL	88	56.1
CLL	35	22.3
HCL	8	5.1
ITP	8	5.1
MCL	6	3.8
BL	5	3.2
SMZL	3	1.9
WM	2	1.3
AA	1	0.6
OIHA	1	0.6
Total	157	100.0

NHL:Non-Hodgkin Lymphoma, CLL:Chronic Lymphocytic Leukemia, HCL:Hairy Cell Leukemia, ITP:Immune Trombositopenic Purpura, MCL:Mantle Cell Leukemia, BL:Burkitt Lymphoma, SMZL:Splenic Marginal Zone Lymphoma, WM:Waldenström Makroglobulinemia, AA:Aplastic Anemia, OIHA:Otoimmune Haemolytic Anemia

Table 2. Distribution of main treatments

Main Treatments	Number	Ratio (%)
R-CHOP	78	49.7
R-FC	28	17.8
R	14	8.9
R-CVP	7	4.5
R-CHOEP	6	3.8
R-HYPERCVAD	6	3.8
R-KLADRİBİN	6	3.8
R-İCE	5	3.2
Diğer	7	4.5
Total	157	100.0

R-CHOP:Rituximab-Doxorubicin-Cyclophosphamide-Vincristine-Prednisolone, R-FC:Rituximab-Fludarabine-Cyclophosphamide, R:Rituximab, R-CVP:Rituximab-Cyclophosphamide-Vincristine-Prednisolone,R-CHOEP:Rituximab-Cyclophosphamide-Doxorubicine-Etoposid-Vincristine-Prednisolone, R-HYPERCVAD:Rituximab-Cyclophosphamide-Vincristine-Doxorubicine-Dexametazone + B arm Methotrexate and Cytarabine, R-KLADRİBİN: Rituximab-Cladribine, R-İCE:Rituximab-İfosfamide-Carboplatin-Etoposide

When the HBV-DNA level of patients before the treatment were evaluated; 22 (14.0%) of them were HBV-DNA(-), 2 (1.3%) of them were HBV-DNA(+), 133 (84.7%) of them weren't evaluated with HBV-DNA. HBV-DNA levels of the patients with HBV-DNA (+) were measured as 38 IU / ml and 39940 IU / ml.

When the HBsAg examinations performed after at least one year follow-up period were compared with the pre-treatment examinations; Of the 31 patients with HBsAg (-) HBcAb (-) prior to treatment, 12 (7.7%) of them were HBsAg (-), 1 (0.6%) of HBsAg (-) HBcAb (+) and 18 (11.5%) of them were not evaluated. Of the 22 patients with pre-treatment HBsAg (-) HBcAb (+), 5 (3.2%) HBsAg (-) HBcAb (-), 4 (2.5%) HBsAg (-) HBcAb (+) and 1 (0.6%) Isolated HBV-DNA (+) at 3235 IU / ml level and 12 (7.7%) were not evaluated. Among the 35 HBsAg(-) HBcAb weren't evaluated patients before the treatment, 7 (4.5%) of them were HBsAg(-), 2 (1.3%) of them were HBsAg(-) HBcAb(+), 1 (0.6%) of them was HBsAg(+) but HBV-DNA(-), 1 (0.6%) of them was HAS(+) but weren't evaluated furthermore, 24 (15.3%) of them weren't evaluated after the treatment. Among the 8 HBsAg(+) patients before the treatment, 6 (3.8%) of them were HBsAg(+), 2 (1.3%) of them weren't evaluated after the treatment. Among the 2 patients with HBV-DNA(+) at first, 1 of them was HBV-DNA(-) and another one had a reduction in viral load after the treatment. Of the 57 patients with HAS (-) who had not evaluated with HBsAg before treatment, 19 (12.1%) HBsAg (-), 5 (3.2%) HBsAg (-) HBcAb (+), 1 (0.6%) HAS (+) but was not evaluated furthermore and 32 (20.4%) were not evaluated, after the treatment. Among the 3 HBsAg and HAS weren't evaluated patients before the treatment, 1 (0.6%) of them was HBsAg(-), 2 (1.3%) of them weren't evaluated after the treatment. 1 of HBsAg weren't evaluated HAS(+) patient before the treatment wasn't evaluated after the treatment.

Clinically, HBV infection reactivation is defined as ALT>3*Upper Limit of Normal (ULN) or as elevation on the baseline HBV-DNA level or as HBsAg seroconversion^{6,7}. When ALT, HBsAg and HBV-DNA levels before treatment and at least one year of follow up period after treatment were evaluated comparatively; 13 (8.2%) patients had HBV infection reactivation, 84 (53.5%) of them had no infection and also 60 (38.3%) of them weren't evaluated after

treatment. Among these patients with reactivation; 9 (5.7%) of them had Rituximab-Cyclophosphamide-Doxorubicine-Vincristine-Prednisolone (R-CHOP) treatment, 3 (1.9%) of them had Rituximab-Fludarabine-Cyclophosphamide (R-FC) treatment, 1 (0.6%) of them had R treatment. Among these patients with reactivation; 9 (5.7%) of them had Non-Hodgkin Lymphoma (NHL), 3 (1.9%) of them had Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), 1 (0.6%) of them had Splenic Marginal Zone Lymphoma (SMZL) diagnosis. The clinical features of these patients, the results of the pre- and post-treatment investigations are detailed in Table 3.

As a result of our study, 13 patients with HBV infection reactivation were observed; Anti-viral treatment was started before Rituximab treatment to 2 HBsAg(+) patients with high HBV-DNA levels and it was detected that HBV-DNA levels decreased significantly in these patients after at least 1 year follow-up period. These 2 patients' baseline HBV-DNA levels were 39.940 IU/mL and 38 IU/mL respectively and their HBV-DNA levels decreased to 164 IU/mL and 0 IU/mL under antiviral treatment. In the follow-up of 1 patient who received 6 cycles of R-FC treatment with CLL diagnosed with initial HBsAg (-) HBcAb (+) anti-HBs (-); HBV-DNA level was increased to 3235 IU / mL. 4 patients who were HBsAg(+) before the treatment had R treatment under the antiviral treatment and at least one year follow up period after the treatment it was seen that countable HBV-DNA level wasn't determined as HBsAg(+) was going on. In one patient who received 5 cycles of R-FC treatment with CLL with initial HBsAg (-), HBsAg (+) was detected after at least 1 year of follow-up, but no measurable HBV-DNA was detected. At other 5 patients, serious ALT-AST increase (>3*ULN) was determined during treatment and/or after it, but the clinical or laboratory findings of HBV infection weren't seen.

Although it was thought that these patients may have developed hepatitis due to tumor infiltration, hepatotoxic exposure due to other drugs, additional disease, severe sepsis-Disseminated Intravascular Coagulopathy (DIC), because of the follow-up of HBV infection was not fully performed (exitus, patient non-follow-up, the relevant examinations were not made regularly) HBV infection reactivation could not be ruled out.

In the analysis we found that there was no statistical relationship (Pearson Chi Square value:11.43, p:0.782). between the treatments that patients took and HBV

Table 3. Clinical features, pre and post-treatment examination results of the patients with HBV seroconversion

Patients	Diagnoses	Age	Gender	Treatment	Cures	HBsAg	HBcAb	Baseline				Result		Anti-viral treatment	
								ALT (U/l)	HBV-DNA (IU/ml)	HBsAg	HBcAb	ALT (U/l)	HBV-DNA (IU/ml)		Follow up period
1	NHL	55	M	R-CHOP	8	(-)	(+)	30	NO	(-)	(+)	119	NO	18 MONTH	NO
2	NHL	81	M	R-CHOP + R-VINB	9	(-)	NO	23	NO	(-)	NO	1721	NO	13 MONTH	NO
3	NHL	66	M	R-CHOP + R-ICE	7	NO	NO	43	NO	(-)	(-)	287	NO	13 MONTH	NO
4	CLL	72	M	R-FC	6	(-)	(+)	11	(-)	(-)	NO	17	(+)	16 MONTH	ENTECAVIR
5	NHL	61	M	R-CHOP + R-DHAP	9	(+)	(+)	18	(-)	(+)	(+)	8	NO	12 MONTH	ENTECAVIR
6	NHL	34	M	R-CHOP	1	(+)	NO	24	(-)	(+)	NO	42	(-)	33 MONTH	LAMIVUDINE+ TENOFOVIR
7	NHL	49	M	R-CHOP	4	(+)	(+)	28	(-)	(+)	(+)	28	(-)	41 MONTH	LAMIVUDINE
8	NHL	54	M	R-CHOP	6	(+)	NO	13	(+)	(+)	NO	27	(-)	14 MONTH	LAMIVUDINE
9	CLL	64	M	R-FC	5	(-)	NO	11	(-)	(+)	NO	10	(-)	21 MONTH	TENOFOVIR
10	CLL	58	M	R-FC + R-DHAP	9	(+)	(-)	18	(+)	(+)	(-)	38	(+)	14 MONTH	LAMIVUDINE
11	SMZL	49	M	R	16	(+)	NO	19	(-)	(+)	(+)	17	(-)	26 MONTH	LAMIVUDINE
12	NHL	48	M	R-CHOP	6	NO	NO	23	NO	NO	NO	261	NO	13 MONTH	NO
13	NHL	73	M	R-CHOP	6	(-)	NO	15	NO	NO	NO	246	NO	27 MONTH	NO

HBsAg:Hepatitis B surface antigen, HBcAb:Hepatitis B core antibody, ALT:Alanine aminotransferase, HBV-DNA:Hepatitis B virus-deoxyribonucleic acid, NHL:Non-Hodgkin Lymphoma, CLL:Chronic Lymphocytic Leukemia, SMZL:Splenic Marginal Zone Lymphoma, M:Male, R-CHOP:Rituximab-Doxorubicin-Cyclophosphamide-Vincristine-Prednisolone R-VINB:Rituximab-Vinblastin, R-ICE:Rituximab-Ifosfamide-Carboplatin-Etoposide, R-FC:Rituximab-Fludarabine-Cyclophosphamide, R-DHAP:Rituximab-Dexamethazone-high dose Cytarabine-Cisplatin, R:Rituximab

infection reactivation at least one year of follow up period after the treatment.

Discussion

It is known that there is a risk of reactivation of HBV infection in patients taking Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody. Therefore; screening for HBV infection is recommended before R treatment.

HBV infection reactivation can be observed up to 1 year after the use of rituximab^{3,4,8,9}.

Despite the fact that the screening was suggested for the patients using Rituximab in the aspect of HBV infection by FDA in 2013 and United States Center for Disease Control and Prevention (CDC) guidelines in 2008, it was determined that this implementation was at low levels in clinical practice.

In the study made by A.N.Leonard et al.¹ the screening rates were compared before and after the CDC

guidelines suggestion in 2008. The screening rates in the aspect of HBV infection reactivation before R treatment was 22% between 2006-2008, and this rate was 32% between 2009-2012 years. In the study on 2512 cancer patients made by Ping-I Hsu et al.¹⁰ HBV infection screening rate increased to 99.3% from 40.2% by an electronic reminding system. In the study made by Ramirez et al.⁵ among the 404 Lymphoma patients who took chemotherapy between the years 1993-2008 only 15 of them (3.7%) were screened in the aspect of HBV infection. In the same study, after they developed a pre-treatment screening protocol for the patients who would take R treatment in 2011, the rate increased to 68.7% (among 48 patients, 33 of them) between the years 2011 and 2012.

In our study, the screening rate was 61.2% in the aspect of HBV infection before the R treatment.

In the study made by Chih-An Shih et al.² the HBV infection reactivation risk was defined as 25% higher at

hematological malignancies than the other solid organ malignancies after the immunosuppressive treatments at the HBsAg(+) patients. Reactivation rate was higher in the patients having R treatments. For this reason, it was thought that screening before the treatment in the aspect of HBV infection and giving prophylaxis if necessary is more important for these patients. Although the patients with severe hepatitis exacerbations had antiviral treatment, the mortality rate was 28%.

In the study made by Perrillo et al.¹¹ HBV infection reactivation rate was 40% after chemotherapy at the HBsAg(+) patients. Among these patients 13% had liver failure and 16% had death.

In the study on 128 HBV infection carriers having different solid organ malignancies made by Yeo W et al.¹² HBV infection reactivation rate was 28.1% (36/128) after cytotoxic chemotherapy. The proportional excess of breast cancer and NHL patients was found to be remarkable in the HBV infection reactivation group.

In our study it was detected that antiviral treatment was given before R treatment to 2 patients with HBsAg(+) and high HBV-DNA levels, and HBV-DNA levels had significant decrease after at least one year follow up period.

Four patients with HBsAg(+) HBcAb(+) HBV-DNA(-) before treatment took R treatment under antiviral treatment were found to have continued HBsAg(+) and no countable HBV-DNA levels after at least one year follow up period. One patient who had HBsAg(-) before treatment, had HBV-DNA(+) after at least one year follow up period.

In the studies made by Chih-An Shih et al.² and Yeo W et al.¹², patients with solid organ malignancies were evaluated. But, when our study is compared with these studies, it has restrictive data due to having only hematological diseases. Also the studies made by Chih-An Shih et al.² and Yeo W et al.¹² were made in endemic areas in the aspect of HBV infection, so it was arrived at the opinion that the reactivation rates could be higher than our studies.

In the study made by Liang-Tsai Hsiao et al.⁷ the anti-HBs(+) rate in patients having R treatment was determined as 78%.

In our study we found that anti-HBs(-) rate was 34.4%, (+) rate 25.5%, untested anti-HBs rate was 40.1% before the treatment. Turkish Liver Research Association made TURK-HEP study in our country between the

years 2008-2011 and by these results it was seen that HBsAg(+) rate was 4%, HBcAb(+) rate was 30.6%, anti-HBs(+) rate was 32%¹². So, the data that we had in our study was in parallel situation with our country's data.

In the study made by Fabrizio Marcucci et al.¹³ 399 NHL diagnosed patients' and 392 control group patients' blood serum were examined in the aspect of HBV infection's laboratory findings. The HBsAg(+) prevalence was found as 8.5% (34/399) in NHL diagnosed patients and in control group this rate was found as 2.8% (11/392).

In the study made by Feng Wang et al.¹⁴ 586 patients with NHL and 1237 patients with solid organ malignancies were examined in the aspect of HBV infection. The HBsAg(+) prevalence was found 27% (160/586) in NHL diagnosed patients and in control group this rate was found as 15% (183/1237). This rate was found 30% (128/424) at B-cell NHL diagnosed patients and 20% (32/162) at T-cell NHL diagnosed patients.

In this study, it was thought that HBV virus that is known as lymphotropic, has more effect on the B-lymphocytes.

In the retrospective study on 276 Hodgkin Lenfoma (HL) and NHL diagnosed patients made by Abdullah Altıntaş et al.⁸ the HBsAg(+) prevalence was 14.5% (40/276). But, this rate was 16.4% at HL diagnosed patients and 13.7% at NHL diagnosed patients. HBsAg(+) prevalence rate was 90% in male patients and 10% in female patients. The Anti-HBs(+) prevalence was 44.5%, but this rate was 39.7% in HL diagnosed patients and 46.3% in NHL diagnosed patients.

In the TURK-HEP study made by Turkish Liver Research Association in our country between the years 2008-2011, HBsAg(+) rate was 4%, HBcAb(+) rate was 30.6%, anti-HBs(+) rate was 32%^{15,16}.

In our study, pre-treatment HBsAg(+) prevalence was 5.1% (8/157). The HBsAg(+) prevalence was found as 0.8-5.7% by the different studies in our country^{15,17}. So, HBsAg(+) rate in our study is similar to our country's data.

In the study made by Liang-Tsai Hsiao et al.⁷ Rituximab related HBV seroconversion was as the highest rate with 40% at the post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) patients after allogeneic stem cell transplantation. Similarly, it was found that the HBV seroconversion increased at the Allogeneic stem cell

transplant (HSCT) patients. Presence of immunosuppression before Rituximab treatment is thought to cause increased risk in these patients.

In our study there isn't any statistical difference between the diagnoses of patients and HBV seroconversion (Pearson Chi Square value:19.98, p:0.334). Stem cell transplantation procedure was not performed in any of the patients included in our study between 2010 and 2014 and there is no data on this subject.

In the study made by Liang-Tsai Hsiao et al.⁷ Rituximab related HBV seroconversion was more frequently at the patients who take the treatments more than 6 times. The number and intensity of rituximab treatment in these patients was thought to be related to the decline in anti-HBs levels by the destruction on B-lymphocytes.

In the study made by Kai-Lin Chen et al.⁴ HBV infection reactivation developed after 5-6 times chemotherapy and 1 to 13 months later after the treatment.

In our study, among the 13 patients who had HBV seroconversion at the end of the follow up period, 10 of them (76.9%) took 6 and more R treatment, and also 3 of them (23.1%) took the R treatment less than 6.

In the study made by Kai-Lin Chen et al.⁴ the HBV infection reactivation after R treatment was much more in HBsAg(-) HBcAb(+) patients with the 10.9% rate than the HBsAg(-) HBcAb(-) patients. Among the 165 HBsAg(-) patients, of whom 33.3% were HBsAg(-) HBcAb(+), the HBV infection reactivation incidence was 3.6% (6/165). Baseline HBcAb(+) presence, high level of ALT and AST was thought to be an independent risk factor in the aspect of HBV infection reactivation.

In the study made by Kosei Matseu et al.¹⁸ at the 252 HBsAg(-) patients, of whom 24.3% was HBsAg(-) HBcAb(+), the HBV infection reactivation incidence after the R treatment was as 2% (5/252). Also, all these 5 patients were HBsAg(-) HBcAb(+). The HBV infection reactivation incidence of the HBsAg(-) HBcAb(+) patient group was 8.9% (5/56). Among these 5 patients, 4 of them were anti-HBs(-) before the treatment. There was an increase in the reactivation risk at the HBsAg(-) HBcAb(+) anti-HBs(-) patients.

In the study made by Chiun Hsu et al.¹⁹ among the 150 HBsAg(-) HBcAb(+) NHL diagnosed patients, 27 (18%) of them had the HBV infection reactivation

after the R-CHOP treatment. Among these 27 patients, 16 (59%) of them were anti-HBs(+) before the treatment. In this study it was thought that the anti-HBs(+) was related to the increase of HBV infection reactivation risk.

In the study on 80 HBsAg(-) CD20(+) Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) diagnosed patients made by Winnie Yeo et al.²⁰ among the 46 (57.5%) HBcAb(+) patients, 21 (26.2%) of them had R-CHOP treatment and 25 (31.3%) of them had CHOP treatment. Among the patients who had R-CHOP treatment, 5 (6.2%) of them had HBV infection reactivation. However, at the patients who had CHOP treatment had not HBV infection reactivation. At the 34 (42.5%) HBcAb(-) patients who had R-CHOP or CHOP treatment, none of them had HBV infection reactivation. Also, in this study it was thought that the absence of anti-HBs and being male gender was a risk factor for HBV infection reactivation.

In our study, among the 157 patients, 13 (8.2%) of them had HBV infection reactivation. Among the 22 patients who were HBsAg(-) HBcAb(+) before treatment, 1 (4.5%) of them had HBV infection reactivation and this patient was anti-HBs(-) before treatment.

At the end of our study, it was found that all of the 13 patients at whom the reactivation was seen, were male and the average age of this group was 58.7. Also in the study made by Winnie Yeo et al.¹² male gender was reported as a risk factor for HBV infection.

As recommended in many guidelines and studies, it was concluded that the prophylactic antiviral treatment would be beneficial for the HBsAg(+) or HBsAg(-) HBcAb(+) patients who will use high-risk medication for hepatitis exacerbation or who have high-risk disease for hepatitis exacerbation throughout the treatment process and till at least one year after treatment.

However; since our search was single-centered and retrospective study, it contains limited information in terms of results. So, in this situation it should be supported with multi-centered and prospective studies.

As a result of this study, it was concluded that it would be appropriate to raise the awareness of physicians about the follow-up of HBV infection in patients who are planned or receiving Rituximab treatment and to provide standardization in the follow-up of these patients.

References

1. Leonard A. N, Love B. L, Norris L. B, Siddiqui S. K, Wallam M. N, Bennett C. L. Screening for viral hepatitis prior to rituximab chemotherapy. *Ann Hematol* 2016;95:27–33.
2. Shih C-A, Chen W-C, Yu H-C, Cheng J-S, Lai K-H, Hsu J-T et al. Risk of severe acute exacerbation of chronic HBV infection cancer patients who underwent chemotherapy and did not receive anti-viral prophylaxis. *PloS One* 2015;10:1–11.
3. Seto WK. Hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapy: Appropriate risk stratification. *WJH* 2015;7:825–30.
4. Chen K-L, Chen J, Rao H-L, Ying G, Huang H-Q, Zhang L et al. Hepatitis B virus reactivation and hepatitis in diffuse large B-cell lymphoma patients with resolved hepatitis B receiving rituximab-containing chemotherapy: risk factors and survival. *Chin J Cancer* 2015;34:18–30.
5. Ramirez J, Duddempudi A. T, Sana M. M, Hasan S. S, Santos M, Song J et al. Screening for hepatitis B in patients with lymphoma. *Proc Bayl Univ Med Cent* 2015;28:438–43.
6. Cagin YF, Seckin Y. Immunosuppressive Treatment-Induced Hepatitis B Virus Reactivation. *GG* 2016;20:130–6.
7. Hsiao L-T, Chiou T-J, Gau J-P, Yang C-F, Yu Y-B, Liu C-Y et al. Risk of Reverse Seroconversion of Hepatitis B Virus Surface Antigen in Rituximab-Treated Non-Hodgkin Lymphoma Patients: A Large Cohort Retrospective Study. *Med* 2015;94:1–12.
8. Altintas A, Kaplan M. A, Cil T, Yilmaz S, Bayan K, Danis R et al. Hepatitis B Infection and Clinical Significance in Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma Cases. *UHOD* 2007;17:1–6.
9. Pattullo V. Hepatitis B reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression-prevention is better than cure. *WJH* 2015;7:954–67.
10. Hsu P-I, Lai K-H, Cheng J-S, Kao S-S, Li Y-R, Sun W-C et al. Prevention of acute exacerbation of chronic hepatitis B infection in cancer patients receiving chemotherapy in a hepatitis B virus endemic area. *Hepato* 2015;62:387–96.
11. Perrillo RP, Martin P, Lok AS. Preventing hepatitis B reactivation due to immunosuppressive drug treatments. *JAMA* 2015;313:1617–8.
12. Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan P. K. S, Wong W-L, Ho W. M et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *BJC* 2004;90:1306–11.
13. Marcucci F, Mele A, Spada E, Candido A, Bianco E, Pulsoni A et al. High prevalence of hepatitis B virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006;91:554–7.
14. Wang F, Xu R, Han B, Shi Y, Luo H, Jiang W et al. High incidence of hepatitis B virus infection in B-cell subtype non-Hodgkin lymphoma compared with other cancers. *Cancer* 2007;109:1360–4.
15. Dursun H, Albayrak A. Current Situation with Current Treatments in Chronic Hepatitis B Treatment and New Targets in the Future. *GG* 2016;20/2:145–56.
16. Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, Sugauchi F, Mano S, Maeshiro T et al. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *J Virol* 2009;83:10538–47.
17. Akhan S, Aynioglu A, Cagatay A, Gönen I, Gunal O, Kaynar T et al. Management of chronic hepatitis B virus infection: Turkish Clinical Microbiology and Infectious Diseases Association Viral Hepatitis Working Group Consensus Report. *Klinik* 2014;27:2–18.
18. Matsue K, Kimura S-I, Takanashi Y, Iwama K-I, Fujiwara H, Yamakura M et al. Reactivation of hepatitis B virus after rituximab -containing treatment in patients with CD20-positive B-cell lymphoma. *Cancer* 2010;116:4769–76.
19. Hsu C, Tsou H-H, Lin S-J, Wang M-C, Yao M, Hwang M-L et al. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: A prospective study. *Hepato* 2014;59:2092–100.
20. Yeo W, Chan T. C, Leung N. W. Y, Lam W. Y, Mo F. K. F, Chu M. T et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27:605–11.



Sivas İlinde Sağlık Hizmetlerinin Durumu – Önceki Sağlık Teşkilatlanması Genelinde Bir Değerlendirme

The Status of Health Services in Sivas Province – An Evaluation of Previous Health Organization

Mehmet Emin Özdemir¹, Ferit Koçoğlu²

¹Kayseri İl Sağlık Müdürlüğü; ²Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

ABSTRACT

Aim: In 2018, the Ministry of Health undertook a new structure and the organization consisting of three different institutions was combined and gathered under a single roof. Our research reflects the organization period of three different institutions. In our retrospective study, in 2012 activity reports of health institutions in Sivas were evaluated and compared with the 2012 statistics of the Ministry of Health (MoH) reflecting the country in general. We aimed to compare the differences or similarities between them.

Material and Method: In our retrospective study, 2012 activity reports of health institutions in Sivas were evaluated and compared with the 2012 statistics of the Ministry of Health.

Results: In Sivas, both health manpower and the number of health facilities, as well as morbidity and mortality data were similar to the overall Turkey. In 2012, in Turkey as well as Sivas consulting a physician has an average of eight times in Sivas. More than 60% of the applications were made to second and third level health institutions. It is noteworthy that more than half of the outpatients followed up in the outpatient clinics applied to emergency services and most of them were not emergency applications. also in Turkey, 70% of all deaths in Sivas in heart disease, cancer and respiratory diseases has created. The births were 97-99% in hospitals, 49.6% of them in the country and 35.2% in Sivas by cesarean section. Both Turkey in general, as well as in Sivas child immunization rates are above 90%.

Conclusion: When we look at the data of 2012, it is seen that the health data of Sivas Province in 2012 is similar to the country in general except with some exceptions. In order to evaluate the new organization structure which has been passed in 2018, some time should be spent on the new system.

Key words: family practice; health monitoring; health service; health statistics; Ministry of Health organizational structure

ÖZET

Amaç: 2018 yılında Sağlık Bakanlığı yeni bir yapılanmaya gitmiş ve üç ayrı kurumdan oluşan teşkilatlanma birleştirilerek tek çatı altında toplanmıştır. Araştırmamız üç ayrı kurumdan oluşan yapılanma dönemi yansıtmaktadır. Retrospektif nitelikteki araştırmamızda Sivas'taki sağlık kuruluşlarının 2012 yılı faaliyet raporları değerlendirilmiş ve Sağlık Bakanlığı'nın (SB) ülke genelini yansıtan 2012 yılı istatistikleriyle karşılaştırılmıştır. Aralarındaki fark veya benzerliklerin karşılaştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: Retrospektif nitelikteki araştırmamızda Sivas'taki sağlık kuruluşlarının 2012 yılı faaliyet raporları değerlendirilmiş ve Sağlık Bakanlığının ülke genelini yansıtan 2012 yılı istatistikleriyle karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Sivas'ın gerek sağlık insan gücü ve sağlık tesisi sayıları, gerekse morbidite ve mortalite verileri Türkiye geneline benzer bulunmuştur. 2012 yılında gerek Türkiye genelinde, gerekse Sivas'ta ortalama sekiz kez hekime başvurulmuştur. Başvuruların %60'tan fazlası ikinci ve üçüncü basamak sağlık kuruluşlarına yapılmıştır. Hastanelerin ayaktan takip edilen hastalarının yarısından fazlasının acil servislere başvurmuş olduğu ve bunların çoğunun acil nitelikte başvurular olmadığı tespit edilmiştir. Türkiye genelinde de, Sivas'ta da tüm ölümlerin %70'ini kalp hastalıkları, kanserler ve solunum sistemi hastalıkları oluşturmuştur. Doğumlar %97-99 oranında hastanelerde yapılmış olup, bunların ülke genelinde %49,6'sı, Sivas'ta %35,2'si sezaryenle olmuştur. Gerek Türkiye geneli, gerekse Sivas'ta çocuk bağışıklama oranları %90'nın üzerindedir.

Sonuç: 2012 yılı verilerine bakıldığı zaman Sivas ilinin 2012 yılı sağlık verilerinin bazı istisnalar hariç ülke geneline benzer olduğu görülmektedir. 2018 yılında geçilmiş olan yeni teşkilat yapısını detaylı bir şekilde değerlendirebilmek için yeni sistemin üzerinden biraz zaman geçmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: aile hekimliği; sağlık izlemi; sağlık hizmetleri; sağlık istatistikleri; Sağlık Bakanlığı teşkilat yapısı

İletişim/Contact: Mehmet Emin Özdemir, Kayseri İl Sağlık Müdürlüğü, Kayseri • **Tel:** 0533 616 92 29 • **E-mail:** drmehmetemin@yahoo.com • **Geliş/Received:** 07.02.2019 • **Kabul/Accepted:** 03.01.2020

ORCID: Mehmet Emin Özdemir, 0000-0001-6043-5063 • Ferit Koçoğlu, 0000-0002-7523-937X

Giriş

Bir bölgede sağlık hizmetlerinin düzeyini belirlemenin en güvenilir yolu, toplumu temsil eden örneklemeler üzerinde çeşitli sağlık göstergeleri açısından alan araştırması yapmaktır. Sağlık kuruluşlarının kendi çalışmalarlarıyla ilgili olarak topladıkları ve yayınladıkları istatistik raporlar toplumun sağlık düzeyinden çok o kuruluşların çeşitli faaliyetlerini yansıtmakla birlikte toplumdaki sağlık sorunları ve sunulan hizmetlerin düzeyi hakkında bazı fikirler de verebilir.

2003 yılında başlatılan ‘Sağlıkta Dönüşüm Programı (SDP) sürecinde neoliberal sağlık politikalarına koşut olarak, Sağlık Bakanlığı görev tanımını şu şekilde açıklamaya başlamıştır: “Sağlık Bakanlığı’nın yeniden yapılandırılması için, hizmet sunumundan ziyade sağlık politikalarını oluşturacak, kapasite oluşturma açısından sektöre yol gösterecek ve denetleyecek bir bakanlık teşkilat yapısı tanımlama çalışmaları yürütülmüştür”. Böylece Sağlık Bakanlığı, görevlerin asıl yüklenicisi olmaktan çıkmaya ve sadece denetleyici rolüne soyunmaya başlamıştır.¹⁻³. Sağlıkta Dönüşüm Programı’nın hayata geçirilmesi sırasında, birinci basamağın özelleştirilmesi anlamına gelecek bir aile hekimliği sistemine geçişin sağlanabilmesi amacıyla 5258 Sayılı Aile Hekimliği Pilot Uygulaması Hakkında Kanun 2004 yılında, genel sağlık sigortasının kurulması amacıyla 5510 Sayılı Sosyal Sigortalar Kanunu ile Genel Sağlık Sigortası Kanunu 2006 yılında ve hekim işgücü piyasasını düzenlemek üzere 5947 Sayılı Üniversite ve Sağlık Personelinin Tam Gün Çalışmasına ve Bazı Kanunlarda Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun 2010 yılında çıkarılmış bulunmaktadır.⁴⁻⁷. SDP açısından asıl belirleyici düzenlemelerden birisi olan kamu hastanelerinin elden çıkarılmasına ilişkin Kamu Hastaneleri Birliği

uygulaması ise Kasım 2011 tarihinde yayınlanan 663 sayılı KHK(Kanun Hükmünde Kararname) içinde yer almıştır⁸. Bu son kanun ve yönetmeliklerle artık Sağlık Bakanlığının sadece düzenleyici ve denetleyici bir rol oynaması öngörülmektedir. Reform sürecinde neoliberal sağlık politikalarına koşut olarak, bakanlık tarafından daha önceki yıllarda kullanılan toplumsal dil yerini ticari bir dile bırakmıştır.⁹⁻¹⁶. Bu değişikliklerden sonra Sağlık Bakanlığının merkez ve taşra teşkilat Tablo 1’deki şekli almıştır.

2008 yılında aile hekimliği sistemine geçildikten sonra ise sağlık ocakları ve sağlık evleri kapatılmıştır. Yerlerine merkezde yirmi altı aile sağlığı merkezi ve ilçelerde on altı aile sağlığı merkezi kurulmuştur. Biri merkezde olmak üzere on yedi toplum sağlığı merkezi kurulmuştur. Demiryolları Hastanesi ve Asker Hastanesi kapatılmış, SSK Hastanesi Devlet Hastanesi olmuştur¹⁷.

Bu çalışmamızda Sivas ilindeki sağlık kuruluşlarının 2012 yılındaki kayıtlarını Sağlık Bakanlığı’nın 2012 yılı istatistik yıllığındaki ülke geneline ait verilerle karşılaştırarak Sivas ilinin 2012 yılı sağlık hizmetlerinin durumunu değerlendirme amaçlanmıştır (Tablo 2).

Gereç ve Yöntemler

Etik Kurul İzni

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı’nda Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 2014-03/03 karar no.lu izniyle yapılmıştır. Retrospektif nitelikteki çalışmada, ilimizdeki sağlık kuruluşlarının Sağlık Bakanlığına gönderdikleri 2012 yılı faaliyet raporlarının birer örneği her bir sağlık kuruluşundan alınmış ve Sağlık Bakanlığının yayınladığı ülke genelini yansıtan istatistiklerle karşılaştırılmıştır.

Tablo 1. Sağlık Bakanlığı Merkez Teşkilatı

BAKAN

MÜSTEŞAR

BEŞ MÜSTEŞAR YARDIMCISI

On iki Genel Müdürlük

Tıpta Uzmanlık Kurulu ve Sağlık Meslekleri Kurulu

Sağlık Politikaları Kurulu

Yüksek Sağlık Şurası

BAĞLI KURULUŞLAR

Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu,

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

Türkiye İlaç ve Tıbbi İlaç Cihaz Kurumu,

Türkiye Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü

Tablo 2. Sağlık Bakanlığı Taşra Teşkilatı

İL VE İLÇE SAĞLIK MÜDÜRLÜKLERİ	HALK SAĞLIĞI MÜDÜRLÜKLERİ*	KAMU HASTANELERİ BİRLİKLERİ**
Şube müdürlükleri	Hfzıssıhha Enstitüsü Müdürlükleri	Hastaneler (diş hastaneleri dahil)
Acil Sağlık Hizmetleri Başhekimliği,	Halk Sağlığı Laboratuvarları	Ağız ve diş sağlığı merkezleri,(Diş tedavi ve protez merkezleri),
Uluslararası Tıp ve Kongre Merkezleri	E-II ve E-III grubu İlçe Devlet Hastaneleri	Semt poliklinikleri,
Afetlerde Sağlık Hizmetleri Birimleri	Toplum Sağlığı Merkezleri	Amatem, Endotem, gibi özel tanı ve ileri tedavi merkezleri,
112 İstasyonları	AÇSAP Merkezleri	
	Verem Savaş Dispanserleri	
	Sıtma Savaş Dispanserleri	
	Ruh Sağlığı Dispanserleri	
	Deri ve Zührevi Hastalıklar Dispanserleri	
	Trahom Savaş Merkezleri/Dispanserleri	
	Sıtma ve Tropikal Hastalıklar Eğitim ve Araştırma Merkezleri	
	Kanser Erken Teşhis ve Tarama Merkezleri	
	Kanser Kayıt Merkezleri	
	Sağlık Evleri	
	Sağlık Merkezleri	
	Hemoglobinopati Tanı Merkezleri	
	Aile Sağlığı Merkezleri***	

* Türkiye Halk Sağlığı Kurumunun taşra teşkilatıdır

** Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumunun taşra teşkilatıdır

***Aile Sağlığı Merkezleri idari anlamda Toplum Sağlığı Merkezlerine bağlı değildir. Birlikte çalışan kurumlar olarak geçmektedir.

İstatistiksel Analiz

Retrospektif nitelikteki araştırmamızda Sivas'taki sağlık kuruluşlarının 2012 yılı faaliyet raporları değerlendirilmiş ve Sağlık Bakanlığı'nın ülke genelini yansıtan 2012 yılı istatistikleriyle sayısal değer olarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular

Sağlık Tesis ve İnsan Gücü

2012 yılı itibarıyla Türkiye geneli ve Sivas'ta kişi başına düşen sağlık tesisi ve personeli sayıları görülmektedir. Sivas'ta nüfus başına düşen ebe-hemşire ve hasta yatağı sayılarının Türkiye ortalamasından oldukça fazla olduğu dikkati çekmektedir (Tablo 3) ^{16,18,19}.

Sağlık Hizmetlerinden Yararlanma

2012 yılında Sivas ve Türkiye genelinde sağlık kuruluşlarına başvuru sayıları görülmektedir. Gerek ülke genelinde gerekse Sivas'ta halkın ikinci. ve üçüncü basamak

sağlık kuruluşlarına birinci basamaktan daha çok başvurduğu dikkati çekmektedir. Birinci basamağa başvuru kişi başına yılda 3 civarında iken, ikincive üçüncü basamaklara başvuru sayısının kişi başına 5'i geçtiği görülmektedir. Sivas ilçelerinde birinci basamağa başvuru ortalaması ise 3,6'dır. Birinci basamak sevk oranlarının da oldukça düşük olduğu görülmektedir. Diş hekimine başvuru oranlarının düşüklüğü özellikle dikkat çekicidir. Ana branşlarda yıllık poliklinik sayıları incelendiğinde acil servis başvurularının çok yüksek yüzdeye(%43,5) sahip olduğu görülmektedir.(Tablo 4, Tablo 5) ^{16,18,19}.

Sivas merkez ve ilçelerinde halkın birinci ve ikinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuru sayıları görülmektedir. birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuru hızının Yıldızeli'nde en düşük, Akıncılar'da en yüksek olduğu görülmektedir. Merkezde birinci basamak başvuru sayısının ikinci ve üçüncü basamak başvuruların oldukça altında kaldığı görülmektedir. İlçelerde de genel olarak birinci basamak başvuru sayısı ikinci ve üçüncü basamağa göre azdır (Tablo 6).

Tablo 3. Türkiye geneli ve Sivas'ta nüfus başına sağlık tesisi ve personel sayıları^{16,18,19}

	Türkiye	Sivas
100.000 kişiye düşen		
Toplam hekim sayısı	172	179
Pratisyen hekim sayısı	51	61
Uzman hekim sayısı	93	79
Diş hekimisi sayısı	28	27,70
Eczacı sayısı	34	20,50
Hemşire ve ebe sayısı	186	286,20
10.000 kişiye düşen		
Hastane Yatağı Sayısı	26,50	38,50
Nitelikli Hastane Yatağı Sayısı*	11,10	14,10
Yoğun Bakım Yatağı Sayısı	1,40	3,10
Diş Üniti Sayısı	1,10	0,70
Hemodiyaliz Cihazı Sayısı	2,10	2,90
Aktif çalışan aile hekimisi başına düşen nüfus	3634	3523
112 acil yardım istasyonu başına düşen nüfus	40.594	24.941

*Nitelikli yatak, 1, 2, 3 kişilik içinde WC ve banyosu olan odalardaki yataklardır

Tablo 4. Türkiye geneli ve Sivas'ta sağlık hizmetlerinden yararlanma^{16,18,19}

	Türkiye	Sivas Merkez
Birinci basamak başvuru*		
Aile Hekimliği	221.672.029	1.670.956
Verem Savaş Dispanseri	2.143.765	7846
Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezi	630.583	53.597
Özel Poliklinikler	655.432	0**
Özel tıp ve dal merkezleri	32.012.211	113.050
2. ve 3. basamak başvuru	354.636.935	3.469.756
Kişi başı hekime başvuru	8,20	8,40
Diş hekimine başvuru	35.282.921	372.295
Kişi başı diş hekimine başvuru	0,47	0,60
Birinci basamak toplam kişi başı hekime müracaat sayısı**	3,10	2,80
Birinci basamak sevk oranı	%2,10	-----
İkinci ve üçüncü basamak kişi başı hekime müracaat sayısı	5,10	5,50
112 acil toplam vaka sayısı	3.230.442	46.648
112 acil yardım istasyonu başına düşen vaka sayısı	1734	2915

*Birinci basamak başvurular verem savaş dispanseri, aile hekimliği, ana çocuk sağlığı ve aile planlaması merkezi, özel poliklinikler ve özel tıp ve dal merkezleri olarak alt gruplara gösterilmiştir.

**Diş poliklinikleri ve güzellik merkezleri hariç.

Tablo 5. Sivas İli Ana Branşlarda Poliklinik Sayıları^{16,18,19}

Branş	Üniv. Hast.	Sivas		İlçe Hast. Toplam*	ÖZEL TIP MERKEZİ	TOPLAM
		Devlet+Numune	Özel Hast.			
ACİL	39.102	648.570	41.969	347.635	42.995	1.120.271
DAHİLİYE	3315	112.868	13.628	125.716	20.501	276.028
GENEL CER.	7045	63.300	11.990	45.210	895	128.440
GÖĞÜS HAST.	7540	53.487	7622	7347	--	75.996
GÖĞÜS CER.	665	4007	--	--	--	4672
GÖZ	21.896	97.981	16.484	12.872	8782	158.015
KBB	15.040	100.634	8086	11.635	--	135.395
KADIN HAST.	15.659	103.271	33.289	42.935	9535	204.689
KALP VE DAMAR CER.	4704	15.533	2146	--	--	22.383
KARDİYOLOJİ	14.336	39.453	14.982	2385	--	71.156
NÖROLOJİ	8970	62.561	8904	5676	--	86.111
ORTOPEDİ	15.072	92.213	12.083	14.024	--	133.392
PLASTİK CER.	3241	9130	--	--	--	12.371
PSİK/PSİKO.	5410	68.574	--	1103	--	75.087
RADYOLOJİ	--	--	2331	--	--	2331
ÜROLOJİ	8110	45.358	6556	4428	521	64.973
TOPLAM	161.135	1.516.940	180.070		83.229	2.571.310

Tablo 6. 2012 yılı Sivas merkez ve ilçelerinde sağlık kuruluşlarından yararlanma sayıları^{16,18,19}

	1. basamak poliklinik sayısı	Kişi başı başvuru sayısı	2. basamak poliklinik sayısı	Kişi başı başvuru sayısı
AKINCILAR	24.793	4,80	-	-
ALTINYAYLA	40.022	4,00	-	-
DİVRİĞİ	35.239	2,20	75.512	4,60
DOĞANŞAR	10.166	3,80	-	-
GEMEREK	87.819	3,40	68.972	2,70
GÖLOVA	9145	2,50	-	-
GÜRÜN	56.949	2,80	60.801	3,00
HAFİK	31.141	3,50	-	-
İMRANLI	22.126	2,80	-	-
KANGAL	58.675	2,50	54.727	2,30
KOYULHISAR	32.174	2,60	-	-
MERKEZ	1.057.271	3,10	3.469.756*	10
SUŞEHİRİ	69.050	2,60	138.226	5,20
ŞARKIŞLA	78.242	2,00	151.450	3,90
ULAŞ	29.170	3,00	-	-
YILDIZELİ	70.547	1,70	97.892	2,30
ZARA	53.477	2,30	86.292	3,700

*2.ve 3. basamak poliklinik sayıları toplamıdır.

Morbidite

Bulaşıcı hastalıklar: Sivas İli'ndeki 2012 yılı verem savaş verileri görülmektedir. Muayenelerin çoğunu rapor için çekilen mikrofilmler oluşturmaktadır. 2012 yılında tedavi gören 124 hastaya karşılık 373 temaslı muayenesi yapıldığı görülmektedir. Bölge laboratuvarına gönderilen balgam sayısına göre direkt mikroskopi muayenesinin düşüklüğü dikkat çekmektedir (Tablo 7)²⁰.

2012 yılında ülke genelinde de Sivas'ta da bağışıklama oranlarının oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Sivas'ta gebe tetanoz aşılama oranı Türkiye genelinden yüksektir (Tablo 8)^{16,18,19}.

Mortalite

Sivas ve Türkiye genelinde bazı mortalite hızları görülmektedir. Sivas'ta bebek ölüm hızının Türkiye genelinden yüksek olduğu dikkati çekmektedir (Tablo 9).

Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması

2012 yılında Türkiye geneli ve Sivas'ta doğumların %97-99 oranında hastanelerde yapıldığı, bunların önemli bir kısmının da sezaryenle olduğu görülmüştür. Sivas ilinde de sezaryen oranları yüksek olmakla birlikte ülke geneline göre daha düşük olduğu dikkat

çekmektedir. (%35,2) Sezaryen oranları özel hastane ve üniversitede daha yüksektir. (%65,5 - %58,5)^{16,18,19}.

Sivas İli'nde çocuk izlem sayısı, gebe tespit oranı, gebeD vitamini profilaksi oranı Türkiye genelinden iyi durumda iken, gebe demir profilaksi ve bebek D vitamini profilaksi oranları daha geri durumdadır (Tablo 10, Tablo 11).

Tartışma

100.000 kişiye düşen uzman hekim sayısı Türkiye genelinde 93 iken, Sivas İli'nde 79'dur. Uzman hekim açısından ülke genelinin biraz gerisindedir. Diğer veriler ülke geneliyle benzerdir. Ülkemizde gerek hekim, gerekse yardımcı sağlık personeli açısından sayısal olarak dengesiz dağılıma bağlı bir açık vardır. (Tablo 3)^{16,18,19}.

Türkiye geneli 10000 kişiye düşen hastane yatağı sayısı 26,5 iken, bu oran Sivas İlinde 38,5'dir. Sivas İlinin yatak sayısı açısından daha iyi olduğu söylenebilir. 112 acil yardım istasyonu başına düşen nüfus Türkiye genelinde 40.594 iken Sivas İlinde 24,941'dir (Tablo 3, Tablo 4)^{16,18,19}. Hali hazırda uygulanmakta olan sağlık sistemine göre gerek ülke genelinde gerekse Sivas İli'nde yeni ve çok büyük hastaneler inşa edilmektedir. Her geçen zamanda yatak sayıları artmaktadır.

Tablo 7. 2012 yılı verem savaş verileri²⁰

	Türkiye	Sivas
Muayene sayısı	2.143.748	7846
Radyolojik tetkik sayısı	1.726.124	6885
Direkt mikroskopi sayısı	75.316	221
Bölge tüberküloz laboratuvarına gönderilen numune sayısı	119.785	530
Temaslı muayene sayısı	*	373
İlaçlı korumaya alınanların sayısı	*	129

*2012 verileri SB'nin raporunda yer almamaktadır.

Tablo 9. Türkiye geneli ve Sivas'ta 2012 yılı mortaliteyle ilgili veriler^{16,18,19}

	TÜRKİYE	SİVAS
Bebek ölüm hızı (binde)	7,40	10,30
Perinatal ölüm hızı (binde)	8,30	---
Neonatal ölüm hızı (binde)	4,30	3,10
Postneonatal ölüm hızı (binde)	3,10	7,20
5 yaş altı ölüm hızı (binde)	11	13,10
Anne ölüm oranı (yüz bin canlı doğumda)	15,40	10,40
Kaba Ölüm Hızı (binde)	5	6,10

Tablo 11. 2012 yılında Türkiye geneli ve Sivas'ta anne çocuk sağlığına yönelik çeşitli izlem ve tarama faaliyetleri^{16,18,19}.

1. basamak verileri	Türkiye	Sivas	İlçeler
Gebe izlem sayısı*	4,10	4	4-5
Loğusa izlem sayısı*	2,30	2	1-3
Bebek izlem sayısı*	8,60	7	7-9
Çocuk izlem sayısı*	2,20	5	2-15
Hastanede yapılan doğum oranı (%)	97	99	97-100
Gebe Tespit Oranı (%)	92	99,8	77-132**
Bebek Tespit Oranı (%)	-	90	83-94
Gebe demir profilaksi oranı (%)	92	63	56-145**
Gebe Dvit profilaksi oranı (%)	44,50	71	38-136**
Bebek Dvit Profilaksi oranı (%)	100	93,10	71-139**
Bebek Demir profilaksi oranı (%)	80,70	97,40	79-125**
İşitme Tarama Oranı (%)	84,80	89,80	94-100
Topuk kanı alma oranı (%)	-	100	89-100
Smear Sayısı	215.000	10.018	-
Mamografi Sayısı	148.000	2885	-
Kolposkopi Sayısı	-	103	-
Toplam Obez İzlem Sayısı	-	6284	-

*Gebe, bebek ve loğusanın ortalama kaç kez izlendiğini gösterir sayılardır. İzlemlerdeki ilçeler sütunundaki küçük sayı en az izlem yapılan ilçeyi büyük sayı en fazla izlem yapılan ilçeyi göstermektedir. Bu izlem sayıları Halk Sağlığı Müdürlüğünden alınmıştır, tamamı eklerdeki ilçe verilerinde mevcuttur.

**%100'ü geçme sebebi, Bakanlığın her yılın başında aile hekimlerine bir önceki yılları değerlendirerek hedef nüfus ve sayı belirlemesindedir. İl Halk Sağlığı Müdürlüğü o yıl ilden elde ettiği verileri, Bakanlığın belirlediği hedeflere oranlayarak belirli yüzdeler elde edip yayınlamaktadır.

Tablo 8. Sivas İli 2012 yılı aşılama oranları^{16,18,19}

Aşılar	DaBT-İPA-Hib-1	DaBT-İPA-Hib-3	KKK	BCG	Hepatit B-1	Hepatit B-3	Td2
Türkiye geneli	97	97	97	97	97	103	62
Sivas geneli	97	98	98	97	90	99	75
Merkez	101	104	102	101	94	104	78
İlçeler	91	91	91	91	84	91	70

DaBT: Difteri, Aseleüler Boğmaca, Tetanoz aşısı; İPA: İnaktif Polio aşısı; KKK: Kızamık, kızamıkçık, kabakulak aşısı; Hib: Hemofilus influenza tip B aşısı; BCG: Tüberküloz aşısı; Td: Tetanoz aşısı.

Tablo 10. 2012 yılı doğumla ilgili veriler^{16,18,19}

	Türkiye Geneli		Sivas	
	Sayı	%	Sayı	%
Sağlık kuruluşlarında gerçekleşen doğum	1.239.062	97	8935	99
Antenatal bakım oranı (en az bir ziyaret)	---	97	---	95
Sezaryenle yapılan doğumlar	614.046	49,60	3147	35,20
Primer sezaryenin tüm doğumlara oranı	315.063	25,40	1643	18,40

Kişi başı dış hekimine müracaat sayısı Türkiye genelinde 0,47 iken, bu oran Sivas İli'nde 0,60'dır. Sivas dış hekimine başvuruda ülke genelinden iyi olsa da oran düşüktür. birinci basamağa başvuru oranları Sivas İli'nde de Türkiye genelinde de ikinci ve üçüncü basamağa başvurudan düşüktür. Ayrıca birinci Basamak sevk oranının da oldukça düşük olduğu görülmektedir. (%2,1). ikinci ve üçüncü basamak sağlık kuruluşlarına başvurunun fazla olması sağlık sisteminin iyi işlemediğinin önemli bir göstergesidir. İyi işleyen bir sağlık sisteminde halk öncelikle birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvurup, burada çözüm bulunamayan hastalıkları için ikinci ve üçüncü basamak sağlık kuruluşlarına sevk edilmelidir. Ülkemizde uygulanan aile hekimliği sisteminde ise halk aile hekimlerine neredeyse sadece reçete yazdırmak için başvurmaktadır. Birinci basamak sağlık kuruluşlarına güven duymadığı için de en basit rahatsızlıkları için bile ikinci ve üçüncü basamak sağlık kuruluşlarına başvurup, iş yükünü ve maliyeti çok artırmaktadır. Klasik bir bilgi olarak sağlık sorunlarının % 85 ve daha fazlası birinci basamak sağlık kuruluşlarında teşhis ve tedavi edilebilir. Aile hekimliği sistemindeki sevk oranlarının düşüklüğü görülmektedir. Bunun sebebi tedavi olmak için aile hekimine başvuranların az olması ve sevk zincirinin mecburi tutulmamasıdır. (Tablo 4)^{16,18,19}.

Değinilmesi gereken önemli konulardan birisi yapılan poliklinik başvurularının çok büyük yüzdesinin acil servise yapılmasıdır. Sağlıklı işleyen bir sistemde bu kadar fazla sayıda acil servis başvurusu olamaz. Bu fazlalık acil servislerin acil tıbbi durumlar haricinde normal poliklinik hizmetleri için kullanıldığını göstermektedir. Acil servislere başvurunun acil haller dışında önlenmesi için gerekli tedbirler mutlaka alınmalıdır. (Tablo 5)^{16,18,19}

Verem savaş verilerinin Sivas İli ve Türkiye geneli için 2012 yılının verilerine bakıldığında muayenelerin çoğunun mikروفilmelerden oluştuğu, bölge referans laboratuvarlarının yetersiz kullanıldığı görülmektedir. Aile hekimliği sistemine geçildikten sonra birçok ildeki ve ilçelerdeki verem savaş dispanserleri kapatılmıştır. Tüberküloz gibi hala takip edilmesi çok önemli olan, varlığında toplumu tehdit eden bir hastalığın düzenli bir şekilde takibini yapabilecek kuruluşlar olan verem savaş dispanserlerinin ilçelerde kapatılıp, iller bazına düşürülmesi takibi çok zorlaştırmıştır. (Tablo 7)^{16,18,19}.

Aşı oranlarına bakıldığında ülke geneli aşı oranları %97'dir. Sivas İli'nde bütün aşılarda bu oran geçilmiştir.

Td2 aşısında ülke oranı %62'dir ve %75 ile Sivas'ta bu oran da geçilmiştir. Hepatit-1 aşısında oran %90'dır. Hepatit B-3 aşısında oran %99'dur. Oran olarak Sivas aşılama da oldukça iyi bir durumdadır. (Tablo 8)^{16,18,19}.

Bebek ölüm hızına bakıldığı zaman Türkiye genelinde 1000 canlı doğumda 7,4 iken Sivas İlinde ise 1000 canlı doğumda 10,26'dır. Neonatal ölüm hızı Türkiye genelinde 1000 canlı doğumda 4,3 iken, Sivas İli'nde 1000 canlı doğumda 10,25'dir. Postnatal ölüm hızı Türkiye genelinde 1000 canlı doğumda 3,1 iken, Sivas İli'nde 1000 canlı doğumda 5,49'dur. 5 yaş altı ölüm hızı Türkiye genelinde 1000' de 11 iken, Sivas İli'nde 1000'de 13,1'dir. (Tablo 9)^{16,18,19}. Buradan anlaşılıyor ki Sivas İli bebek ölümlerinde ülke geneline yakın bir düzeydedir ama tam anlamıyla ülke genelini yakalayabilmesi için daha özenli prenatal, antenatal ve postnatal bakıma ihtiyaç vardır. Erken bebeklik bakımına daha fazla hassasiyet gösterilmelidir. Hızlara bakıldığı zaman gerek Türkiye genelinde gerekse Sivas İli'nde oldukça başarılı hızlar dikkati çekmektedir. Özellikle aile hekimliği sistemine geçildikten sonra ölüm hızlarında hızlı bir düşüş yaşanmıştır. Anne ölüm oranına bakıldığı zaman Türkiye genelinde 100.000 doğumda 15,4,Sivas İli'nde ise 100.000 doğumda 10,36 dır. (Tablo 9)^{16,18,19}.

Anne ölüm oranının Sivas'ta daha düşük olduğu görülmektedir. Buradan gebe bakımının lohusa bakımından daha iyi olduğu sonucu çıkartılabilir. Sivas İl Sağlık Müdürlüğüne annelere yönelik yürütülen birçok proje vardır. Misafir anne projesi, gebe okulu gibi projelerle daha bilinçli anneler oluşturulmaya çalışılırken, doğumların daha güvenli şartlarda yapılması sağlanmaktadır. Bu projeler ülke genelinde uygulanması gereken projelerdir ve her il bu projelerden sorumludur. Oranlara bakıldığı zaman Sivas İli'nin bu projeleri ülke geneline göre daha başarılı uyguladığı söylenebilir. Fakat Sivas'ta 8900 doğum olmuştur, bir anne ölümü olsa oran 10,36'yı aşmaktadır. Dolayısıyla sayılar küçük olduğu için sağlıklı bir yorum yapmak zordur.

Türkiye genelinde sezaryen doğumların tüm doğumlar içerisinde oranı %48 iken, Sivas İli'nde bu oran %35,2'dir. Primer sezaryenin tüm doğumlara oranı %24,6 iken, Sivas İli'nde bu oran % 18,4'dür. Doğum oranlarına bakıldığı zaman Sivas İli'nde normal doğumun tercih edildiği söylenebilir. Sivas İli'nde sezaryen oranları ülke geneline göre düşük olmasına rağmen bu düşüşün sağlık personelinin endikasyonlara uymasından mı, ya da sezaryen yapılmasından çekinilmesinden

mi kaynaklandığının anlaşılması için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır. Sezeryan;endikasyonu doğru konulduğu takdirde yapılması gereken bir cerrahi işlemdir ama normal doğumun takip sürecinin uzunluğu, daha riskli bir süreci olması ve ekonomik kaygılar sebebiyle tercih ediliyorsa hasta açısından ve ülke ekonomisi açısından yanlış işleyen bir süreç var demektir. Bunun yanında gebeliklerde %5-10 oranında sezaryen endikasyonu vardır. Bu nedenle Sivas'taki oranlar da aslında istenilenin üzerindedir. (Tablo 10)^{16,18,19}.

Çocuk başına ortalama izlem sayısı Türkiye genelinde 2,2 iken, Sivas İli'nde 5'dir. Tespit oranlarına bakıldığı zaman gebe tespit oranı Sivas'ta %99,8 iken Türkiye genelinde %92'dir.Tespit oranları önceki yıllara göre bakanlıkça hesaplanan formüllere göre belirlenen hedef nüfusta beklenen gebe sayılarının ne kadarının tespit edilmiş olduğu oranları 100 ile çarpılarak hesaplanmaktadır. İzlem sayısı ise, izlenmesi gereken grupların bir sene içerisinde hekimlerce veya yardımcı sağlık personelince izlenen toplam kişi sayısının hedeflenen nüfustaki beklenen izlem sayısına bölünüp 100 ile çarpılmasıyla bulunmaktadır. Her ne kadar izlemler için daha çok hastaneler tercih edilse de izlenmesi gereken gruplar gerek izlemlerinin yapıldığı kuruluşlarca aile hekimlerine bildirilerek, gerekse de izlenen kişilerce aile hekimine bildirilerek bir entegrasyon sağlanmaktadır.

Profilaksi oranlarına bakıldığı zaman gebe demir profilaksi oranı Sivas'ta %63, Türkiye genelinde %92, gebe D vitamini profilaksi oranı Sivas'ta % 71'ken Türkiye genelinde % 44,5, bebek D vitamini profilaksi oranı Sivas'ta %93,1, Türkiye genelinde %100, bebek demir profilaksi oranı Sivas'ta %97,4, Türkiye genelinde %80,7'dir. İzlem sayılarına bakıldığında Sivas İli Türkiye geneline benzer oranlara sahiptir. İlçelerin bazılarında birkaç izlem ortalamasının gerisindedir, ilçe izlemleri daha sıkı takip edilmelidir. Tespit oranlarında Sivas ili ülke genelinden daha iyi durumdadır. Profilaksi oranlarında ise gebe demir profilaksi ve bebek D vitamini profilaksi programları daha yakından takip edilmelidir. Halkın katılımı sağlanmalıdır. Burada dikkat çeken husus aile hekimliği sistemi içerisinde performans kriterlerine dahil olan tespitler ve izlemler neredeyse %100'e yakinken, performans kriterlerinde yer almayan bazı profilaksilerde oranlar oldukça düşüktür. Bu durum aile hekimliği sisteminde hasta yararına olan, yapılması gereken uygulamaları daha çok maddi kaygıların belirlediğini göstermektedir. Aile hekimliği sisteminde ya uygulanması istenen işlemlerin hepsi performans

kriterlerine dahil edilmelidir ya da çok sıkı denetim mekanizmalarıyla bütün işlemler takip edilmelidir. (bkz Tablo 11)^{16,18,19}.

İlçe verilerine bakıldığında aşılama oranlarında bütün ilçelerin gereken aşılama oranlarına ulaştığı görülmektedir. Bebek ölümlerinde Gürün İlçesi'nin 1000 de 13,1 oranla ülke geneli 1000 de 7,4'ün gerisinde kaldığı görülmektedir. Takip verilerinde ilçelerin yeterli sayıları yerine getirdiğini ama Doğanşar İlçesi'nin loğusa izlem sayısının 1 ile 2 olan ülke genelinin gerisinde kaldığı görülmektedir. Bebek ölüm hızında Kangal İlçesi binde 25,8, Koyulhisar İlçesi binde 23,8, Suşehri İlçesi binde 18,6 ile ülke geneli binde 7,4 olan verinin oldukça gerisinde kalmıştır. Anne ölüm hızında il merkezi yüz binde 17,4 ile ülke geneli 15,4 ün üzerinde kalmıştır. Bütün bunlar bahsedilen ilçelerin bebek bakımı ve gebe ve loğusa bakımlarında daha hassas olması gerektiğini göstermektedir. Gebe tespit oranında Koyulhisar İlçesi %77 ile olması gerekenden geridedir. Kangal ve Yıldızeli İlçeleri de %81 ile geridedirler. Gölova ilçesi %43 gebe demir profilaksi oranıyla il genelinin gerisindedir. Topuk kanı alma oranlarında Doğanşar İlçesi %93 ve İmranlı İlçesi %89 oranlarıyla il verilerinin gerisinde kalmışlardır. Ülke genelini yakalayamamaları bile il genelinin gerisinde kalmamalıdır. İlçe aşılama oranlarına bakıldığında Altınyayla ilçesinin bütün aşılarda ülke geneli olan %97 ve il geneli olan %99 oranlarının gerisinde kaldığı görülmektedir. Gemerek, Divriği, Gürün, Ulaş ve Gölova İlçelerinin de birkaç aşı hariç oranların gerisinde kaldığı görülmektedir. Rakamsal olarak gerilikten söz edilse de genel manada aşılama istenilen oranlar yakalanmıştır^{16,18,19}.

2012 yılı verilerine bakıldığı zaman Sivas İlinin 2012 yılı sağlık verilerinin bazı istisnalar hariç ülke geneline benzer olduğu görülmektedir.2012 yılındaki üç kurumdan oluşan teşkilatlanma yapısıyla ilgili bazı sıkıntılar olduğu bellidir ama bu sıkıntıların teşkilatlanma yapısını baştan değiştirmeye yönelik düzelmeyeceği belirsizdir.2018 yılında geçilmiş olan yeni teşkilat yapısını çalışmamızdaki gibi detaylı bir şekilde değerlendirebilmek için yeni sistemin uygulamaları üzerinden biraz zaman geçmesi gerekmektedir.

Sınırlılıklar

Çalışmanın yapılmaya başlandığı 2014 yılında sağlık bakanlığının 2013 yılı verileri henüz yayınlanmadığı için çalışma 2012 yılı verileriyle yapılmıştır.

Kaynaklar

1. Akdur R. Türkiye’de Sağlık Hizmetleri ve Avrupa Topluluğu Ülkeleri ile Kıyaslanması A. Ü. T. F. Halk Sağlığı Anabilim Dalı Ankara; 1999:38–9.
2. Bahçe S. , Köktaş M., Abukan D. Sağlık Hizmetleri Reformu ve Hane Halkı Refahı: Türkiye’de Sağlıkta Dönüşüm Programı International Conference on Eurasian Economies 2013 Session 2B. Kalkınma, 2013:299–306.
3. Ağartan, Tuba. “Sağlıkta Reform Salgını”, Avrupa’da ve Türkiye’de Sağlık Politikaları, Reformlar, Sorunlar, Tartışmalar, 1. Baskı, İstanbul, İletişim Yayınları, 2007:64–71.
4. 5258 Sayılı Aile Hekimliği Pilot Uygulaması Hakkında Kanun, <http://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.5258.pdf>
5. 5510 sayılı sosyal sigorta kanunu <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2006/06/20060616-1.htm>;2006(16/06/2006)
6. Genel Sağlık Sigortası Kanunu, <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2006/06/20060616-1.htm>;2006(16/06/2006)
7. 5947 Sayılı Üniversite ve Sağlık Personelinin Tam Gün Çalışmasına ve Bazı Kanunlarda Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun, <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2010/01/20100130-1.htm>
8. Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında 663 Sayılı Kanun Hükmünde Kararname <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/11/20111102M1-3.htm>
9. Pala K, Akgün D. Türkiye Sağlık Raporu 2012 Türkiye Halk Sağlığı Derneği, Bölüm 01, Ankara, 2012:526–28.
10. Üçkuyu Y. Toplumsal Yapı ve Sağlık Sistemleri, Toplum Hekim, 2006;21:325–26.
11. Öztek Z. Türkiye’de sağlıkta dönüşüm programı ve aile hekimliği. Hacettepe Tıp Dergisi 2009;40:6–12.
12. Soyer A. Sağlıkta Dönüşüm’ün Neresindeyiz? Bundan Sonra, Bizi Neler Bekliyor? DEUHYO ED 2009;2:179–182.
13. John Lister Sağlık Politikası Reformu Çeviren: M. İnan, A. Kılıçarslan İNSEV Yayınları, 2008;1:45–17.
14. OECD sağlık sistemi incelemeleri OECD-World Bank; 2009;1:9–98.
15. Dikici M., Kartal M., Alptekin S., Aile Hekimliğinde Kavramlar, Görev Tanımı ve Disiplininin Tarihçesi Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007;27:412–418.
16. Sağlık bakanlığı istatistik yıllıkları 2012, Sağlık Bakanlığı, Ankara; 2013:1–153.
17. Karagöz N 1997 Sivas Nüfus Sağlık Araştırması, SİVAS:1998;1:243–44.
18. Türkiye İstatistik Kurumu Seçilmiş göstergelerle Sivas 2012, Ankara; 2013:1–177.
19. Türkiye Kent Sağlık Göstergeleri 2013 Uludağ Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, 2013;1:241–43.
20. Türkiyede Verem Savaşı 2013 Raporu, T. C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara; 2014:1–120.



Acil Servise Başvuran Zehirlenme Vakalarının Retrospektif Analizi: Kars ili örneği

Retrospective Analysis of Poisoning Cases Admitted to Emergency Service: An Example of Kars Province

Turgut Dolanbay¹, Hüseyin Fatih Gül², Murat Aras¹, Eray Atalay³, Gizem Gecgel³

¹Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı; ²Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı;

³Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate the demographic data of poisoning cases who were admitted to the emergency department retrospectively.

Material and Method: The demographic data of all patients older than 18 years of age who applied to Kafkas University Research and Application Hospital Emergency Department with poisoning complaint between 23.05.2019 and 01.01.2018 were analyzed retrospectively. To compare the data of the patients were used SPSS-20 packet program.

Results: The total number of patients admitted to the emergency department with poisoning complaints was 49. One patient had accidentally taken the drug and the rest consisted of suicidal medications. While 67.3% (33 patients) of the total number of patients were female and 32.7% (16 patients) were male, the mean age of the patients was 25.63 ± 7.56. When the marital status of the patients was examined, it was found that 55.1% were single, 40.8% were married and 4.1% were separated from their spouses. In addition, 57.1% of the patients who came to the emergency department with poisoning complaints were detected in the city center, 28.6% in the district center and 14.3% were detected to reside in the village. When the drug groups causing poisoning among the patients were examined, it was found that the most frequent poisonings due to the use of the drug group consisting of NSAID, influenza drugs and paracetamol combinations and psychiatric drugs. On the other hand, the number of hospitalizations and mortality rates due to poisoning after psychiatric drug group intake were found to be significantly higher than the other drug group intake.

Conclusion: We think that the majority of poisoning cases were suicidal and therefore psychiatric consultation should be requested. Furthermore, we believe that avoiding over-the-counter medication will significantly reduce the incidence of poisoning in our country.

Key words: poisoning; suicide; NSAID; paracetamol; psychiatric drug group

ÖZET

Amaç: Acil serviste zehirlenme vakaları sık görülen hasta grubu olup, bu çalışmada acil servise başvuran zehirlenme vakalarının demografik verilerinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: 23.05.2019 tarihi ile 01.01.2018 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisi'ne, zehirlenme şikayeti ile başvuran, 18 yaş üstü hastaların tamamının demografik verileri hastane otomasyon sistemi kullanılarak retrospektif olarak incelendi. Hasta verilerinin kıyaslanması için SPSS-20 paket programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmada, zehirlenme şikayeti ile acil servise başvuran toplam hasta sayısı 49'dü. Hastaların 1 tanesi ilacı kaza ile almış olup, geri kalanlar özkıyım amaçlı ilaç alımlarından oluşmaktaydı. Toplam hasta sayısının %67,3'ünün (33 hasta) kadın, %32,7'sinin (16 hasta) ise erkek olduğu saptanırken, hastaların yaş ortalamaları ise 25,63±7,56'dü. Hastaların medeni halleri incelendiğinde, %55,1'inin (27 hasta) bekar, %40,8'inin (20 hasta) evli, %4,1'inin (2 hasta) eşinden ayrı olduğu tespit edildi. Ayrıca acil servise zehirlenme şikayeti ile gelen hastaların %57,1'inin (28 hasta) şehir merkezinde, %28,6'sının (14 hasta) ilçe merkezinde ve %14,3'ünün (7 hasta) köyde ikamet ettiği tespit edildi. Hastalar arasında zehirlenmeye neden olan ilaç grupları incelendiğinde NSAİİ, gribal ilaçlar ve parasetamol kombinasyonları'ndan oluşan ilaç grubunun ile psikiyatrik ilaç kullanımına bağlı zehirlenmelerin çoklu ilaç zehirlenmelerinden sonra en sık karşılaşılan zehirlenmeler olduğu tespit edildi. Öte yandan psikiyatrik ilaç grubu alımı sonrası zehirlenmelere bağlı hastane yatış sayıları ve mortalite oranları diğer ilaç grubu alımlarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sonuç: Zehirlenme vakalarının büyük çoğunluğunun özkıyım amaçlı olduğunu ve bu nedenle mutlaka psikiyatri konsültasyonun istenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca reçetesiz ilaç teminin önüne geçilmesinin ülkemizdeki zehirlenme vakalarını önemli oranda azaltacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: zehirlenme; özkıyım; NSAİİ; parasetamol; psikiyatrik ilaç grubu

İletişim/Contact: Hüseyin Fatih Gül, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kars, Türkiye • **Tel:** 0532 171 87 87 • **E-mail:** fth_2323@hotmail.com • **Geliş/Received:** 19.08.2019 • **Kabul/Accepted:** 03.01.2020

ORCID: Turgut Dolanbay, 0000-0002-4092-1192 • Hüseyin Fatih Gül, 0000-0002-9828-1298 • Murat Aras, 0000-0002-4329-4147 • Eray Atalay, 0000-0002-9700-7019 • Gizem Gecgel, 0000-0001-9365-7236

Giriş

Literatürde “zehir” kavramına ilk kez milattan sonra 1230 yılında yer verilmiştir. Özellikle Paracelsus’un “her madde zehir özelliği gösterebilir ancak ilaç ile zehri birbirinden ayıran dozudur” tanımı aslında her maddenin gereğinden fazla alımı ile zehirlenmeye sebep olabileceğine işaret etmektedir¹. Geçmişten günümüze zehirlenmeler, hem tıbbi açıdan hem de toplumsal açıdan önemini koruyan toplumsal sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Öte yandan zehirlenme kavramı alınan etkenin istemsiz olarak kullanımı ya da intihar amaçlı alınması sonucu oluşan patolojik durum olarakta tarif edilmektedir².

İntihar kavramı ise; kişinin hayatını istemli olarak sona erdirmesi olarak tanımlanmaktadır. Tüm zehirlenme vakalarının %95’ini intihar amaçlı olan zehirlenmelerin oluşturduğu görülmektedir. İntihar kaynaklı gelişen zehirlenmelerin sıklığı dünyada yıllık 300.000 kişi olduğu belirtilmektedir. Ülkemizde ise bu oran %0.8-5 oranında izlenmektedir³. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir. İntihar amaçlı zehirlenmelere neden olan etkenler sıklıklarına göre incelenirse, çoktan aza doğru; ilaçlar, keyif verici maddeler, ev-endüstriyel-tarımsal kaynaklı etkenler olarak sıralanmaktadır^{4,5}.

Bir sağlık merkezine zehirlenme şikayeti ile başvuran hastanın klinik durum ve semptomları alınan etkenin dozuna, süresine, alım şekline, cinsiyete, yaşına, vücut kitle indeksine, mevcut hastalıklarına ve hastane öncesi yapılmış olan ilk müdahalesine kadar birçok faktör nedeniyle değişiklik gösterebilmektedir⁶.

Acil servise zehirlenme öyküsüyle başvuran hastaların bir kısmı servis takibine ve gözlemine alınabilirken bir kısmı için ise klinik durumuna göre yoğun bakım takibi gerekmektedir. Yoğun bakım ünitelerindeki yatakların %5-30 oranında zehirlenme vakaları doldurmaktadır⁷.

Bu çalışmada, Kars ilinde yüksek doz ilaç alımı nedeniyle acil servise başvurmuş, servis yatışı veya yoğun bakım yatışı yapılmış hastaların demografik verilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bölgedeki zehirlenmeleri tanımlanmak, zehirlenmelerin altında yatan sebepleri, mortalite ve morbiditeye olan etkilerini araştırmak ve bu doğrultuda elde edilen bilgilerden yola çıkarak zehirlenmelerin önlenmesine yönelik literatüre katkı sağlamak hedeflenmiştir.

Materyal ve Metot

Bu çalışma, Kafkas Üniversite Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı’nda yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerimiz, 18 yaşından büyük olan, ilaç alımı ile öz kıyım girişiminde bulunan veya kaza ile oral ilaç alan tüm hastalar olarak belirlenmiştir. Dışlama kriterlerimiz ise 18 yaşından küçük hasta grubu, öz kıyım girişiminde bulunmayanlar ve öz kıyım girişiminde bulunan veya kaza ile oral ilaç alıp klinik seyir takibi edilemeyen veya izinsiz hastaneyi terk eden hasta grupları olarak belirlenmiştir. Çalışmada, 23.05.2019 tarihi ile 01.01.2018 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisi’ne gelen hastalar arasında yukarıdaki kriterlere uygun olan tüm hastaların verileri hastane otomasyon sistemi kullanılarak retrospektif olarak incelenmiştir.

Örneklem Seçimi

Çalışmada örneklem oluşturulurken, tüm ilaç alımına bağlı zehirlenme hastaları çalışmaya dahil edildiği için güç analizi yapılmasına gerek duyulmamıştır. Ayrıca çalışmamızda retrospektif veriler kullanıldığı için gönüllü onam formu alınmasına gerek duyulmamıştır.

Çalışmada İncelenen Bağımsız Değişkenler

Çalışmada hastaların yaşları, cinsiyetleri, medeni durumları, geliş tarihleri, saatleri, ikametgahları, yatığı birimler ve almış oldukları ilaçların tekli veya çoklu ilaç alımı olup olmaması, geliş mevsimleri, geliş gün içi saatleri, piskotik ilaç alımı ile bu verilerin mortalite ve morbidite ile ilişkisi, piskotik ilaç alımı ile hastaneye yatış ve taburcu durumları belirlenip hastaların demografik verileri incelenmiştir.

İstatistik Analiz

Tüm bu verilerin kıyaslanmasında Statistical Package for Social Sciences (SPSS)-20 paket programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel ifadelerin (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher-Freeman-Halton testi ve Fisher’s Exact testi kullanılmıştır.

Etik Onay

Bu çalışma, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Non invaziv Etik Kurul Başkanlığından gerekli etik kurul onayı (2019/07 toplantı sayılı, 171 no’lu) alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir.

Bulgular

Çalışmamızda retrospektif olarak toplam 49 zehirlenme vakası tespit edildi. Tüm hastalarda zehirlenmeye sebep olan ilaç alım yolları incelendi ve bu olguların tamamı oral yolla ilaç alımı sonucu zehirlendiği tespit edildi. Zehirlenmeye neden olan etkenler incelendiğinde ise, zehirlenme şikayeti ile acil servisimize başvurmuş hastaların sadece biri kaza ile ilaç alımı sonucu zehirlenmeye maruz kalırken geri kalan 48 olgu ise özkiyım amaçlı ilaç alımlarından ileri gelen zehirlenme vakaları idi.

Acil servisimize zehirlenme şikayeti ile başvurmuş toplam 49 hastanın, 33'ü (%67,3) kadın, 16'sı (%32,7) ise erkekti. Kadın hastaların erkek hastalara oranı 2,06 olarak tespit edildi. Hastaların tamamının yaş ortalaması $25,63 \pm 7,56$ olarak tespit edilmiştir.

Medeni durumlarına göre zehirlenme şikayeti ile acil servisimize başvurmuş hastaların dağılımları incelendiğinde, 27 hasta (%55,1) bekar, 20 hasta (%40,8) evli, 2 hasta (%4,1) ise eşi vefat etmiş veya ayrılmış olarak tespit edildi. Hastaların cinsiyetleri ile medeni durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,530$). Ayrıca hastaların cinsiyet ile mortalite oranlarının karşılaştırılmasında da istatistiksel bir anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,080$).

Yaş gruplarına göre zehirlenme vakalarının dağılımını incelediğimizde, %81,6'sının 30 yaş altı, %8,2'sinin 30-40 yaş arası, %10,2'sinin ise 40 yaş üstü vakalardan oluştuğu saptandı. Acil servisimize zehirlenme şikayeti ile başvurmuş hastaların son 1 yıl içindeki ikametgahları sorgulandığında, 28 hastanın (%57,1) şehir merkezi, 14 hastanın (%28,6) ilçe merkezi, 7 hastanın (%14,3)

köyde ikamet ettiği saptandı. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda zehirlenme şikayeti ile hastanemiz acil servisine başvurmuş hastaların yaş durumları ile yaşadıkları mesken arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, 30 yaş ve altındaki hastaların daha çok kırsal bölgeden, 30 yaş üstü hastaların daha çok kentsel bölgeden geldiği saptanırken, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,026$).

Zehirlenme tanısı almış hastaların, aldıkları ilaçların etken gruplarına göre dağılımları incelendiğinde, toplamda 49 hasta ilaç alımı sonrasında acil servise başvurmuştur. Zehirlenmeye sebep olan ilaçların etken grupları arasında en sık olarak birden fazla grubun aynı anda alımını temsilen çoklu ilaç (%26,53) hemen ardından da aynı sayıda olmak üzere "non steroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ), gribal ilaçlar ve parasetamol kombinasyonları" grubundaki ilaçlar ile psikiyatrik ilaçlar olduğu tespit edildi (Tablo 1). Ayrıca zehirlenme amaçlı ilaç alımlarında hastaların %73,5'inin tekli ilaç alımı sonrası, %26,5'inin ise çoklu ilaç alımları ile zehirlendiği gözlemlenmiştir.

Çalışmada, hastaların hastaneye yatış sayıları ve mortalite sayıları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; psikiyatrik ilaç alanların ve psikiyatrik hastalık öyküsü olan hastaların hastaneye yatış sayıları ve mortalite sayılarında diğer ilaç grubu alımlarına göre istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu saptanmıştır (hastaneye yatış sayısı için; $p=0,05$, mortalite sayısı için; $p<0,001$) (Tablo 1).

Acil servise zehirlenme şikayeti ile başvurmuş hastaların geliş dönemlerinin mevsimlere göre dağılımları incelendiğinde, kış mevsiminde 16 hasta (%32,7), ilkbaharda 9 hasta (%18,4), yaz mevsiminde 7 hasta (%14,3),

Tablo 1. Zehirlenmeye neden olan ilaç alımlarının etken gruplarına göre dağılımı ve bu etken gruplarının hasta yatış sayısı ve mortalite sayıları üzerine etkisi

Alınan ilaçların etken grupları	Zehirlenme vaka sayısı	Zehirlenmeye sebep olma sıklığı (%)	Zehirlenmeye bağlı yatış sayısı	Zehirlenmeye bağlı mortalite sayısı
Psikiyatrik ilaçlar	11	22.45	10 *	4 ***
NSAİİ vb.	11	22.45	5	1
Antihipertansifler	3	6.12	2	0
Antibiyotikler	2	4.08	1	0
Antiepileptikler	5	10.20	3	0
Diğerleri	5	10.20	3	0
Çoklu ilaç	12	26.53	9	1
Toplam	49	100	33	6

vb.; gribal ilaç ve parasetamol kombinasyonlarını ifade etmektedir.

$p^*=0,05$; pearson ki-kare testine göre, zehirlenme vakalarında, psikiyatrik ilaç alımları sonucu hasta yatış sayılarının diğer ilaç alımlarına bağlı hasta yatış sayılarına kıyasla anlamlılık düzeyi. $p^{***}<0,001$; pearson ki-kare testine göre, zehirlenme vakalarında, psikiyatrik ilaç alımları sonucu mortalite sayılarının, diğer ilaç alımlarına bağlı mortalite sayılarına kıyasla anlamlılık düzeyi.

sonbaharda ise 17 hastanın (%34,7) hastanemiz acil servisine giriş yaptığı tespit edilmiştir. Servisimize özellikle sonbahar ve kış aylarında daha fazla zehirlenme vakasının başvurduğu tespit edilmiştir.

Zehirlenme şikayeti ile acil servise başvurmuş hastaların geliş saatlerine göre dağılımları incelendiğinde, hastanemize 08.00-16.00 saatleri arasında 15 hasta (%30,6), 16.00-24.00 saatleri arasında 25 hasta (%51,0), 24.00-08.00 saatleri arasında 9 hasta (%18,4) geldiği tespit edilmiştir. Başvuruların büyük çoğunluğunun 16.00-24.00 saatleri arasında olduğu gözlemlenmiştir.

Tartışma

Zehirlenme; vücuda zarar verebilecek toksik bir maddenin farklı şekillerde alınması sonucunda ortaya çıkan tablo olarak tanımlanmaktadır⁸. Oral yolla zehirlenmelerin %3-15'inin ölümlü sonuçlanan özkıyım girişi mi sonucu ortaya çıktığı bildirilmektedir⁹. Bizim çalışmamızda ise bu oranın %12,5 olduğu saptanmış olup literatürle uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda acil servise zehirlenme ile başvuran hastaların %67,3'ünün (33) kadın, %32,7'sinin (16) ise erkek olduğu görüldü. Çalışmamızda cinsiyet ile zehirlenme vakaları arasındaki dağılımın literatürle uyumlu olarak kadın cinsiyette daha fazla olduğu tespit edildi¹⁰⁻¹².

Zehirlenme vakalarının medeni durumla ilişkisini gösteren çeşitli çalışmalar, medeni halleri evli olmayan kişilerin diğerlerine göre daha fazla sıklıkla ilaç alımına bağlı özkıyım eğiliminde olduklarını ve bu sebeple bekar veya eşi vefat etmiş yada ayrılmış olanlarda zehirlenme vakalarının görülme sıklığının daha fazla olduğu yönünde görüşler ortaya koymuştur^{13,14}. Nitekim bizim çalışma bulgularımızda da medeni durumlarına göre zehirlenme şikayeti ile acil servisimize başvurmuş hastaların dağılımları incelenmiş ve yukarıda atfedilen çalışmaların bulguları ile uyumlu olarak; bekar veya eşi vefat etmiş ya da ayrılmış olan hastalarda zehirlenmenin görülme oranı %59,2 olduğu tespit edilmiştir. Bizde bu oransal artışın, bu kişilerdeki bilinçsiz ilaç kullanımı ve psikiyatrik hastalık görülme sıklığının artmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Yaş gruplarına göre zehirlenme vakalarının dağılımına baktığımızda, hastalarımızın yaş ortalamaları $25,63 \pm 7,56$ olarak tespit edildi ve bulgularımızın literatürle uyumlu olduğu gözlenmiştir¹⁵⁻¹⁷. Ayrıca bu çalışmada zehirlenme hikayesi ile acil servise gelen hastaların son 1 yıl içindeki ikametgahları sorgulanmış, 28 hastanın (%57,1) şehir merkezi, 14 hastanın (%28,6) ilçe merkezi, 7 hastanın (%14,3) ise köyde ikamet ettiği tespit

edilmiştir. Bulgularımız literatür ile uyumlu idi^{18,19}. Bu bulguların uyumluluğunun ilimizdeki nüfusun büyük çoğunluğunun şehir ve ilçe merkezlerinde yaşamasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda zehirlenme şikayeti ile hastanemiz acil servisine başvurmuş hastaların yaş durumları ile yaşadıkları mesken arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, 30 yaş ve altındaki hastaların daha çok kırsal bölgeden, 30 yaş üstü hastaların daha çok kentsel bölgeden geldiği saptanırken, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,026$). Bunun sebebi olarak, Kars ili ve çevresindeki en önemli geçim kaynağının hayvancılık olması ve genç nüfusunda bu nedenle kırsal bölgelerde hayvancılıkla uğraşmasına dayandığını düşünmekteyiz.

Yapılan bu çalışmada zehirlenme vakasının, %67,4'lük bir oranda sonbahar ve kış aylarında en fazla görüldüğü saptanmıştır, Biçer ve ark.²⁰ yaptığı bir çalışmada zehirlenmelerin en fazla aralık ayında görüldüğü raporlanırken, Ekinci ve ark.²¹ tarafından yapılan başka bir çalışmada da yine benzer bulguların yer aldığı görülmektedir. Araştırmacılar, zehirlenme vakalarının bahar ve kış aylarında artmasının sebeplerini; mevsimsel geçişlerin yaşanması ile bu aylarda günlerin kısalması ve gün ışığındaki azalmaya bağlı olarak, canlılar üzerinde fizyolojik, biyolojik, hormonal ve psikolojik açıdan gözlenen değişikliklerin yaz aylarında görülen değişimlere kıyasla daha olumsuz etkilere neden olabileceği yönünde görüşlere dayandırmaktadırlar²². Çalışma sonuçlarımıza göre özkıyım eylemlerinin özellikle kış aylarında artmasını, kış aylarında güneşli günlerin azalması buna bağlı olarak; melatonin ve serotonin gibi mutluluk verici hormon düzeylerinin düşmesi, artan hava kirliliği, oksijen seviyemizin azalmasıyla birlikte, kişilerdeki depresif duygu durum bozukluklarının artmasının yanında özellikle hastaların bu aylarda kronik ağrıların artışı ve buna bağlı olarak analjezik ilaç kullanımında artmanın da zehirlenmelere neden olabileceğini düşünmekteyiz. Tüm bunların dışında yine zehirlenme şikayeti ile acil servise başvuru saatlerinin de literatür ile benzer olarak daha çok 16.00-24.00 saatleri arasında (%51,0) gerçekleştiği görülmüştür²³.

Çalışmada, en sık zehirlenmeye neden olan ilaç kullanımlarının, tekli ilaç kullanımlarına (%73,5) bağlı olduğu tespit edilirken. Yapılan benzer çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır^{10,14}. Ayrıca çalışmada zehirlenmeye neden olan ilaç etken grupları incelenmiş, analjezik ve paretamol grubu ilaç zehirlenmeleri ile psikiyatrik ilaçların daha fazla olduğu görülmüştür. Literatürde benzer sonuçları gösteren çalışmalar vardır^{24,25}. Bizim bulgularımızdaki bu farklılığın NSAİİ ve paretamol

grubu ilaçların eczanelerde reçetesiz satılması ve toplumda hekim kontrolü olmadan sıklıkla kullanılmasından dolayı olduğunu düşünmekteyiz.

Kullanılan ilacın etken maddesine göre hastaneye yatış sayıları ve mortalite sayıları arasındaki ilişki incelenmiş olup, psikiyatrik ilaç alanların ve psikiyatrik hastalık öyküsü olan hastaların gerek hastanedeki yatış sayıları gerekse ölüm oranları diğer etken maddelere bağlı zehirlenmelere göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir (hastaneye yatış sayısı için; $p=0,05$, mortalite sayıları için; $p<0,001$). Bu bulguların literatürle örtüştüğü görülmektedir. Örneğin, Goldney ve ark.²⁵ tarafından yapılan bir çalışmada, psikiyatrik tedavi alanlarda öz kıyım düşüncesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yine başka bir çalışmada psikiyatrik tanısı olan zehirlenme ve öz kıyım hastalarında mortalitenin belirgin olarak yüksek olduğu bildirilmiştir²⁶.

Çalışmadan elde edilen bulgular ışığında, zehirlenmelerin kadın cinsiyette daha fazla ve 30 yaş altında daha sık olduğu ve ilaca bağlı zehirlenmelerin büyük çoğunluğunun öz kıyım amaçlı zehirlenme olduğu görülmüştür. Psikiyatrik olguların oransal çokluğundan dolayı, tüm zehirlenme vakalarının psikiyatrik olarak incelenmesi gerektiği ve bu desteğin sağlanması ile zehirlenme vakalarında görülen mortalite ve morbidite oranında ciddi azalmaların olabileceği kanatindeyiz. Ayrıca reçetesiz ilaç satımının önüne geçilmesinin de zehirlenme vakalarını önemli ölçüde azaltacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Chirasisrap K, Ussanawarong S, Tassaneyakul W, Reungsritrakool W, Prasitwatanasree W, Sripanyawit U et al. A study of major cause and types of poisoning in Khonkaen, Thailand. *Vet Hum Toxicol* 1992;34:489-92.
2. Pınar A, Fowler J. Acute poisoning in İzmir, Turkey. A pilot epidemiologic study. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31:593-601.
3. Göksu S, Yıldırım C, Kocaoğlu H, Tutak A, Öner U. Characteristics of acute adult poisoning in Gaziantep, Turkey. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:833-7.
4. Ayaz T, Bilir Ö, Ersunan G, Şahin OZ, Yavaşı Ö, Rakıcı H. İntihar Amaçlı İlaç Zehirlenmelerinin Değerlendirilmesi. *Konuralp Tıp Dergisi* 2015;7:53-6.
5. Murphy GE. Why women are less likely than men, to commit suicide. *Compr Psychiatry* 1998;39:165-75.
6. Gunnell D, Eddleston M. Suicide by intentional ingestion of pesticides: a continuing tragedy in developing countries. *Int J Epidemiol* 2003;32:902-9.
7. Henderson A, Wright M, Pond SM. Experience with acute overdose patients admitted to an intensive unit over six years. *Med J Aust* 1993;158:28-30.
8. Bucarechi F, Baracat E. Acute toxic exposure in children: an overview. *J Pediatr* 2005;81:212-22.

9. Guthrie E, Kapur N, Mackway-Jones K, Chew-Graham C, Moorey J, Mendel E et al. Randomized controlled trial of brief psychological intervention after deliberate self-poisoning. *BMJ* 2001;323:135-8.
10. Akgün FS, Şentürk Ö, Özunal ZG, Sağlam E. Yoğun Bakıma Yatırılan Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi. *Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg* 2018;9:109-13.
11. Wunderlich U, Bronisch, Wittchen HU. Gender differences in adolescents and young adults with suicidal behaviour. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:332-39.
12. Aydın A. Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma. *Firat Med J* 2019;24:129-33.
13. Sut N, Memis D. Intensive care costs of acute poisoning cases. *Clin Toxicol* 2008;46:457-60.
14. Yip SF, Callanan C, Yuen PH. Urban/rural and gender differentials in suicide rates: east and west. *J Affect Dis* 2000;57:99-106.
15. Sorge M, Weidhase L, Bernhard M, Gries A, Petros S. Self-poisoning in the acute care medicine 2005-2012. *Anaesthesist* 2015;64:456-62.
16. Özayar E, Değerli S, Güleç H, Şahin Ş, Dereli N. Yoğun bakıma kabul edilen zehirlenme olgularının retrospektif analizi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2011;3:59-62.
17. Liisanantti JH, Ohtonen P, Kiviniemi O, Laurila JJ, Alakokko TI. Risk factors for prolonged intensive care unit stay and hospital mortality in acute drug poisoned patients: An Evaluation of the physiologic and laboratory parameters on admission. *J Crit Care* 2011;26:160-5.
18. Güloğlu C, Kara IH. Acute Poisoning Cases Admitted To A University Hospital Emergency Department In Diyarbakır, Turkey. *HET* 2005;24:49-54.
19. Biçer S, Sezer S, Çetindağ F, Kesikminare M, Tombulca N, Aydoğan G et al. Çocuk acil kliniği 2005 yılı akut zehirlenme olgularının değerlendirilmesi. *Marmara Medical Journal* 2007;20:12-20.
20. Retamal P, Humphreys D. Occurrence of suicide and seasonal variation. *Rey Saude Publica* 1998;32:408-12.
21. Ekinci M, Okanlı A, Gözüağca D. Mevsimsel Depresyonlar ve Baş Etme Yolları. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences* 2005;8:109-112.
22. Şenol V, Ünal D, Avşaroğulları L, intihar girişimi nedeniyle Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Anabilim Dalı'na başvuran olguların incelenmesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005;6:19-29.
23. Dağlı R, Kocaoğlu N, Bayır H, Hakkı M, Erbesler ZA, Kahraman M et al. Yoğun bakım servisindeki intoksikasyon vakalarının incelenmesi. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp dergisi* 2016;3:17-20.
24. Köse I, Zincircioğlu Ç, Şenoğlu N, Yılmaz Ç, Atçeken G, Erbay RH. one-year retrospective analysis of poisoning cases admitted to our intensive care unit and evaluation of mortality related factors. *Tepecik Eğit Ve Araşt. Hast Dergisi* 2015;25:28-32.
25. Goldney RD. Suicide prevention is possible: a review of recent studies. *Arch Suicide Res* 1998;4:329-39.
26. Vajda J, Steinbeck K. Factors associated with repeat suicide attempts among adolescents. *Australian and New Zeland Journal of Psychiatry* 2000;34:437-45.



The Relationship Between Serum Vitamin D Levels and Thyroid Function Tests in Euthyroid and Hypothyroid Patients with Elevated Anti-TPO

Anti-TPO Yüksekliği Olan Ötiroid ve Hipotiroidili Hastalarda Vitamin D Düzeyleri ile Tiroid Fonksiyon Testleri Arasındaki İlişki

Lütfiye Seçil Deniz Balyen

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kafkas University, Kars, Turkey

ABSTRACT

Aim: The results of studies that investigate relationship between "autoimmune thyroid diseases (AITDs)" and serum vitamin D values are inconsistent. The study aimed to evaluate association between serum vitamin D levels and thyroid function tests in euthyroid and hypothyroid patients with elevated thyroid peroxidase antibodies (anti-TPO).

Material and Method: Our research was carried out by examining the file records of 21 patients with the concurrent measurement of Vitamin D and thyroid function tests who identified anti-TPO positivity. The participants were divided into two groups according to serum vitamin D levels: group 1 (patients who had serum vitamin D levels of ≥ 20 ng/mL) and group 2 (patients who had insufficient or deficient vitamin D levels of < 20 ng/mL).

Results: Anti-TPO levels (median (min-max)) were lower in group 1 (149.3 (29.7-388.1) IU/mL) than in group 2 (287.7 (141.5-794.6) IU/mL). Serum thyroid-stimulating hormone (TSH) and serum free thyroxine (fT4) levels were no different among the groups. Serum anti-TPO were positively correlated with TSH ($r=0.731$, $p=0.005$) and negatively with vitamin D ($r=-0.484$, $p=0.026$).

Conclusion: Decreased serum vitamin D levels can contribute to the pathogenesis of AITDs. Further researches are necessary to fully illuminate the role of vitamin D levels in autoimmune thyroiditis.

Key words: vitamin D; autoimmune thyroiditis; thyroid function tests

ÖZET

Amaç: Otoimmün tiroid hastalıkları (AITD) ile vitamin D seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Bizim çalışmamızın amacı, tiroid peroksidaz antikorları (anti-TPO) yükselmiş olan hipotiroid veya ötiroid hastalarda vitamin D seviyeleri ile tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: Bu çalışma, anti-TPO pozitifliği saptanan ve vitamin D seviyeleri ile tiroid fonksiyon testleri eş zamanlı olarak ölçülen

21 hastanın dosya kayıtları incelenerek gerçekleştirildi. Katılımcılar vitamin D seviyelerine göre 2 gruba ayrıldı: grup 1 (optimal vitamin D seviyelerine (≥ 20 ng/mL) sahip olan hastalar) ve grup 2 (yetersiz veya eksik vitamin D seviyelerine (< 20 ng/mL) sahip olan hastalar).

Bulgular: Anti-TPO seviyeleri (median (min-max)) grup 1'de (149.3 (29.7-388.1) IU/mL), grup 2'dekine göre (287.7 (141.5-794.6) IU/mL) daha düşüktü ($p=0.036$). Tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest tiroksin (fT4) seviyeleri gruplar arasında farklı değildi. Anti-TPO seviyeleri TSH ile pozitif olarak ($r=0.731$, $p=0.005$), vitamin D ile negatif olarak ($r=-0.484$, $p=0.026$) korele idi.

Sonuç: Düşük vitamin D seviyeleri AITD'lerin patogeneze katkıda bulunabilir veya bir nedenden ziyade otoimmün hastalık sürecinin bir sonucu olabilir. Otoimmün tiroiditte vitamin D seviyelerinin rolünü tam olarak aydınlatılabilmek için daha ileri araştırmalar gereklidir.

Anahtar kelimeler: vitamin D; otoimmün tiroidit; tiroid fonksiyon testleri

Introduction

Hypothyroidism, thyroid hormone deficiency, is a common pathological condition. Its prevalence is 0.2% to 5.3% in Europe and 0.3% to 3.7% in the United States. It is seen more often in women, elders, white individuals, and patients with autoimmune endocrinopathies, autoimmune gastric atrophy, type 1 diabetes mellitus (DM), and coeliac disease. Hypothyroidism can be overt (clinical), defined as high serum thyroid-stimulating hormone (TSH) and low serum free thyroxine (fT4) concentrations or can be mild/subclinical, defined as high TSH and normal fT4 concentrations. Hashimoto's disease is a

İletişim/Contact: Lütfiye Seçil Deniz Balyen, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kafkas University, Kars, Turkey • **Tel:** 0533 616 92 29 • **E-mail:** lsdbalyen@gmail.com • **Geliş/Received:** 16.06.2019 • **Kabul/Accepted:** 03.01.2020

ORCID: Lütfiye Seçil Deniz Balyen, 0000-0002-8072-6543

chronic, autoimmune inflammatory disease of thyroid and the leading cause of hypothyroidism in developed countries. The pathogenesis of this disease is closely related to formation of antithyroid antibodies that attack thyroid struma. Thyroid peroxidase antibodies (anti-TPO) is existent in most patients with autoimmune thyroiditis and in approximately 11% of the general population. The mechanisms of autoimmune thyroiditis are not fully understood, however it has been claimed that some genetic and environmental factors such as vitamin D deficiency/insufficiency can be connected with development of autoimmune thyroiditis¹⁻⁴.

The effect on the musculoskeletal system of Vitamin D is its canonical role. However, the importance of serum vitamin D levels in terms of extraskeletal health has become focus area for researchers, especially in the last decades. The immune system cells (e.g. macrophages and lymphocytes) express the vitamin D receptor (VDR) and thereby are modulated by Vitamin D. The insufficiency or deficiency of Vitamin D have been detected as risk factors for a variety of autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis (RA) and insulin dependent DM⁵⁻⁷.

The findings of studies that investigate relationship between autoimmune thyroid disorders and serum vitamin D values are inconsistent^{5,8}. The goal of the study was to comment association between serum vitamin D values and thyroid function tests in euthyroid and hypothyroid patients with elevated anti-TPO.

Material and Method

The research was put into practice by examining the file records of the patients who applied to the Polyclinic of Internal Medicine of our Faculty of Medicine between 2014 to 2017 and who identified anti-TPO positivity. The inclusion criteria of the study were: (a) an adult older than 18 years and (b) persons with the concurrent measurement of Vitamin D (25-(OH)-D3) and thyroid function tests. The exclusion criteria included: individuals with hyperthyroidism or taking thyroid hormone replacement therapy (HRT), inadequate data, subjects diagnosed of having other thyroid diseases or chronic diseases including RA and DM. The study was approved by the Local Research Ethics Committee of our Faculty of Medicine (13.12.2017/10). The participants were divided into two groups with regards to serum vitamin D values⁹: group 1 (patients who had serum vitamin

D values of ≥ 20 ng/mL) and group 2 (patients who had insufficient or deficient Vitamin D values of < 20 ng/mL). TSH, fT₄, anti-TPO, and serum vitamin D levels were quantified by using Beckman Coulter UniCel DxI 600 device (Beckman Coulter Diagnostics, USA).

Statistical Analyses

Statistical analyses were achieved by using commercial software (SPSS version 20, IBM Corp., USA). Continuous variables were compared with the Mann-Whitney U test and were predicated as median (minimum-maximum). Spearman's correlation test formed an estimate of the correlations. A p value lower than 0.05 was interpreted as statistically significant.

Results

All patients were women. Patients with optimal vitamin D levels (n=10) had median (min-max) age of 29 (22-75) years and patients with insufficient or deficient Vitamin D levels (n=11) had age of 36 (20-65) years. Statistically, the difference in terms of ages was not significant (p=0.863). Anti-TPO levels (median (min-max)) were lower in group 1 (149.3 (29.7-388.1) IU/mL) than in group 2 (287.7 (141.5-794.6) IU/mL; p=0.036) (Figure 1). fT₄ and TSH values were no different among two groups (Table 1). Anti-TPO values were positively correlated with TSH (r=0.731, p= 0.005) and negatively with vitamin D (r=-0.484, p=0.026) (Figure 2). There was no correlation among the other parameters. A post hoc power analysis performed for anti-TPO levels in the groups showed that power of the study was 69%.

Discussion

Thyroperoxidase (TPO) is both an enzyme responsible from thyroid hormone biosynthesis and an autoantigen associated with autoimmune thyroid diseases (AITD)¹⁰. Genetic factors are responsible for approximately 70% of AITDs, while environmental factors contribute for about 30% to AITDs¹¹. More than half of the world population have low vitamin D values¹². Its prevalence is increasing globally¹². Vitamin D modulates immune functions and its lack is associated with an escalated risk for autoimmunity and with enhanced susceptibility to infections¹³. Also, vitamin D supplementation might improve immune functions, prevent autoimmune disorders, and create a defense against infections¹³.

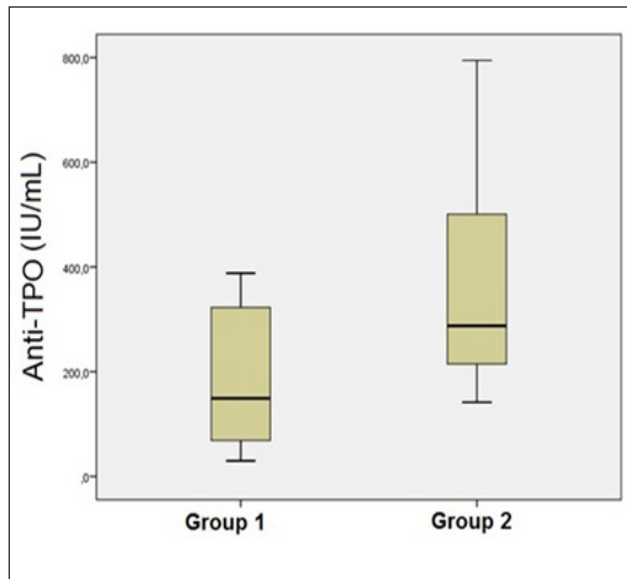


Figure 1. Anti-TPO levels in the study groups.

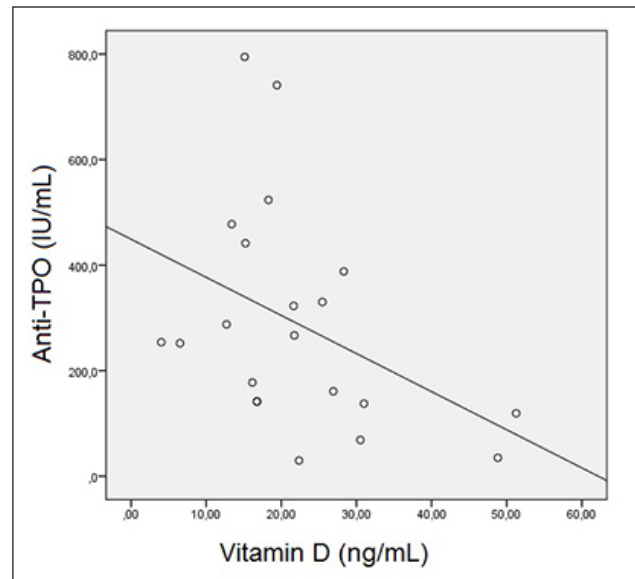


Figure 2. The correlation between anti-TPO and vitamin D.

Table 1. Vitamin D, anti-TPO, TSH, and ft4 levels in the study groups

	Group 1 (n=10)	Group 2 (n=11)	p
Vitamin D (ng/mL)	27.6 (21.6-51.3)	15.2 (4.0-19.4)	0.000
anti-TPO (IU/mL)	149.3 (29.7-388.1)	287.7 (141.5-794.6)	0.036
TSH (μ IU/mL)	1.39 (0.77-1.78)	2.13 (0.59-9.10)	0.295
ft4 (ng/dL)	0.84 (0.71-1.03)	0.73 (0.68-0.99)	0.366

anti-TPO: thyroid peroxidase antibodies; TSH: thyroid-stimulating hormone; ft4: free thyroxine. Data in the table have been expressed as the median (minimum-maximum).

We determined that anti-TPO values are lower in patients with optimal serum vitamin D values compared to that of patients with insufficient or deficient serum vitamin D values and that as serum vitamin D values increase, serum anti-TPO levels decrease. The results clearly point out that Vitamin D can pressure autoimmunity. Previous researches have shown that there is a relationship between vitamin D deficiency and autoimmune thyroiditis development. Recently, Nalbant et al.¹⁴ reported that insufficient vitamin D levels might decrease blood supply to thyroid and that anti-TPO levels were higher in patients who had vitamin D deficient in HT. They put forward that reduction of blood supply to thyroid can clarify the increased anti-TPO levels and impaired immune-modulation, which are seen in vitamin D deficiency. Vitamin D has important effects on T helper cell type 1 (Th1), Th2, Th9, and Th17 and IL-4, IL-10, IL-17, and IFN-gamma

secretion, explaining how vitamin D insufficiency or deficiency contribute to immune thyroid disease development^{15,16}. Also, it has been shown that polymorphisms of VDR is significantly associated with autoimmune thyroid diseases¹⁷. Our results agree with previous studies that have indicated that serum vitamin D insufficiency or deficiency is an important risk factor for positive thyroid antibodies^{18,19}.

The fact that low serum vitamin D values can contribute to the pathogenesis of AITDs made think that vitamin D administration can be a part of their treatment. Simsek et al.²⁰ have found that vitamin D supplementation reduced thyroid antibody titers (serum anti-TPO and thyroglobulin antibody) in patient with vitamin D deficient. Similarly, Krysiak et al.^{3,4} have determined that there is a favourable effect of vitamin D on thyroid autoimmunity. However, there are many studies that have reported that vitamin D treatment cannot

improve thyroid function and autoimmunity associated with thyroid²¹⁻²³. In a recently-reported study, it has been found that vitamin D levels are similar in patients with HT and the healthy control group⁸. Moreover, it has been suggested that low vitamin D values may be a result of autoimmune processes rather than an etiological factor²⁴. Consequently, further researches are necessary to fully illuminate the role of vitamin D levels in autoimmune thyroiditis and its causal effect.

References

1. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet* 2017;390(10101):1550–62.
2. Mincer DL. *Thyroid, Hashimoto thyroiditis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017.
3. Krysiak R, Szkrobka W, Okopien B. The effect of vitamin D and selenomethionine on thyroid antibody titers, hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity and thyroid function tests in men with Hashimoto's thyroiditis: A pilot study. *Pharmacol Rep* 2019;71(2):243–7.
4. Krysiak R, Kowalcze K, Okopien B. The effect of vitamin D on thyroid autoimmunity in euthyroid men with autoimmune thyroiditis and testosterone deficiency. *Pharmacol Rep* 2019;71(5):798–803.
5. Wiersinga WM. Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016;31(2):213–22.
6. Kmiec P, Sworcza K. Vitamin D in thyroid disorders. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015;123(7):386–93.
7. Erdoğan Hİ, Atalay E. Relationship between high erythrocyte sedimentation rate and 25-hydroxy vitamin D and C-reactive protein levels. *Sakarya Med J* 2018;8:798–805.
8. Botelho IMB, Moura Neto A, Silva CA, Tambascia MA, Alegre SM, Zantut-Wittmann DE. Vitamin D in Hashimoto's thyroiditis and its relationship with thyroid function and inflammatory status. *Endocr J* 2018;65(10):1029–37.
9. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011;86(1):50–60.
10. Ruf J, Carayon P. Structural and functional aspects of thyroid peroxidase. *Arch Biochem Biophys* 2006;445(2):269–77.
11. Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity. *Endocr Dev* 2014;26:139–57.
12. Wimalawansa SJ, Razzaque DMS, Al-Daghri NM. Calcium and vitamin D in human health: hype or real? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;S0960–0760(17):30381–3.
13. Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C. Regulation of immune function by vitamin D and its use in diseases of immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46(4):1061–94.
14. Nalbant A, Aydin A, Karacan A, Onmez A, Tamer A, Cinemre H. Association of vitamin D insufficiency/deficiency with thyroid artery Doppler ultrasonography in patients with Hashimoto thyroiditis. *Pak J Med Sci* 2017;33(2):295–9.
15. Palmer MT, Lee YK, Maynard CL, Oliver JR, Bikle DD, Jetten AM, et al. Lineage-specific effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D(3) on the development of effector CD4 T cells. *J Biol Chem* 2011;286(2):997–1004.
16. Wang J, Lv S, Chen G, Gao C, He J, Zhong H, et al. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients* 2015;7(4):2485–98.
17. Feng M, Li H, Chen SF, Li WF, Zhang FB. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. *Endocrine* 2013;43(2):318–26.
18. Wang X, Zynat J, Guo Y, Osiman R, Tuhuti A, Zhao H, et al. Low serum vitamin d is associated with anti-thyroid-globulin antibody in female individuals. *Int J Endocrinol* 2015;2015:285290.
19. Lacka K, Maciejewski A. Vitamin D in the etiopathogenesis of autoimmune thyroiditis. *Pol Merkur Lekarski* 2013;34(203):281–5.
20. Simsek Y, Cakir I, Yetmis M, Dizdar OS, Baspinar O, Gokay F. Effects of vitamin D treatment on thyroid autoimmunity. *J Res Med Sci* 2016;21:85.
21. Anaraki PV, Aminorroaya A, Amini M, Feizi A, Iraj B, Tabatabaei A. Effects of Vitamin D deficiency treatment on metabolic markers in Hashimoto thyroiditis patients. *J Res Med Sci* 2017;22:5.
22. Vahabi Anaraki P, Aminorroaya A, Amini M, Momeni F, Feizi A, Iraj B, et al. Effect of vitamin D deficiency treatment on thyroid function and autoimmunity markers in Hashimoto's thyroiditis: A double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *J Res Med Sci* 2017;22:103.
23. Vondra K, Bilek R, Matucha P, Salatova M, Vosatkova M, Starka L, et al. Vitamin D supplementation changed relationships, not levels of metabolic-hormonal parameters in autoimmune thyroiditis. *Physiol Res* 2017;66(Supplementum 3):S409-S417.
24. Hu S, Rayman MP. Multiple nutritional factors and the risk of hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2017; 27(5):597–610.



Retrospective Evaluation of Surgical Methods and Outcomes of Pediatric Nasolacrimal Duct Obstruction According to Age Groups

Yaş Gruplarına Göre Pediatrik Nazolakrimal Kanal Tıkanıklığının Cerrahi Yöntem ve Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Şule Çınar¹, Ali Şimşek¹, Ali Asgar Yetkin¹, Lokman Balyen²

¹Adıyaman University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Adıyaman; ²Kafkas University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Kars, Türkiye

ABSTRACT

Aim: To evaluate the outcomes of different surgical methods in nasolacrimal duct obstruction (NLDO) in pediatric patients according to age groups.

Material and Method: Patients with NLDO were included in the study. Records of patients who underwent nasolacrimal duct (NLD) probing, silicone tube intubation or endoscopic dacryocystorhinostomy (DCR) for congenital nasolacrimal duct obstruction (CNLDO) or acquired NLDO between 2015 and 2018 were retrospectively reviewed. The age of the patients during the surgery, the status of postoperative watering complaints and the presence of epiphora were analyzed according to age groups.

Results: Of 150 patients, 77/150 (51.3%) were female, 73/150 (48.7%) were male. The mean age of patients was 22.3 (1 month-8 years) months. In this study, 174 eyes of 150 patients with NLDO were included. Patients were divided into four groups in terms of age groups at the time of admittance. A hundred percent of the first group (0-12 months) was treated successfully with the NLD probing. However, in the second group (12-24 months), the success rate was 81.8% with the NLD probing. In the third group (24-48 months), the success rate of NLD probing decreased to 52.4%, while the success rate of silicone tube intubation was 100% in the same age group. In the fourth group (48 months or over), the success rate of NLD probing decreased to 20%, while all procedures performed with endoscopic DCR and silicone tube intubation were successful.

Conclusion: Pediatric patients with NLDO, the choice of the treatment procedure and the success rate of treatment vary according to age group. NLD probing procedure is a safe and effective treatment method for CNLDO in cases that are unresponsive to conservative treatment in the first 12 months of life. As the patients' age increases, the success of the NLD probing decreases. However, prior to an invasive treatment modality, NLD probing procedure is recommended more than one time.

Key words: endoscopic dacryocystorhinostomy; pediatric nasolacrimal duct obstruction; probing; silicon tube intubation

ÖZET

Amaç: Pediatrik hastalarda nazolakrimal kanal tıkanıklığında (NLKT) farklı cerrahi yöntemlerin sonuçlarını yaş gruplarına göre değerlendirmek.

Materyal ve Metot: Çalışmaya NLKT tanısı alan hastalar dâhil edildi. Doğumsal nazolakrimal kanal tıkanıklığı (DNLKT) veya edinsel NLKT nedeniyle 2015-2018 yılları arasında nazolakrimal kanal (NLK) sondalama, silikon tüp entübasyonu veya endoskopik dakriyosistorinostomi (DSR) yapılan hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Ameliyat sırasındaki hastaların yaşı, işlem sonrası sulanma şikayetlerinin durumu ve epifora varlığı yaş gruplarına göre analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 150 hastanın 77/150'si (% 51,3) kadın, 73/150'si (% 48,7) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 22.3 (1 ay-8 yıl) aydı. Çalışmaya NKLT tanısı alan 150 hastanın 174 gözü dahil edildi. Hastalar başvuru sırasındaki yaş grupları açısından dört gruba ayrıldı. Birinci grubun yüzde 100'ü (0-12 ay) NLK sondalama ile başarılı bir şekilde tedavi edildi. Bununla birlikte, ikinci grupta (12-24 ay) NLK sondalama ile başarı oranı % 81.8 idi. Üçüncü grupta (24-48 ay) NLK sondalamanın başarı oranı % 52.4'e düşerken, silikon tüp entübasyon başarı oranı aynı yaş grubunda % 100 idi. Dördüncü grupta (48 ay veya daha büyük) NLK sondalamanın başarı oranı % 20'ye düşerken, endoskopik DSR ve silikon tüp entübasyonu ile yapılan tüm operasyonlar başarılı olmuştur.

Sonuç: Nazolakrimal kanal tıkanıklığı olan pediatrik hastalarda tedavi prosedürünün seçimi ve tedavinin başarı oranı yaş grubuna göre değişmektedir. NLK sondalama prosedürü, yaşamın ilk 12 ayında konservatif tedaviye yanıt vermeyen durumlarda DNLKT için güvenli ve etkili bir tedavi yöntemidir. Hastaların yaşı arttıkça, NLK sondalama başarısı azalır. Bununla birlikte, invaziv bir tedavi yönteminden önce, NLK sondalama prosedürü bir kereden fazla yapılması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: endoskopik dakriyosistorinostomi; pediatrik nazolakrimal kanal tıkanıklığı; sondalama; silikon tüp entübasyon

İletişim/Contact: Şule Çınar, Adıyaman University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Adıyaman, Türkiye • Tel: 0505 680 99 26 • E-mail: ssulecinar@gmail.com • Geliş/Received: 26.04.2019 • Kabul/Accepted: 27.12.2019

ORCID: Şule Çınar, 0000-0001-8377-0753 • Ali Şimşek, 0000-0002-5077-8721 • Ali Asgar Yetkin, 0000-0002-4825-0004 • Lokman Balyen, 0000-0003-4298-7256

Introduction

Congenital nasolacrimal duct obstruction (CNLDO) is a prevalent condition in the pediatric age group, causing failure in the nasolacrimal duct drainage system, and hence overflow of tears, also called epiphora^{1,2}. It has been reported with epidemiological studies that the prevalence of CNLDO varies between 5% and 20% in early childhood and it often improves without surgery^{2,3}. The CNLDO is the most common cause of persistent epiphora in the pediatric population. The clinical presentation of CNLDO is frequently characterized by extreme watering of the eye. The distal obstruction at the Hasner valve causes a mucopurulent discharge, yet it is manifested by a watery discharge when the obstruction is near the nasolacrimal sac (Rosenmüller valve)^{2,4,5}. Infants present with persistent tear overflow or mucoid discharge from the eyes due to CNLDO, resulting in periocular and ocular infections, such as maceration and irritation of the skin and conjunctivitis⁵. The CNLDO is caused by the delay in the formation of the valve at the distal nasolacrimal duct (Hasner's valve)^{3,6}. After birth, it is known that it is opened spontaneously and reported that 70% of the cases were spontaneously opened within the first 3 months and as much as 96% opened in the first year^{3,6}. Various treatment options for NLDO are available, including conservative treatments, such as observation (or postponed of the probing) and massage of the lacrimal sac with antibiotic ointment. Conservative treatments are recommended before invasive methods in the first year of life⁷. The treatment preference and the success of the preferred treatment are dependent on the age of patients. It has been reported in many studies that the nasolacrimal duct (NLD) probing has a high success rate in the first year of life. However, success rate decreases with increasing age^{8,9}. If the watering continues and the patients older than 1 year and unresponsive to conservative treatment, the NLD probing should be performed⁷. Nevertheless, NLD probing should be also performed prior to the first year of life in cases that patients with frequent infections or in the presence of dacryocystocele⁷. It has been reported that complications such as acute cellulitis, lacrimal abscess, dacryocystitis may be seen in case of delayed probing¹⁰. Besides, fibrosis-related to inflammation and trauma which is the result of frequent infection also rarely causes NLDO⁵. The NLD probing is generally performed under general anaesthesia in the operating room. NLD probing may resolve the symptoms by opening the membranous obstruction into the

distal NLD; however, it may fail when the obstruction is caused by bony protrusion into the NLD or if the NLD is edematous due to dacryocystitis. Additionally, there are many potential local complications associated with probing, including the creation of a false passage and bleeding, as well as injury to the nasolacrimal duct, canaliculi, and puncta⁵. The aim of this study was to report our experience in the treatment of pediatric NLDO patients according to age groups.

Materials and Methods

The methods and results of treatments that were applied to 174 eyes of 150 children with NLDO, who applied to Adiyaman University Faculty of Medicine Eye Clinic with the complaints of epiphora and discharge from the eye, were evaluated retrospectively from hospital records. This investigation adhered to the tenets of the World Medical Association Declaration of Helsinki. The study protocol and consent procedures were approved by the Institutional Review Board of the Adiyaman University Faculty of Medicine Ethics Committee (approval no. 2018/8-24). Descriptive analyses were performed for the groups to determine the success rate of the treatment. All parents or guardians of the children were informed about the nature and possible complications of treatment and informed consent was obtained from the parents or guardians of the children. The detailed medical history of the patients was also questioned.

Records of patients who underwent NLD probing, silicone tube intubation or endoscopic dacryocystorhinostomy (DCR) for CNLDO or acquired NLDO between 2015 and 2018 were retrospectively reviewed. The age of the patients during the surgery, the status of postoperative watering complaints and the presence of epiphora were analyzed according to age groups. Patients were divided into 4 groups depending on their age at the time of surgery; the first group of 0-12 months (61 eyes, 35.1%), the second group of 13-24 months (77 eyes, 44.3%), the third group of 25-48 months (24 eyes, 13.8%) and the fourth group of 48 months (12 eyes, 6.9%). The patients were followed for an average of 18 months (12-24 months). The first and second group patients who could not benefit from conservative treatment and those who had not formerly been received any treatment but had dacryocystocele under 1 year of age were applied to the probing at least twice. In the third and fourth groups, patients who had not previously been applied to the probing before, or

previously applied to unsuccessful probing, were also applied to the probing prior to more invasive surgery. Silicone tube intubation was performed in the patients in the third and fourth groups who had been applied to unsuccessful probing and whose family approval was obtained. Endoscopic DCR was performed in patients older than seven years.

Probing was performed under general anaesthesia (laryngeal mask) at the operating room conditions. Following the lower and upper punctum dilatation with a punctal dilator, irrigation was performed through the lower or upper punctum using an irrigation cannula attached to a syringe to determine whether the nasolacrimal system was open. Then the metal probe was inserted perpendicular to the lower or upper eyelid margin of the punctum and advanced into the ampulla. The probe was slightly rotated horizontally into either the lower or upper. When the nasal wall of the sac was reached and a hard stop was felt, the probe was rotated 90 degrees and directed downward through the nasolacrimal canal into the nasal cavity. When membrane rupture was felt, the catheter was retracted, then the nasolacrimal duct patency was confirmed by intraoperative irrigation using fluorescein dye. Fluorescein staining of the applicator cotton placed on the lower meatus was observed and the patency of the passage was checked. Topical antibiotics drops and low-dose topical steroids were prescribed four times daily for 1 week after the procedure. In the controls, the parents were asked whether the complaint of watering persisted, and the ophthalmologic examinations of the patients were performed. In the absence of the complaint of watering and in the absence of epiphora at the examination, probing was considered as successful.

Silicon tube intubation (Visitec 5011) was applied to patients aged 24-48 months in which probing failed. Under general anaesthesia, the punctum was dilated first and the metal tip at the end of the silicone tube was inserted through the upper and lower punctum. The metal probes at the end of the tubes were removed from the nostril by means of a toothless forceps. The metal parts were separated from the silicone tubes and the tubes were connected to each other and left untouched to the nasal cavity. The tubes were left in place for 3-6 months and the parents were informed about this procedure. Postoperatively, topical combined antibiotic-steroid drops, oral antibiotics and nasal decongestant pediatric spray were prescribed four times daily for 1 week.

Endoscopic DCR was performed to children older than seven years. Preoperative computed tomography imaging was performed prior to endoscopic DCR surgery. After general anaesthesia, vasoconstriction was provided with 0.1% adrenaline in the nasal mucosa. Endoscopic evaluation of the nasal cavity was performed by injecting a local anaesthetic (Jetokain) solution into the inferior concha to expand the nasal cavity. Medial concha axillary, maxillary line was determined. One end of the bayonet pliers was advanced in the nasal cavity, followed by the lateral nasal wall. The outside tip was brought closer to each other in the region corresponding to the projection. A local anaesthetic solution was injected into the mucosa, which was projected around 1 cm upper and anterior pouch of the maxillary line, which contacted the lateral wall of the nose of the bayonet pliers. The mucosa incision was made with a sickle knife and the mucoperiosteal flap was removed from the bone tissue by Freer elevator and the mucosa was removed from the field. In the lateral nasal wall, mucoperiosteal tissue similar to a circle containing the mucosa and periosteum extending 2-3 cm above the medial concha head adhesion and up to the anterior border of uncinat process at the back was removed. Bone was removed with Kerrisons straight and curved punches to expose the lacrimal sac. A bone window (10x15 mm) was opened with Kerrison forceps. After dilatation of the punctum, the bicanalicular lacrimal duct silicone tube intubation was performed. The tubes were separated from the metal pieces and the tubes were tied inside the nose and placed in the nasal cavity without being sutured to the nasal wall. The nasal cavity was filled with ointment gauze to prevent bleeding. In the postoperative period, all patients were discharged the following day on topical combined antibiotic-steroid drops, oral antibiotics and nasal decongestant pediatric spray. Besides, parents were also informed that the tubes would remain in the nasal cavity for at least three months and at most six months.

Statistical Analysis

Retrospectively data were collected for gender, age at intervention, demographic and clinical features. The procedure was considered successful when all symptoms associated with NLDO, such as discharge and irrigation, disappeared postoperatively. Data were collected, reviewed and stored in a Microsoft Access (V.2007) database (Microsoft Corp, Redmond, Washington, USA). Statistical analysis was performed with SPSS V.18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Descriptive analyses were performed for groups to evaluate the association between potential risk factors, failure and the success rate of the treatment.

Results

Of 150 patients with NLDO (174 eyes) were included in the current study. There were 77/150 (51.3%) were female, 73/150 (48.7%) were male patients. The mean age of patients was 22.3 (1 month-8 years) months. Surgical procedures were performed in the right eyes of 62 patients (41.3%), left eyes of 64 (42.7%), and two eyes of 24 (16%). The patients were divided into 4 groups according to their ages. Age groups, demographic features, surgical procedure and success rates of surgery are shown in Table 1 and Table 2.

Patients who did not respond to conservative treatment were treated with probing during the first 1 year (mean 10.6 months). Probing was performed in 61 eyes of 50 patients in the first group and 100% success was achieved. A one-month-old infant with dacryocystocele was treated with probing treatment without any conservative treatment response. In the second group, probing was performed in 77 eyes of 65 patients at 16 months of age, and 81.8% success was achieved. One patient in this group had nasolacrimal duct obstruction following non-congenital, traumatic canalicular injury. Two months after the canalicular repair, the patient underwent probing with epiphora, followed by silicone tube intubation. In the third group, probing was performed at around 36-month-age, in 23 eyes of 21 patients who had not had any interventional treatment before and 52% success was achieved. In addition, silicone tube intubation was performed successfully in 3 of the patients who couldn't have been treated by probing. Probing was performed in 5 eyes of 12 patients in the fourth group, only one patient (20%) was treated successfully, silicone tube intubation was performed in 5 eyes and passages were achieved in all eyes. In addition, two 8-year-old patients underwent endoscopic DCR and both were successful. In the fourth group, probing was performed at a mean of 26 months (24-48 months) and the success rate was low.

Discussion

Complaints related to the obstruction of the lacrimal system can be seen at any age. Congenital nasolacrimal canal obstruction is frequently seen in childhood and there are usually symptoms such as discharge and watering in the first month after birth^{6,11}. After birth, it was shown that more than 30% of infants

had obstructed the lacrimal system but about 4% were symptomatic¹¹. The membranous obstruction developing around the Hasner's valve is the most common cause of NLDO which has not yet completed its canalization. Additionally, since tear production does not mature at birth, so the symptoms appear after the first few weeks of tear production. It was reported that the obstruction was spontaneously opened and symptoms regressed until one year of age^{3,6,7,12}. Therefore, conservative treatment methods are recommended in the first year⁷. However, in the presence of additional pathologies such as mucocele, dacryocystocele, and severe infection, probing should be performed without waiting for one year^{7,8}. There is no definite age range related to probing time in the literature. However, most ophthalmologists recommend conservative therapy. The massage of the lacrimal sac called Crigler massage is a widely adopted conservative treatment modality. This maneuver breaks the membranous obstruction by increasing the hydrostatic pressure. It was first introduced by Crigler in 1923. Crigler massage is a non-surgical treatment of CNLDO in infants below the age of one year. With this massage technique, a parent pushes to the bone with a finger, decompressing the top of the nasolacrimal sac, and then moves their finger downwards. However, in patients that cannot be achieved spontaneous opening or that cannot be opened with a message should be probing after one year^{2,6,7,13-14}.

Zengin et al¹⁶. evaluated the probing success in 105 eyes of 84 patients (mean 16.4 months old) according to the age groups, the success rate of probing was 86.7% in patients between 12-24 months and 57.7% in those over 24 months. Besides, Esen et al⁸. evaluated the probing success in 66 eyes of 46 patients (mean 23.5 months old) according to the age groups, the success rate was reported to be 100% in the patients below 12 months, 80.9% in the 12-24 months and 44.4% in those over 24 months. Kashkouli et al¹⁷. conducted a study with 169 eyes of 125 patients (1-5 years old) and reported 89% success in the 13-24 months and 72% success in those over 24 months and found a statistically significant decrease in probing success with increasing age. In the literature, it has been shown that early treatment therapy is more effective in many studies^{8,16-21}. In our study, success was achieved in patients younger than 12 months with probing according to the literature. In the 12-24 months group, 81.8% and 24-48 months group achieved 52% success and were found compatible with previous studies. Despite the decrease in the success of age increases, probing in older patients who

Table 1. Age groups, treatment methods, success rates and demographic characteristics of patients

Age groups	Patient/Eye (n)	Treatment method and number of eyes (n,%)	Number of curative treatment (n) / Success rate (%)	Additional pathology (n)
0-12 months	50	Probing (61, 100%)	61 eyes, 100%	Dacryocystocele *(1)
13-24 months	65	Probing (77, 100%)	63 eyes, 81,8%	Traumatic canalicular injury **(1)
25-48 months	23	Probing (21, 87,5%) Silicone tube (3, 12,5%)	11 eyes, 52,4% 3 eyes, 100%	-
48 months and over	12	Probing (5, 41,66%) Silicone tube (5, 41,66%) Endoscopic DCR (2, 16,66%)	1 eyes, 20% 5 eyes, 100% 2 eyes, 100%	-

* Probing was performed in the first month after birth.

**A patient in the 12-24 month group underwent canalicula repair and two months later she underwent probing and silicone tube intubation due to epiphora.

have not been probed before, or in a single operation, is probed up to three repetitions before performing more invasive procedures⁷. Okumuş et al⁷. have achieved a success rate of 81% in the first probe they applied at 12-24 months of age and 92% in the second and 94% in the third. In fact, Honavar et al¹⁸. applied repeated probing after failed probing in 16 eyes of 60 patients at 24-month-age or more and they achieved success. Thus, it is emphasized that passages can be provided by probing before invasive surgery. We also applied to probing to our patients before invasive procedures.

Silicone tube intubation is recommended for patients older than 12 months who are considered to have complex NLDO or did not respond to conservative treatment, massage, and probing^{7,19,20}. Okumuş et al⁷. performed silicone tube intubation in 39 patients older than 36 months and after waiting for at least 12 weeks, they removed the tube and achieved 72% success. In a study of 95 patients with nasolacrimal insufficiency with Down syndrome and without Down syndrome, Lim et al¹⁹. applied silicone tube intubation to patients between

Table 2. Demographic characteristics of the patients

Age groups	Gender	
	Female (%)	Male n(%)
0-12 months	29 (58)	21 (42)
13-24 months	31 (47.7)	34 (52.3)
25-48 months	11 (47.8)	12 (52.2)
48 months and over	6 (50)	6 (50)

11 months and 9.5 years, the overall success rate was 85%, the success rate was 89% for eyes in children with Down syndrome and the success rate was 85% for eyes in children without Down syndrome. Al-Faky et al²⁰. reported 207 eyes of 181 children between 1 and 8 years old with CNLDO who had not undergone previous surgical treatment were included in the study. In this study, the success rate was 84.1% in 88 eyes underwent probing and the success rate was 89.2% in 93 eyes underwent bicanalicular silastic intubation. They reported that for simple CNLDO, there was a 94.2% (65/69) success rate with probing and a 90.9% success rate with bicanalicular silastic intubation. However, in complex CNLDO, there was a 47.4% success rate with probing

and an 85.2% success rate with bicanalicular silastic intubation. It was also reported that the success of bicanalicular silastic tube intubation in patients with complex CNLDO was approximately twice higher than the success of probing. However, in our study, silicone tube intubation was performed on the patients who were over 24 months and all the results were successful, yet the number of patients is insufficient. We had planned to investigate the study in more elderly pediatric patients and a large number of patients. Because of our retrospective study with limited files, we could not also demonstrate the causes of surgical failure. If there had been a large group of patients, our success could have reduced because of more complex blockages. Therefore, studies with a larger group of patients should be performed. On the other hand, in the literature, the causes of failure for probing have been reported as older age, bilateral congestion, canaliculus stenosis, anatomic pouch, non-membranous NLDO, the NLD with bony protrusion, edematous NDL and the presence of severe obstruction findings^{5,12,21,22}.

The main limitation of this retrospective study based on the accuracy and completeness of medical records. The majority of our study population consisted of patients younger than 24 months. Because our region is small and close to major centers, parents of pediatric patients avoiding more invasive interventions in our clinic could apply to major centers in order to get different opinions. Therefore, there were fewer elderly pediatric patients in our study for subsequent surgical procedures after the failed probing procedure. This did not allow us to try other methods in elderly pediatric patients who did not benefit from probing, this may be considered as a limitation for our current retrospective study. In the literature, DCR surgery is recommended for patients older than 7 years⁷. However, compared to external DCR, endoscopic DCR has fewer complications, shorter operative time, faster postoperative recovery, higher cosmetic success (no facial surgical scar), and higher operative success rate²³. In our study, we performed a successful endoscopic DCR operation instead of applying external DCR to two patients (8 years old) due to its superior features. As for the other limiting factors involved in our study, a lower number of cases of the last two groups is also an important limiting factor. Except for the small number of cases performed with endoscopic imaging, there are some disadvantages such as the need for expensive instruments and equipment, endoscopic examination learning process, and the prolongation of the procedure.

Conclusion

Early diagnosis and timely treatment of CNLDO is the most important factor in increasing the success rate and has been proved by significant scientific evidence^{17,24-26}. Since the success rate decreases after 2 years of age, many authors considers that age is a risk factor^{17,24-26}. The preference and success rate of treatment are dependent on the age groups in pediatric patients with CNLDO. Probing is an effective treatment for CNLDO cases with minimal traumatic surgical intervention. Additionally, it is an effective treatment modality for CNLDO cases that do not respond to conservative treatment in the first years of life. The probing success decreases progressively with age, yet multiple probing is recommended prior to further invasive intervention is performed. However, in patients older than 36 months, the success rate of silicone tube intubation is higher than probing. Endoscopic or external DCR surgery may be more recommended for patients older than 7 years. On the other hand, endoscopic DCR may be preferred in elderly pediatric patients compared to external DCR due to fewer complications, shorter operative time, faster postoperative recovery, higher cosmetic success (no facial surgical scar), and higher operative success rate. Additionally, the early diagnosis and timely treatment of CNLDO is the most important step in increasing the success rate. Moreover, given the importance of early detection and treatment in CNLDO management, the importance of unmanned automated applications in ophthalmic healthcare settings is certain to increase day by day. Therefore, in the near future it will become a necessity to detect CNLDO and other ophthalmic diseases with unmanned automated applications in ophthalmic healthcare platforms²⁷. Of note, in light of all the above information, we would like to emphasize the importance of early diagnosis and treatment in pediatric patients with CNLDO. Probing should not be delayed because with the increasing age, the success rate will decrease and the need for more aggressive and further treatments will be inevitable. However, prospective, longitudinal, randomized, comparative clinical studies are needed to reach agreement on the choice of procedure.

Financial Disclosure

The authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interests

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

- Schnall BM. Pediatric nasolacrimal duct obstruction. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24(5):421–4.
- Vagge A, Ferro Desideri L, Nucci P, Serafino M, Giannaccare G, Lembo A et al. Congenital nasolacrimal duct obstruction (CNLDO): a review. *Diseases* 2018;6(4). pii: E96.
- MacEwen CJ, Young JD. Epiphora during the first year of life. *Eye* 1991;5:596–600.
- Olitsky SE. Update on congenital nasolacrimal duct obstruction. *Int Ophthalmol Clin* 2014;54(3):1–7.
- Petris C, Liu D. Probing for congenital nasolacrimal duct obstruction. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7: CD011109.
- Young JD, MacEwen CJ. Managing congenital lacrimal obstruction in general practice. *BMJ* 1997;315:293–6.
- Okumuş S, Erbağcı İ, Güngör K, Bekir N. Doğumsal nazolakrimal kanal tıkanıklığı olan hastalara yaş gruplarına göre uyguladığımız tedavi yöntemleri ve sonuçlarımız. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2009;18(4):223–9.
- Esen E, Özcan AA, Erdem E, Çiloğlu E, Şimdivar HG. Doğumsal nazolakrimal kanal tıkanıklığı tedavisinde sondalama yönteminin etkinliği. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2012;42(5):342–5.
- Robb RM. Success rates of nasolacrimal duct probing at time intervals after 1 year of age. *Ophthalmology* 1998;105:1307–9.
- Broggi RJ. The treatment of congenital dacryostenosis. *AMA Arch Ophthalmol* 1959;61(1):30–6.
- Paul TO, Shepherd R. Congenital nasolacrimal duct obstruction: natural history and the timing of optimal intervention. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994;31(6):362–7.
- Takahashi Y, Kakizaki H, Chan WO, Selva D. Management of congenital nasolacrimal duct obstruction. *Acta Ophthalmol* 2010;88:506–13.
- Price HW. Dacryostenosis. *J Pediatr* 1947;30:300–5.
- Petersen RA, Robb RM. The natural course of congenital obstruction of the nasolacrimal duct. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1978;15(4):246–50.
- Cassady JV. Dacryocystitis of infancy. *Trans Indiana Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1948;31:26–38.
- Zengin N, Zengin MÖ. Doğumsal nazolakrimal kanal tıkanıklığı tedavisinde sondalama yönteminin etkinliği ve zamanlaması. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2014;4(2):123–7.
- Kashkoui MB, Beigi B, Parvaresh MM, Kassaee A, Tabatabaee Z. Late and very late initial probing for congenital nasolacrimal duct obstruction: what is the cause of failure? *Br J Ophthalmol* 2003;87:1151–3.
- Honavar SH, Prakash VE, Rao GN. Outcome of probing for congenital nasolacrimal duct obstruction in older children. *Am J Ophthalmol* 2000;130:42–8.
- Lim CS, Martin F, Beckenham T, Cumming RG. Nasolacrimal duct obstruction in children: outcome of intubation. *J AAPOS* 2004;8(5):466–72.
- Al-Faky YH, Mousa A, Kalantan H, Al-Otaibi A, Alodan H, Alsuhaibani AH. A prospective, randomised comparison of probing versus bicanalicular silastic intubation for congenital nasolacrimal duct obstruction. *Br J Ophthalmol* 2015;99(2):246–50.
- Repka MX, Chandler DL, Fishman DR, Goldblum TA, Holmes JM, Perla BD et al. Primary treatment of nasolacrimal duct obstruction with probing in children younger than 4 years. *Ophthalmology* 2008;115:577–84.
- Kashkoui MB, Kassaee A, Tabatabaee Z. Initial naso lacrimal duct probing in children under age 5: cure rate and factors affecting success. *J AAPOS* 2002;6:360–3.
- Kaplan Y, Öz A, Gümüştaş Ç, Kara F. Primer endonazal endoskopik dakriyosistorinostomi sonuçlarımız. *Van Tıp Dergisi* 2015;22(4):216–9.
- Katowitz JA, Welsh MG. Timing of initial probing and irrigation in congenital nasolacrimal duct obstruction. *Ophthalmology* 1987;94(6):698–705.
- Mannor GE, Rose GE, Frimpong-Ansah K, Ezra E. Factors affecting the success of nasolacrimal duct probing for congenital nasolacrimal duct obstruction. *Am J Ophthalmol* 1999;127(5):616–7.
- Al-Faky YH, Al-Sobaie N, Mousa A, Al-Odan H, Al-Huthail R, Osman E et al. Evaluation of treatment modalities and prognostic factors in children with congenital nasolacrimal duct obstruction. *J AAPOS* 2012;16(1):53–7.
- Balyen L, Peto T. Promising artificial intelligence-machine learning-deep learning algorithms in ophthalmology. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2019;8(3):264–72.



Evaluation of the Relationship Between Ocular Surface Disease Index and Dry Eye Test Parameters in Computer Users

Bilgisayar Kullanıcılarında Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi ve Kuru Göz Testi Parametreleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Lokman Balyen

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Kafkas University, Kars, Turkey

ABSTRACT

Aim: The present study aims to evaluate the relationship between ocular surface disease index (OSDI) and dry eye test parameters in computer users.

Material and Method: In this current study, 62 individuals between the ages of 20 and 40 years and who spent at least 6 hours of their daily life in front of a computer were included. In addition to the complete ophthalmologic examination, dry eye tests including Schirmer I test, Schirmer II test, tear breakup time (TBUT), ocular surface fluorescein and lissamine green staining were performed on each volunteer for both eyes after completion of the OSDI questionnaire.

Results: Of 62 participants, 42 (67.7%) were female and 20 (32.3%) were male. The mean age of participants was 30.06±4.794 (21–39) years. The mean computer use time of the participants was 10.15 ± 3.040 (6–16) hours/day. The mean OSDI score was 31.0742 ± 15.05892 (8.3–75). There was a significant negative correlation between OSDI score and TBUT in the right eye ($r=-0.718$, $p=0.000$) and the left eye ($r=-0.667$, $p=0.000$). However, there was a slightly negative correlation between OSDI score and Schirmer I-II tests in the right eye ($r = -0.273$, $p = 0.032$; $r = -0.295$, $p = 0.020$, respectively) and the left eye ($r = -0.308$, $p = 0.015$; $r = -0.296$, $p = 0.019$, respectively). There was a significant difference between OSDI score and ocular surface staining scores in both eyes ($p=0.000$). There was a significant positive correlation between OSDI score and computer use time ($r=0.642$, $p=0.000$). However, there was no correlation between age, gender, smoking, wearing glasses and OSDI score ($p> 0.05$).

Conclusion: Long-term computer use and longer duration of occupation may lead to ocular surface problems. The OSDI was found to be strongly associated with daily computer use time, TBUT, and ocular surface staining scores in computer users.

Key words: computer; dry eye; ocular surface disease index; ocular surface staining; Schirmer test; tear breakup time test

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada bilgisayar kullanıcılarında oküler yüzey hastalığı indeksi (OYHI) ve kuru göz testi parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Materyal ve Metot: Bu prospektif çalışmada, 20–40 yaşları arasında ve günlük yaşamlarının en az 6 saatini bir bilgisayar başında geçiren 62 kişi dâhil edildi. Tüm oftalmolojik muayenenin yanı sıra, her gönüllüde OYHI anketinin tamamlanmasından sonra her iki göz için Schirmer I test, Schirmer II test, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), oküler yüzey fluorescein ve lissamin yeşili boyama dâhil kuru göz testleri yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 62 katılımcının 42'si (% 67,7) kadın, 20'si (% 32,3) erkekti. Katılımcıların yaş ortalaması 30.06 ± 4.794 (21–39) yıl idi. Katılımcıların bilgisayar kullanım süresi ortalama 10.15 ± 3.040 (6–16) saat/gün idi. Ortalama OYHI skoru 31.0742 ± 15.05892 (8.3–75) idi. OYHI skoru ile sağ göz ($r = -0.718$, $p = 0.000$) ve sol göz ($r = -0.667$, $p = 0.000$) GKZ arasında anlamlı bir negatif korelasyon vardı. Ancak OYHI skoru ile sağ göz (sırasıyla $r = -0.273$, $p = 0.032$; $r = -0.295$, $p = 0.020$) ve sol göz (sırasıyla $r = -0.308$, $p = 0.015$; $r = -0.296$, $p = 0.019$) Schirmer I-II testleri arasında hafif bir negatif korelasyon vardı. Her iki gözde OYHI skoru ile oküler yüzey boyama skorları arasında anlamlı bir fark vardı ($p = 0.000$). OYHI skoru ile bilgisayar kullanım süresi arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($r = 0.642$, $p = 0.000$). Ancak yaş, cinsiyet, sigara, gözlük kullanımı ile OYHI skoru arasında korelasyon yoktu ($p> 0.05$).

Sonuç: Uzun süreli bilgisayar kullanımı ve daha uzun çalışma süresi oküler yüzey sorunlarına neden olabilir. Bilgisayar kullanıcılarında OYHI'nin günlük bilgisayar kullanım süresi, GKZ ve oküler yüzey boyama skorları ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulundu.

Anahtar kelimeler: bilgisayar; kuru göz; oküler yüzey hastalık indeksi; oküler yüzey boyama; Schirmer testi; gözyaşı kırılma zamanı

İletişim/Contact: Lokman Balyen, KAÜ Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars • **Tel:** 0505 874 74 73 • **E-mail:** lbalyen@hotmail.com • **Geliş/Received:** 14.10.2019 • **Kabul/Accepted:** 17.12.2019

ORCID: Lokman Balyen, 0000-0003-4298-7256

Introduction

The viewing of digital electronic screens in the workplace, at home or as portable equipment is universal. Nowadays, in addition to desktop, laptops, and tablet computers, electronic books, smartphones, and other electronic devices have become substantially widespread in daily life worldwide. Computers are used for both professional and social purposes in daily life. Given the enormous growth rates of digital device use in recent years, millions of people of all ages are at risk of dry eye disease (DED)¹⁻⁴. However, there are many risk factors associated with increased risk of the DED, including older age, female sex, environmental conditions, occupational factors, nutritional factors, hormonal status, systemic medications, topical ophthalmic medications, contact lens wear, refractive surgery, Parkinson's disease, diabetes mellitus, autoimmune disease, hepatitis C, human immunodeficiency virus infection, radiation therapy, and bone marrow transplantation⁵. The lacrimal functional unit includes the ocular surface, lacrimal glands, meibomian glands, and associated sensory and motor nerves and eyelids. The tear film consists of 3 layers; mucous, aqueous, and lipid⁵. The DED, especially affecting middle-aged or older individuals, is one of the most common ocular surface diseases on a global scale in recent years⁶⁻⁸. The DED has been a major public health problem in older people for years, especially prolonged use of electronic devices in modern society has posed a challenge for DED in recent years^{9,10}. The DED, a multifactorial disorder of tear film and ocular surface, results in increased osmolarity and instability of the tear film, the discomfort of eye, visual impairment and potential damage and inflammation of the ocular surface^{6-8,11}. Visual disturbances such as blurred, foggy or fluctuating vision and glare are very common in people with DED. The DED also affects the quality of life of the individuals, including social, physical, psychological and workplace productivity^{7,12}. The DED is normally caused by inadequate tear production, excessive tear evaporation and insufficiency of the production of other components of tears (lipids and mucous)¹³.

In the United States, about one-quarter of the population suffers from DED or instability of ocular surface¹⁴. It is estimated that the prevalence of this condition is higher in Turkey. Computer vision syndrome (CVS) is a group of eye and vision problems related to excessive computer use. The CVS is very frequent in the world and approximately 60 million people worldwide suffer

from it and one million new individuals are added each year. In studies on CVS have suggested that CVS-related symptoms may be common among long-term computer users and that the prevalence of CVS ranges from 75% to 90%. It is not only resulting in visual discomfort but also resulting in low quality of life and low productivity in the workplace^{1-3,15,16}. Dry eye is a substantial contributor to CVS². There are many symptoms of CVS, including dry eye, red eye, eye strain, irritation, burning, foreign body sensation, watering, blurred vision, diplopia, cephalgia, photophobia, difficulty in focusing and changes in color perception³. The purpose of the present study was to evaluate the prevalence of dry eye problems in long-term computer users and to investigate the relationship between long-term computer use and ocular surface disease index and dry eye test parameters.

Materials and Methods

Nature and possible complications of the study were explained clearly to each participant before the commencement of the study and then informed consent was obtained from each participant. Sixty-two volunteer participants from various departments of the university, whose computer use time was at least 6 hours, aged between 20–40 and willing to give consent for the study, were included in this study. This investigation adhered to the tenets of the World Medical Association Declaration of Helsinki. The experimental protocol and consent procedures were approved by the Institutional Review Board of the University of Kafkas Faculty of Medicine Ethics Committee (approval no. 13.12.2017/02). A cross-sectional study was conducted to determine the dry eye prevalence in individuals working in front of a computer for a long time at various departments of our university. Detailed medical history of the participants was questioned and individuals who were <20 or >40 years of age, who were previously diagnosed with dry eye syndrome, who had an ocular surface disease, refractive surgery, extraocular or intraocular surgery, and ocular trauma were excluded. Additionally, patients with nasolacrimal obstruction, acute or chronic ocular infection, allergic conjunctivitis, and patients with eyelid abnormalities, systemic diseases such as diabetes and rheumatoid arthritis that may cause ocular surface changes, rheumatic or dermatological disease such as rosacea and Stevens-Johnson syndrome were excluded. In addition, patients who used contact lenses, who received topical lubricants, those who used topical or systemic corticosteroids and

antihistamines, and those who received antihistamine, anticholinergic and similar systemic drugs known to cause dry eye were also excluded from this study.

The best-corrected visual acuity of all participants was evaluated with the Snellen chart. Intraocular pressures of the participants were measured by air-puff tonometer, and anterior segment structures were evaluated by slit-lamp biomicroscopic examination and fundus examinations were performed with funduscopy. Individuals with characteristics that would adversely affect the results of the study were excluded. The demographic characteristics of the participants such as age, gender, smoking, wearing glasses, how many hours a day they stayed at the computer and the presence of

ocular symptoms were recorded. Then, the ocular surface disease index (OSDI) questionnaire which consisted of 12 questions was administered to the participants (Table 1)¹⁷. The OSDI questionnaire consists of three main sections: ocular symptoms, vision-related functions, and environmental factors. The OSDI score was obtained by multiplying the sum of the scores given to 12 questions by 25, as indicated in the original questionnaire, divided by the number of questions answered¹⁸. The OSDI questionnaire is a scoring system with a range of 0–100. According to OSDI score; 0-12 points were considered as normal, 13-22 points as mild, 23-32 points as moderate and 33-100 points as severe ocular surface disease¹⁹.

Table 1. Ocular surface disease index

Have you experienced any of the following during the last week?		All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	
1	Eyes that are sensitive to light?						
2	Eyes that feel gritty?						
3	Painful or sore eyes?						
4	Blurred vision?						
5	Poor vision?						
		(4)	(3)	(2)	(1)	(0)	
Subtotal score for answers 1 to 5: (A)							
Have problems with your eyes limited you in performing any of the following during the last week?		All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	N/A
6	Reading?						N/A
7	Driving at night?						N/A
8	Working with a computer or bank machine (ATM)?						N/A
9	Watching TV?						N/A
		(4)	(3)	(2)	(1)	(0)	
N/A: Should be marked when there is no observation							
Subtotal score for answers 6 to 9: (B)							
Have your eyes feel uncomfortable in any of the following situations during the last week?		All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	N/A
10	Windy conditions?						N/A
11	Places or areas with low humidity (very dry)?						N/A
12	Areas that are air conditioned?						N/A
		(4)	(3)	(2)	(1)	(0)	
N/A: Should be marked when there is no observation							
Subtotal score for answers 10 to 12: (C)							
Add subtotals A, B, and C to obtain D (A+B+C = D) (D = Sum of scores for all questions answered) Total number of questions answered = E (Do not include questions answered N/A) OSDI = (D X 25) / E							

Finally, all participants underwent Schirmer I test, Schirmer II test, TBUT, and ocular surface staining, normal values of which are ≥ 10 mm, ≥ 5 mm, ≥ 10 seconds, and no staining (absent), respectively. As is known, there are two types of the Schirmer test commonly used in clinical practice: Schirmer I (reflex and basal tears) and Schirmer II (basal secretion). The Schirmer test was firstly performed without topical anesthesia (Schirmer I test) and 30 minutes later it was re-administered to the same individual after topical anesthesia (0.5% proparacaine HCl, Alcaine; Alcon, TX, USA) in both eyes simultaneously (Schirmer II test). The standard Schirmer filter paper test strip, 35 mm long and 5 mm width, was gently placed in the inferior temporal conjunctival cul-de-sac of both eyes. The filter paper test strip was removed after 5 minutes and the length of the tear wetting was measured in millimeters. A reading of 10 mm or greater and 5 mm or greater was considered the cut-off for a normal value for Schirmer I test and Schirmer II test, respectively. The fluorescein strip was moistened with saline and then gently placed in the inferior cul-de-sac of each eye. The TBUT was evaluated by observing and viewing the fluorescein-dyed tear film under a wide cobalt blue illumination of the slit-lamp biomicroscopy and by measuring the time in seconds at which the first dry spot on the corneal surface appeared after blinking (Figure 1). Ten seconds or greater was considered the cut-off for a normal value for TBUT. The Oxford grading scheme is used to quantify the amount of ocular epithelial surface damage in patients with DED. According to the Oxford grading scheme, ocular surface staining is evaluated in a range from 0 (absent) to 5 (severe)²⁰ (Figure 2). After the TBUT, the corneal region, nasal and temporal conjunctival staining in the interpalpebral space were examined with a slit-lamp microscopy under cobalt light and graded according to the Oxford grading scheme (Figure 3, 4). After the ocular surface fluorescein staining, lissamine green strips were moistened with saline and gently placed in the inferior cul-de-sac of each eye for evaluating the ocular surface staining. Then, the corneal region, nasal and temporal conjunctival lissamine green staining in the interpalpebral space were examined with a slit-lamp biomicroscopy under medium intensity white light and graded according to the Oxford grading scheme (Figure 3, 4). The mean TBUT values, Schirmer I-II test values, and ocular surface staining scores of the right and left eyes were used for statistical analysis.

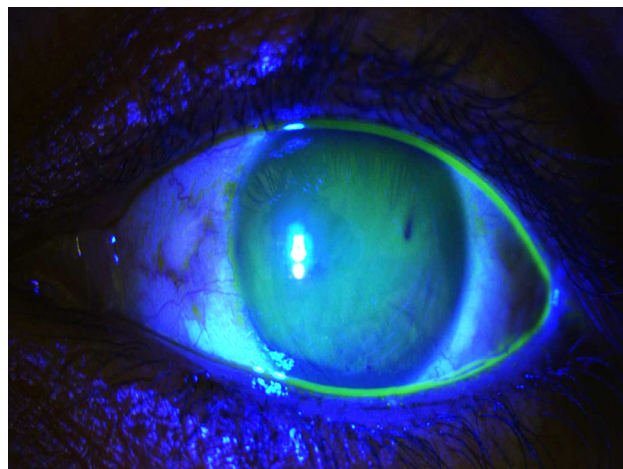


Figure 1. Tear break-up time showing breaks in the fluorescein-dyed tear film under a wide cobalt blue illumination of the slit-lamp biomicroscopy.

PANEL	GRADE	VERBAL DESCRIPTOR
A	0	Absent
B	I	Minimal
C	II	Mild
D	III	Moderate
E	IV	Marked
>E	V	Severe

Figure 2. A representative grading A-E panels and indicating the numerical grade between 0-5 for each panel and the verbal descriptor for each grade (Oxford Grading Scheme).

Statistical analysis

All data were analyzed using statistical software SPSS for Windows version 18.0 software (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). The mean values of the OSDI score and dry eye test parameters were determined. The relationship between categorical data was determined by the Chi-square test. The continuous variables in two groups were compared by the Mann-Whitney U test. The continuous variables in three and more groups were compared by the Kruskal-Wallis test. The correlation between continuous variables was compared by the Spearman test. The P-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

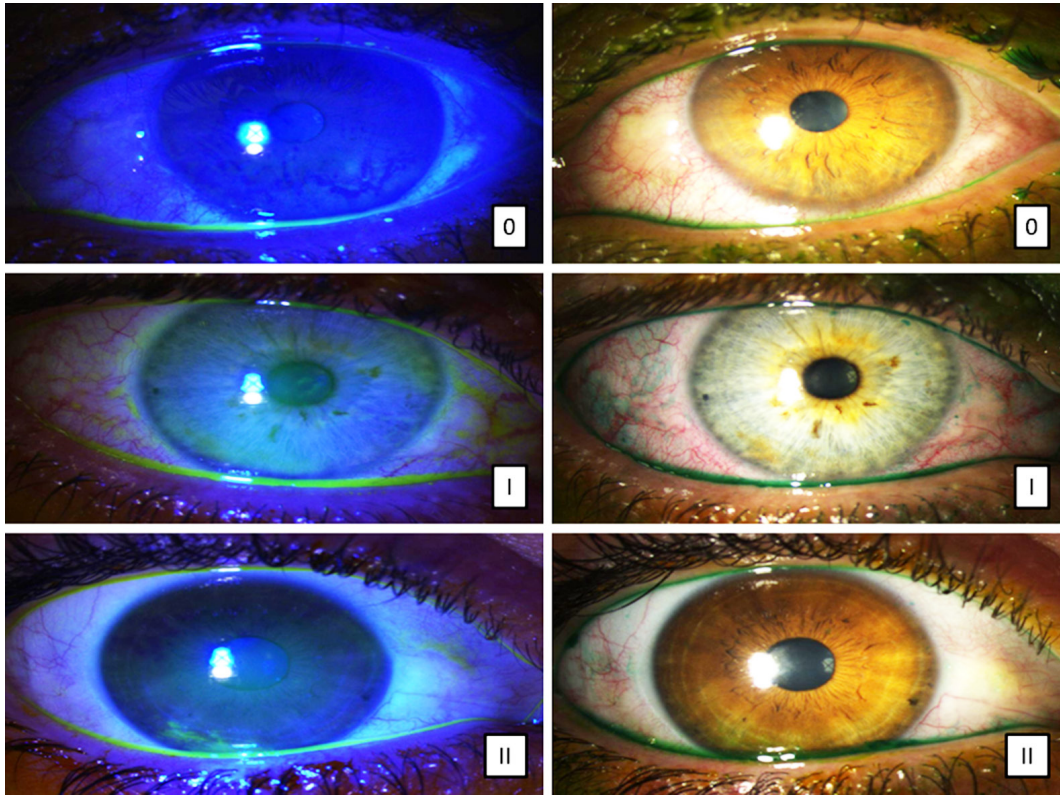


Figure 3. A representative of staining of the corneal and conjunctival surface epithelium with fluorescein and lissamine green and indicating the numerical grade (0, I, II) and the verbal descriptor (Absent, Minimal, and Mild) of the Oxford grading scheme.

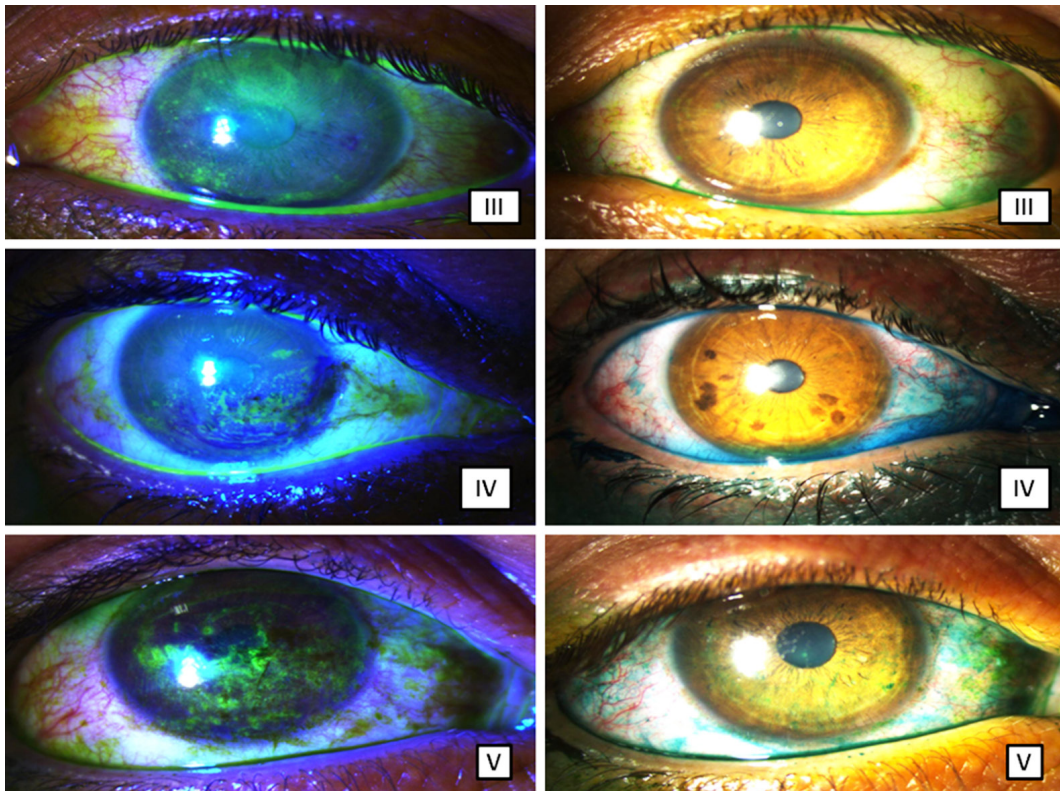


Figure 4. A representative of staining of the corneal and conjunctival surface epithelium with fluorescein and lissamine green and indicating the numerical grade (III, IV, V) and the verbal descriptor (Moderate, Marked, and Severe) of the Oxford grading scheme.

Results

Of 62 participants, 42/62 (67.7%) were female and 20/62 (32.3%) were male. The mean age of participants was 30.06 ± 4.794 (21–39) years. The mean computer use time of the participants was 10.15 ± 3.040 (6–16) hours/day. The mean wearing glasses and smoking were 17/62 (27.4%) and 46/62 (74.2%), respectively. Demographic data are presented in Table 2. The mean OSDI score was 31.0742 ± 15.05892 (8.3–75). According to the OSDI grading scale, 5 (8.1%) participants had normal, 15 (24.2%) mild, 23 (37.1%) moderate, and 19 (30.6%) had severe ocular surface disease. The mean values of Schirmer I test, Schirmer II test, and TBUT were 25.10 ± 6.518 mm, 12.21 ± 6.268 mm and 8.71 ± 4.575 seconds in the right eye, respectively. The mean values of Schirmer I test, Schirmer II test, and TBUT were 24.98 ± 6.253 mm, 12.29 ± 5.646 mm and 8.94 ± 4.081 seconds in the left eye, respectively. According to grading of corneal and conjunctival staining in the right eye (Oxford grading scheme) 6 (9.7%) participants had no ocular surface disease (absent), 12 (19.4%) minimal, 17 (27.4%) mild, 14 (22.6%) moderate, 10 (16.1%) marked and 3 (4.8%) had severe corneal and conjunctival staining and in the left eye 6 (9.7%) participants had no ocular surface disease (absent), 11 (17.7%) minimal, 20 (32.3%) mild, 13 (20.9%) moderate, 7 (11.3%) marked and 5 (8.1%) had severe corneal and conjunctival staining. Clinical data are presented in Table 3. There was a significant negative correlation between OSDI score and TBUT in the right eye ($r = -0.718$, $p = 0.000$) and the left eye ($r = -0.667$, $p = 0.000$). However, there was a slightly negative correlation between OSDI score and Schirmer I-II tests in the right eye ($r = -0.273$, $p = 0.032$; $r = -0.295$, $p = 0.020$) and the left eye ($r = -0.308$, $p = 0.015$; $r = -0.296$, $p = 0.019$), respectively. There was also a significant negative correlation between computer use time and TBUT in the right eye ($r = -0.960$, $p = 0.000$ for right) and the left eye ($r = -0.831$, $p = 0.000$). However, there was no significant correlation between TBUT and Schirmer I-II tests in the right eye ($p = 0.394$, $p = 0.233$) and the left eye ($p = 0.579$, $p = 0.491$), respectively. There was a significant difference between OSDI score and ocular surface staining scores in both eyes ($p = 0.000$). There was a significant positive correlation between OSDI score and computer use time ($r = 0.642$, $p = 0.000$). There was also a significant positive correlation between the ocular surface staining scores and computer use time in both eyes ($p = 0.000$). However, there was

Table 2. The demographic features of the individuals

	Values		
	Min.-Max.	Mean \pm SD	n (%) Present/Total (%)
Age (years)	21-39	30.06 ± 4.794	
Gender			
Male			42 (67.7)
Female			20 (32.3)
Computer use (hours/day)	6-16	10.15 ± 3.040	
Wearing glasses			17/62 (27.4)
Smoking			46/62 (74.2)

Table 3. The results of the ocular surface disease index and dry eye test parameters of the individuals (n = 62 Individuals, 124 Eyes)

	Values		
	Min.-Max.	Mean \pm SD	n (%)
OSDI score	8.3–75	31.1 ± 15.1	
OSDI grading scores			
Normal			5 (8.1)
Mild			15 (24.2)
Moderate			23 (37.1)
Severe			19 (30.6)
Total			62 (100)
Schirmer I (mm)			
Right eye	8–35	25.10 ± 6.518	
Left eye	9–34	24.98 ± 6.253	
Schirmer II (mm)			
Right eye	1–30	12.21 ± 6.268	
Left eye	2–26	12.29 ± 5.646	
TBUT (second)			
Right eye	2–25	8.71 ± 4.575	
Left eye	4–23	8.94 ± 4.081	
Ocular surface staining scores			
Right eye			
Absent			6 (9.7)
Minimal			12 (19.4)
Mild			17 (27.4)
Moderate			14 (22.6)
Marked			10 (16.1)
Severe			3 (4.8)
Total			62 (100)
Left eye			
Absent			6 (9.7)
Minimal			11 (17.7)
Mild			20 (32.3)
Moderate			13 (20.9)
Marked			7 (11.3)
Severe			5 (8.1)
Total			62 (100)

no correlation between age, gender, smoking and wearing glasses and OSDI score, Schirmer I test, Schirmer II test, TBUT, and ocular surface staining scores ($p > 0.05$). Moreover, there was no statistically significant correlation between the duration of computer use and the Schirmer I-II tests in the right eye ($p = 0.460$, $p = 0.269$) and the left eye ($p = 0.322$, $p = 0.213$), respectively.

Discussion

With the invent of the internet, the internet network has progressively spread around the world. Therefore, the use of computers and digital electronic devices for e-mail and internet access for vocational and avocational activities has gradually become widespread in developed and developing societies. Many individuals use multiple devices such as desktop and laptop computers as well as handheld electronic devices². Considering the tremendous growth rates of digital device use in recent years, it is an inevitable reality that millions of people of all ages will be affected by the DED⁴. The DED is known to increase with age, but there is also a significant increase of DED in younger people due to the longer duration of occupational sitting and the higher daily computer use. It is a fact that DED is an important concern among office computer workers. Therefore, as the prevalence of DED is higher among office computer workers, this population is of great importance and should not be ignored. A number of factors and a wide spectrum of diseases including long-term computer use, longer duration of occupation, lower ergonomics practices knowledge, lack of visual display terminal (VDT) filter, systemic diseases, medications, contact lens wear, female gender, and pre-existing ocular conditions may play a role in DED^{2,3,21}. However, other causes of dry eye are not discussed in this paper.

The aim of this study was to detect the presence and prevalence of dry eye only in long-term computer users. In this study, the mean age of the participants was 30.06 ± 4.794 . It was remarkable that this value was well below the age group in which dry eye syndrome was frequently experienced. The mean computer use time was 10.15 ± 3.040 hours/day. This current study is consistent with the literature, the overwhelming majority of the participants had longer duration of occupation, prolonged computer use, lower ergonomics practices knowledge, and lack of VDT filter. There are several tests and applications to detect DED, including

symptom questionnaires, Schirmer I test, Schirmer II test, TBUT, ocular surface epithelial staining scores, tear function index, tear osmolarity, impression cytology, fluorophotometry, tear fluid protein immunoassays, tear ferning test, and other tests (meibometry, meibography, or meiboscopy)²².

In this cross-sectional study, we performed tests and applications such as OSDI score, Schirmer I test, Schirmer II test, TBUT, and corneal and conjunctival epithelial staining pattern test. The OSDI is a questionnaire that assesses the severity of DED and its effect on the ocular surface and visual symptoms. The aim of this questionnaire is to make the diagnosis of DED more reliable by considering the patients' symptoms. The OSDI questionnaire is a simple and inexpensive assessment method that can be used outside the clinic in daily practice without requiring any device or equipment^{18,19}. Gümüş et al²³. reported that the mean OSDI score of individuals with an average computer use time of 8.3 ± 1.1 hours was 46.7 ± 14.9 . In one study, the mean OSDI score was found to be 43.41 ± 12.6 in participants with a computer use time of more than 6 hours per day¹⁷. In another study conducted by Simavli et al²⁴. the mean OSDI score was 44.1 ± 24.7 , the OSDI score of individuals using computers for eight hours or more per day were significantly higher than those using computers for less than eight hours. There was a significant positive correlation between OSDI score and daily computer use, ocular surface staining scores and female gender. No correlation was found between age, smoking, type of computer, wearing glasses, basal secretion test, and OSDI score. However, Xu et al²⁵. indicated that smoking may be associated with the risk of dry eye in the general population. In parallel, in this current study, the mean OSDI score was found to be 31.077 ± 15.05892 in individuals who use computers for at least six hours a day and have an average computer use time of 10.15 ± 3.040 hours/day. The OSDI score of the individuals using more than six hours of computer a day was significantly higher than those using the computer for 6 hours. Similarly, an increase in ocular surface staining scores and a decrease in TBUT were observed in office workers who were in front of computers for more than 6 hours. However, there was no statistically significant correlation between the duration of computer use and Schirmer I-II tests. Additionally, there was no correlation between age, gender, smoking and wearing glasses and OSDI score, Schirmer I test, Schirmer II test, TBUT, and ocular surface staining scores. Schirmer's test is not a

good and reliable test for the diagnosis of the DED, because reflex epiphora can cause normal evaluation of dry eye patients²⁶. Gümüş et al²³. conducted a study on computer workers in the office, the TBUT was shorter in the evening hours and higher ocular surface staining scores were found. However, there was no significant change in Schirmer's test. Singh and Singh²⁷ also reported that Schirmer I test results changed with reflex epiphora, there was no correlation with symptoms in DED, so Schirmer I test is not a reliable test for the evaluation of the DED. In another study of 68 patients, a significant negative correlation was found between the OSDI score and TBUT, yet no significant correlation was found with the Schirmer's test²⁸. Similarly, in another study with 35 patients, the correlation between OSDI score, TBUT and Schirmer's test was investigated and similar results were found²⁶. In this cross-sectional study, there was a significant positive correlation between OSDI score and daily computer use, ocular surface staining scores. Additionally, there was a negative correlation between OSDI score and TBUT, but there was a slightly negative correlation between OSDI and Schirmer I-II tests. However, there was no significant correlation between the TBUT and Schirmer I-II tests. The mean Schirmer I test was 25.10 ± 6.518 mm in the right eye and 24.98 ± 6.253 mm in the left eye. Schirmer I test was below 10 mm only in two individuals (3.22%). In accordance with the literature, the mean values of the Schirmer I test were also very high in this study. The mean Schirmer II test was 12.21 ± 6.268 mm in the right eye and 12.29 ± 5.646 mm in the left eye. Schirmer II test was below 5 mm only in four individuals (6.45%). However, the mean TBUT was 8.71 ± 4.575 seconds in the right eye and 8.94 ± 4.081 seconds in the left eye. The TBUT was below 10 seconds in forty-four individuals (70.96%). Moreover, the ocular surface staining scores were only normal (absent or no staining) in six individuals (9.67%). The OSDI score showed similar characteristics as in the TBUT and ocular surface staining scores. According to the OSDI score, only five individuals were normal (8.1%). Therefore, the validity, reliability, accuracy, sensitivity, and specificity of the measurements of the Schirmer I test and Schirmer II test should be questioned. As a result, these findings suggest that the combined use of OSDI score, TBUT, and ocular surface staining scores in daily clinical ophthalmic practices greatly supports the diagnosis of DED. In light of this study, the Schirmer's test is not consistent with the OSDI score and other dry eye test parameters

in clinical ophthalmic practice and hence is not a reliable test.

Normal blinking is very crucial for tear film stability and the protection of the ocular surface²⁹. The number of blinking is normally between 10–15/minute and this rate decreases considerably during computer use³⁰. Long-term computer use has been associated with both a reduced blink rate and a high number of incomplete blinking as compared to relaxed individuals². Portello et al²⁹. reported that reduced blinking during computer use caused the tear film to evaporate, causing symptoms of dry eye. In another similar study, Büyükbaş et al¹⁷. reported a decrease in the number of blinking and deterioration in tear function tests with long-term computer use. Blehm et al²¹. noted that reduced blink rate or incomplete blinking, environmental factors, excessive corneal exposure, old aged and women gender, systemic diseases and medications, contact lens wear and ocular conditions lead to corneal drying. Unfortunately, the measurement of the blink rate was not evaluated in this present study.

It was demonstrated that computer users constantly report dry eye, burning, and grittiness after a long-term duration of work²¹. Dry eye may play an important role in the etiology of CVS². The CVS is a group of eye and vision problems related to excessive computer use. With excessive use of computers, CVS has become very common in the world, and around 60 million people worldwide suffer from CVS and one million new people are added each year¹⁻³. It is not only resulting in visual discomfort but also resulting in low quality of life and low productivity in the workplace^{1-3,15,16}. In addition to the negative impacts of the CVS on visual comfort, quality of life, and work productivity, it is clear that its economic impact is extremely high and that minimizing symptoms that reduce productivity at work will provide significant financial benefits¹⁻³. The DED also affects the quality of life of individuals, including social, physical, psychological and workplace productivity^{7,12}. Patel et al¹². found that DED negatively impacts on daily activities, workplace performance, and work productivity.

Dry eye symptoms may be exacerbated due to low environmental humidity and forced-air conditioning². In this study, the majority of computer users were working in closed, low environmental humidity and poorly ventilated environments. However, there was no statistically significant correlation between OSDI score, dry eye test parameters, and smoking. As a result, despite

the fact that the Schirmer's test is cheap, quick, and universally available, it is not a preferable test in clinical ophthalmic practice, because of the lack of consistency in its use in detecting DED. As is known, in addition to OSDI score and TBUT in the detection of DED, corneal and conjunctival staining is a useful method to evaluate the integrity of ocular surfaces. The combination of OSDI score, TBUT, and ocular surface staining scores seems to be sufficient in identifying a large number of patients with DED. Although evaluation of objective corneal and conjunctival staining is important for recording pathology, monitoring therapeutic response, and comparing research intervention, it has not been developed for practical use in ophthalmic settings. It is a fact that manual examination of dry eye tests is time-consuming, costly, prone to human errors and bias, due to current population growth trends and the lack of resources and limited availability of ophthalmologists. In near future, I anticipate that these problems will be overcome with artificial intelligence without the need for human resources and without the possibility of human errors and that the tests will be performed faster, more practical, and more reliable in ophthalmic settings.

The Future of Artificial Intelligence in Dry Eye Disease

Artificial intelligence has been used to confirm the diagnosis and treatment of diseases in ophthalmic settings, to read images, to perform corneal topographic mapping and to calculate intraocular lens. In recent, comprehensive clinical researches are being conducted on automated applications for the diagnosis and treatment of diabetic retinopathy, diabetic macular edema, age-related macular degeneration, glaucoma, and other ophthalmic diseases. Of note, it is inevitable that the clinical applications of artificial intelligence become a routine diagnostic and treatment modality in both ophthalmic healthcare services and other healthcare disciplines. The present study demonstrated that the evaluation of the OSDI questionnaire and TBUT and ocular surface staining scores together, they are sufficient and reliable application for the diagnosis of DED. However, considering the current population growth trends and the lack of resources, and the limited availability of ophthalmologists, manual examination is time-consuming, costly, prone to human errors, and bias. Therefore, considering the lack of resources and patient density; easier, more practical, more reliable, and faster tests are needed in ophthalmic healthcare services. Therefore, in the near future, the detection

of DED and other ophthalmic diseases through unmanned automated applications system in ophthalmic healthcare services will become a necessity³¹.

Conclusion

In modern society, the use of electronic devices has become widespread in individuals of all ages for both business and leisure activities. Nowadays, computers are one of the most common office tools used in all institutions and organizations for a wide range of professional or non-professional purposes. Long-term computer use and longer duration of occupation not only cause serious ocular surface complications but also reduce workplace performance, work productivity and as well as reduce the quality of life of the office workers.

In conclusion, in this current study conducted in ophthalmology clinic of our university, the DED is experienced more frequently in office workers in accordance with the literature. The DED, very common in our country as well as in the world, reduces the quality of life, workplace performance, work productivity and therefore has a significant impact on the economy. As a result, these research findings tend to point out that long-term computer use, longer duration of occupation, and lower ergonomics practices knowledge are associated with the severity of the DED. The DED is a treatable eye condition and it is an eye condition that should not be neglected, causing serious ocular surface complications if left untreated. Therefore, if adequate medical and institutional measures are not taken in the future, it is likely that the DED and therefore the CVS will continue to make an increasing negative contribution to ocular health, quality of life and economic losses. It is concluded that further recommendations and information are needed to reduce the risk of developing DED among young computer users.

Of note, in light of this study, these findings suggest that using the OSDI score, TBUT, and ocular surface staining scores together is an important step in identifying a large number of DED. However, associations between OSDI score, TBUT, ocular surface staining scores, dry eye symptoms, and Schirmer's test were low and inconsistent. It also shows that the combined use of OSDI score, TBUT, and ocular surface staining scores is practical, reliable and useful for the diagnosis of the DED. However, in the intensive clinical ophthalmic healthcare services, the manual examination of dry eye tests is time-consuming, costly, prone to human errors and bias, due to current population growth

trends and the lack of resources and limited availability of ophthalmologists. Therefore, it is obvious that it will provide incredible convenience in the future to detect the DED through unmanned automated applications in ophthalmic healthcare services. Of note, this study demonstrates that long-term computer use and longer duration of occupation result in significant alteration of ocular surface parameters producing ocular surface morbidity. However, further longitudinal prospective studies are needed to establish causality for identified risk factors for DED.

Acknowledgments

The abstract of this paper has been published in 53th National Congress of Turkish Ophthalmological Association, November 6–10, 2019 Kemer-Antalya, Turkey.

Financial Disclosure

The author received no specific funding for this work.

Conflicts of Interests

The author reports no conflicts of interest in this work.

References

1. Sen A, Richardson S. A study of computer-related upper limb discomfort and computer vision syndrome. *J Hum Ergol (Tokyo)* 2007;36(2):45–50.
2. Rosenfield M. Computer vision syndrome: a review of ocular causes and potential treatments. *Ophthalmic Physiol Opt* 2011;31:502–15.
3. Ranasinghe P, Wathurapatha WS, Perera YS, Lamabadusuriya DA, Kulatunga S, Jayawardana N et al. Computer vision syndrome among computer office workers in a developing country: an evaluation of prevalence and risk factors. *BMC Res Notes* 2016;9:150.
4. Sheppard AL, Wolffsohn JS. Digital eye strain: prevalence, measurement and amelioration. *BMJ Open Ophthalmol* 2018;3(1): e000146.
5. Perry HD. Dry eye disease: pathophysiology, classification, and diagnosis. *Am J Manag Care* 2008;14(3 Suppl): S79–87.
6. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye workshop (2007). *Ocul Surf* 2007;5(2):75–92.
7. Uchino M, Schaumberg DA. Dry eye disease: impact on quality of life and vision. *Curr Ophthalmol Rep* 2013;1:51–7.
8. Zhang X, M VJ, Qu Y, He X, Ou S, Bu J et al. Dry eye management: targeting the ocular surface microenvironment. *Int J Mol Sci* 2017;18(7). pii: E1398.
9. Çelik T. Kuru göz semptomları olan bilgisayar kullanıcılarında gözyaşı film tabakasının oküler yüzey hastalığı indeksi, gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer testi ile değerlendirilmesi. *MN Oftalmoloji* 2017;24:5–8.
10. Kuo YK, Lin IC, Chien LN, Lin TY, How YT, Chen KH et al. Dry eye disease: a review of epidemiology in Taiwan, and its clinical treatment and merits. *J Clin Med* 2019;8(8). pii: E1227.
11. Koban Y, Deniz R, Baykuş Y, Balyen L, Çelik H. Evaluation of changes in meibomian glands in polycystic ovary syndrome by noncontact infrared meibography. *J Surg Med* 2019;3(9):711–4.
12. Patel VD, Watanabe JH, Strauss JA, Dubey AT. Work productivity loss in patients with dry eye disease: an online survey. *Curr Med Res Opin* 2011;27(5):1041–8.
13. Rolando M, Cantera E, Mencucci R, Rubino P, Aragona P. The correct diagnosis and therapeutic management of tear dysfunction: recommendations of the P. I. C. A. S. S. O. board. *Int Ophthalmol* 2018;38(2):875–95.
14. Smith W, McMahon D, Nymark M. A novel combination therapy for patients with dry eye disease: a pilot study. *Altern Ther Health Med* 2018;24(3):12–5.
15. Thomson WD. Eye problems and visual display terminals—the facts and the fallacies. *Ophthalmic Physiol Opt* 1998;18(2):111–9.
16. Hayes JR, Sheedy JE, Stelmack JA, Heaney CA. Computer use, symptoms, and quality of life. *Optom Vis Sci* 2007;84(8):738–44.
17. Büyükbaş Z, Gündüz MK, Bozkurt B, Zengin N. Bilgisayar kullanıcılarında görülen oküler yüzey değişikliklerinin değerlendirilmesi. *Turk J Ophthalmol* 2012;42:190–6.
18. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2000;118(5):615–21.
19. Miller KL, Walt JG, Mink DR, Satram-Hoang S, Wilson SE, Perry HD et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2010;128(1):94–101.
20. Bron AJ, Evans AND, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640–50.
21. Blehm C, Vishnu S, Khattak A, Mitra S, Yee RW. Computer vision syndrome: a review. *Surv Ophthalmol* 2005;50(3):253–62.
22. Phadatare SP, Momin M, Nighojkar P, Askarkar S, Singh KK. A comprehensive review on dry eye disease: diagnosis, medical management, recent developments and future challenges. *Adv Pharm* 2015;2015:12.
23. Gümüş K, Arda H, Öner AÖ, Karaküçük S, Mirza E. Bilgisayar kullanımının kuru göz parametreleri üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi. *T Oftalmoloji Derg* 2009;39:244–9.

24. Simavlı H, Önder Hİ, Bucak YY, Erduruş M, Güler E, Hepşen İF. Bilgisayar kullanıcılarında görülen oküler yüzey hastalık indeksi ile kuru göz testleri ve demografik özellikler arasındaki ilişki. *T Oftalmoloji Derg* 2014;44:115-8.
25. Xu L, Zhang W, Zhu XY, Suo T, Fan XQ, Fu Y. Smoking and the risk of dry eye: a meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 2016;9(10):1480-6.
26. Ünlü C, Güney E, Akçay BS, Akçalı G, Erdoğan G, Bayramlar H. Comparison of ocular-surface disease index questionnaire, tearfilm break-up time, and Schirmer tests for the evaluation of the tearfilm in computer users with and without dry-eye symptomatology. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1303-6.
27. Singh Bhinder G, Singh Bhinder H. Reflex epiphora in patients with dry eye symptoms: role of variable time Schirmer-1 test. *Eur J Ophthalmol* 2005;15(4):429-33.
28. Ozcura F, Aydin S, Helvacı MR. Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome. *Ocul Immunol Inflamm* 2007;15:389-93.
29. Portello JK, Rosenfield M, Chu CA. Blink rate, incomplete blinks and computer vision syndrome. *Optom Vis Sci* 2013;90:482-7.
30. Hirota M, Uozato H, Kawamorita T, Shibata Y, Yamamoto S. Effect of incomplete blinking on tear film stability. *Optom Vis Sci* 2013;90:650-7.
31. Balyen L, Peto T. Promising artificial intelligence-machine learning-deep learning algorithms in ophthalmology. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2019;8(3):264-72.



Boehler-Gissane Angles In Patients Who Admitted To Our Hospital: How are Boehler and Gissane Angles in Feet with Pes Planus?

Hastanemize Başvuran Hastalarda Böhler ve Gissane Açılırları: Boehler ve Gissane Açılırları Pes Planuslu Ayaklarda Nasıldır?

Kadri Yıldız¹, Türkhun Çetin²

¹Department of Orthopaedics and Traumatology; ²Department of Radiology, Kafkas University Medical School of Medicine, Kars, Turkey

ABSTRACT

Aim: This study aims to determine normal ranges on BA and GA of patient population which admitted to our hospital from Kars province and around. The secondary purpose is to reveal the relationship between BA, GA and pes planus deformity.

Material and Method: The study groups were divided into two randomized controlled groups as Group A and Group B. Group A consisted patients without pes planus. And Group B consisted patients with pes planus. Group A consisted 107 (37 males, 70) and Group B consisted 26 (12 females, 14 males) patients. The measurements were made by a senior orthopedic specialist 14 year-experienced in Group A. And the measurements for Group B were made by a senior orthopedic specialist 14 year-experienced and by a senior radiologist specialist 25 year-experienced. Group B was evaluated for reliability tests. The Intraclass Classification Correlations (ICC) values were determined.

Results: There was no difference between the groups in terms of gender distribution according to the chi-square test ($p=0.272$). In Group A, the mean in BA were $36,77^{\circ}\pm 3,67^{\circ}$ for right feet; $33,23^{\circ}\pm 7,20^{\circ}$ for left feet. The mean in GA were $110,99^{\circ}\pm 10,18^{\circ}$ for right feet; $108,96^{\circ}\pm 9,18^{\circ}$ for left feet. In Group B, the mean in BA were $36,01^{\circ}\pm 7,01^{\circ}$ for right feet; $35,40^{\circ}\pm 6,43^{\circ}$ for left feet. The mean in GA were $116,02^{\circ}\pm 8,57^{\circ}$ for right feet; $111,48^{\circ}\pm 6,23^{\circ}$ for left feet. There was no statistical difference between groups and sides ($p=0.362$). The ICC values for BA in right, BA in left, GA in right, GA in left were 0.996, 0.997, 0.993, 0.987 respectively. All values were significant.

Conclusion: The values of BA and GA in the population that admitted to our hospital were in normal ranges. No relationships were not found between BA, GA and pes planus deformity. The reliable values on BA and GA between two observers were detected.

Key words: Boehler angle; Gissane angle; pes planus; reliability

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, Kars ili ve çevresinden hastanemize başvuran hastalarda Böhler (BA) ve Gissane (GA) açısındaki normal aralıkları belirlemeyi amaçlamaktadır. İkincil amaç BA, GA ve pes planus deformitesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Materyal ve Metot: İki randomize kontrollü grup, Grup A ve Grup B olmak üzere çalışma grubu olarak iki alt gruba ayrıldı. Grup A, pes planus deformitesi olmayan hastalardan oluşmaktaydı. B grubu ise pes planus olan hastalardan oluşuyordu. A grubunda 107 hasta mevcuttu (37 kadın, 70 erkek). Grup B'de ise pes planus deformitesi olan 26 hasta (12 kadın, 14 erkek) vardı. Ölçümler, Grup A'da 14 yıllık tecrübeli kıdemli bir ortopedi uzmanı tarafından yapıldı ve B Grubu için ölçümler, 14 yıllık tecrübeli kıdemli bir ortopedi uzmanı ve 25 yıllık deneyimli bir radyoloji uzmanı tarafından yapıldı. B grubu güvenilirlik testleri için değerlendirildi. Sınıf İçi Sınıflama Korelasyonları (Intraclass Classification Correlations, ICC) değerleri belirlendi.

Bulgular: Ki-kare testine göre gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu ($p=0.272$). Grup A'da sağ ayaklarda BA ortalaması $36,77^{\circ}\pm 3,67^{\circ}$ idi. BA'da sol ayak için ortalama $33,23^{\circ}\pm 7,20^{\circ}$ idi. Sağ ayaklar için GA'da ortalama $110,99^{\circ}\pm 10,18^{\circ}$ idi. Sol ayaklar için GA'da ortalama $108,96^{\circ}\pm 9,18^{\circ}$ idi. B Grubunda sağ ayaklarda BA ortalaması $36,01^{\circ}\pm 7,01^{\circ}$ idi. BA'da sol ayak için ortalama $35,40^{\circ}\pm 6,43^{\circ}$ idi. Sağ ayaklar için GA'da ortalama $116,02^{\circ}\pm 8,57^{\circ}$ idi. Sol ayaklarda GA'da ortalama $111,48^{\circ}\pm 6,23^{\circ}$ idi. Gruplar ve taraflar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.362$). ICC değerleri, sağda BA, solda BA, sağda GA, solda GA için sırasıyla 0.996, 0.997, 0.993, 0.987 idi. Güvenilirlik testleri için tüm değerler istatistiksel olarak anlamlıydı.

Sonuç: Hastanemize başvuran popülasyonda, BA ve GA'nın değerleri normal aralıklarda tespit edildi. BA, GA ve pes planus deformitesi arasında bir ilişki bulunamadı. BA ve GA'da iki gözlemci arasında güvenilir değerler tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Boehler açısı; Gissane açısı; pes planus; güvenilirlik

İletişim/Contact: Kadri Yıldız, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 36100 Kars, Türkiye • Tel: 0538 545 05 59 • E-mail: dkkadri1980@hotmail.com • Geliş/Received: 04.07.2019 • Kabul/Accepted: 16.12.2019

ORCID: Kadri Yıldız, 0000-0002-8164-7687 • Türkhun Çetin, 0000-0003-0209-4218

Introduction

The calcaneus is the biggest tarsal bone. In all fractures, tarsal fractures are about 2%. Calcaneal fractures account for 50-60% of tarsal fractures. Less than 10% is open fractures¹. Boehler and Gissane angles are the corner point for calcaneal fractures. Especially, Boehler angle (BA) is the predictor of this fracture type²⁻⁴. In 1931, Dr. Lorenz Boehler defined this angle as “tuber angle” with a normal range between 30°–35°. BA predicts calcaneal fractures⁵. Also, Gissane angle predicts calcaneal fractures as like Boehler, too. And its normal range is defined between 95°-152°^{6,7}. At the literature, there are some studies for BA (20°-46°) and GA (100°-133°) by normal ranges^{4,5,8,9}.

This study aims to determine normal ranges on BA and GA of Caucasian people in Kars in Turkey. And also, the secondary purpose is to reveal the relationship between BA, GA and pes planus deformity.

Materials and Methods

A randomized controlled group was chosen at our clinic between November 2017 and November 2018 for BA and GA measurement. The study groups were divided into two sub-groups as Group A and Group B. Group A consisted patients without pes planus deformity. And Group B consisted patients with pes planus population. Secondary foot deformities as tarsal coalition, deformity or fusion were excluded from the Group A. The study group consisted of 214 pairs digital lateral foot or ankle radiography records of 107 patients. It consisted of 37 males, 70 females and the mean in age was 25,44 (min: 6-max:74). And Group B consisted of 52 pairs foot of 26 patients with pes planus deformity as 12 females and 14 males and the mean in age was 22.52 (min: 6-max: 65).

BA and GA were measured according to referred sources. Boehler’s angle (BA) is referred to as tuber Angle (also called a calcaneal angle, critical angle and tuber joint angle) at the literature¹⁰⁻¹². BA is drawn by the intersection of two lines as the first one was laid on the most cephalic part of the posterior process of the calcaneus bone and the most cephalic or top point of the posterior facet. The second one was laid on the most cephalic or top point of the posterior facet of the calcaneus and the top point of the calcaneus bone that forms the articular side for cuboid bone. The normal range is 20°-40°. Lesser than 20° angles indicate calcaneal fractures. Another description of Boehler angle is mentioned by tangential methods¹³. At another paper

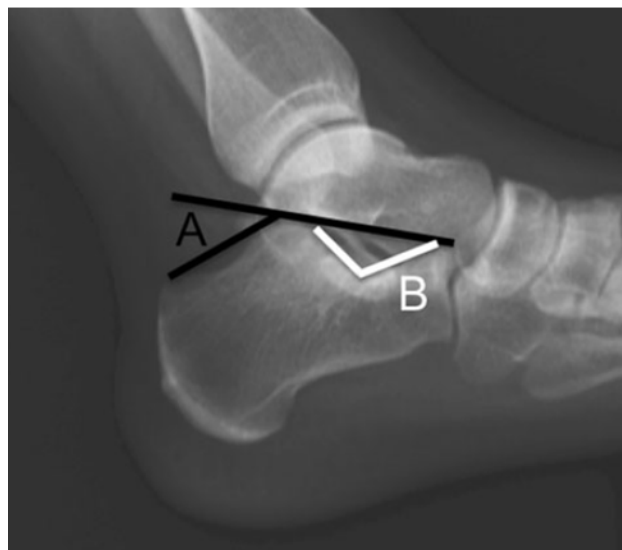


Figure 1. Boehler angle (A) and Gissane angle (B)

described BA as Mortons’ method. BA was given different normal ranges for different ethnic populations at studies¹⁴.

Gissane’s angle (GA) is drawn from the superior point of the posterior facet of the calcaneus to the inferior point on the posterior facet to the superior surface of the anterior process of the calcaneus at the main source¹⁵. It helps to define calcaneal fractures. And it reflects the relationship of the anterior, middle and posterior facets. It differs from 120° to 145° in the normal population^{15,16}. Boehler and Gissane angles demonstrated on Figure 1.

The measurements were made by a senior orthopedic specialist 14 year-experienced in Group A. And the measurements for Group B were made by a senior orthopedic specialist 14 year-experienced and by a senior radiologist specialist 25 year-experienced. Also Group B was evaluated for reliability tests. The ICC values were determined. Absolute compliance searched as statistically.

The relationship of the angles with gender, age and side were analyzed. SPSS 20.0 (Windows, IL, USA) software was used for the statistical analysis. Kolmogorov-Smirnov test was used to determine whether the data in the groups were normally distributed or not. Mann-Whitney U and Student-t-tests were used to determine whether there is a difference between the mean in BA and GA angles. Mean, standard deviation, minimum-maximum values of normal population and pes

Table 1. The gender distribution in the groups

Study Groups	Gender	Count	Percent
Group A (Normal population) N=107	Female	37	34,6%
	Male	70	65,4%
	Total	107	100,0%
Group B (Pes planus population) N=26	Female	12	46,2%
	Male	14	53,8%
	Total	26	100,0%

Table 2. Boehler-Gissane angles in the groups

Group		Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Group A	Boehler Angle (right) N=107	36,77	3,67	23,5	42,0
	Boehler Angle (left) N=107	33,23	7,20	18,8	49,3
	Gissane Angle (right) N=107	110,99	10,18	87,7	136,4
	Gissane Angle (left) N=107	108,96	9,18	88,5	129,2
Group B	Boehler Angle (right) N=26	36,01	7,01	26,8	55,5
	Boehler Angle (left) N=26	35,40	6,43	26,2	53,2
	Gissane Angle (right) N=26	116,02	8,57	97,9	130,4
	Gissane Angle (left) N=26	111,48	6,23	101,3	124,0

Table 3. The ICC values in the reliability study

Reliability Study (orthopaedist and radiologist)	ICC values
Group B Boehler Angle (right)	0.996
Boehler Angle (left)	0.997
Gissane Angle (right)	0.993
Gissane Angle (left)	0.987

planus group were determined via to dependent t-test. Independent t-test was used to compare the unpaired samples as gender. The level of significance for p-value was less 0.05.

Results

The gender distribution in the groups was as follows on Table 1. There was no difference between the groups in terms of gender distribution according to the chi-square test ($p=0.272$).

BA and GA values were shown on Table 2. In Group A, the mean in BA for right feet were $36,77^{\circ} \pm 3,67^{\circ}$ ($23,5^{\circ}$ - $42,0^{\circ}$; $N=107$). The mean in BA for left feet were $33,23^{\circ} \pm 7,20^{\circ}$ ($18,8^{\circ}$ - $49,3^{\circ}$; $N=107$). The mean in GA for right feet were $110,99^{\circ} \pm 10,18^{\circ}$ ($87,7^{\circ}$ - $136,4^{\circ}$; $N=107$). The mean in GA for left feet were $108,96^{\circ} \pm 9,18^{\circ}$ ($88,5^{\circ}$ - $129,2^{\circ}$; $N=107$).

In Group B, the mean in BA for right feet were $36,01^{\circ} \pm 7,01^{\circ}$ ($26,8^{\circ}$ - $55,5^{\circ}$; $N=26$). The mean in BA for left feet were $35,40^{\circ} \pm 6,43^{\circ}$ ($26,2^{\circ}$ - $53,2^{\circ}$; $N=26$). The mean in GA for right feet were $116,02^{\circ} \pm 8,57^{\circ}$ ($97,9^{\circ}$ - $130,4^{\circ}$; $N=26$). The mean in GA for left feet were $111,48^{\circ} \pm 6,23^{\circ}$ ($101,3^{\circ}$ - $124,0^{\circ}$; $N=26$). There was no statistical difference between groups and sides ($p=0.362$).

The reliability tests were applied for measurements in Group B. Absolute compliance searched as statistically. The ICC values were established in Table 3. The ICC values for BA in right, BA in left, GA in right, GA in left were 0.996, 0.997, 0.993, 0.987 respectively. All values were significant as statistically for reliability tests.

Discussion

Calcaneus is the largest bone among tarsal bones. The load which is bearing to feet transmits to the floor by the calcaneus. Measurement on the BA and GA are the predictor points for calcaneal fractures by a significant decreasing¹⁶. Studies about BA and GA were declared to literature. Ethnic and geographic variability was reported^{7,17}. BA and GA have a wide range and distribution in different populations. Seyahi et al were reported BA and GA for the Turkish population. The range

of 20-46° for the BA and 100-133° for the GA can be taken as the normal ranges for the Turkish population⁸.

At the difference for BA and GA on gender, Igbigbi found that the mean in BA of women was greater than men¹⁸. But Seyahi et al did not find any statistically significant BA difference between both genders⁸. Also, other studies have not found a difference. There was no difference relationship on the sides according to literature. At all studies about BA and GA, no significant correlation was found between age and calcaneal angles. There was also no significant difference between the mean in calcaneal angles in the different age groups^{7,8,15}.

Rokaya PK et al found an insignificant difference between calcaneal angles and age on the study. By this way, they claimed the relation between calcaneal angles and age may help to diagnose bilateral calcaneal fracture in some conditions¹⁶. Therefore, keeping angles of BA and GA in hospital memory could help to health professional for regaining the previous anatomic features of calcaneus if bilateral calcaneal fractures were seen.

In our study, we established the mean in BA and GA angles of Caucasian Population as like: BA angles were 36,77°±3,67° for right feet; 33,23°±7,20° for left feet. GA was 110,99°±10,18° for right feet; 108,96°±9,18° for left feet. Our results were consistent with the literature knowledge of our country⁸.

In the second stage of our study, firstly we aimed to determine whether there was the relationship between BA, GA angles and pes planus deformity or not. Two groups as Group A and B were compared for this relation. A second purpose for this stage, we aimed to detect reliability among two observers on calcaneal angles. The measurements on BA and GA made by a senior orthopedist 14 year-experienced and by a senior radiologist specialist 25 year-experienced.

At the literature, there was no study about the relationship between BA, GA and pes planus deformity. As statistical study, we used the Mann-Whitney U test and Student t-test in this comparison. We did not find any relationship between BA, GA angles and pes planus deformity on two groups as Group A and B (p=0.362).

On the searching of reliability on two observers between a senior orthopedist and a senior radiologist specialist were made. Two-way mixed effects were random and measures effects are fixed. The ICC values were statistically significant on the reliability tests. It

was 0.996 for BA in right, 0.997 for BA in left, 0.993 for GA in right, 0.987 for GA in left were.

The forming of a data-bank about the normal anatomical features of the human body can be accepted one of the most important step for medical science of the future. All nations might compose a normal angular configuration for their peoples. These angles might be used to define normals for all body in medical conditions, especially in trauma cases.

In this context, the previous radiographies can be helpful for the diagnosing of the normal angular configuration of the calcaneus. This may be mandatory in medical cases with bilateral calcaneal fractures. We detected the normal values of BA and GA in the Caucasian population in the East region of Turkey. It was consistent with Turkish population. Also, we could not find any relationship between BA, GA and pes planus deformity. We found reliable values on BA and GA with two medical branches on two observers.

References

1. Davis D, Newton EJ. Calcaneus Fractures. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
2. Silhanek AD, Ramdass R, Lombardi CM. The effect of primary fracture line location on the pattern and severity of intraarticular calcaneal fractures: a retrospective radiographic study. *J Foot Ankle Surg* 2006;45:211-9.
3. Shuler FD, Conti SF, Gruen GS, Abidi NA. Wound-healing risk factors after open reduction and internal fixation of calcaneal fractures: does correction of Bohler's angle alter outcomes? *Orthop Clin North Am* 2001;32:187-92.
4. Loucks C, Buckley R. Bohler's angle: correlation with outcome in displaced intra-articular calcaneal fractures. *J Orthop Trauma* 1999;13:554-8.
5. Chen MY, Bohrer SP, Kelley TF. Bohler's angle: a reappraisal. *Ann Emerg Med* 1991;20:122-4.
6. Hauser ML, Kroeker RO. Bohler's angle: a review and study. *J Am Podiatry Assoc* 1975;65:517-21.
7. Khoshhal KI, Ibrahim AF, Al-Nakshabandi NA, Zamzam MM, Al-Boukai AA, Zamzami MM. Bohler's and Gissane's angles of the calcaneus in the Saudi population. *Saudi Med J* 2004;25:1967-70.
8. Seyahi A, Uludag S, Koyuncu LO, Atalar AC, Demirhan M. The calcaneal angles in the Turkish population (Türk toplumunda kalkaneus açıları. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2009;43(5):406-411.
9. Knight JR, Gross EA, Bradley GH, Bay C, LoVecchio F. Bohler's angle and the critical angle of Gissane are of limited use in diagnosing calcaneus fractures in the ED. *Am J Emerg Med* 2006;24:423-7.

10. Boehler L. Diagnosis, pathology, and treatment of fractures of the os calcis. *J Bone Joint Surg [Am]* 1931;13:75–89.
11. Sanders RW, Clare MP. Fractures of the calcaneus. In: Bucholz RW, Heckman JD, Court-Brown CM, editors. *Rockwood and Green's fractures in adults* 6th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001 2293–336.
12. Chaminade B, Zographos S, Uthéza G. Double measurement of the Boehler angle: prognostic value of radiological angles in posterior facet fractures of the calcaneus. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2001;87:712–7.
13. Dr. Lorenz Bohler. fractures of the os calcis. *J Bone Joint Surg [Am]* 1932;13:75–89.
14. Cotton FJ HF. Results of fractures of the os calcis. *Am J Orthop Surg* 1916;14:290–8.
15. Gissane W. Discussion on “Fractures of the os calcis” (Proceedings of the British Orthopaedic Association). *J Bone Joint Surg* 1947;29:254–255.
16. Rokaya PK, Pokharel RK, Lamichhane AP. Radiographic evaluation of Calcaneal angles in patients presenting to tertiary care center of Nepal. *Journal of the Institute of Medicine* 2016;38(2–3):33–36.
17. Didia BC, Dimkpa JN. The calcaneal angle in Nigerians. Relationship to sex, age, and side of the body. *J Am Podiatr Med Assoc* 1999;89:472–4.
18. Igbigbi PS, Mutesasira AN. Calcaneal angle in Ugandans. *Clin Anat* 2003; 16:328–30.



The Effects of Tubal Sterilization on the Tuba, Ovaries, and Endometrium in a Rat Model

Rat Modelinde Tubal Sterilizasyonun Tuba, Yumurtalıklar ve Endometrium Üzerine Etkileri

Rulin Deniz¹, Yakup Baykuş¹, Yasemen Adalı², Muhammet Bora Uzuner³, Ömür Öztürk⁴

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Kafkas University Faculty of Medicine, Kars; ²Department of Medical Pathology, Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Çanakkale; ³Department of Anatomy, Kafkas University Faculty of Medicine, Kars; ⁴Department of Anesthesiology and Reanimation, Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Çanakkale, Turkey

ABSTRACT

Aim: Although the etiology and physiopathology are not yet known, the possible effects of tubal sterilization (TS) on ovarian function are still debated. Limited studies analyzed the histopathology of endometrium and ovaries after TS. In this study, we aimed to evaluate the histopathological and biochemical changes of tubal sterilizations with the Pomeroy technique on tubal, ovarian, and endometrial tissues in rats.

Material and Method: Twenty female Wistar albino rats were randomly divided into two groups, with laparotomy only (Group 1) and laparotomy + TS (Group 2). Histopathological evaluation was performed after Hematoxylin-Eosin staining. Follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol (E2), and lactate dehydrogenase (LDH) levels were biochemically measured.

Results: In Group 2, there was inflammation, hyalinization and congestion in the ovaries, tubas and endometrial tissues compared to Group 1. A statistically significant decrease in E2 ($p < 0.05$) values was detected in Group 2 compared to Group 1. In Group 2, mean FSH and LDH ($p > 0.05$) values were found to be increased, although not statistically significant, compared to Group 1.

Conclusion: We can say that tubal sterilization causes detrimental effects such as inflammatory cell infiltration in the ovaries of rats. Further studies are needed to explain the possible mechanisms for the reduced ovarian reserves after tubal sterilization.

Key words: tubal sterilization; Pomeroy technique; ovary; endometrium; rat

ÖZET

Amaç: Tubal sterilizasyonunun (TS) overyan fonksiyonları üzerindeki olası etkileri, etiolojisi ve fizyopatolojisi henüz bilinmemekte birlikte hala tartışmalıdır. TS sonrası overyan ve endometriyal histopatoloji sınırlı çalışmalarda analiz edildi. Bu çalışmada, ratlarda Pomeroy tekniği ile tubal sterilizasyonun tubalar, overyan ve endometrial dokulardaki histopatolojik ve biyokimyasal değişimlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Yirmi adet dişi Wistar albino rat, laparotomi (Grup 1) ve laparotomi + TS (Grup 2) olarak rastgele belirlenerek iki gruba ayrıldı. Hematoksilen-Eosin boyamasından sonra histopatolojik değerlendirme yapıldı. Folikül uyarıcı hormon (FSH), estradiol (E2) ve laktat dehidrojenaz (LDH) seviyeleri biyokimyasal olarak ölçüldü.

Bulgular: Grup 2'de Grup 1'e göre overler, tubalar ve endometriyal dokularda inflamasyon, hyalinizasyon ve konjesyon vardı. Grup 2'de Grup 1'e göre E2 ($p < 0.05$) değerlerindeki istatistiksel anlamlı düşüş tespit edildi. Grup 2'de Grup 1'e göre ortalama FSH ve LDH ($p > 0.05$) değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış tespit edildi.

Sonuç: Tubal sterilizasyonunun rat overlerinde enflamatuar hücre infiltrasyonu gibi zararlı etkilere neden olduğu söylenebilir. Tubal sterilizasyondan sonra azalan yumurtalık rezervlerinin muhtemel mekanizmalarını açıklamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: tubal sterilizasyon; Pomeroy tekniği; over; endometriyum; rat

Introduction

The most essential factor affecting rapid population growth in developing countries is childbirth. Augmented childbirth, in turn, triggers high-risk pregnancies. On the other hand, frequent risky pregnancies are the most significant factors that negatively affect mother and child health^{1,2}. The most commonly preferred and performed method for family planning is tubal sterilization (TS). Technological advances have made TS in the long term a more reliable, effective, and cost-effective way³⁻⁵. However, short- and long-term risks of tubal sterilization have been reported in

İletişim/Contact: Rulin Deniz, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kars, Türkiye •
Tel: 0533 550 28 46 • E-mail: rulindeniz@hotmail.com • Geliş/Received: 09.12.2019 • Kabul/Accepted: 16.12.2019

ORCID: Rulin Deniz, 0000-0002-7306-8212 • Yakup Baykuş, 0000-0001-5730-8477 • Yasemen Adalı, 0000-0002-8004-7364 •
Muhammet Bora Uzuner, 0000-0001-6557-3086 • Ömür Öztürk, 0000-0003-2270-2778

the current literature. It may cause post-TS problems, such as menstrual irregularities, chronic pelvic pain, dysmenorrhea, increased risk of osteoporosis, intra-uterine and ectopic pregnancy (16–80%), changes in sexual behavior, low pre-ovulatory estradiol (E2) or progesterone levels, and increased incidence of cumulative hysterectomy in the late period⁶⁻⁸.

Although the etiology and physiopathology are not yet known, the possible effects of TS on ovarian functions are still debated. There are limited studies analyzing the histopathology of endometrium and ovary after TS and showing its effects on these tissues⁶. Of those, some reported no significant change in ovarian reserves^{9,10} while others demonstrated definite findings of disturbances of ovarian functions^{11,12}.

On the other hand, follicle stimulating hormone (FSH) and estradiol (E2) are the crucial hormones for women's pubertal development, female sex characteristics, and ovarian tissues¹³. Additionally, lactate dehydrogenase (LDH) is an enzyme that indicates cytotoxicity and organizes some cellular pathways such as cellular proliferation, differentiation, angiogenesis, and apoptosis¹⁴. In this study, we aimed to evaluate the histopathological and biochemical changes of tubal sterilizations with the Pomeroy technique on the tubal, ovarian, and endometrial tissues in rats.

Material and Method

Ethical Statement

The animals were purchased from Ataturk University Medical Experimental Research and Application Center (ATADEM), and the study was approved by the Local Ethics Committee of Animal Experiments at Kafkas University (Approval date and number: 19.11.2015, KAU-HADYK/2015-110). All animal procedures were performed following the "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" principles¹⁵. Study reporting was done per the CONSORT principles¹⁶.

Animals and Study Procedures

Twenty female Wistar albino rats (*Rattus norvegicus*), weighing 200-240 g, were used in this study as models for examining tubal sterilization. The rats were housed in an animal room maintained at a temperature of 25°C with alternating light periods (12 hours light/12 hours dark). Using random numbers, the rats were randomly allocated into two equal groups (n=10 per group). The

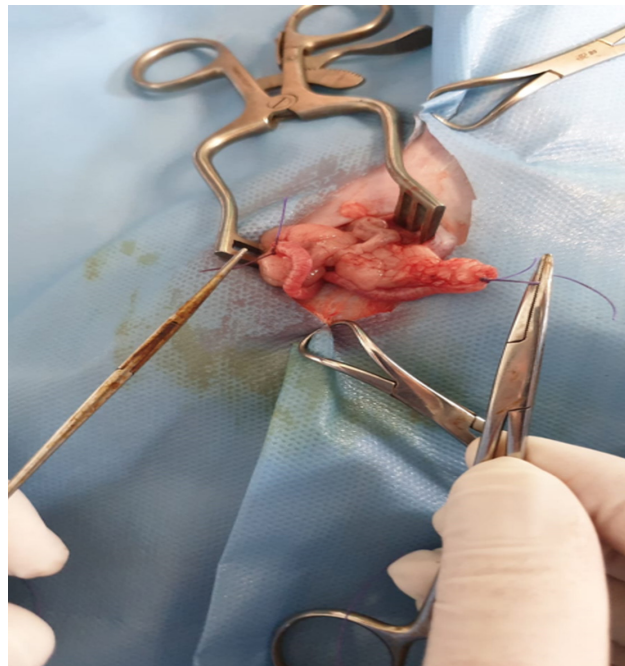


Figure 1. Tubal sterilization with the Pomeroy Technique.

first underwent only laparotomy (Group 1 - Control group), while the second group received laparotomy + Pomeroy tubal sterilization (Group 2 - Experimental group).

Animals were anesthetized intramuscularly using 50 mg/kg of ketamine HCl. Before the experiment, the abdomens were shaved and disinfected with a 10% povidone-iodine solution. The ovaries and the uterine horns were exposed after a 3-cm midline incision. The rats in Group 1 did not undergo any surgical procedure except laparotomy. On the other hand, Group 2 received tubal sterilization with the Pomeroy technique. Each tube was ligated 1 cm away from the uterine horns with a 2/0 catgut (Figure 1). Midline incisions were then sutured, and all rats were allowed to recover for 30 days. Thirty-day after the sterilization procedure, all rats underwent a laparotomy at the same incision site, when ovarian and endometrial tissues were removed bilaterally.

Histopathological Analysis

For histopathological analyses; ovaries, tuba, and the endometrium were fixed in 10% buffered neutral formalin for 72 h, dehydrated in graded alcohol, cleared in xylene, and embedded in paraffin wax. Of the paraffin

blocks, five-micrometer thick sections were obtained and stained with hematoxylin & eosin. The stained sections were examined under light microscopy for histopathological evaluation. A pathologist blinded to the groups performed the histopathological analyses of tubal, endometrial, and ovarian changes.

Biochemical Analysis

Blood samples were taken from all experimental animals. They were centrifuged at 1000 G and 2-8°C for 15 minutes, and the collected sera were transferred to sterile Eppendorf tubes. The sera were kept at -80°C in a deep freeze until the day of analysis. Concentrations of E2 (ng/mL), FSH (ng/mL), and LDH (IU/L) were measured by an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method using commercially available Rat E2 ELISA kit, Rat FSH ELISA kit, and Rat LDH ELISA kit (Elabscience Biotechnology Inc., Houston, USA). All samples were run duplicate in the ELISA assay.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed with the help of the Statistical Package for Social Sciences version 22 (SPSS, IBM, Armonk, NY, USA). The independent samples t-test or Mann-Whitney U test were used to compare two independent groups. The results were evaluated with a confidence interval of 95%, and the level of significance, p, was set at 0.05.

Results

Histopathological Findings

The histopathological results for ovarian, endometrial, and tubal tissues are seen in Figure 2, 3, and 4. When the histopathological changes in tubal tissues were evaluated, all tubal tissues in Group 1 were assessed as normal (Figure 2A), while dilatations were detected in all tissues of Group 2. Additionally, peritubal active chronic inflammation (Figure 2B), fibrosis (Figure 2B), hyalinization (Figure 2C), and pigment-containing intratubal lesions (Figure 2C) were accompanying the dilatations in some of the tubal tissues in Group 2. On the other hand, similar findings were detected for the ovarian tissues in Group 1 and 2.

When the ovarian tissues were evaluated, it was seen that ovarian tissues in Group 1 were not entirely normal. It was possible to detect congestions in veins in the control group (Figure 3A). Additionally, Para ovarian

cysts (Figure 3B) were accompanying the congestion and hemorrhage in the ovarian tissues of Group 2 rats.

On the other hand, the endometrial tissues of Group 1 were in their normal morphological limits (Figure 4A); however, a mild inflammation was detected in some of endometrial tissues of control group. Thinned endometrium (Figure 4B), the presence of endometrial stromal active inflammatory cells (Figure 4C), and endometrial stromal hyalinization (Figure 4D) were detected in the examination of the endometrial tissues in Group 2.

Biochemical Findings

When the biochemical findings were compared between the two groups, an increase in the mean values of FSH (70.20 ± 14.49 vs. 96.15 ± 65.34) and LDH (850.22 ± 135.74 vs. 887.66 ± 119.55), and a decrease in the mean values of E2 (146.40 ± 16.91 vs. 119.73 ± 13.68) were detected in Group 2 compared to Group 1. Mean values of the biochemical variables are given in Table 1. There were no statistically differences between Group 1 and Group 2 regarding FSH and LDH levels ($Z = -0.900$, $p = 0.368$ and $Z = -0.530$, $p = 0.596$, respectively). However, a statistically significant difference was detected between the two groups concerning E2 ($Z = -2.870$, $p = 0.004$).

Discussion

The Pomeroy technique for tubal sterilization is a widely preferred surgical female sterilization. It is a relatively easy, safe, and quite effective method for sterilization. The immediate symptoms of procedure are hemorrhage and infection. However, these are generally related the equipments and the skill of the surgeon¹⁷. Despite its popularity and ease of use, different reports are available in the literature about its long-term problems^{18,19}. It was thought to result in the disturbance of the ovarian vascularity and change in hormone levels including FSH, LH, and E2¹¹.

According to the reports, the main method used to show ovarian functions are hormonal tests including serum FSH and E2⁴. In our study, the experimental group subjected to TS with the Pomeroy technique showed elevation in FSH and reduction in E2 levels when compared to the control group. However, the increase in FSH levels was not statistically significant ($p > 0.05$), while there was a substantial decrease in the E2 levels ($p < 0.05$). Kelekci et al. performed three different studies about the effects of tubal sterilization on

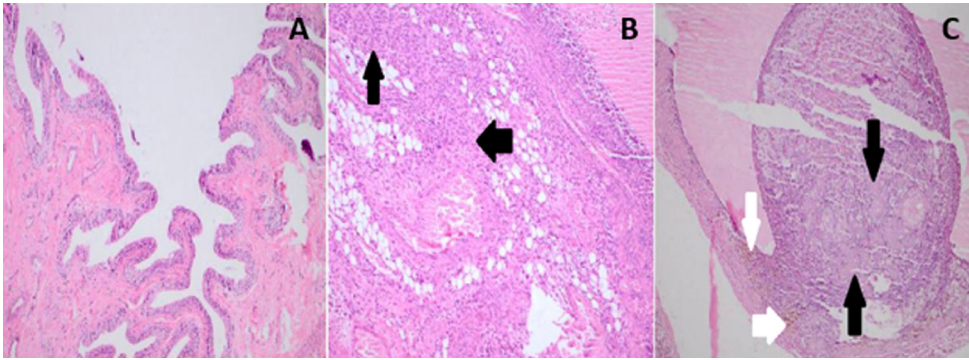


Figure 2. Tubal sections stained with hematoxylin & eosin. A: Normal uterine tube (x100), B: Peritubal active chronic inflammation and fibrosis in Group 2 (x100), and C: hyalinization (black arrows) and pigment-containing intratubal lesion (white arrows) in Group 2 (x100).

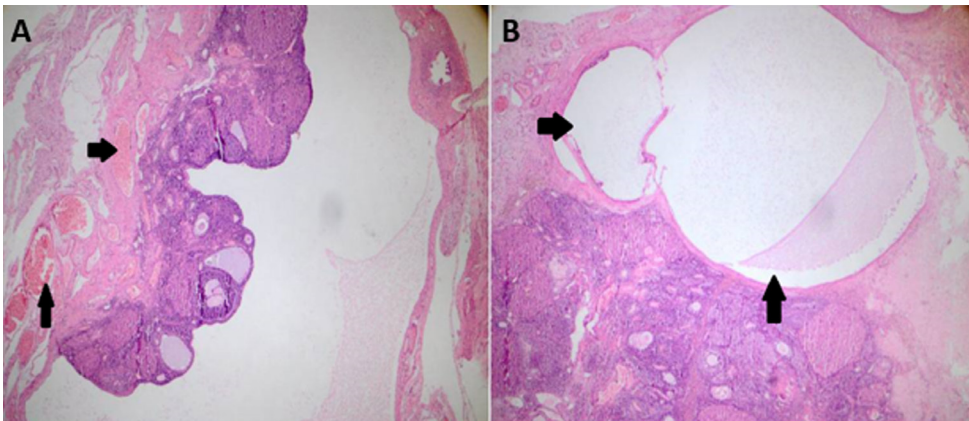


Figure 3. Ovarian sections stained with hematoxyline eosin. A: Congestion in veins of control group (x40), and B: Paraovarian cysts in Group 2 (x40).

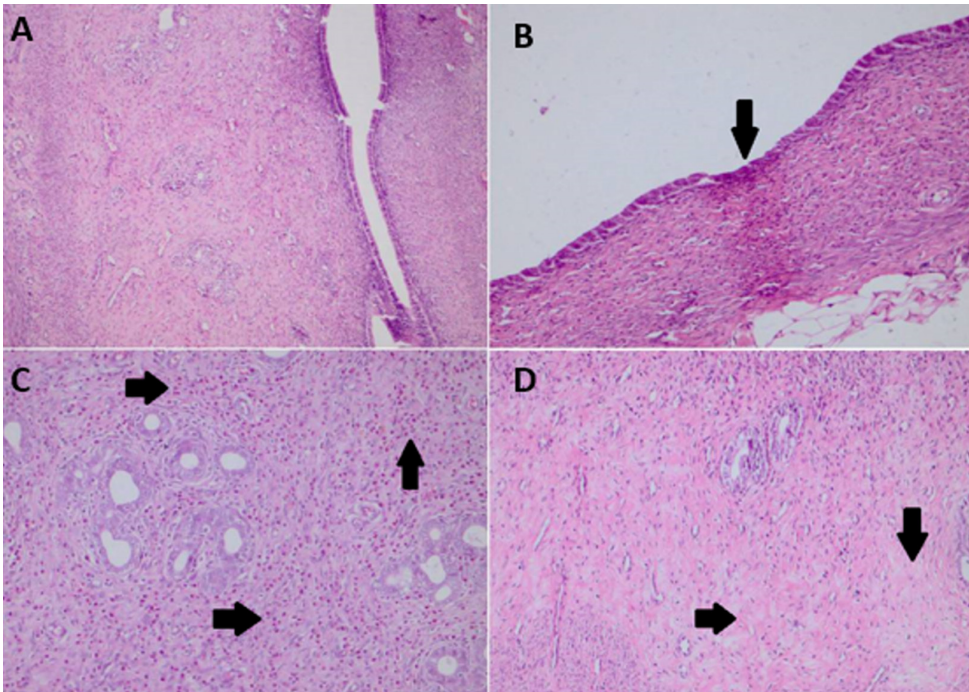


Figure 4. Endometrial sections stained with hematoxylin & eosin. A: Normal endometrium (x100), B: Thinned endometrium in Group 2 (x200), C: Presence of endometrial stromal active inflammatory cells in Group 2 (x200), and D: Endometrial stromal hyalinization in Group 2 (x200).

Table 1. Comparison of biochemical variables between the groups

	FSH (ng/mL)	E2 (ng/mL)	LDH (U/L)
Groups	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD
Group 1 (Laparotomy)	70.20 ± 14.49	146.40 ± 16.91	850.22 ± 135.74
Group 2 (Laparotomy+TS)	96.15 ± 65.34	119.73 ± 13.68	887.66 ± 119.55
p Values	0,368	0.004	0.596

hormonal and ovarian stromal blood supply changes^{4,5,20}. They measured ovarian volume, number of antral follicles, intraovarian artery Doppler or hormone levels, and reported in both three studies that FSH levels were increased and E2 levels were decreased in the TS group compared to the controls. There was a significant increase in FSH but essential change in the E2 levels. Another study performed in Turkey¹¹ confirmed these findings (increased FSH, and decreased E2 levels); however, the authors also reported that these hormonal changes were not statistically significant. On the other hand, Carmona et al.²¹ performed a similar study and reported that an increase was detected in both FSH and E2 levels. These changes were not significant too. Contradictory findings reporting increased FSH²², unchanged FSH²³, increased E2²², decreased E2¹, and unchanged E2¹⁰ are available in medical literature.

On the other hand, ovarian functions of women after TS have been assessed by means of hormonal assays including FSH, LH, and E2. However, there have been limited studies about its histopathological effects on the endometrium and ovaries^{24,25}. Additionally, most of the related studies performed a Doppler assessment of the blood stream samples of ovarian and uterine arteries^{6,7,11}. In the present study, we assessed ovarian functions histopathologically using ovarian, endometrial, and tubal tissues, as well as hormonal assays. Compared to the control group, dilatation and inflammation in tubal tissues, congestion and hemorrhage in ovarian tissues, and hyalinization and inflammation in endometrial tissues were detected in the TS group. The number of histopathological reports in literature is limited and conflicting. Most studies have reported no correlation between tubal sterilization and ovarian histology^{25,26}. However, others indicated pathologically a significant difference between the endometrium of

the rats in the two groups. Also, Duran et al.²⁵ reported that inflammatory cell infiltration of the sterilized rats was significantly higher than the control group. Endometrial inflammation may be the reason of menstrual irregularities. On the other hand, Souza et al.²⁷ reported a reduced follicle reserve and follicle number 1-year after TS.

Conclusion

Limited rat studies in the literature about the effects of TS have stated that the rat model may not be suitable for testing the effects of sterilization on human ovarian and endometrial functions because of the differences that exists between two species regarding reproductive physiology. However, we can say that tubal sterilization causes detrimental effects such as inflammatory cell infiltration in the ovarian functions of rats. This may explain the menstrual problems occurring in the early period after TS. Further studies are needed to explain the possible mechanisms for reduced ovarian reserve.

Study Limitations

Our study has some limitations. First, TS with the Pomeroy technique could have been compared not only to laparotomy group but also to other family planning techniques. Second, luteinizing hormone (LH) should be measured to show the exact effects of TS on rat ovarian tissues. Third, hormone levels could have been measured both before and after the TS procedure. Forth, Doppler flowmetry should have been performed to assess any change in uterine or ovarian arterial flows. And finally, it should have been allowed at least 3 months (normally 6 or 12 months) to pass after the TS procedure to observe the long-term effects of TS on ovarian tissues.

References

1. Rojansky N, Halbreich U. Prevalence and severity of premenstrual changes after tubal sterilization. *J Reprod Med* 1991;36(8):551–5.
2. Wilcox LS, Martinez-Schnell B, Peterson HB, Ware JH, Hughes JM. Menstrual function after tubal sterilization. *Am J Epidemiol* 1992;135(12):1368–81.
3. Huber AW, Mueller MD, Ghezzi F, Cromi A, Dreher E, Raio L. Tubal sterilization: complications of laparoscopy and minilaparotomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;134(1):105–9.
4. Kelekci S, Yilmaz B, Yakut Y, Yasar L, Savan K, Sonmez S. Hormonal and ovarian stromal blood supply changes after laparoscopic tubal sterilization: a prospective controlled study. *Contraception* 2006;73(3):279–83.
5. Kelekci S, Yorgancioglu Z, Yilmaz B, Yasar L, Savan K, Sonmez S, et al. Effect of tubal ligation on ovarian reserve and the ovarian stromal blood supply. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44(5):449–51.
6. Aygen EM, Ozdamar S, Serin S, Babug M. Ovarian morphology of rats after fallopian tube sterilization. *Contraception* 2002;66(3):211–4.
7. Cevrioglu AS, Degirmenci B, Acar M, Yilmazer M, Erol D, Kahraman A, et al. Examination of changes caused by tubal sterilization in ovarian hormone secretion and uterine and ovarian artery blood flow rates. *Contraception* 2004;70(6):467–73.
8. Kaya C, Turgut H, Cengiz H, Turan A, Ekin M, Yasar L. The effect of tubal sterilization with the Pomeroy technique and bipolar electrocauterization on the ovarian reserve and serum anti-Mullerian hormone levels in a rat model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;185:108–13.
9. Kjer JJ, Mogensen AM. The arterial blood supply of the parametrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;30(3):275–8.
10. Wu E, Xiao B, Yan W, Li H, Wu B. Hormonal profile of the menstrual cycle in Chinese women after tubal sterilization. *Contraception* 1992;45(6):583–93.
11. Bulent Tiras M, Noyan V, Ozdemir H, Guner H, Yildiz A, Yildirim M. The changes in ovarian hormone levels and ovarian artery blood flow rate after laparoscopic tubal sterilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;99(2):219–21.
12. Kuscu E, Duran HE, Zeyneloglu HB, Demirhan B, Bagis T, Saygili E. The effect of surgical sterilization on ovarian function: a rat model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;100(2):204–7.
13. Chen Y, Jefferson WN, Newbold RR, Padilla-Banks E, Pepling ME. Estradiol, progesterone, and genistein inhibit oocyte nest breakdown and primordial follicle assembly in the neonatal mouse ovary in vitro and in vivo. *Endocrinology* 2007;148(8):3580–90.
14. Simaga S, Osmak M, Babic D, Sprem M, Vukelic B, Abramic M. Quantitative biochemical analysis of lactate dehydrogenase in human ovarian tissues: correlation with tumor grade. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(3):438–44.
15. Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* 2011.
16. Moher D, Schulz KF, Altman D, Group C. The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials 2001. *Explore (NY)* 2005;1(1):40–5.
17. Taner CE, Aban M, Yilmaz N, Senturk N, Toy E. Pomeroy tubal ligation by laparoscopy and minilaparotomy. *Adv Contracept* 1994;10(2):151–5.
18. Krissi H, Orvieto R, Dicker D, Dekel A, Ben Rafael Z. Torsion of a fallopian tube following Pomeroy tubal ligation: a rare case report and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;72(1):107–9.
19. Revel A, Abramov Y, Yagel S, Nadjari M. Utero-ovarian morphology and blood flow after tubal ligation by the Pomeroy technique. *Contraception* 2004;69(2):151–6.
20. Kelekci S, Yilmaz B, Yasar L, Savan K, Sonmez S, Kart C. Ovarian reserve and ovarian stromal blood supply after tubal ligation by the Pomeroy technique: comparison with controls. *Gynecol Endocrinol* 2005;20(5):279–83.
21. Carmona F, Cristobal P, Casamitjana R, Balasch J. Effect of tubal sterilization on ovarian follicular reserve and function. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(2):447–52.
22. Hakverdi AU, Taner CE, Erden AC, Satici O. Changes in ovarian function after tubal sterilization. *Adv Contracept* 1994;10(1):51–6.
23. Alvarez F, Faundes A, Brache V, Tejada AS, Segal S. Prospective study of the pituitary-ovarian function after tubal sterilization by the Pomeroy or Uchida techniques. *Fertil Steril* 1989;51(4):604–8.
24. de Cristofaro D, Zancanari C, Fiaccavento S, Pezzoli C. Endometrial pathological changes after Fallopian ring tubal ligation. *Endoscopy* 1982;14(4):139–40.
25. Duran B, Demirkoprulu N, Guvenal T, Arici S, Tuncer E, Cetin M, et al. Histopathological changes in ovary and endometrium after tubal ligation: a rat model. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82(3):220–4.
26. Riedel HH, Ahrens H, Semm K. Late complications of sterilization according to method. *J Reprod Med* 1981;26(7):353–8.
27. Souza AZ, Fonseca AM, Izzo VM, Clauzet RM, Salvatore CA. Ovarian histology and function after total abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol*. 1986;68(6):847–9.



Uyku Bozukluğu Kliniğine Başvuran Kişilerin Şikayetlerinin Cinsiyete Göre Dağılım Özellikleri

Distribution Characteristics of Symptoms According to Gender in People Applying to Sleep Disorder Clinic

Serhat Tunç

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

ABSTRACT

Aim: This study aimed to determine the distribution characteristics of the symptoms of the patients who applied to a sleep disorder clinic according to gender.

Material and Method: The type of study was cross-sectional, and 1125 people who admitted to the sleep center between 2011 and 2015 formed the universe.

Results: In the study, body mass index, hypertension, snoring, apnea, hallucination, sleep paralysis, headache, and dry mouth were found to have statistically significant differences according to gender.

Conclusion: In this study, the symptoms of the patients who applied to our sleep disorders clinic for five years were evaluated, and a significant difference was found between genders in terms of some characteristics.

Key words: parasomnias; gender; hypertension; apnea; headache; mouth dryness

ÖZET

Amaç: Bir uyku bozukluğu kliniğine başvuran kişilerin şikayetlerinin cinsiyete göre dağılım özelliklerinin belirlenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmanın tipi kesitsel olup 2011-2015 yılları arasında uyku merkezine başvuran 1125 kişi evreni oluşturdu.

Bulgular: Araştırmada parametrelerden vücut kitle indeksi, hipertansiyon, horlama, apne, varsani, hareket edememe (uyku paralizisi), baş ağrısı ve ağız kuruluğu açısından cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda uyku bozuklukları kliniğimize 5 yıllık süre boyunca başvuran kişilerin şikayetleri değerlendirildi ve bazı özellikler açısından cinsiyete göre anlamlı fark saptandı.

Anahtar kelimeler: uyku bozuklukları; cinsiyet; hipertansiyon; apne; baş ağrısı; ağız kuruluğu

Giriş

Uyku, insan yaşamının yaklaşık üçte birini kaplayan periyodik bir süreç olup, kişinin fizyolojik ve ruhsal iyilik halinin sağlanması ve devam ettirilmesi için gerekli olan yaşamsal ihtiyaçlardan biridir¹.

Uyku bozuklukları ise uykunun niceliği ve niteliğiyle ya da uyku süresince yaşanan problemler (uyuyamama, aşırı uyumak, ritm değişikliği) ya da normal olmayan davranışlar (uyurgezerlik, uykuda korku atağı, brüksizm, horlama gibi) yaşamaktır².

Uyku bozukluğu uzun zamandır nörokognitif bozulma, fiziksel güç ve beceride zayıflama ile ilişkilendirilmektedir. Çeşitli çalışmalar uyku bozuklukları ile tip 2 diyabet, obezite, ateroskleroz ve hipertansiyonu içeren kronik hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu bildirmektedir³. Obstrüktif uyku apnesi (OUA), uyku süresi/yoksunluğu, uykusuzluk gibi uyku problemlerinin sinerjik olarak zararlı etkilere sahip olduğu da bilinmektedir⁴. Uyku süresinin fazla ya da az olmasının hipertansiyon için risk etmeni olabileceği; bu ilişkinin ise kadınlarda erkeklerden daha güçlü olduğu bildirilmiştir³. Aşırı kilolu olmanın uyku sorunlarına yol açtığı ve bu ilişkinin kadınlarda daha çok olduğu bilinmektedir⁵⁻⁷.

Bu nedenle, çalışmada uyku bozukluğu kliniğine başvuran kişilerin şikayetlerinin cinsiyete göre dağılım özelliklerinin belirlenmesi amaçlandı.

İletişim/Contact: Serhat Tunç, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Kars, Türkiye • **Tel:** 0505 750 42 68 • **E-mail:** drserhattunc@gmail.com • **Geliş/Received:** 12.11.2019 • **Kabul/Accepted:** 29.11.2019

ORCID: Serhat Tunç, 0000-0002-2057-4074

Materyal ve Metot

Araştırmanın tipi: Kesitsel

Araştırmanın evreni: 2011-2015 yılları arasında uyku merkezine başvuran bütün kişiler (1125 kişi) oluşturdu. Kişilere araştırmaya katılmanın isteğe bağlı olduğu belirtildi. Araştırmaya katılmayı reddeden olmadı.

Araştırmanın verileri araştırmacılar tarafından oluşturulan veri toplama formu ile toplandı. Veri toplama formu kişiye ilişkin sosyodemografik, vücut kitle indeksi (VKİ), diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon, horlama, aşırı uyku, uyku apnesi, aşırı hareketlilik, uykuda konuşma, uyurgezerlik, noktürnal idrar inkontinansı, varsanı (hipnogojik/hipnopompik), uykuda paralizisi, baş ağrısı ve ağız kuruluğu ile ilgili bilgilerden oluşturuldu.

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku Merkezimiz 2007 yılında nöroloji anabilim dalına bağlı 1 yataklı olarak hizmet vermeye başladı. 2010 yılında yatak sayısı 2'ye çıkarıldı. 13 Nisan 2013 tarihinde Türk Uyku Tıbbı Derneği (TUTD) tarafından akredite edilmiş ve Prof. Dr. Sadık Ardıç'ın üniversitemizde öğretim üyesi olarak hizmet vermeye başlamasıyla eğitim laboratuvarı statüsü kazanmıştır. 2016 yılının ikinci yarısından itibaren de Psikiyatri Anabilim Dalına bağlı olarak hizmet vermeye devam etmektedir.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen araştırma verisi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) istatistik paket programı ile değerlendirildi. Analizlerde tanımlayıcı ölçütlerden frekans ve yüzde, ikili karşılaştırmalarda ise ki kare analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Araştırmaya toplamda 516 kadın (%45.9) ve 609 erkek (%54.1) alındı. 65 yaş ve üstü olan kişi sayısı 135 (%12) iken 64 yaş ve altı olan kişi sayısı 990 (%88) idi. Araştırmada parametrelerden vücut kitle indeksi (VKİ) ($p=0.001$), hipertansiyon ($p=0.001$), horlama ($p=0.029$), uyku apnesi ($p=0.001$), varsanı ($p=0.001$), uyku paralizisi ($p=0.001$), baş ağrısı ($p=0.001$) ve ağız kuruluğu ($p=0.001$) ile ilgili cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken; yaş, diyabetes mellitus, aşırı uyku, aşırı hareketlilik, uykuda konuşma, uyurgezerlik, noktürnal inkontinans ile ilgili cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tartışma

Bu çalışmada uyku bozukluğu kliniğine başvuran kişilerin şikayetlerinin cinsiyete göre dağılım özellikleri değerlendirildi. VKİ, hipertansiyon, horlama, apne, varsanı, uyku paralizisi, baş ağrısı ve ağız kuruluğu ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Cinsiyete göre kadın ve erkek arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Çalışmamızda kadınlarda VKİ daha fazla bulundu. Yapılan çalışmalarda VKİ'nin fazla olmasının bazı uyku sorunlarına yol açtığı bilinmektedir^{5,6}. Uyku bozuklukları ile obezite arasındaki ilişkide cinsiyet farklılıkları da bildirilmiştir⁷. Bizim sonucumuzla benzer şekilde erkeklere göre kadınlarda uyku bozuklukları obeziteye yatkınlığı daha çok arttırmaktadır^{7,8}. Bu durum kadınların metabolik hormonlarındaki farklılıklar nedeniyle ilişkili olabilir⁹.

Hipertansiyon açısından değerlendirildiğinde cinsiyete göre kadın ve erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Çalışmamızda kadınlarda hipertansiyon daha fazladır. Yapılan çalışmalarda uyku sorunları ve hipertansiyon ilişkisi bilinmektedir^{3,4}. Bizim sonucumuzla benzer şekilde kadınlarda uyku bozukluklarının hipertansiyona yatkınlığı erkeklere göre daha çok arttırdığı bilinmektedir^{3,10}. Bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmasa da gece sempatik aktivasyonun artması bunun muhtemel nedeni olabilir. Çünkü katekolamin sentezinin azaldığı ve vagal sistemin aktiflendiği normal uyku koşullarının aksine uyku bozuklukları strese neden olarak renin-angiotensin-aldosteron sisteminin uyarılmasını ve santral katekolaminlerin sentezini arttırabilir³. Kadınlarda uyku bozukluklarına daha fazla hipertansiyonun eşlik etmesi ise deneysel bir çalışmada sempatik barorefleksin erkeklerde kas sempatik sinir aktivitesini azaltarak kan basıncını düşürmesinin koruyucu etki yapması ile ilişkilendirilmiştir¹¹.

Cinsiyete göre kadın ve erkek arasında horlama açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Çalışmamızda erkeklerde horlama şikayeti daha fazla bulundu. Yapılan çalışmalarda uyku sorunları ve horlama ilişkisi bilinmektedir¹². Uyku bozuklukları ile horlama arasındaki ilişkide cinsiyet farklılıklarını araştıran çalışmalarda bizim sonucumuzla benzer şekilde horlama şiddetinin erkekler

Tablo 1. Uyku laboratuvarına başvuran kişilerin şikâyetleri ve biyodemografik özelliklerinin cinsiyete göre dağılımı (2019, Kars)

Parametreler		Cinsiyet			X ²	P
		Kadın	Erkek	Toplam		
		Sayı (%) [*]	Sayı (%) [*]	Sayı (%) ^{**}		
Yaş	≤64 yaş	455 (46.0)	535 (54.0)	990 (88.0)	0.029	0.865
	≥65 yaş	61 (45.2)	74 (54.8)	135 (12.0)		
Vücut kitle indeksi ^{***}	18,5-24,9	60 (44.1)	76 (55.9)	136 (12.1)	16.312	0.001
	25,0-29,9	126 (37.3)	212 (62.7)	338 (30.0)		
	≥ 30,0	330 (50.7)	321 (49.3)	651 (57.9)		
Diyabetes mellitus	Yok	443 (45.1)	540 (54.9)	983 (87.4)	2.010	0.156
	Var	73 (51.4)	69 (48.6)	142 (12.6)		
Hipertansiyon	Yok	292 (38.5)	467 (61.5)	759 (67.5)	51.384	0.001
	Var	224 (61.2)	142 (38.8)	366 (32.5)		
Horlama	Yok	93 (53.4)	81 (46.6)	174 (15.5)	4.761	0.029
	Var	423 (44.5)	528 (55.5)	951 (84.5)		
Aşırı uyku	Var	240 (43.6)	311 (56.4)	551 (49.0)	2.320	0.128
	Yor	276 (48.1)	298 (51.9)	574 (51.0)		
Apne	Yok	341 (51.6)	320 (48.4)	661 (58.8)	21.132	0.001
	Var	175 (37.7)	289 (62.3)	464 (41.2)		
Aşırı hareketlilik	Yok	143 (43.1)	189 (56.9)	332 (30.4)	1.373	0.241
	Var	357 (46.9)	404 (53.1)	761 (69.6)		
Uykuda Konuşma	Yok	392 (47.0)	442 (53.0)	834 (74.1)	1.675	0.196
	Var	124 (42.6)	167 (57.4)	291 (25.9)		
Uyurgezerlik	Yok	503 (45.9)	594 (54.1)	1097 (97.5)	0.004	0.952
	Var	13 (46.4)	15 (53.6)	28 (2.5)		
Noktürnal inkontinens	Yok	489 (45.4)	587 (54.6)	1076 (95.6)	1.760	0.185
	Var	27 (55.1)	22 (49.9)	49 (4.4)		
Varsanı (Hipnogojik/hipnopompik)	Yok	423 (42.9)	563 (57.1)	986 (87.6)	28.276	0.001
	Var	93 (66.9)	46 (33.1)	139 (12.4)		
Uyku paralizisi	Yok	343 (40.7)	500 (59.3)	843 (74.9)	36.325	0.001
	Var	173 (61.3)	109 (38.7)	282 (25.1)		
Baş ağrısı	Yok	112 (25.5)	328 (74.5)	440 (39.1)	121.263	0.001
	Var	404 (59.0)	281 (41.0)	685 (60.9)		
Ağız kuruluğu	Yok	78 (35.5)	142 (64.5)	220 (19.6)	11.941	0.001
	Var	438 (48.4)	467 (51.6)	905 (80.4)		
Toplam		516 (45.9)	609 (54.1)	1125 (100.0)		

*sattır yüzdesi, ** sütun yüzdesi, ***eğimde ki-kare kullanılmıştır.

için kadınlardan daha yüksek olduğu yaygın olarak bildirilmektedir¹³. Bunun muhtemel nedeni erkeklerde yağlanmanın daha çok boyun ve karın çevresinde, kadınlarda ise kalça bölgesinde olması olabilir¹⁴. Bu yaygın bilginin aksine cinsiyet farkı

olmadığını bildiren çalışmalar da vardır¹². Bunun muhtemel nedeni ise her ne kadar horlama şiddeti rutin polisomnografinin bir parçası olarak ölçülse de ölçüm detayları, sinyal analizi ve veri yorumlama hakkında fikir birliğinin olmaması olabilir¹².

Apne açısından değerlendirildiğinde cinsiyete göre kadın ve erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Çalışmamızda erkeklerde apne daha fazladır. Yapılan çalışmalarda apne ve uyku sorunları ilişkisi bilinmektedir¹⁵. Bizim sonucumuzla benzer şekilde erkeklerde apne yatkınlığının kadınlara göre daha çok olduğu bilinmektedir^{15,16}. Obstruktif uyku apnesinin (OUA) solunumsal uyku parametrelerini cinsiyete göre farklı şekilde etkileyebilmesi, OUA'li erkeklerin OUA'li kadınlardan daha fazla apne indeksi ve daha düşük N3 uyku evresi sunmaları bu durumun muhtemel nedeni olabilir^{15,17}.

Cinsiyete göre kadın ve erkek arasında varsanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Çalışmamızda kadınlarda varsanı şikayeti daha fazla bulundu. Yapılan çalışmalarda uyku sorunları ve varsanı ilişkisi bilinmektedir¹⁸. Kadınlarda varsanı şikayetinin daha fazla olmasının muhtemel nedeni REM uyku nörobiyolojisindeki farklılıklar ve serotonin 2A reseptör aktivasyonu olabilir^{18,19}.

Uyku paralizi açısından değerlendirildiğinde cinsiyete göre kadın ve erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Çalışmamızda erkeklerde uyku paralizi daha fazladır. Yapılan çalışmalarda uyku paralizi ve uyku kalitesi ilişkisi bilinmektedir²⁰. Cinsiyet farklılıkları için yapılan çalışmaların çoğunda anlamlı bir etki bulunamamıştır²¹. Uyku paralizi ölçümlerindeki değişkenlik ve narkolepsi veya başka bir tıbbi durum (örneğin nöbet bozukluğu, alkol zehirlenmesi) bağlamında kaç kişinin bunu deneyimlediğinin açık olmaması bu durumun muhtemel nedeni olabilir²².

Cinsiyete göre kadın ve erkek arasında baş ağrısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Çalışmamızda kadınlarda baş ağrısı daha fazla bulundu. Uyku ile baş ağrısı arasındaki ilişki, bir asırdan fazla bir süredir tıp literatüründe tanınmaktadır. Yapılan çalışmalarda uyku bozukluklarının baş ağrısını şiddetlendirdiği bilinmektedir²³. Bunun muhtemel nedeni, melatonin, adenosin ve oreksinlerden etkilenen öncelikle beyin sapı ve hipotalamusta ortak nöroanatomiye dayanma olabilir²³.

Ağız kuruluğu açısından değerlendirildiğinde cinsiyete göre kadın ve erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Çalışmamızda erkeklerde ağız kuruluğu daha fazladır. Yapılan çalışmalarda ağız kuruluğunun tekrarlayan gece uyanmalarına neden olarak normal uyku düzenini bozduğu

bilinmektedir²⁴. Ağızdan solunum; diyabet, Sjögren sendromu, OUA ve reflü hastalığı gibi tıbbi durumlar; ve ilaçlar bu durumun olası nedenleri olabilir²⁵. Genel olarak yapılan çalışmalarda cinsiyete göre ise ağız kuruluğunun kadınlarda daha yaygın olduğu görülmektedir²⁵. Bunun muhtemel nedeni çalışmamızda erkek sayısının kadınlara göre biraz daha fazla olmuş olması olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda uyku bozuklukları kliniğimize 5 yıllık süre boyunca başvuran kişilerin şikayetleri değerlendirildi. Vücut kitle indeksi, hipertansiyon, horlama, uyku apnesi, varsanı, uyku paralizi, baş ağrısı ve ağız kuruluğu açısından cinsiyete göre anlamlı fark bulundu.

Çalışmamızın kısıtlılığı ise sadece üçüncü basamak üniversite hastanesine başvuran kişilerin alınması ve sonuçlarımızın toplumun genelini temsil etmemesidir.

Teşekkür

Doç. Dr. Nergiz Hüseyinoğlu'na sağladığı bilimsel ve teknik destek için teşekkürlerimi sunarım.

Kaynaklar

1. Atik DÖ, Zeydan ZE, Çoşar AA. Uyku Sorunları Hipertansiyona Neden Olur mu? Türk Kardiyoloji Derneği Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi 2012;1(3):2-8.
2. Akıncı E, Orhan FÖ. Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2016;8(2):178-89.
3. Wang Y, Mei H, Jiang YR, Sun WQ, Song YJ, Liu SJ, et al. Relationship between Duration of Sleep and Hypertension in Adults: A Meta-Analysis. J Clin Sleep Med 2015;11(9):1047-56.
4. Pepin JL, Borel AL, Tamisier R, Baguet JP, Levy P, Dauvilliers Y. Hypertension and sleep: overview of a tight relationship. Sleep Med Rev 2014;18(6):509-19.
5. Vargas PA, Flores M, Robles E. Sleep quality and body mass index in college students: the role of sleep disturbances. J Am Coll Health 2014;62(8):534-41.
6. Madrid-Valero JJ, Martínez-Selva JM, Ordoñana JR. Sleep quality and body mass index: a co-twin study. J Sleep Res 2017;26(4):461-67.
7. Yan LX, Chen XR, Chen B, Bai YM, Li JH, Zhang XW, et al. Gender-specific Association of Sleep Duration with Body Mass Index, Waist Circumference, and Body Fat in Chinese Adults. Biomed Environ Sci 2017;30(3):157-69.
8. Mezick EJ, Wing RR, McCaffery JM. Associations of self-reported and actigraphy-assessed sleep characteristics with body mass index and waist circumference in adults: moderation by gender. Sleep Med 2014;15(1):64-70.

9. Vorona RD, Winn MP, Babineau TW, Eng BP, Feldman HR, Ware JC. Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index. *Arch Intern Med* 2005;165(1):25–30.
10. Gangwisch JE. A review of evidence for the link between sleep duration and hypertension. *Am J Hypertens* 2014;27(10):1235–42.
11. Carter JR, Durocher JJ, Larson RA, DellaValla JP, Yang H. Sympathetic neural responses to 24-hour sleep deprivation in humans: sex differences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;302(10):H1991–7.
12. Levartovsky A, Dafna E, Zigel Y, Tarasiuk A. Breathing and Snoring Sound Characteristics during Sleep in Adults. *J Clin Sleep Med* 2016;12(3):375–84.
13. Pevernagie D, Aarts RM, De Meyer M. The acoustics of snoring. *Sleep Med Rev* 2010;14(2):131–44.
14. Wu HB, Wang H, Hu RY, Zhong JM, Qian YJ, Wang CM, et al. The association between sleep duration, snoring and prevalent type 2 diabetes mellitus with regard to gender and menopausal status: the CKB study in Zhejiang rural area, China. *Acta Diabetol* 2017;54(1):81–90.
15. Hirotsu C, Albuquerque RG, Nogueira H, Hachul H, Bittencourt L, Tufik S, et al. The relationship between sleep apnea, metabolic dysfunction and inflammation: The gender influence. *Brain Behav Immun* 2017;59:211–8.
16. Bonsignore MR, Saaresranta T, Riha RL. Sex differences in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev* 2019;28(154):190030.
17. Mieno Y, Hayashi M, Sakakibara H, Takahashi H, Fujita S, Isogai S, et al. Gender Differences in the Clinical Features of Sleep Apnea Syndrome. *Intern Med* 2018;57(15):2157–63.
18. Waters F, Blom JD, Dang-Vu TT, Cheyne AJ, Alderson-Day B, Woodruff P, et al. What Is the Link Between Hallucinations, Dreams, and Hypnagogic-Hypnopompic Experiences? *Schizophr Bull* 2016;42(5):1098–109.
19. Jalal B. The neuropharmacology of sleep paralysis hallucinations: serotonin 2A activation and a novel therapeutic drug. *Psychopharmacology (Berl)* 2018;235(11):3083–91.
20. Denis D. Relationships between sleep paralysis and sleep quality: current insights. *Nat Sci Sleep* 2018;10:355–67.
21. Denis D, French CC, Gregory AM. A systematic review of variables associated with sleep paralysis. *Sleep Med Rev* 2018;38:141–157.
22. Sharpless BA, Barber JP. Lifetime prevalence rates of sleep paralysis: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2011;15(5):311–5.
23. Rains JC, Davis RE, Smitherman TA. Tension-type headache and sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15(2):520.
24. Lobbezoo F, Aarab G, Wetselaar P, Hoekema A, de Lange J, de Vries N. A new definition of dental sleep medicine. *J Oral Rehabil* 2016;43(10):786–90.
25. Niklander S, Veas L, Barrera C, Fuentes F, Chiappini G, Marshall M. Risk factors, hyposalivation and impact of xerostomia on oral health-related quality of life. *Braz Oral Res.* 2017;31:e14.



Meme Karsinom Olgularında Retraksiyon Artefaktı Varlığı ile Lenfatik İnvazyon, Lenf Nodu Metastazı ve Diğer Prognostik Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Relationship Between the Presence of Retraction Artifact and Lymphatic Invasion, Lymph Node Metastasis and Other Prognostic Parameters in Patients with Breast Carcinoma

Esmâ Çınar¹, İsmail Saygın²

¹Giresun Üniversitesi Dr. A. İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Giresun; ²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Invasive breast cancers are the most common cause of death among women in our country as well as in all the world. The cause of death from breast cancer is usually metastasis. Determination of the metastatic potential of the tumor is the most important factor that guides treatment. The assessment of the lymphatic spread in the tumor is useful particularly in predicting the risk of metastasis. Since retraction artifact can be seen in the early stage of lymphatic spread, this phenomenon may have a prognostic value and predict the likelihood of metastasis. In our study, we investigated the relationship between retraction artifact and other clinicopathologic parameters especially lymphovascular invasion and nodal metastasis.

Material and Method: In our study, 191 patients with invasive ductal carcinoma who were diagnosed by modified radical mastectomy materials between 2010 and 2015 year were evaluated retrospectively. Retraction artifact was classified as 1+ to 4+ on the basis of the proportion of the tumor cell nests exhibiting this phenomenon in haematoxylin-eosin (HE) stained slides. 2+ and above was considered significant.

Results: Retraction artifact was not observed in 45 (%23.6) cases. Respectively retraction artifact was detected as +1 in 51 cases (26.7%), +2 in 57 cases (29.8%), +3 in 36 cases (18.8%) and +4 in 2 cases (1%). Lymphovascular invasion was observed in 76 (65%) of 95 cases with retraction artifact. 68 (60.2%) of the 113 cases with nodal metastasis had retraction artifact.

Conclusion: In our study, positive correlation was found between the presence of retraction artifact and histological grade, in situ carcinoma, tumor stage, lymphovascular invasion, lymph node metastasis. The relationship between retraction artifact and lymphangiogenesis is significant in breast cancer. However, our findings should be supported by molecular studies.

Key words: breast carcinoma; retraction artefact; lymphovascular invasion; lymph node metastasis

ÖZET

Amaç: İnvaziv meme karsinomları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kadınlarda en sık görülen ve ölüme neden olan malignitedir. Meme kanserinden ölümün nedeni, genellikle metastazdır. Tümörün metastaz potansiyelinin belirlenmesi, tedaviye yön veren en önemli faktördür. Tümörde lenfatik yayılımın değerlendirilmesi, özellikle metastaz riskini tahmin etmede yararlıdır. Retraksiyon artefaktı fenomeni lenfatik yayılımın erken aşamasında görüleceğinden prognostik değeri olabilir, lenfatik yayılım ve metastaz ihtimalini ön görebilir. Biz de çalışmamızda retraksiyon artefaktı ile özellikle lenfovasküler invazyon ve nodal metastaz olmak üzere diğer klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda 2010-2015 yılları arasında modifiye radikal mastektomi materyallerinden invaziv duktal karsinom tanısı almış toplam 191 olgu retrospektif olarak incelendi. Hematoksilen Eozin (HE) boyalı kesitlerin tamamındaki tümör dokusu için retraksiyon artefaktı varlığını 4 puan üzerinden sınıflandırıldı. 2+ ve üzerini anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Vakaların 45'inde (%23,6) retraksiyon artefaktı izlenmemiştir. 51'inde (%26,7) +1, 57'inde (%29,8) +2, 36'sında (%18,8) +3 ve 2'sinde (%1) +4 oranında retraksiyon artefaktı tespit edilmiştir. Retraksiyon artefaktı saptanan 95 olgunun 76'sında (%65) lenfovasküler invazyon izlenmiştir. Nodal metastazı olan 113 olgunun 68'inde (%60,2) retraksiyon artefaktı mevcuttur.

Sonuç: Retraksiyon artefaktı varlığı ile histolojik derece, in situ karsinom varlığı, tümör evresi, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Meme kanserinde retraksiyon artefaktı ile lenfanjiyogenez ilişkisi anlamlıdır. Ancak bulgularımız moleküler çalışmalar ile desteklenmelidir.

Anahtar kelimeler: meme karsinomu; retraksiyon artefaktı; lenfovasküler invazyon; lenf nodu metastazı

İletişim/Contact: İsmail Saygın, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye • **Tel:** 0530 274 57 82 • **E-mail:** ismailsaygin@ktu.edu.tr • **Geliş/Received:** 26.04.2019 • **Kabul/Accepted:** 26.11.2019

ORCID: Esmâ Çınar, 0000-0002-7993-1056 • İsmail Saygın, 0000-0002-6013-6378

Giriş

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen malignitedir¹. Kansere bağlı ölümlerde ise ikinci sırada yer almaktadır². Meme kanserlerin % 70-80' ini invaziv duktal karsinom oluşturur. Prognozunda yaş, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon (LVİ), evre, histolojik grade, lenf nodu (LN) tutulumu, hormon reseptör durumu, histolojik tip ve proliferasyon indeksi gibi faktörler rol oynar.

Meme kanserinden ölümün sebebi, genellikle metastazdır. Bu nedenle tümörün metastaz potansiyelinin saptanması, tedaviyi belirleyen en önemli faktördür. Tümörögenезis ve metastazların oluşması çok basamaklı bir olaydır ve tümör hücreleri ile vasküler endotel hücreleri arasındaki kompleks etkileşimleri de kapsamaktadır.

Lenfatik sistem, metastatik yayılım için mükemmel bir yoldur. Tümör lenfanjiyogenezi, başlıca öncül hücrelerden gelişerek oluşan lenfanjiyogeneze dayalıdır ve bu nedenle özellikle lenfatiklerden zengin dokuda büyüyen tümörlerde görülür. Lenfatik damarlar lenfanjiyogenik faktörlerin uyarısıyla öncül hücrelerden gelişmeye başlar. Tümör içinde ve tümör çevresinde lenfatik endotel hücrelerin (LEH) proliferasyonu ile yeni lenfatik damarlar oluşur. Tümörlerde hipoksik koşullar ve büyümeyi teşvik eden ortam, tümör hücrelerini, tümör stroma hücrelerini ve tümörü infiltre eden inflamatuvar hücreleri, bir grup büyüme faktörü (VEGF, FGF, PDGF, Anjiopoetin, HGF, IGFs) ekspresyonuna teşvik eder ve böylece tümör içinde yeni damarların oluşumu uyarılır (anjiyogenik switch). Bu sırada klasik lenfanjiyogenik faktörler olan VEGF-C ve VEGF-D'nin VEGFR-3 reseptörlerine bağlanmasıyla, tümör lenfatik damar oluşumu tetiklenir. Yeni oluşan lenf damarları özellikle peritümöral bölgede yer alırlar^{3,4}.

Retraksiyon artefaktı, formolle fikse, parafinle bloklanmış doku kesitlerinde adalar veya bez yapıları halinde düzenlenmiş tümör dokusunu çevre stromadan ayıran, endotel ile döşeli olmayan şeffaf boşluklardır. "Periasiner halo", "ayrılma artefaktı" ve "retraksiyon klefi" olarak da isimlendirilebilir. Retraksiyon artefaktı tespit solüsyonu kullanılmadığı için frozen inceleme kesitlerinde gözlenmez. Ayrıca retraksiyon artefaktının doku veya lezyonun doğasından kaynaklanabileceği gibi fiksasyon sürecinden veya doku takibinden de kaynaklanabileceği akıldaki tutulmalıdır. Bu nedenle doku tespit ve takibi en uygun şartlarda

olmalıdır. İlk defa bu fenomen, 1960'da Halpert ve ark.⁵ tarafından otopsi materyallerinde prostat adenokarsinomunda tanımlanmıştır. Meme karsinomlarında retraksiyon artefaktı LVİ ile sıklıkla karışabilir. LVİ'da tümör embolisi endotelle döşeli boşluk içindedir. Retraksiyon artefaktı içindeki tümör dokusu çoğunlukla içinde bulunduğu boşluğun şeklini almaya meyillidir, LVİ'da ise genellikle boşluktan farklı şekildedir⁶. Bu ayırmada lenfatik endotel belirteci olan D2-40 ve endotel belirteçleri CD31 ve CD34 kullanılabilir^{7,8}.

Stromal etkileşimler, artmış vaskülariteye sahip stromal mikroçevrede tümör gelişimi, progresyonu ve değişiminde önemli rol oynamaktadır ve dengelenmemiş proteaz aktivitesi, inflamatuvar hücreler, modifiye edilmiş hücre dışı matriks bileşimi tümör büyümesi ve invazyonunda temel düzenleyici faktörlerdir. Veriler göstermiştir ki tümör hücreleri, stromal komponentteki büyüme faktör reseptörlerinin uyarılmasıyla ya da büyüme faktörlerini anormal ekspresyonu vasıtasıyla tümör stroması gelişimini düzenleyebilir⁹. Harveit¹⁰, meme stromasının, lenfatiklerle bağlantılı stromal kanalları oluşturabilecek zayıflatılmış hücrelerden oluşan 'gizli lenfatik sistem' içerdiğini iddia etmiştir. Damiani ve ark.^{11,12} 'pre-lenfatik kanallar' ile psödoanjiomatöz stromal hiperplazi arasında bir ilişki olabileceğini önermişler ve birçok araştırmacının aksine frozen kesitlerinde de görülen gerçek boşluklar olduğunu düşünmüşlerdir. Acs ve ark.¹³ lenfatik tümör yayılımı, VEGF-G ekspresyonu ve lenfatik damar yoğunluğu ile retraksiyon artefaktı varlığı ilişkisi göz önüne alındığında retraksiyon artefaktının Harveit' in pre-lenfatik kanallar olarak isimlendirdiği gerçek boşluklar olduğu ve LVİ'un erken aşaması olabileceği öne sürmüştür. Barsky ve ark.¹⁴ retraksiyon artefaktının esasında mezokimal hücrelerin endotel hücrelerine dönüşümünün henüz tamamlanmadığı, lenfatik invazyonun erken aşaması olduğuna dair kanıtlar gösteren çalışmalar yapmıştır.

Literatürde retraksiyon artefaktı lenfanjiyogenезin erken aşamasındaki pre-lenfatik kanallar olarak nitelendirilerek lenfatik yayılım ve tümör progresyonunda önemli bir fenomen olduğu ve kötü prognostik tümör belirteci olabileceği iddia edilmiştir¹³. Biz de bu çalışmamızda infiltratif meme kanserlerin büyük bir kısmını oluşturan invaziv duktal karsinom olgularında retraksiyon artefaktının LVİ ve LN metastazı başta olmak üzere diğer klinikopatolojik parametreler ile korelasyonunu inceledik.

Materyal ve Metot

Bu çalışmaya 2010-2015 yılları arasında, modifiye radikal mastektomi materyallerinde invaziv duktal karsinom tanısı almış 191 vaka dahil edildi. Vakalara ait Hematoksilin Eozin (HE) boyalı lamalar Olympus BX51 binoküler mikroskop ile iki patolog tarafından tekrar gözden geçirilerek retraksiyon artefaktı değerlendirildi. Kuvvetli LVİ şüphesi olan vakalara D2-40 ve CD 31 antikoru uygulandı. Uzak metastaz ve sağkalım bilgileri hastane işletim sisteminden diğer prognostik parametreler ise hastane sistemde kayıtlı patoloji raporlarından elde edildi.

Peritümöral retraksiyon artefaktı; tümöral bezleri ve tümör adalarını çevre stromadan ayıran, endotel ile döşeli olmayan şeffaf boşluklar olarak değerlendirildi. Tüm tümöral dokudaki retraksiyon artefaktı oranı % olarak hesaplandı. Irie ve arkadaşlarının çalışmasında ki gibi retraksiyon artefaktı görülmedi ise 0; retraksiyon artefakt oranı %1-%25 arasında ise +1, %26-%50 arasında ise +2, %51-%75 arasında ise +3 ve %76-%100 arasında ise +4 olarak sınıflandırıldı¹⁵. +2 ve üzeri anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 10.0 programı kullanılarak yapıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında 'Ki-kare' testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı p<0.05 olarak belirlendi. Genel sağ kalım analizleri için Kaplan- Meier yöntemi kullanıldı.

Bulgular

Olguların %99' u kadın (n=189), %1' i erkektir (n=2). Olguların yaş aralığı 17-87 arasında olup ortalama yaş 52'dir. 87 (%45,5) olgu 50 yaş altında, 104 (%54,5) olgu ise 50 yaş üstündedir. Tümör 176 (%82,1) olguda tek odaklı iken, 15 (%7,9) olguda multifokalite ya da multisentrisite saptanmıştır. En küçük tümör çapı 0,9 cm, en büyüğü ise 9 cm olup ortalama çap 2,5 cm'dir. 44 olgu (% 23,1) T1, 125 olgu (% 65,4) T2, 22 olgu (%11,5) T3' tür. Tümör yerleşim yeri bakımından bizim çalışmamızdaki hastalarda sol memede hafif derecede yüksek olup, tümörlerin yaklaşık % 41' i üst dış kadrant, yaklaşık % 8' i santral bölge yerleşimli bulunmuştur. Olguların prognostik parametrelere ve hormon durumuna göre değerlendirmesi Tablo 1' de verilmiştir.

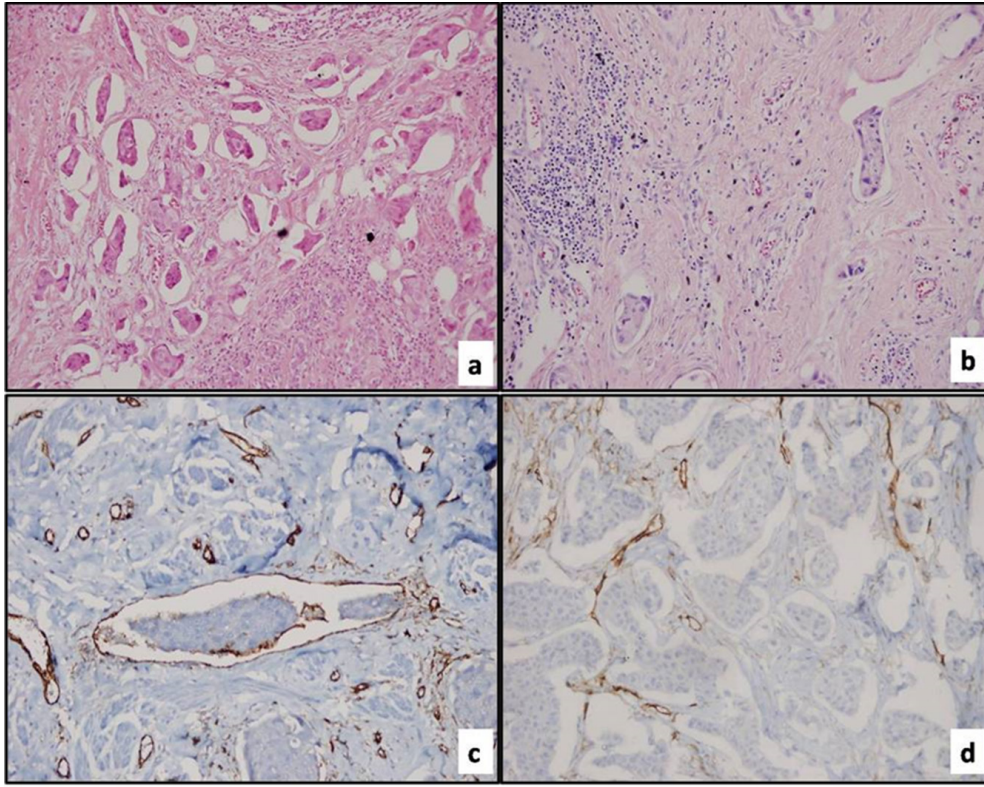
Olguların takip süreleri en az 10 ay, en çok 86 ay olup ortalama 44,66 aydır. Çalışmamızdaki 169 olgu (% 88,4) sağ olup, 22 olgumuz (% 11,6) eks olmuştur. Eks olan toplam 22 olgunun 10' u (%45,4) tanı anında metastatiktir.

Tablo 1. Olguların prognostik parametrelere ve hormon durumuna göre değerlendirilmesi

	n	%
Histolojik greyd		
Greyd 1	32	16,8
Greyd 2	102	54,3
Greyd 3	57	29,4
Nükleer greyd		
Greyd 1	15	7,9
Greyd 2	94	49,2
Greyd 3	82	42,9
İn situ karsinom varlığı		
Yok	72	37,7
Var	119	62,3
ER*		
Negatif	51	26,7
Pozitif	140	73,3
PR**		
Negatif	88	46,1
Pozitif	103	53,9
HER2***		
Negatif	124	64,9
Pozitif	67	35,1
Evre		
IA	18	9,4
IB	7	3,7
IIA	56	29,3
IIB	31	16,2
IIIA	37	19,4
IIIB	5	2,6
IIIC	16	8,4
IV	21	11
Uzak metastaz		
Var	21	11
Yok	170	89
Lenf nodu metastazi		
Var	113	59,2
Yok	78	40,8
Lenfovasküler invazyon		
Var	117	61,3
Yok	74	38,7
Retraksiyon artefaktı oranı		
0(yok)	45	23,6
+1	51	26,7
+2	57	29,8
+3	36	18,8

*ER: Östrojen, **PR: Progesteron

***İnsan epidermal büyüme faktör reseptör 2



Şekil 1. a: HE X 400: Tümöral alanların etrafındaki retraksiyon artefaktı. b: HE X 400: Lenfovasküler invazyon alanları. c: D2.40 X 400: D2.40 ile pozitif olan lenfovasküler invazyon. d: D2.40 X 400: D2.40 ile negatif olan retraksiyon artefaktı.

Vakaların 45'inde (23,6) retraksiyon artefaktı (Şekil 1) izlenmemiştir. 51'inde (%26,7) +1, 57'inde (29,8) +2, 36'sında (%18,8) +3 ve 2'sinde (%1) +4 oranında retraksiyon artefaktı tespit edilmiştir (Tablo 1).

İn situ karsinom içeren 119 olgunun 68'inde (%57,1) retraksiyon artefaktı izlenmiştir. Retraksiyon artefaktı varlığı ile in situ karsinom varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,009$) (Şekil 2).

Retraksiyon artefaktı; Evre I olguların 8'inde (% 32), Evre II olguların 40'ında (% 46), Evre III olguların 37'inde (% 63,8) ve Evre IV olguların 10'unda (% 47,6) saptanmıştır. Evre III ile Evre IV olguların retraksiyon artefaktı ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,041$) (Şekil 2). Evre I ile Evre II olgularda ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p=0,310$).

Çalışmamızda retraksiyon artefaktı saptanan 95 olgunun 76 tanesinde (%65) lenfovasküler invazyon izlenmiştir. Retraksiyon artefaktı varlığı ile lenfovasküler

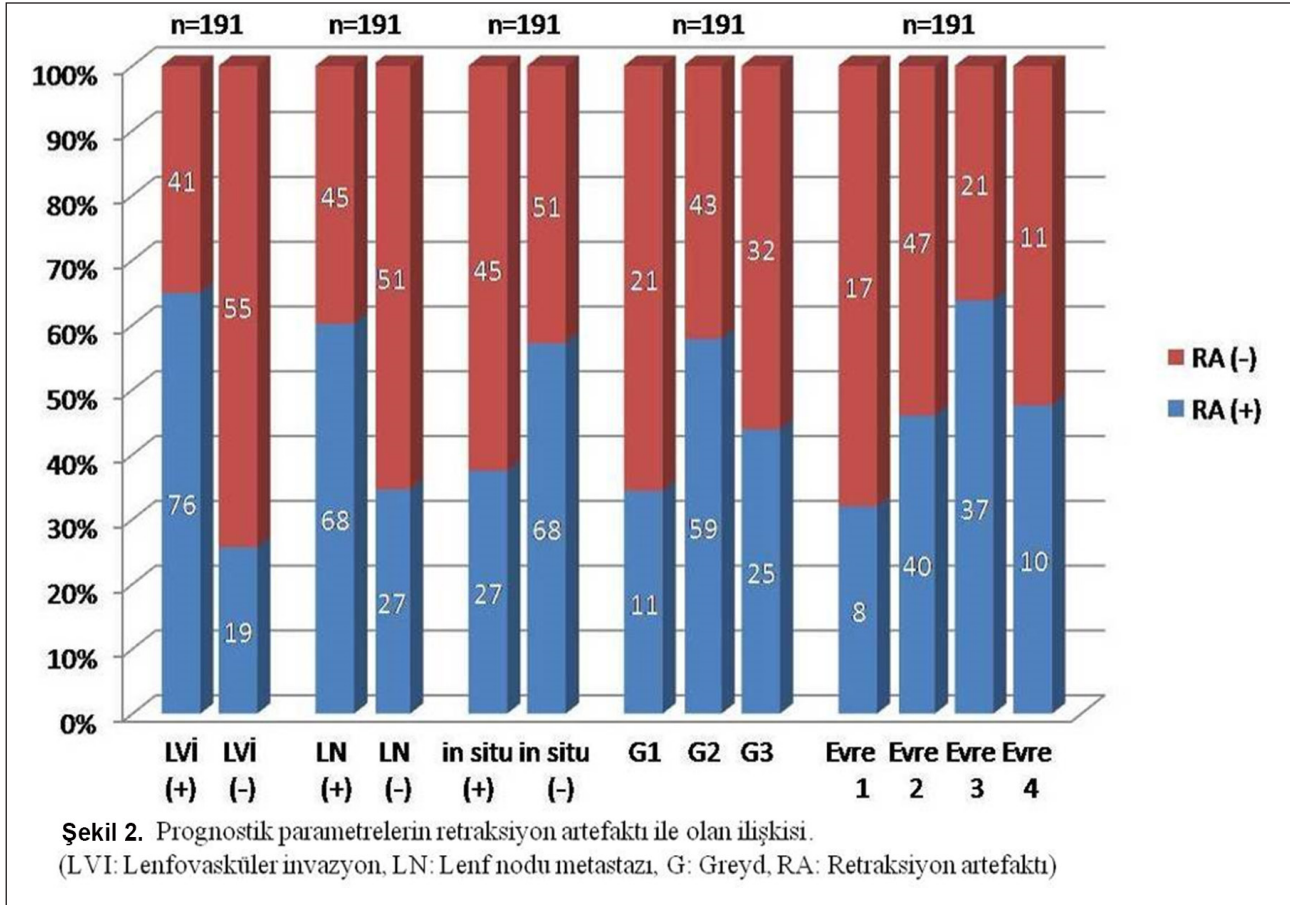
invazyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,000$) (Şekil 2).

Nodal metastazı olan toplam 113 olgunun 68'sinde (% 60,2) retraksiyon artefaktı mevcuttur. Lenf nodu metastazı ile retraksiyon artefaktı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,001$) (Şekil 2).

Kaplan-Meier analizi sonucunda retraksiyon artefaktı toplam sağ kalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür ($p=0,410$). Retraksiyon artefaktı var olan olgularımız 78,4 ay yaşarken, retraksiyon artefaktı görülmeyen olgularımız 75,3 ay yaşam süresine sahiptir.

Tartışma

Türkiye Meme Kanseri Hasta Kayıt Programının istatistiksel analizlerine göre, ülkemizde meme kanseri ortalama yaşı 50 civarındadır¹⁶. Bizim çalışmamızda da tanı sırasındaki yaş ortalaması Türkiye ortalamaları ile benzer değerlerdedir.



Tümör hücrelerinin yayılım mekanizmaları; lokal invazyon, lenfatik ve hematojen yayılım ve vücut boşluk ya da yüzeylerine direk ekilme yolunu içerir. Birçok solid tümörde olduğu gibi meme kanserlerinde lenfatik damarlara kanser hücrelerinin infiltrasyonu, bölgesel lenf noduna yayılımda önemli ve erken bir aşamadır. Lenf nodu metastazı meme kanseri evrelemesinde anahtar rol oynar¹⁷.

Mammografinin 1980'li yıllardan itibaren yaygın olarak kullanılması ile küçük, LN negatif meme kanserlerinin görülme sıklığı artarken, büyük, ileri evre meme kanserlerinin (Evre II-IV) sıklığı hafif derecede azalmıştır¹⁸. Bizim çalışmamızda hastaların tanısında hem evresinin, hem de tümör büyüklüğünün Türkiye ortalamasından fazla olduğu görüldü. Tanı anında Evre I ve Evre II aşamasındaki hasta oranları Türkiye ortalamasının altında iken, Evre III ve Evre IV aşamasındaki hasta oranları Türkiye ortalamasının üstündedir.

Literatürde meme kanserlerinde retraksiyon artefaktının klinikopatolojik parametreler ile değerlendirildiği çalışma sayısı fazla değildir.

Çalışmamızda retraksiyon artefaktı oranı %76,4 olarak belirlenmiştir. Acs ve ark.¹¹ 304 invaziv karsinomlu olguyu içeren literatürde en geniş seri olan çalışmalarında; invaziv duktal karsinomlu 256 olguda %75,3 oranında retraksiyon artefaktı bulunmuştur. Irie ve ark.¹³ 199 invaziv duktal karsinomlu olguyu içeren çalışmalarında %84,4 oranında retraksiyon artefaktı saptanmıştır. Bizim de bulgularımız literatür ile uyumludur.

Retraksiyon artefaktı varlığı ve çeşitli prognostik klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırıldığında, Acs ve ark.^{13,14,19} çalışmalarında tümör çapı artarken retraksiyon artefaktı varlığının da arttığını saptamıştır. Bizim çalışmamızda ise tümör çapı ile retraksiyon artefaktı arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir ($p=0,174$).

Acs ve ark.^{13,19,20} çalışmalarında histolojik derece ile retraksiyon artefaktı arasındaki ilişkiyi anlamlı

saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da derece 1 olgularda düşük olan retraksiyon artefaktı derece 2 ve 3 olgularda artmıştır. Buna göre olguların histolojik dereceleri ile retraksiyon artefaktı arasında literatür ile uyumlu olarak anlamlı ilişki izlenmiştir ($p=0,039$).

Irie ve ark.¹⁵ çalışmalarında yalnızca in situ duktal karsinom olgularında retraksiyon artefaktı varlığı düşük saptamışlardır. Bizim çalışmamızda yalnızca in situ duktal karsinom içeren olgular olmadığı için retraksiyon artefaktı ile in situ karsinom arasındaki ilişki açısından yorum yapılamamıştır. Ancak invaziv karsinoma ek olarak in situ karsinom odağı içeren olgularda retraksiyon artefaktı yüksek oranda izlenmiştir ($p=0,009$).

Çalışmamızda Acs ve ark.¹³ çalışması ile uyumlu olarak hormon reseptörleri (ER ve PR) ile retraksiyon artefaktı arasında anlamlı ilişki gösterilmemiştir (sırasıyla $p=0,541$, $p=0,517$). Ayrıca HER2 pozitifliği gösteren ve kötü prognostik faktörlerden biri olan üçlü negatif olgular değerlendirilmiştir ancak retraksiyon artefaktı ile anlamlı ilişki görülmemiştir ($p=0,265$).

Acs ve ark.^{13,20} çalışmalarına sadece erken evreli (evre IA, IB, IC, II) hastaları dahil etmişlerdir ve klinik evre ile retraksiyon artefaktının ilişkili olduğu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda Evre I-IV olgular mevcuttur. Evre I ile Evre II olguları kendi aralarında karşılaştırdığımızda retraksiyon artefaktı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak evre III-IV olgularda retraksiyon artefaktı arasındaki ilişki saptanmıştır ($p=0,041$).

Lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı varlığı kötü prognoz açısından oldukça önemli faktörlerdir. Acs ve ark.^{13,19,20} yaptıkları çok sayıda çalışmada, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tutulumu ile retraksiyon artefaktı arasında korelasyon bildirmişlerdir. Retraksiyon artefaktının gerçek boşluklar olduğu ve lenfovasküler invazyonun erken aşaması olabileceği iddia etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da retraksiyon artefaktı ile lenfovasküler invazyon ($p<0,001$) ve lenf nodu tutulumu ($p=0,001$) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bulgularımız literatür ile uyumlu olup, retraksiyon artefaktının lenfanjiyogenez ile bağlantılı olduğunu ve kötü prognostik parametreler ile ilişkisini desteklemektedir. Bujas ve ark.²¹ çalışmasında da meme olgularına benzer şekilde özofagus skuamöz hücreli karsinom olgularında da peritümöral retraksiyon artefaktının lenf nodu metastazı ve lokal invazyon gibi agresif davranış özellikleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Acs ve ark.¹³ yapmış oldukları çalışmada, retraksiyon artefaktı ile bir başka önemli prognostik faktör olan uzak metastaz riskinin arttığından söz edilmektedir. Ancak bizim çalışmamızda retraksiyon artefaktı ile uzak metastaz arasında korelasyon saptanmamıştır ($p=1,000$).

Acs ve ark.¹³ bir çalışmasında retraksiyon artefaktı varlığının genel sağ kalım süresini kısaltmakta olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise genel sağ kalım ile retraksiyon artefaktı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,410$).

Sonuç

Sonuç olarak retraksiyon artefaktı varlığı ile lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı ilişkisi anlamlı bulunmuş olup retraksiyon artefaktının lenfanjiogenez ile bağlantılı olduğu ve pre-lenfatik kanal olabileceği görüşünü destekleyebilir. Ayrıca tümör evresi, histolojik derece ve in situ karsinom varlığı ile de anlamlı ilişkisi bulunmaktadır. Ancak retraksiyon artefaktı varlığının, tümör çapı, yaş, nükleer derece, hormon reseptör durumu, moleküler alt tip ve uzak metastaz gibi diğer prognostik faktörler ile ilişkili bulunamamıştır. Retraksiyon artefaktının prognostik rolü olup olmadığına dair daha geniş serilere ve moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Lakhani S. R., Ellis I. O., Schnitt S. J., Tan P. H., Van de Vijver M. J. (Eds.): WHO Classification of Tumours of the Breast. IARC. Lyon 2012.
2. Koçak S, Çelik L, Özbaş S, Dizbay Sak S, Tükün A, Yalçın B. Journal Breast Health 2011;7(2):47-67.
3. Albrecht I, Christofori G. Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in development and cancer. Int J Dev Biol 2011;55(4-5):483-94.
4. Ran S, Volk L, Hall K, Flister MJ. Lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in breast cancer. Pathophysiology 2010;17(4):229-51.
5. Halpert B, Sheehan EE, Schmalhorst WR, Scott R Jr. Carcinoma of the prostate. A study of 5, 000 autopsies. Cancer 1963;16:737-42.
6. Elston CW, Ellis IO. The Breast. Edinburgh, United Kingdom: Churchill Livingstone; 1998;13.
7. Ren S, Abuel-Hajja M, Khurana JS, Zhang X. D2-40: an additional marker for myoepithelial cells of breast and the precaution in interpreting tumor lymphovascular invasion. Int J Clin Exp Pathol 2011;4:175-82.

8. Saigo PE, Rosen PP. The application of immunohistochemical stains to identify endothelial-lined channels in mammary carcinoma. *Cancer* 1987;59:51–4.
9. Ingber DE. Cancer as a disease of epithelial-mesenchymal interactions and extracellular matrix regulation. *Differentiation* 2002;70:547–60.
10. Hartveit E. Attenuated cells in breast stroma: the missing lymphatic system of the breast. *Histopathology* 1990;16:533–43.
11. Damiani S, Eusebi V, Peterse JL. Malignant neoplasms infiltrating pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast: an unrecognized pathway of tumour spread. *Histopathology* 2002;41:208–15.
12. Vuitch MF, Rosen PP, Erlandson RA. Pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. *Hum Pathol* 1986;17:185–91.
13. Acs G, Dumoff KL, Solin LJ, Pasha T, Xu X, Zhang PJ. Extensive retraction artifact correlates with lymphatic invasion and nodal metastasis and predicts poor outcome in early stage breast carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31:129–40.
14. Barsky SH, Ye Y, Karlin NJ. ‘Separation Artefact’ V lymphovascular invasion: are mimics only mimics? *Mod Pathol* 2006;86(Suppl 1):289A.
15. Irie J, Manucha V, Ioffe OB, Silverberg SG. Artefact as the pathologist’s friend: peritumoral retraction in in situ and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Int J Surg Pathol* 2007;15:53–9.
16. Özmen V. Türkiye’de Meme Kanseri. *Turkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics* 2013;6(2):1–6.
17. Pepper MS. Lymphangiogenesis and tumor metastasis: myth or reality? *Clin Cancer Res* 2001;7:462–68.
18. Lester SC. The Breast. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, eds. *Robins and Cotran Pathologic Basis of Disease* 8 ed. Philadelphia: Elsevier 2010:1065–95.
19. Acs G, Paragh G, Chuang ST, Laronga C, Zhang PJ. The presence of micropapillary features and retraction artifact in core needle biopsy material predicts lymph node metastasis in breast carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:202–10.
20. Acs G, Paragh G, Rakosy Z, Laronga C, Zhang PJ. The extent of retraction clefts correlates with lymphatic vessel density and VEGF-C expression and predicts nodal metastasis and poor prognosis in early-stage breast carcinoma. *Mod Pathol* 2012;25:163–77.
21. Bujas T, Pavić I, Lenicek T, Mijić A, Kruslin B, Tomas D. Peritumoral retraction clefting correlates with advanced stage squamous cell carcinoma of the esophagus. *Pathol Oncol Res* 2008;14:443–7.



Spinal Brusella Enfeksiyonlarında Diskitis, Multifokal Diskitis ve Apse Oluşumu

Discitis, Multifocal Discitis and Abscess in Spinal Brucella Infections

Zeki Serdar Ataizi¹, Serdar Ercan²

¹Yunus Emre Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği; ²Eskişehir Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Eskişehir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Brucellosis is a zoonosis that can affect various organ systems and systems and showing distribution in Turkey and in the World. The frequency of involvement of musculoskeletal system in this disease varies between 10-85% and it is mostly seen in the spine. Multilevel spine involvement and abscess form is very rare.

Material and Method: Patients with spinal brucella infection who did not respond to medical treatment and underwent surgical treatment were included in the study.

Results: Symptoms regressed after surgical treatment.

Conclusion: Surgical intervention reduces treatment time and reduces symptoms in the treatment of spinal spondylodiscitis, multifocal discitis and abscess.

Key words: infection; brucella; spinal disease; spondylitis; epidural abscess

ÖZET

Amaç: Bruselloz çeşitli organ ve sistemleri etkileyebilen ve Türkiye'de ve dünyada dağılım gösteren bir zoonozdur. Kas iskelet sisteminin bu hastalıkta tutulum sıklığı %10-85 arasında değişmekte olup, bu sistem içinde en çok omurgada tutulumu izlenmektedir. Çok seviyeli omurga tutulumu ve apse formu çok nadir görülmektedir.

Materyal ve Metot: Medikal tedaviye cevap vermeyen ve cerrahi tedavi uygulanan spinal yerleşimli brusella enfeksiyonunu olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Cerrahi tedavi sonrasında semptomların gerilediği izlendi ve VAS skorunun anlamlı olarak azaldığı tespit edildi.

Sonuç: Cerrahi müdahale spinal spondilodiskitis, multifokal diskitis ve apse tedavisinde tedavi süresini kısaltmakta ve semptomları azaltmaktadır.

Anahtar kelimeler: enfeksiyon; brusella; spinal hastalıklar; spondilit; epidural apse

Giriş

Bruselloz birçok sistemi etkileyen brusella bakterisinden kaynaklanan sistemik bir enfeksiyondur¹. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre yılda 500.000'den fazla bruselloz vakası bildirilmekte ve bildirilen ülkeler sıralamasında Akdeniz bölgesi, Latin Amerika ve Asya ülkeleri ilk sıraları almaktadır². Kas, iskelet, eklem sistemleri sıklıkla etkilenir. Omurga en sık tutulma yeridir³. Brusellozun bu tutulumu hastaların %10-85'ini etkiler⁴. Erişkinlerde intervertebral diske giden kan damarları oblitere yapıda olduğundan, insan vücudundaki en büyük avasküler yapıyı oluştururlar. Bununla birlikte, yetişkinlerin vertebra korpusları, uzun kemiklerin fizyolojik metafiz eşdeğerlerine sahip bir yapıya sahiptir. Burası anterior longitudinal ligamentin komşuluğunda bulunur ve arteriollerin sonlandığı alanlardır. Kan akımının yavaş olduğu bu alanlar, bakteriyel yayılıma duyarlı ve akabinde avasküler nekroz, kemik enfarktüsü ve vertebral uç plakası osteomyeliti veya spondilite yol açan tıkanıklık alanlarıdır^{5,6}. Takip eden süreçte disk yapısına ve iki komşu vertebra korpusuna yayılım olur. Hastalık sonuç olarak diskte destrüksiyona, vertebral skleroza ve apse ye dönüşebilir⁷. Brusellozda osteoartiküler tutulum klinik olarak spondilit, spondilodiskit, abse, sakroilit, osteomyelit, periferik artrit, bursit ve tenosinovit şeklinde gösterir¹. Brucellar spondilit ve spondilodiskit sıklıkla lomber bölgeyi, daha az sıklıkla torasik ve nadir olarakta servikal segmentleri etkiler^{8,9}. Multifokal tutulum dahada nadirdir^{3,10}.

İletişim/Contact: Serdar Ercan, Eskişehir Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, 71 Evler Mahallesi, Çavdarlar Sk., 26080 Odunpazarı/ Eskişehir, Türkiye • **Tel:** 0505 350 51 00 • **E-mail:** sdrercan@gmail.com • **Geliş/Received:** 08.07.2019 • **Kabul/Accepted:** 14.08.2019

ORCID: Zeki Serdar Ataizi, 0000-0001-5960-3082 • Serdar Ercan, 0000-0002-8299-1789

Antibiyotik tedavisi spinal bruselloz tedavisinin temel dayanağıdır ve genellikle iyi bir prognoza sahiptir. Doksisisiklin 200 mg/gün ve rifampisin (600 mg/gün) en az 12 hafta verilmelidir. Fakat Doksisisiklin (200 mg/gün) ve streptomisin (1gr/gün) kombinasyonunun daha başarılıdır¹¹. Ancak nörolojik disfonksiyon, spinal instabilite, kifotik ve skolyotik deformasyon, apse oluşumu, inatçı geçmeyen ağrı ve konservatif tedaviye yanıtın başarısız olan olgulara cerrahi tedavi gerektirebilir¹².

Bu yazıda kliniğimizde, brusellanın omurgada meydana getirdiği spondilodiskitis (SD), multifokal spondilodiskitis (MFSD) ve spinal epidural apse (SEA) tutulumu olan vakaları ve sonuçları paylaşmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Son 5 yıl içerisinde hastanemizde spinal brusella enfeksiyonu tanısı ile cerrahi tedavi uygulanan spondilodiskitis, multifokal spondilodiskitis ve spinal epidural apse formasyonu olan hastalarımız çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalara 200 mg/gün doksisisiklin ve 600 mg/gün rifampisin en az 12 hafta verilmiştir. Antibiyotik tedavi ile enfeksiyon tablosunun gerilediği, semptomların azaldığı hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Antibiyotik tedavisine rağmen semptomların gerilemediği ya da daha kötüleştiği hastalar çalışma grubumuza dahil edilmiştir. Çalışmamızda dahil edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiş ve bilgiler hasta kayıtlarından elde edilmiştir. Bu kayıtlar ışığında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) yüksek seviyelerde olması ve Brucella aglutinasyon testleri Wright ve Coombs aglutination yüksek titrelerde pozitif sonuç vermesi durumunda Brucella enfeksiyonu olarak kabul edildi. Tüm hastaların direkt röntgenogram ve kontrastlı çekimle MR görüntüleri incelendi. Lezyon seviyesi, dural tekaya bası, paravertebral yayılım olup olmadığı görüldü. Hastaların ağrı semptomları operasyon öncesi ve sonrası Visual Analogue Scale (VAS) ile karşılaştırıldı. Preoperatif ve postoperatif enfeksiyon değerleri ESR, CRP ile takip edildi. Cerrahi müdahale yapılan hastalara postoperatif doksisisiklin tedavisi 14. Haftaya kadar devam edildi.

Sonuçlar

Tüm hasta öykülerinde hayvancılık veya pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketim öyküsü vardı. 5'i erkek 3'ü kadın olan hastaların yaş ortalaması 61,4 (49-75) olarak tespit edildi. 3 hastada spondilodiskitis (Şekil 1), 2 hastada multifokal spondilodiskitis (Şekil



Şekil 1. Lomber spinal bölgede disk aralığını tutan brucella spondilodiskitis (ok).

2) ve 3 hastada spinal epidural apse (Şekil 3) tanısı konuldu. Hastalarımızda laboratuvar çalışmasında yükselmiş eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) saptandı. Diğer kan testleri normaldi. Brucella aglutinasyon testleri Wright ve Coombs agglutination yüksek titrelerde pozitif sonuç verdi. Cerrahi tedavi sonrasında hastalardaki semptomların gerilediği ve VAS skorunun anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 1).

Tartışma

Bruselloz, Dünya'da yaygın olarak görülen zoonotik enfeksiyonlardan biridir. Hastalık Ortadoğu'da, Güney ve Orta Amerika'da ve Türkiye'nin bulunduğu doğu



Şekil 2. Lomber spinal bölgede multifokal spondilodiskitis mevcuttur. Tutulumun olduğu vertebra corpusları (ok) arasında sağlam vertebra segmenti görülmektedir (asterisk)

Akdeniz bölgesinde endemiktir¹³. Endemik bölgelerde, insidansı 1–200 ila 100 000 arasındadır¹¹. Hasta öykülerinde hayvancılıkla uğraşanlarda, sekresyona maruz kalma veya pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketimi vardır. Brusella aerobik, fakültatif hücre içi, gram-negatif coccobacildir³. Brusellozda osteoartiküler tutulum % 10-85⁷ sıklıktadır¹. Klinik olarak spondilodiskitis (SD), apse, sakroileit, osteomyelit, periferik artrit, bursit ve tenosinovit şeklinde görülür. SD yetişkinlerde en sık

görülen klinik formudur ve ciddi bir bruselloz komplikasyonu olup iyi tedavi edilmeyen hastalarda ya da yaşlılarda daha sık görülür. Nedeni ne olursa olsun SD, ciddi spinal deformiteye ve erken veya geç nörolojik komplikasyonlara yol açabilen nadir fakat ciddi bir klinik durumdur¹⁴. Özellikle servikal omurga enfeksiyonlarında %25 hastada pleji veya motor güçsüzlüğün geliştiği bildirilmiştir. Omurga brucella enfeksiyonunun nüks oranının yaklaşık % 8 olduğu ve mortalitesinin yaklaşık % 6 olduğu tahmin edilmektedir¹⁵.

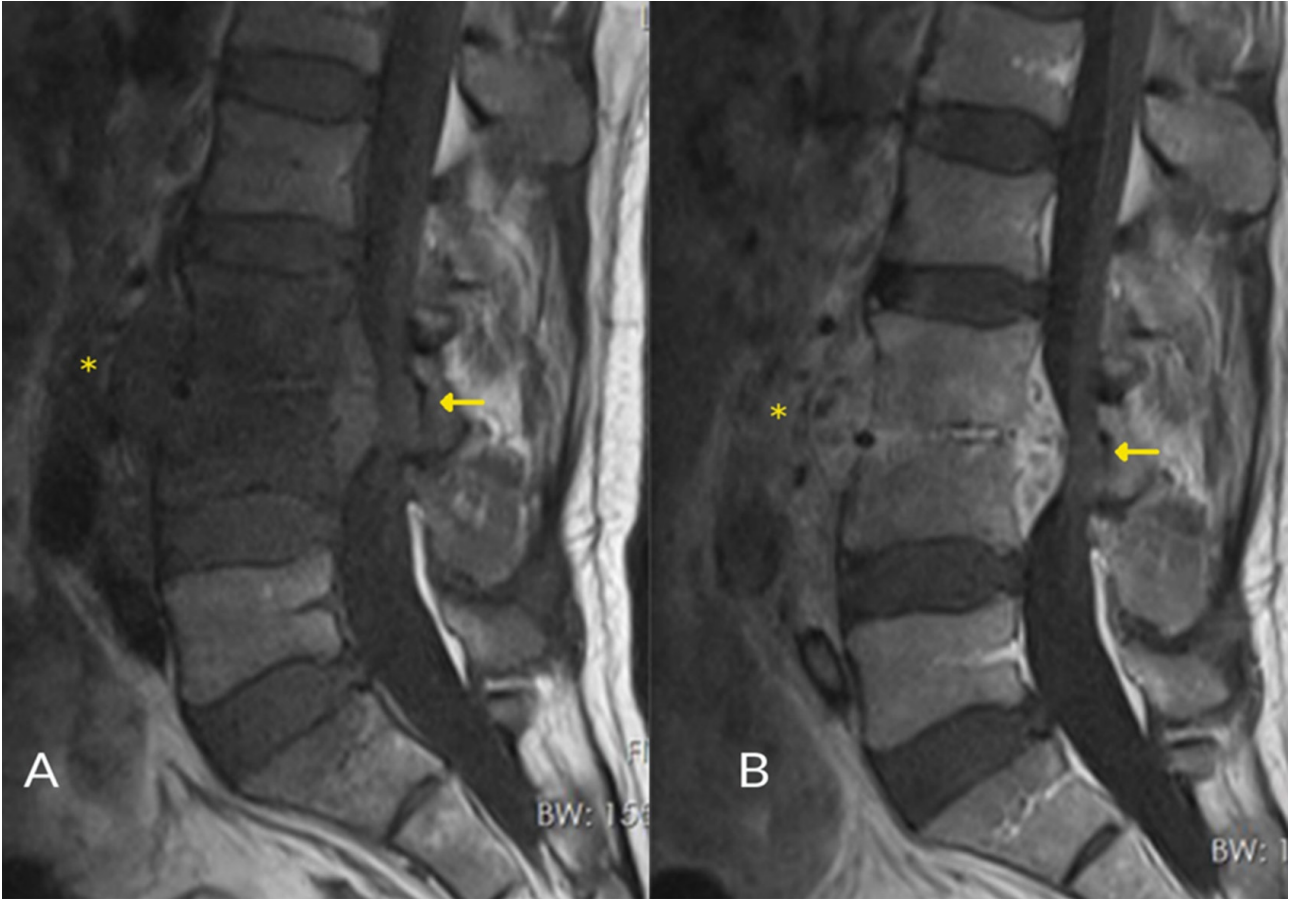
Multifokal spondilodiskitis nadirdir görülen bir tablodur. Osteoartiküler etkilenen hastaların sadece % 3.2-9'unu oluşturur⁸. Spinal brusellozun SD'e sekonder gelişen daha da ağır formu spinal epidural absedir. SEA sıklığı 1/10 000 olarak bildirilmiştir^{11,16}. Literatürde, bruselloz ile ilişkili epidural apse vakası çok az raporlandırılmıştır^{13,17,18}. SEA'nin paravertebral alanda yayılımı çok az görülmektedir¹⁹.

Spinal bruselloz tedavisinin birinci basamağında antibiyotik tedavisi yer almaktadır. Medikal tedaviye rağmen nörolojik defisitlerle birlikte semptomatik kord kompresyonu varlığı ve aynı zamanda antibiyotiklerle enfeksiyonun kontrolündeki başarısızlık durumunda, inatçı geçmeyen ağrı veya uzamış bakteriyemi, spinal destrüksiyon nedeniyle oluşabilen deformiteler varlığında cerrahi tedavi uygulanmalıdır¹².

Lomber omurganın enfeksiyöz hastalığı için anterior, posterior ve kombine yaklaşımlar dahil olmak üzere çeşitli cerrahi debridman ve füzyon yöntemleri tanımlanmıştır¹². Spinal bruselloz, spinal diğer enfeksiyonlara kıyasla nispeten daha az yapısal deformitelere sebep olur ve genellikle antibiyotik tedavisine iyi yanıt verir¹². Spinal brusellozun cerrahi tedavisi literatürde nadir olarak bildirilmiştir ve cerrahi müdahalenin rolü hala tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda enfeksiyon odağını gecikmiş antibiyoterapisinin yarattığı, nöral fonksiyonlarını düzeltmek, spinal stabiliteyi yeniden yapılandırmak ve normal sagittal balansı yeniden hizalamak amacıyla ve bunun sayesinde kısa zamanda hastanın ambulasyonu sağlamak için gerçekleştirildiği ifade edilmektedir. Son zamanlarda, birkaç yayın, enfekte olmuş dokuda tam debridman olması ve hastaya uygun bir antibiyotik tedavisi uygulanması koşuluyla, spinal enfeksiyonların tedavisinde enstrümantasyonun güvenliliğini ve etkinliğini doğrulamıştır²⁰. Enfekte doku iyice debride edilmeli ve apse geniş olarak drene edilmelidir. Her iki işlem kemiğin yeniden kanlanmasına sebep olmakta ve

sonuç olarak granülasyon dokusu o sahada gelişerek iyileşme tamamlanmaktadır²¹. 2016 yılında Chen²² ve arkadaşları 2012-2014 yılları arasında ameliyat geçirmiş Brucella SD'li 24 hastayı bildirmişlerdir. Posterior yaklaşımla debridman, otojen kemik grefti ve enstrümantasyonun cerrahisi

uygulamışlar. 24 hastada Brucella SD nüks olmadığı ve nörolojik fonksiyonlarda belirgin düzelme olduğunu bildirmişlerdir²². Bu çalışmalarda Hastanın postoperatif VAS (Visual Analogue Scale) karşılaştırmalarında, operasyon sonrası ağrının azaldığı izlenmiştir.



Şekil 3. Lomber spinal bölgede epidural abse formasyonu (ok). Epidural abse aynı zamanda anteriora yayılım göstererek psoas kasına yayılım göstermiştir (asterisk). A: Lomber MR T1 kesit. B: Lomber MR T2 kesit.

Tablo 1. Spinal brucella enfeksiyonu sebebi ile cerrahi tedavi uygulanan hastaların demografik dağılımı

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Enfeksiyon şekli	Medikal tedavi	Cerrahi tedavi	Preoperatif VAS	Postoperatif VAS
1	59	E	L3-L4 SD	+	+	7	2
2	54	E	L5-S1 SEA	+	+	9	2
3	49	E	L3-4 SEA	+	+	8	1
4	55	E	Th11-12/L2-3 MFSD	+	+	8	3
5	70	K	L1-L2 SD	+	+	6	2
6	75	E	Th8-9/L1-2MFSD	+	+	7	2
7	68	K	L5-S1 SD	+	+	6	2
8	46	K	L5-S1 SEA	+	+	9	1

Spinal brucella enfeksiyonu sebebi ile cerrahi tedavi uygulanan hastaların spinal enfeksiyonu formu ve ameliyat sonrası ağrı skorları listelenmiştir (SD: Spondilodiskitis, SEA: Spinal epidural abse, MFSD: Multifokal spondilodiskitis, E: Erkek, K: Kadın, VAS: Visual analogue scale).

Çalışmamızda preoperatif VAS skorunun özellikle MFSD olan hastalarda daha yüksek olduğu görülmektedir. Tutulumun SD'li hastalara göre daha geniş ölçekli olması bu durumu açıklamaktadır. Bu durum aynı zamanda MFSD'li hastalara daha erken tanı koyulabilmesini sağlamaktadır. Fakat cerrahi müdahale sonrası VAS skorları incelendiğinde SD ve MFSD hastaların ağrı skoru aynı oranda düşmektedir. SEA oluşumu daha çok geç tanı almış ve tedaviyi geciktirmiş hastalarımızda gözlemledik. Gecikmiş SD'lerin apse formuna döndüğü daha önce Boyacı¹¹ ve arkadaşları tarafından da bildirilmiştir¹¹. Cerrahi tedavi sırasında apse debridementi hem ağrıyı daha çok azaltmakta hemde iyileşme süresini kısaltmaktadır.

Sonuç olarak, *Brucella* enfeksiyonu sonrası omurga tutulumu sık olarak görülmesine rağmen multifokal spondilodiskitis ve apse formu çok nadiren görülürler. Medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda yapılacak cerrahi tedavi süresini kısaltmakta ve hastaların ağrı semptomlarını anlamlı bir şekilde azaltmaktadır.

Kaynaklar

1. Arkun R, Mete BD. Musculoskeletal brucellosis. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2011;15(5):470-479. doi:10.1055/s-0031-1293493
2. Raptopoulou A, Karantanas AH, Pouboulidis K, Grollios G, Raptopoulou-Gigi M, Garyfallos A. Brucellar spondylodiscitis: noncontiguous multifocal involvement of the cervical, thoracic, and lumbar spine. *Clin Imaging.* 2006;30(3):214-217. doi:10.1016/j.clinimag.2005.10.006
3. Solera J, Lozano E, Martinez-Alfaro E, Espinosa A, Castillejos ML, Abad L. Brucellar spondylitis: review of 35 cases and literature survey. *Clin Infect Dis.* 1999;29(6):1440-1449. doi:10.1086/313524
4. Korkmaz P, Ataizi Z, Çevik F, et al. Brucella spondylodiscitis: Multifocal involvement in thoracic and lumbar areas; a rare case. *J Microbiol Infect Dis.* 2015;5(3):129-132. doi:10.5799/ahinjs.02.2015.03.0191
5. Govender S. Spinal infections. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87(11):1454-1458. doi:10.1302/0301-620X.87B11.16294
6. Consciência JG, Pinto R, Saldanha T. Infections of the spine. *Eur Instr Lect Vol 12, 2012, 13th Efort Congr Berlin, Ger.* 2012;31(2):75-86. doi:10.1007/978-3-642-27293-6_7
7. Zhao Y-T, Yang J-S, Liu T-J, He L-M, Hao D-J. Sclerosing vertebra in the spine: typical sign of spinal brucellosis. *Spine J.* 2015;15(3):550-551. doi:10.1016/j.spinee.2014.10.025
8. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine (Baltimore).* 1996;75(4):195-211.
9. Ariza J, Gudiol F, Valverde J, et al. Brucellar spondylitis: a detailed analysis based on current findings. *Rev Infect Dis.* 1985;7(5):656-664.
10. Zormpala A, Skopelitis E, Thanos L, Artinopoulos C, Kordossis T, Sipsas N V. An unusual case of brucellar spondylitis involving both the cervical and lumbar spine. *Clin Imaging.* 2000;24(5):273-275.
11. Boyacı A, Boyacı N, Tutoglu A, Dokumaci D Sen. Spinal epidural abscess in brucellosis. *BMJ Case Rep.* 2013;2-4. doi:10.1136/bcr-2013-200946
12. Abulizi Y, Liang WD, Muheremu A, Maimaiti M, Sheng W Bin. Single-stage transforaminal decompression, debridement, interbody fusion, and posterior instrumentation for lumbosacral brucellosis. *BMC Surg.* 2017;17(1):1-8. doi:10.1186/s12893-017-0279-x
13. Gorgulu A, Albayrak BS, Gorgulu E, et al. Spinal epidural abscess due to *Brucella*. *Surg Neurol.* 2006;66(2):141-147. doi:10.1016/j.surneu.2005.10.019
14. Kaya S, Ercan S, Kaya S, et al. Original Article Spondylodiscitis : evaluation of patients in a tertiary hospital. :6-10. doi:10.3855/jidc.4522
15. Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, Fanourgiakis P, Skoutelis A. Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;39(1):10-17. doi:10.1016/j.semarthrit.2008.03.002
16. Tacconi L, Johnston FG, Symon L. Spinal epidural abscess--review of 10 cases. *Acta Neurochir (Wien).* 1996;138(5):520-523.
17. Izci Y. Lumbosacral spinal epidural abscess caused by *Brucella melitensis*. *Acta Neurochir (Wien).* 2005;147(11):1207-1209; discussion 1209. doi:10.1007/s00701-005-0607-2
18. Paz JF, Alvarez FJ, Roda JM, Frutos R, Isla A. Spinal epidural abscess caused by *Brucella*: case report. *J Neurosurg Sci.* 1994;38(4):245-249.
19. Ozgocmen S, Ardicoglu A, Kocakoc E, Kiris A, Ardicoglu O. Paravertebral abscess formation due to brucellosis in a patient with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2001;68(6):521-524.
20. Linhardt O, Matussek J, Refior HJ, Krödel A. Long-term results of ventro-dorsal versus ventral instrumentation fusion in the treatment of spondylitis. *Int Orthop.* 2007;31(1):113-119. doi:10.1007/s00264-006-0140-9
21. Yin XH, Liu ZK, He BR, Hao DJ. One-stage surgical management for lumbar brucella spondylitis with anterior debridement, autogenous graft, and instrumentation. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(30):e11704. doi:10.1097/MD.00000000000011704
22. Chen Y, Yang J-S, Li T, et al. One-stage Surgical Management for Lumbar *Brucella* Spondylitis by Posterior Debridement, Autogenous Bone Graft and Instrumentation: A Case Series of 24 Patients. *Spine (Phila Pa 1976).* 2017;42(19):E1112-E1118. doi:10.1097/BRS.0000000000002093



Ocular Problems Following Lightning Strike Injury: A Case Report

Yıldırım Çarpması Sonrasında Gelişen Göz Problemleri: Olgu Sunumu

Erel İçel¹, Adem Türk², Turgay Uçak¹, Yücel Karakurt¹, Nurdan Gamze Taşlı¹, Sümeyye Burcu Ağcayazı¹

¹Department Of Ophthalmology, Erzincan Binali Yıldırım University Mengücek Gazi Education and Research Hospital, Erzincan;

²Department Of Ophthalmology, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

ABSTRACT

We were consulted about suddenly occurring ocular symptoms in a 28-year-old woman with burns on her left foot on the same day after a lightning strike. The best corrected visual acuity (BCVA) values in the right and left eyes were LogMAR 0.09 and 0.69, respectively. The intraocular pressure (IOP) was 7 mmHg on the right and 4 mmHg on the left. Conjunctival hyperemia and corneal punctate epitheliopathy were present in the left eye at the biomicroscopic examination. Dilated fundus examination was normal in the right eye. In the left eye, the optic disc was normal but the macula was slightly pigmented. At the follow-up examinations performed 3 days later, visual acuity was normal in the right eye and it was 0.04 (LogMAR) in the left eye. In the right eye macula was normal and in the left eye maculopathy was present at fundus examination. An iridocyclitis attack developed in the left eye in the following 3 months and cataract was observed in the left eye in the 5th-month follow-up. At the 12th follow-up visit, visual acuity was unimpaired bilaterally and IOPs of both eyes were normal. No progression was determined in the cataract in the left eye. Bilateral OCT images were normal.

Key words: cataract; eye injuries; lightning injuries; ocular hypotension

ÖZET

Yıldırım çarpması sonrası sol ayak yanığı gelişen 28 yaşında kadın hasta aynı gün ani göz semptomları gelişmesi üzerine tarafımıza konsülte edildi. Olgunun tashihli görme seviyeleri sağda ve solda LogMAR ile 0.00 ve 0.69 idi. Göz içi basıncı (GİB) değerleri sağda 7, solda 4 mmHg idi. Biyomikroskopik muayenesinde sağ göz normal görünümde, sol gözde konjonktival hiperemi, korneal punktat epitelyopati mevcuttu. Dilate fundus muayenesinde sağ göz normaldi. Sol gözde optik disk normal ancak makula bir miktar pigmente görünümdeydi. Hastanın üç gün sonraki kontrolünde görme seviyeleri sağda LogMAR ile 0.00; solda 0.04, fundus incelemesinde ise sağ göz makula normaldi ve sol gözde makulopati mevcuttu. Hastanın sol gözünde 3 ay sonra iridosiklit atağı gelişti

ve 5 ay sonraki kontrolde sol gözde katarakt gelişimi saptandığı görüldü. 12. ay kontrolünde görme seviyeleri bilateral 0.00, göziçi basınçları normaldi. Sol göz katarakt seviyesinde ilerleme saptanmadı. Bilateral OKT görüntüleri normaldi.

Anahtar kelimeler: göz hipotansiyonu; göz yaralanmaları; katarakt; şimşek hasarları

Background

Lightning-related electric shocks may result in severe mortality (20-30%) and morbidity (75%), and can lead to permanent sequelae¹⁻³. Asystolic cardiac arrest and ventricular fibrillation are among the most common causes of mortality⁴. Ophthalmological examination is particularly important for screening any potential injury to the eye, since the risk of developing ocular findings is as high as 50% after a lightning strike. Particular care must be taken in screening and monitoring these patients for several potential eye injuries including chemosis, necrotic eyelid lesions, thermal keratopathy, uveitis, hyphema, anterior and posterior subcapsular cataract, lens dislocation, vitreous hemorrhage, retinal detachment, retinal hemorrhage, cystoid macular edema, chorioretinal rupture, macular hole, and occlusion of the central retinal artery and vein⁵⁻⁹. Potential neurological complications involving the eye include thermal papillitis, optic neuropathy, loss of pupillary light reflex, anisocoria, Horner syndrome, and multiple facial nerve palsy^{9,10}. The most common permanent sequela in the eye after

İletişim/Contact: Turgay Uçak, Department of Ophthalmology, Erzincan Binali Yıldırım University Mengücek Gazi Education and Research Hospital, 24100, Erzincan, Turkey • Tel: 0412 212 22 22 • E-mail: turgayucak@yahoo.com • Geliş/Received: 27.12.2018 • Kabul/Accepted: 01.01.2020

ORCID: Erel İçel, 0000-0001-7150-5581 • Adem Türk, 0000-0002-9652-9317 • Turgay Uçak, 0000-0002-4977-4942 • Yücel Karakurt, 0000-0001-8104-3819 • Nurdan Gamze Taşlı, 0000-0001-8587-3430 • Sümeyye Burcu Ağcayazı, 0000-0003-4673-9233

a lightning strike is cataract formation since the lens is highly sensitive to the heat generated by electric current⁸. Inflammatory changes frequently occur in the iris and ciliary body, and moderately severe and temporary iritis may be observed in 1-8 weeks after the trauma¹¹. The macular region is also highly sensitive to thermal damage because of the resistance to the electrical current by the melanin-rich retinal pigment epithelium, resulting in a variety of macular injury findings¹².

This report discusses the anterior and posterior segment complications developing in the eye after a lightning strike injury. The written informed consent was obtained from the patient.

Case Report

We were consulted about a sudden occurrence of ocular symptoms in a patient with burn lesions on her left foot on the same day after a lightning strike. The patient was monitored for potential cardiac complications. No systemic medical treatments were administered. At the ophthalmological examination, direct and indirect light reflexes, color vision as assessed by the Ishihara test, and the eye movements were normal in both eyes. BCVA values were 0.09 (LogMAR) on the right and 0.69 on the left. Intraocular pressure (IOP), measured using a non-contact tonometer, was 7 mm Hg on the right and 4 mm Hg on the left. The right eye was normal in appearance at the biomicroscopic examination, while conjunctival hyperemia and corneal punctate epitheliopathy were present in the left eye. The corneas were transparent (central pachymetry OD=538, OS=597 μm) bilaterally. The anterior chamber depth (OD=3.61, OS=3.54 mm) was normal, and no anterior chamber reaction or crystalline lens problem was determined. Angle appearance at gonioscopy was normal. Fundus examination revealed a cup-disc ratio (C/D) of 0.4 with normal macula in the right eye and a C/D of 0.5 with some degree of macular pigmentation in the left eye. Medical treatment started, consisting of topical antibiotics and artificial tear. Visual evoked potentials and a computed tomography imaging of the brain performed on the same day revealed normal findings.

At the follow-up examination on the following day, the patient's symptoms had improved. Her visual acuity values were LogMAR 0.09 in the right and the left eye, and her IOP values increased to 10 mmHg, bilaterally. The left corneal epithelial defect improved as observed

in the biomicroscopic examination. The macular optic coherence tomography revealed normal findings in the right eye (Figure 1), and the findings on the left eye were compatible with the impairment in the IS/OS band in the left eye (Figure 2). Macular thicknesses were 245 μm on the right and 256 μm on the left, while peripapillary retinal nerve fiber layer thicknesses were 98 μm and 119 μm , respectively.

At the follow-up examination on day 3, visual acuity values were completely normal on the right and 0.04 (LogMAR) on the left, while IOP values were 9 mmHg and 7 mmHg, respectively. Both eyes appeared natural at the biomicroscopic examination (central pachymetry OD=519, OS=537 μm). At fundus examination macula was normal in the right eye and maculopathy was identified in the left eye (Figure 3). The macular OCT showed normal findings in the right eye and revealed a subfoveal pseudocyst in the left eye (Figure 4). The patient's visual acuity was good, and the patient was recommended to attend the scheduled follow-up visits.

The patient presented with a complaint of redness in the left eye after three months. In the ophthalmic examination, the visual acuity was unimpaired in both eyes and was 0.69 both in the right and left eyes. IOP values were 11 mmHg bilaterally. At the biomicroscopic examination; the right eye was normal, the cornea was transparent, Tyndall value was +2, and the lens was normal. The findings observed at the fundus examination were stable. Topical steroid drops started to treat the left eye with dilatation. She attended the next follow-up visit in month 5. We were informed that she had complied with the treatment only for 2 weeks and then stopped. The visual acuity was unimpaired in both eyes. IOP values were 12 mmHg in the right eye and 11 mmHg in the left. The biomicroscopic examination findings of the right eye were normal while an occasional opacity was observed in the left lens (Figure 5). On detailed fundus examination macula were normal in both eyes. At macular OCT, the right eye was normal, and the subfoveal pseudocyst in the left eye, previously detected on day 5 after the injury, had disappeared (Figure 6).

The patient's bilateral visual acuity was unimpaired at the follow-up visit in month 12, and IOPs were normal. The biomicroscopic examination findings were normal and no progression was detected in the degree of the left eye cataract. Bilateral fundus and OCT images were normal.

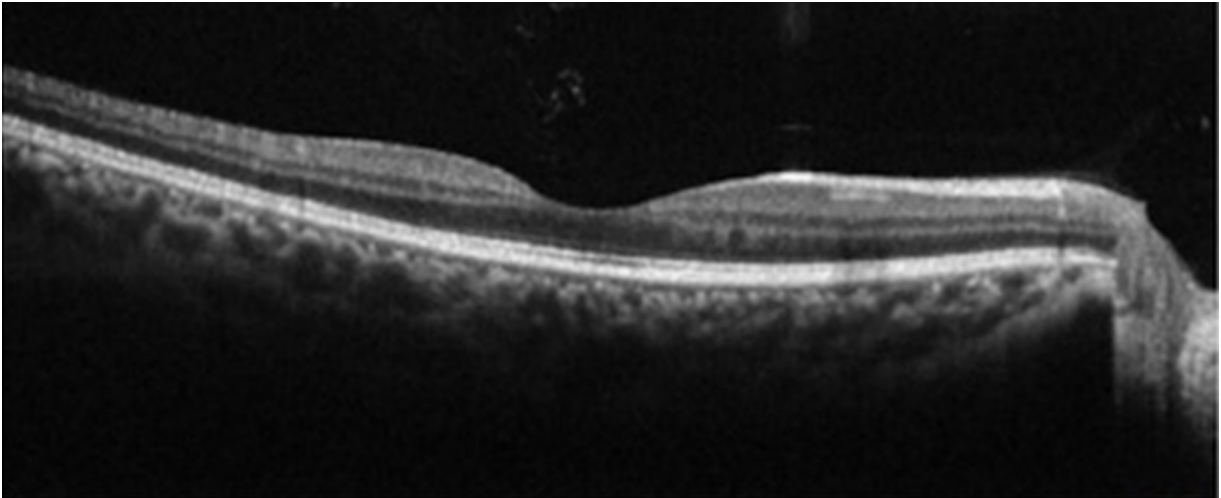


Figure 1. Macular OCT image of the right eye on day 2.

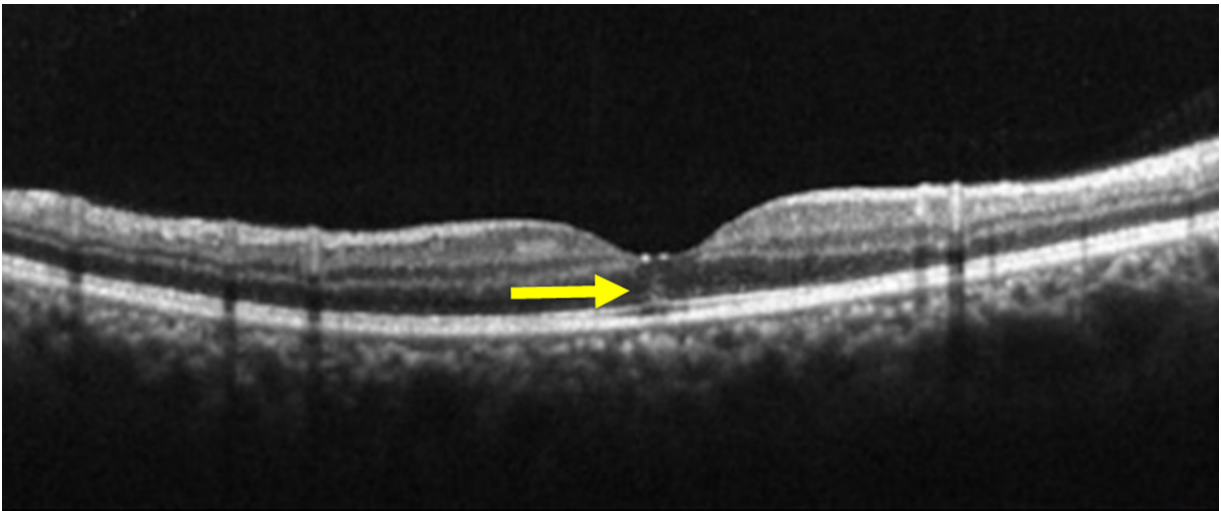


Figure 2. Changes in the ISOS band were present on day 2 at OCT (Left Eye).



Figure 3. Bilateral fundus photographs on day 5.

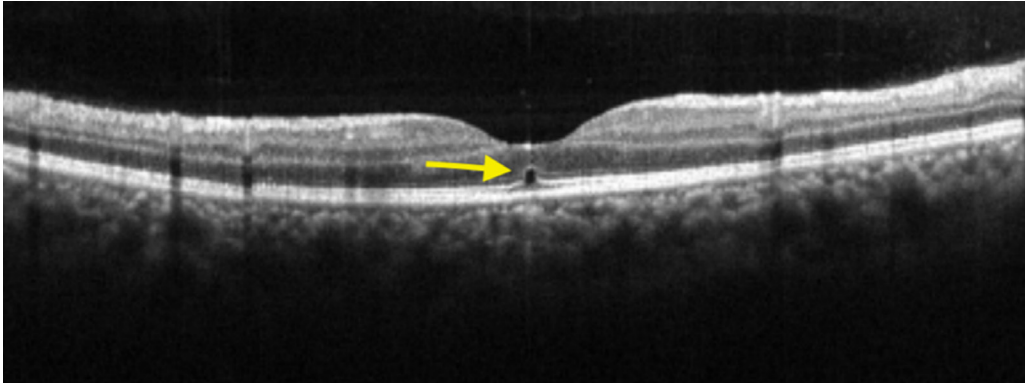


Figure 4. Subfoveal pseudocyst at macular OCT of the left eye on day 5.

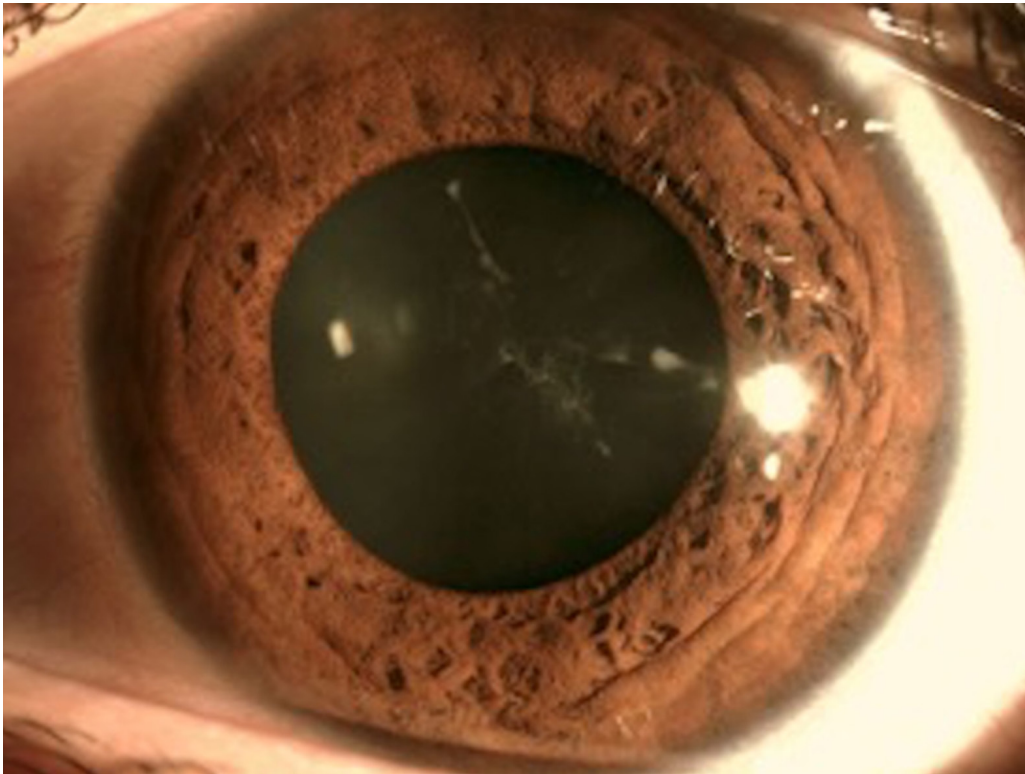


Figure 5. Development of opacity in the lens of the right eye in the 5th month.

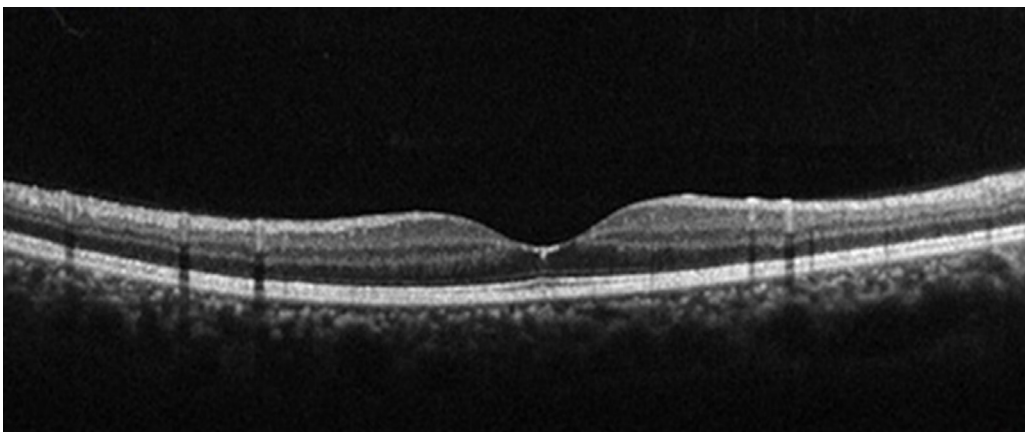


Figure 6. The subfoveal pseudocyst in the macula of the left eye disappeared by the 5th month.

Discussion

Electrical energy transmitted in the living body results in the emergence of a variety of pathological findings due to the resulting cell destruction and edema. These findings develop via a range of mechanisms insulting the cell membrane integrity and altering the membrane potentials, which is a process known as electro-poration¹³. An electrical current causes severe injuries in the tissues and organs at various levels including anatomical, histological, and biochemical findings¹⁴.

Superficial corneal lesions are common after lightning strike injuries. They resolve with symptomatic treatment or sometimes without treatment at all⁷. A post-traumatic corneal punctate epitheliopathy was detected in our patient and improved subsequently.

A lightning strike injury may cause the development opacity in the lens. Various mechanisms have been suggested to explain this finding including a decreased lens capsule permeability, the protein coagulation effect of the electric current, iritis-related impairment of lens nourishment, and mechanical damage to the lens fibers. Cataract formation usually starts in the eye close to the injury site and a mean time interval of 1-10 months may elapse for the cataract to be detected in the other eye. Morphologically, lightning-induced cataract presents with characteristic findings, affecting both the anterior and posterior capsules. Some degree of regression in transparency may subsequently be observed^{15,16}. A dilated fundus examination is important not to overlook an existing opacity when the lens periphery is involved. In our patient, the opacity developed in the lens of the left eye close to the site of the injury and it occurred in the subsequent fifth month following the lightning strike.

Inflammatory changes are common in the iris and the ciliary body⁷. Patients may have iritis attacks after a lightning strike. The presence of uveitis is usually associated with the presence of cataracts as it is suggested that the insult to the lens capsule results in the release of angiogenic substances¹³. An iridocyclitis attack occurred in our patient's left eye in the third month after the injury, but cataract was not detected at the dilated biomicroscopic examination. Inflammation and trauma are well-recognized causes of transient or permanent low IOP when the ciliary body is affected¹⁷. Decreased aqueous humor production or increased uveoscleral outflow are the two mechanisms suggested explaining an inflammation-induced ocular hypotony. They also

cause ocular ischemia and low IOP¹⁸. Although a value of less than 10 mmHg is generally believed to be necessary to determine the hypotony, clinical observations have determined structural and functional changes in the eye at values of 5 mmHg or lower in most cases. Many eyes become symptomatic at IOP values of 5 mmHg and lower. While the mechanism involved in post-traumatic low IOP is unclear, the following factors have been suggested including a decreased aqueous humor production or an increased aqueous humor leakage or an insufficient aqueous humor production rate falling behind the aqueous humor outflow¹⁹. After trauma, large damage of ciliary body or cyclodialysis may cause hypotonia²⁰. Hypotonia can be classified as temporary, chronic and permanent²¹. The low IOP was transient in our patient, lasting only one day.

Macular region is highly sensitive to thermal injuries. The lesions in this area may include macular edema, cyst, macular hole, and solar maculopathy^{9,10}. In our patient, bilateral maculopathy was determined at the fundus examination on day 5 following the lightning strike injury. The subfoveal pseudocyst observed in the left eye at the macular OCT imaging was no longer present at the subsequent follow-up OCT images. The bilateral vision was normal with correction in the fifth month.

Lightning strike is a serious trauma with various ocular complications in affected cases. Complications such as corneal epithelial defect, transient ocular hypotonia, uveitis, maculopathy and cataract have occurred in this case. Patients should be followed regularly in eye clinics in terms of early, mid and late pathologies that may develop in such cases.

Acknowledgment

This study was presented as a poster at the 51st National Ophthalmology Congress, held on October 24-29, 2017, in Antalya, Turkey.

References

1. Cooper MA. Lightning injuries: Prognostic signs for death. *Ann Emerg Med* 1980;9(3):134–8.
2. Alyan O, Ozdemir O, Tufekcioglu O, Geyik B, Aras D, Demirkan D. Myocardial injury due to lightning strike--a case report. *Angiology* 2006;57(2):219–23.
3. Craig SR. When lightning strikes. *Pathophysiology and treatment of lightning injuries. Postgrad Med* 1986;79(4):109–12, 121–4.

4. McIntyre WF, Simpson CS, Redfearn DP, Abdollah H, Baranchuk A. The lightning heart: A case report and brief review of the cardiovascular complications of lightning injury. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2010;10(9):429–34.
5. Krishna A Rao, Lavanya G Rao, Ajay N Kamath, Vikram Jain. Bilateral macular hole secondary to remote lightning strike. *Indian J Ophthalmol*:2009;57:470–472.
6. Noel LP, Clarke WN, Addison D. Ocular complications of lightning. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1980;17:245–6.
7. Norman ME, Albertson D, Younge BR. Ophthalmic manifestations of lightning strike. *Surv Ophthalmol* 2001;46:19–24.
8. Cazabon S, Dabbs TR. Lightning-induced cataract. *Eye* 2000;14:903.
9. Handa JT, Jaffe GJ. Lightning maculopathy. A case report. *Retina* 1994;14:169–72.
10. Lee MS, Gunton KB, Fischer DH, Brucker AJ. Ocular manifestations of remote lightning strike. *Retina* 2002;22:808–10.
11. Lakosha H T. High-voltage electrical trauma to the eye. *Can J Ophthalmol* 2009;44(5):605–6.
12. Dimick AR. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, . Health Professions Division, 14th ed New York: McGraw-Hill; 1998. p.2559.
13. Jeanneth Toquica Osorio, MD, Hector Fernando Gómez Goyeneche, MD. Ocular Injuries Caused by Lightning Strikes: Review of the Literature and Presentation of Two Clinical Cases. *Vis. Pan-Am* 2016;15(3):84–86.
14. Buja Z, Arifi H, Hoxha E. Electrical burn injuries. An eight-year review. *Ann Burns Fire Disasters* 2010;23(1):4–7.
15. Biro Z, Pamer Z. Electrical cataract and optic neuropathy. *Int Ophthalmol* 1994;18:43–7.
16. Hanna C., and Fraunfelder F. T. Electric cataracts I. Sequential changes, Unusual and Prognostic Findings. II. Ultrastructural lens changes. *Arch. Ophthalmol* 87:184, 1972.
17. Fine HF, Biscette O, Chang S, Schiff WM. Ocular hypotony: a review. *Compr Ophthalmol Update* 2007 Jan-Feb; 8(1):29–37.
18. Schubert HD. Postsurgical hypotony: relationship to fistulization, inflammation, chorioretinal lesions, and the vitreous. *Surv Ophthalmol* 1996;41:97–125.
19. Chun Ding and Jun Zeng. Clinical study on Hypotony following blunt ocular trauma. *Int J Ophthalmol* 2012;5(6):771–773.
20. Coleman DJ. Evaluation of ciliary body detachment in hypotony. *Retina* 1995;15(4):312–8.
21. Nalcı H, Hoşal MB, Yalçındağ N. Use of Ultrasound Biomicroscopy in the Diagnosis and Treatment of Chronic Ocular Hypotony. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2019;28(1):1–6.



Ekstra Hepatik Kist Hidatikte Sıradışı Tutulum: Primer Subkutanöz Lumbo-Vertebral Kist Hidatik

Rare Involvement in Extra Hepatic Hydatid Cyst: Primary Subcutaneous Lumbo-Vertebral Hydatid Cyst

Turgut Anuk

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

ABSTRACT

Echinococcus granulosus's cyst hydatid is a zoonotic disease and is endemic in many countries of the world, still engaged in animal husbandry. Early diagnosis and treatment at sanitary surgical margins reduces morbidity and mortality rates. Echinococcus granulosus is most commonly located in the liver and the second most common in the lung. In rare cases, other than these two organs, it can also be seen in bone, brain and extra-abdominal regions. We aimed to present a female patient who was accepted to the general surgery outpatient clinic with complaints of swelling, pain and deformity in the back, and was decided to undergo surgery by superficial ultrasonography followed by histopathological evaluation.

Key words: hemagglutination; hydatid cyst; back area

ÖZET

Echinococcus granulosus'un sıklıkla neden olduğu kist hidatik hastalığı, zoonotik bir hastalık olup, halen hayvancılıkla uğraşan dünyanın birçok ülkesinde endemik olarak görülmektedir. Erken tanı ve temiz cerrahi sınırlardaki tedavisi, hastalığa bağlı morbidite ve mortalite oranlarını azaltmaktadır. Echinococcus granulosus en sık karaciğerde olmak üzere, ikinci sıklıkta akciğerde yerleşir. Nadir de olsa bu iki organ dışında kemik, beyin ve abdominal dışı bölgelerde de görülebilir. Sırtta şişlik, ağrı ve şekil bozukluğu şikayetleri ile genel cerrahi polikliniğine başvuran ve yapılan fizik muayene ile yüzeysel ultrasonografi sonucu operasyon kararı verilen, histopatolojik değerlendirme sonucunda da kist hidatik tanısı konulan bayan hastayı sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: hemaglutinasyon; kist hidatik; sırt bölgesi

Giriş

Hipokrat zamanından beri bilinen kist hidatik hastalığı, günümüzde dahi dünyanın birçok ülkesinde endemik olarak görülmektedir¹. Dünyada Güney Amerika, Uzak Doğu ve Orta Doğu ülkelerinde sıklıkla görülen kist hidatik hastalığı, ülkemizde Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgeleri gibi hayvancılıkla uğraşan yerleşim yerlerinde endemik özellik göstermektedir². Paraziter bir hastalık olan kist hidatik hastalığının en sık etkeni *Echinococcus granulosus*'tur. Kist hidatik tanısı, endemik bölgelerde immunolojik testler, radyolojik yöntemler ve moleküler çalışmalarla kolay konabilirken, non endemik bölgelerde ise tanı ancak hastalıktan şüphe edilmesi esasıyla başlar. En sık olarak karaciğerde daha sonra akciğerde yerleşmektedir. Nadiren kalp, böbrek, dalak, beyin, yumuşak doku ve kemik gibi organlarda da kistler oluşturabilirler³. Aynı anda birden fazla organı da tutabilir. Tedavisi medikal tedaviden cerrahiye kadar geniş bir aralıkta seyreden hastalıkta tedavideki gecikmeler, komplikasyonlara ve nükslere sebep olarak morbidite ve mortalite oranlarını yükseltmektedir. Olgumuzda, sırtta kistik kitle nedeniyle opere edilen, histopatolojik değerlendirme sonucu nadir görülen ekstra hepatik primer kist hidatik olgusunu takdim etmeyi amaçladık.

Olgu Sunumu

Sırt bölgesinde yaklaşık bir yıldan beri artan şişlik ve ağrı şikayeti ile genel cerrahi polikliniğine başvuran 34 yaşında bayan hastanın anamnezinde hayvancılıkla

İletişim/Contact: Turgut Anuk, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, 36000 Kars, Türkiye • **Tel:** 0474 225 21 09 • **E-mail:** turgutanuk@gmail.com • **Geliş/Received:** 07.12.2019 • **Kabul/Accepted:** 28.12.2019

ORCID: Turgut Anuk, 0000-0002-8903-9993

uğraştığı tespit edilmiş olup yapılan fizik muayenesinde, sağ lombo-vertebral bölgede cilt altında, kenarları düzenli, yumuşak karakterde, semimobil ve ağrısız 9x7x5 cm ebatlarında kitle tespit edilmiştir (Şekil 1). Kitleye yönelik yapılan yüzeysel ultrasonografi, subkutan dokuda doku planları altında 9x7x5 cm boyutlarında kalın ekojenik duvar yapılı ve yoğun içerikli iç yapısında mm boyutlu hiperekojenik yapılar izlenen yer kaplayıcı lezyon dikkati çekmiştir. Operasyon kararı verilen hastada, kitle genel anestezi altında total olarak bütünlüğü bozulmadan çıkartılmıştır. Kitlenin peroperatif ilk görüntüsünün kist hidatik ile uyumlu olduğu görüldü (Şekil 2). Postoperatif dönemde indirekt hemaglutinasyon testi pozitif saptanan hastaya radyolojik yöntemlerle yapılan tüm vücut taramasında, başka herhangi bir bölgede kist hidatiğe rastlanılmamıştır. Lezyonun histopatolojik değerlendirilmesi de kist hidatik olarak rapor edilmiştir. Postoperatif dönemde Albendazol başlanan hasta şifa ile taburcu edilmiştir.

Tartışma

Kist hidatik en sık *Echinococcus granulosus*'un neden olduğu zoonotik bir enfeksiyondur. *Echinococcus granulosus* paraziti köpek, tilki ve kurt gibi et yiyen hayvanların barsak mukozasında yapışkındır. Kesin konak tarafından dış ortama bırakılan parazit yumurtalarının koyun, keçi, sığır ve insan tarafından sindirim yolu ile alınmasıyla barsak mukozasına penetre olan yumurtalar portal sisteme geçerek karaciğere ulaşır ve sinüzitlerde tutulur. Bu nedenle kist hidatik %70 oranla en çok karaciğerde görülür⁴. Karaciğere gelen embriyolar burada tutunamaz ise hepatik ven ve vena kava inferior ile kalbe ve buradan da akciğere taşınırlar. Bu sebeple parazitin ikinci en sık (%10-20) yerleştiği organ akciğerdir. Her iki organda da tutunamayan parazitler sistemik dolaşım ile periferik organlara dağılır. Burada doku makrofajları tarafından parçalanamayan kistler, yerleştikleri bu organlarda hastalık oluştururlar. Literatürde; dalak, böbrek, pankreas, intraperitoneal alan, kalp, over, prostat, insizyon skarları, retroperitoneal alan tiroid, mesane, orbita, baş-boyun, beyin, göğüs duvarı, kas ve iskelet sistemi, aksiller bölge ve yumuşak dokuda vakalar bildirilmiştir⁵⁻⁷. Ancak birincil olarak kas ve cilt altı tutulumu nadirdir ve bu oran %3 civarındadır. Kasta aşırı kan akımı varlığı ve kasların hareketli olması larvaların buraya tutunmasını zorlaştırmaktadır. Ayrıca kaslarda oluşan laktik asit hidatik kistin büyüme evresine olumsuz yönde etki etmektedir⁸. Ekstrahepatik kist hidatik vakalarına genelde insidental tanı konulur.



Şekil 1. Ameliyat öncesi sırt bölgesi.



Şekil 2. Peroperatif görüntü.

Önder ve ark. yedi yaşındaki kız hastada, apendektomi esnasında insidental tespit edip eksize ettikleri kistik lezyonun histopatolojik değerlendirme sonucunda batin içi kist hidatik tanısı aldığını bildirmişlerdir⁹.

Çığsar ve arkadaşlarının endemik bölgede yaptığı çalışmada, acil polikliniğe karın ağrısı nedeniyle başvuran hastalara yapılan batin ultrasonografi serilerinde, hastaların %4,5’de insidental olarak karaciğer kist hidatik olgusu saptadıkları bilgisi, Sağlık Bakanlığı verilerindeki ülkemizde 100.000’de 4,4 oranında kist hidatik saptandığı bilgisiyle örtüşmektedir¹⁰⁻¹¹.

Ekstrahepatik kist hidatik vakalarında tedavinin, kapsül bütünlüğünün korunduğu cerrahi eksizyon ve postoperatif dönemde Albendazol tedavisi olduğu, olgumuzda da uygulandığı üzere genel kabul edilen prosedürdür¹².

Sonuç

Ülkemizde özellikle tarım ve hayvancılığın yaygın olduğu Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde tespit edilen kistik lezyonlarda, preoperatif dönemde kist hidatik mutlaka ayırıcı tanıda yer almalıdır. İnsidental olarak saptanan ekstrahepatik kist hidatik vakalarında da postoperatif dönemde hemaglutinasyon testi ve radyolojik yöntemlerle vücut taraması yapılmasının, olası komplikasyonları engelleyici önlemler arasında olacağı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Saidi F. How to manage asymptomatic liver hydatids. Arch Iran Med 2006 Apr; 9(2):173-4.
2. Sayek İ, Temel Cerrahi; Üçüncü baskı 2004;(132): s 1317-24.
3. Kassai T. Veterinary Helminthology. Butterworth-Heinemann, Linarce House, Jordon Hill, Oxford, 1999;pp 45-8.
4. Sayek I, Tirnaksız MB, Doğan R. Cystic hydatid disease: Current trends in diagnosis and management. Surgery today 2004;34(8):987-96.
5. Unat EK, Yücel A, Atlaş K, Samastı M, 1995. Unat’ın Tıp Parazitolojisi(5. baskı). Cer. Tıp Fak. Vakfı Yay no:15, s 19-49.
6. Karaarslan K, Koçal S ve Yetim TD. Eş zamanlı cilt altı ve akciğerin kist hidatik hastalığı. Türkiye Parazit Derg 2017;41:50-2.
7. Yüncü G, Sevinç S. Akciğer hidatik kistleri. Ökten İ, Güngör A, Göğüs cerrahisi. Ankara:2003. s 1011-23.
8. Ates M, Karakaplan M. Hydatid cyst in the biceps and gluteus muscles: case report. Surg Infect (Larchmt)2007;8(4):475-8.
9. Önder T, Onay V, Anuk T ve Kahramanca Ş. Kafkas J Med Sci 2016;6(3):197-8.
10. Çığsar G, Kahramanca Ş, Aydın E, Duymuş M, Bilgin ÇB, Özdemir Murat, Aşar FM. Deu Tıp Fakültesi Dergisi, 2014(2), 63-67.
11. WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: a Public Health Problem, chapter 4 Geographic distribution and prevalence p.107.
12. Demirbaş Z, Sinan H, Kurt Y, Aydın Y, Yıldız M, Çelenk T. Ekstremitede intramusküler olarak yerleşmiş primer kist hidatik olgusu. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005;25:593-6.



Aksiller Lenfadenopati: Tek Bir Lenfadenopati ile Kronik Granülomatöz Hastalık Tanısı Alan Çocuk Hasta

Axillary Lymphadenopathy: Only Presentation in an Infant Diagnosed with Chronic Granulomatous Disease

Pınar Gür Çetinkaya, Deniz Çağdaş Ayvaz, İlhan Tezcan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalı, Pediatri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ABSTRACT

Lymphadenitis is one of the most striking findings in chronic granulomatous disease (CGD). Re-current infections with catalase positive microorganisms cause mortality and morbidity in these patients. Although hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has many complications, it is the only curative treatment in CGD. The patient in this report presented with a persistent left axillary lymphadenopathy and was diagnosed with X-linked CGD. The patient underwent a fully HLA-matched unrelated donor HSCT, and full donor chimerism was provided.

Key words: chronic granulomatous disease; lymphadenopathy; hematopoietic stem cell transplantation

ÖZET

Lenfadenit, kronik granülomatöz hastalığın (KGH) en belirgin bulgularından biridir. Katalaz pozitif mikroorganizmalarla tekrarlayan enfeksiyonlar, bu hastalarda mortalite ve morbiditeye neden olurlar. Hematopoetik kök hücre naklinden (HKHN) sonra pek çok komplikasyon görülmesine rağmen, KGH'deki tek kesin tedavi yöntemi değildir. Bu çalışmadaki olgumuz, persistan sol aksiller lenfadenopati ile başvurmuş olup bu sayede X'e bağlı KGH tanısı almıştır. Hastaya HLA tam uyumlu aile dışı vericiden başka bir merkezde HKHN yapıldı ve tam donör kimerizm sağlandı.

Anahtar kelimeler: kronik granülomatöz hastalık; lenfadenopati; kök hücre nakli

Giriş

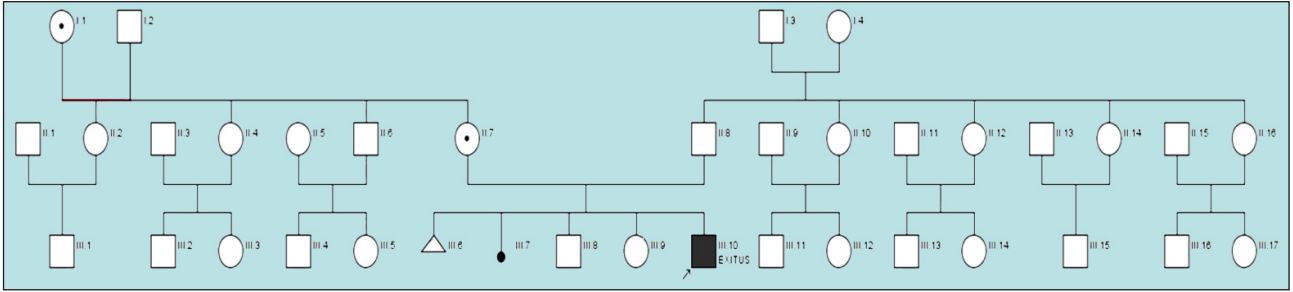
Kronik granülomatöz hastalığı (KGH), yetersiz nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz aktivitesi nedeniyle tekrarlayan bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla karakterize primer immün yetmezliktir¹. Hastalık, hem otozomal resesif (CYBA/p22^{phox}, NCF1/p47^{pho}, NCF2/p67^{phox}, NCF4/p40^{phox}) hem de X'e bağlı (CYBB/gp91^{phox}) geçiş göstermektedir^{2, 3}. KGH'da lenfadenit, KGH'da sıklıkla görülmekte olup en çok izole edilen patojenler *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia* ve *Aspergillus*'tur^{4, 5}. Antimikrobiyal ilaçlar ve immüno-modülatör ajanlar enfeksiyonların tedavisi ve önlenmesi açısından birincil yöntem olsa da hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) KGH'deki tek kesin tedavi metodudur^{6, 7}. Bu çalışmada, ilk ve tek hastalık bulgusu sol aksiller lenfadenopati olup X'e bağlı KGH tanısı alan hasta, literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Aralarında akrabalık bulunmayan sağlıklı anne ve babadan doğan 13 aylık bir erkek hasta bir sağlık kuruluşundan sol aksiller bölgesinde yer alan persistan lenfadenopati bulgusunun değerlendirilmesi için bölümümüze sevk edildi (Şekil 1). Anamnezinde hastanın, 3 aylıktan beri tekrarlayan oral aftöz lezyon ve diaper dermatit şikayetleri vardı. Ailesi, 9 aylıktan hastanın sol koltuk altında ele gelen lenf bezini fark etmişlerdi.

İletişim/Contact: Pınar Gür Çetinkaya, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalı, Türkiye • **Tel:** 0312 305 11 74 / 1172 • **E-mail:** pinar_gur3334@hotmail.com • **Geliş/Received:** 02.09.2019 • **Kabul/Accepted:** 06.11.2019

ORCID: Pınar Gür Çetinkaya, 0000-0002-2138-802X • Deniz Çağdaş Ayvaz, 0000-0003-2213-4627 • İlhan Tezcan, 0000-0001-7257-4554



Şekil 1. X'e bağlı kalıtım gösteren KGH tanıli hastanın aile ağacı (○, hastalık taşıyıcısı; △, ölü doğum, taşıyıcılık veya hastalık durumu bilinmemekte; ↓, abortus).

Hastayı götürdükleri yerel bir hastanede uygulanan antibiyotik tedavisine rağmen, sol aksiller lenf nodu gerilememişti. Tüberküloz lenfadenit ayırıcı tanısı ile yapılan ppd testi 23 mm olarak saptanması üzerine hastaya altı ay boyunca anti-tüberküloz tedavi (izoniazid 5 mg/kg/gün ve rifampisin 10 mg/kg) verilmiş ancak düzelmeye gözlenmemişti.

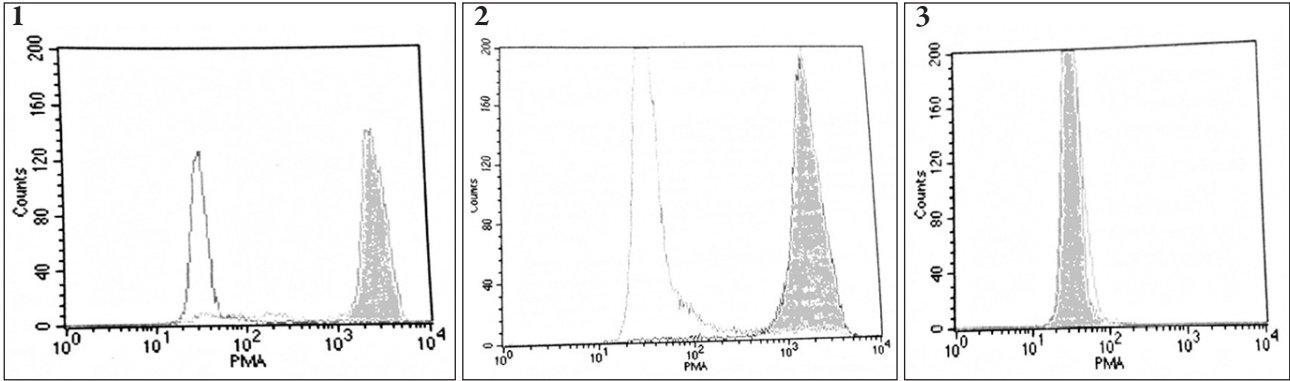
İleri tetkiki amacı ile bölümümüze yönlendirilen hastanın yapılan muayenesinde sol aksillada ele gelen lenf nodu ultrasonografi ile değerlendirildiğinde lenf nodunun 24x10 mm çapında kalsifiye granülatöz yapıda olduğu raporlandı. Tüm nedenler (enfeksiyonlar, malignite ve tüberküloz) ekarte edilen hastada, immün yetersizlik ön tanısı ile alınan kan örneklerinde iki kez Nitroblue tetrazolium (NBT) testi çalışıldı ve her iki test sonucu sağlıklı kontrolün %50'si olarak bulundu (Tablo 1). Hastanın sonrasında yapılan Dihidrorhodamin oksidasyon (DHR) testi de KGH ile uyumluydu. CYBB (cytochrome b-245 beta chain) geni 6. exonunda yer alan (c.665A>G) missense mutasyon (X'e bağlı kalıtım gösteren KGH) tespit edildi (Şekil 2). Tanı konulduktan sonra hastaya antibakteriyel (trimetoprim-sülfametoksazol) ve antifungal (itakonazol) profilaksileri başlandı. Hasta 5 yaşındayken HLA tam uyumlu aile dışı vericiden başka bir merkezde HKHN yapılmak üzere yatırıldı. Hazırlık rejimi alırken ağır nötropeni ve sepsisemi gelişmesi nedeniyle uzun süre yoğun bakım ünitesinde izlenen hastada HKHN sonrasında tam donör kimerizmi sağlandı.

Tartışma

KGH, nadir görülen bir primer immün yetmezlik olup otozomal resesif veya X'e bağlı olarak kalıtım göstermektedir⁸. Hastalar, mortaliteyi artıran fungal ve bakteriyel enfeksiyonlara yatkındırlar. Hastalığın şiddeti ve mortalitesi rezidüel NADPH oksidaz aktivitesi ve hastadaki moleküler defekt ile ilişkilidir⁹.

Tablo 1. Hastanın laboratuvar ve klinik bulguları

Başvurudaki yaş (ay)	13
Geçirilen enfeksiyonlar ve hastanın şikayetleri	Oral monilyazis, pnömoni, diaper dermatit, sol aksiller lenfadenopati
Fizik muayene bulguları	Sol aksiller lenfadenopati (1,5x1 cm boyutunda)
Tam kan sayımı	
Hemoglobin (g/dl)	11,2
Lökosit (/mm ³)	13100
Trombosit (/mm ³)	427000
Absolü lenfosit sayısı (/mm ³)	6200 (1700-6900)
Absolü nötrofil sayısı (/mm ³)	5100
Serum immunoglobulinleri	
IgA (mg/dl)	52,4 (26-296)
IgG (mg/dl)	821 (604-1941)
IgM (mg/dl)	95,3 (71-235)
Total IgE (IU/ml)	86,3
Lenfosit alt grupları (% / sayı) (/µl)	
CD3	%49 (43-76) 6419 (900-4500)
CD4	%28 (23-48) 3144 (500-2400)
CD8	%21 (14-33) 2751 (300-1600)
CD16-56	%18 (4-23) 2358 (100-1000)
CD19	%32 (14-44) 4192 (200-2100)
CD11b	%98
CD18	%97
NBT	%50
Mutasyon sonucu	Ekzon 6 yer alan CYBB geni (c.665A>G)



Şekil 2. Hasta, hastanın annesi ve sağlıklı kontrolün nötrofillerinden çalışılan Dihydrodamine (DHR) histogram görüntüleri (1. Sağlıklı kontrolün DHR görüntüsü 2. Hastanın annesinin DHR görüntüsü [Taşıyıcı] 3. Hastanın DHR görüntüsü).

Lenfadenopati, KGH'de sık görülen bir bulgu olup çoğu vakada hastamızda olduğu gibi herhangi bir patojen izole edilmez⁶. Büyük, tek merkezli bir çalışmaya göre, lenfadenit, KGH'de en sık görülen belirti olarak bulunmuştur¹⁰. Hastamıza da antibiyotik ve antitüberküloz tedaviye rağmen devam eden persistan sol aksiller lenfadenopati nedeniyle KGH tanısı konuldu. Olgumuzda, CYBB (cytochrome b-245 beta chain) geni 6. exonunda yer alan (c.665A>G) missense mutasyonu saptandı. Missense mutasyon olan X'e bağlı KGH tanılı hastaların çoğunda, NADPH oksidaz fonksiyonlarının kısmen korunduğu gösterilmiştir ($X91^{-}$)².

Her ne kadar HKHN, KGH'deki tek kesin tedavi yöntemi olsa da, hastalık kronikleştiğinde veya komplikasyon geliştiğinde HKHN yapıyor olması bu hastalarda yüksek komplikasyon ve ölüm riski taşımaktadır¹¹. Literatürde HKHN yapılmış KGH tanılı hastaların çoğunda olgumuzda olduğu gibi başarı sağlanmış¹¹⁻¹³ ve sağkalım oranı yaklaşık %80 olarak verilmiştir¹². Ancak bazı hastalar¹¹⁻¹³, hazırlık rejimi alırken GVHD veya HKHN sonrası gelişen enfeksiyonlar nedeniyle ölmüşlerdi. Sonuç olarak, HKHN kesin tedavi yöntemi olmakla beraber çoğu vakada klinik durumu kötüye gittiğinde uygulandığından komplikasyon ve mortalite oranı yüksek olabilmektedir¹¹⁻¹³.

Lenfadenopati, çocuklarda sıklıkla görülen benign bir durumdur. Lenf nodunun büyüklüğü, yapısı ve tedaviye yanıt, altta yatan kronik hastalık açısından ipucu olmaktadır. Enfeksiyonlar, malignite ve tüberküloz, soliter persistan lenfadenopatiden sorumlu en önemli hastalıklardır. KGH, tek ve inatçı lenfadenopatisi olan çocuk hastaların ayırıcı tanısında, herhangi bir enfeksiyon veya enflamasyon belirtisi olmadığı durumda mutlaka düşünülmalıdır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Tüm yazarlar makalenin son halini onaydılar.

Ebeveynler/veliler yazılı onay verdi.

Kaynaklar

1. Segal BH, Leto TL, Gallin JI, Malech HL, Holland SM. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine* 2000;79(3):170-200.
2. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston Jr RB, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, et al. Chronic granulomatous disease: report on a national registry of 368 patients. *Medicine* 2000;79(3):155-69.
3. Matute JD, Arias AA, Wright NA, Wrobel I, Waterhouse CC, Li XJ, et al. A new genetic subgroup of chronic granulomatous disease with autosomal recessive mutations in p40phox and selective defects in neutrophil NADPH oxidase activity. *Blood* 2009;114(15):3309-15.
4. Greenberg DE, Ding L, Zelazny AM, Stock F, Wong A, Anderson VL, et al. A novel bacterium associated with lymphadenitis in a patient with chronic granulomatous disease. *PLoS Pathog* 2006;2(4):260-7.
5. Kulkarni M, Desai M, Gupta M, Dalvi A, Taur P, Terrance A, et al. Clinical, Immunological, and Molecular Findings of Patients with p47phox Defect Chronic Granulomatous Disease (CGD) in Indian Families. *J Clin Immunol* 2016;36(8):774-84.
6. Van den Berg JM, Van Koppen E, Åhlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS one* 2009;4(4):1-10.
7. Seger RA. Hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30(2):195-208.
8. Åhlin A, Boer M, Roos D, Leusen J, Smith C, Sundin U, et al. Prevalence, genetics and clinical presentation of chronic granulomatous disease in Sweden. *Acta Paediatr* 1995;84(12):1386-94.

9. Kuhns DB, Alvord WG, Heller T, Feld JJ, Pike KM, Marciano BE, et al. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2010;363(27):2600–10.
10. Bortoletto P, Lyman K, Camacho A, Fricchione M, Khanolkar A, Katz BZ. Chronic granulomatous disease: a large, single-center US experience. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(10):1110–4.
11. Seger RA, Gungor T, Belohradsky BH, Blanche S, Bordigoni P, Di Bartolomeo P, et al. Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft: a survey of the European experience, 1985–2000. *Blood* 2002;100(13):4344–50.
12. Horwitz ME, Barrett AJ, Brown MR, Carter CS, Childs R, Gallin JJ, et al. Treatment of chronic granulomatous disease with nonmyeloablative conditioning and a T-cell-depleted hematopoietic allograft. *N Engl J Med* 2001;344(12):881–8.
13. Schuetz C, Hoenig M, Gatz S, Speth F, Benninghoff U, Schulz A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation from matched unrelated donors in chronic granulomatous disease. *Immunol Res* 2008;44(1–3):35–41.