

ISSN:2146-4782

Dört ayda bir yayınlanmaktadır.

Cilt 5 Sayı3 Aralık 2015

Volume 5 - Issue 3 - December 2015

Koru Proceedings

Koru Hastaneleri'nin Bilimsel Yayın Organıdır.

Official Journal of Koru Hospitals



Koru Proceedings

5.Cilt / Volume 5, Sayı/Issue 3, Aralık/December 2015

Koru Hastaneleri'nin Bilimsel Yayın Organıdır.

Dört ayda bir yayınlanır.

ISSN 2146-4782

Sahibi

Erer Sağlık ve Eğitim Kurumları İşletmesi A.Ş. Adına
Hasan BİRİ

Editör

Mustafa KIRAC
Özel Ankara Koru Hastanesi Üroloji Kliniği, Doç. Dr.

Yardımcı Editör

Esin YALÇINKAYA
Özel Sincan Koru Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Giray ERGİN
Ankara Özel Koru Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği

Genel Sekreter

Feyza KOCADERE

Yayın Kurulu (Alfabetik sıraya göre)

Aytuğ ALTINDAĞ
İstanbul Cerrahi Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Doç. Dr.

Aydan BİRİ
Özel Koru Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Prof. Dr.

Aşkın Evren GÜLER

Özel Koru Ankara Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, Op.Dr.

Haşmet YAZICI
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz A.D., Yrd. Doç. Dr.

İşıl TAŞÖZ (Öğrenci Yayınları Sorumlusu)
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Stajyer Dr.

Orhan CANBOLAT
Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya A.D., Prof. Dr.

Danışma Kurulu

Müge AKMANSU
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi A.D., Prof. Dr.

İskender BAŞER
GATA, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., Perinatoloji A.D., Prof. Dr.

Ufuk BEYAZOVA
Özel Koru Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Prof. Dr.

Cumhur BİLGİ
Özel Koru Hastanesi, Biyokimya Kliniği, Prof. Dr.

Aydan BİRİ
Özel Koru Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Prof. Dr.

Hasan BİRİ

Özel Koru Hastanesi, Üroloji Kliniği, Prof. Dr.

İsmail BİRİ

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.D., Yrd. Doç. Dr.

İbrahim BOZKIRLI

Özel Koru Hastanesi, Üroloji Kliniği, Prof. Dr.

Cemal CİNGİ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz A.D., Prof. Dr.

Serdar CEYLANER

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıbbi Genetik A.D. Prof. Dr.

Gülfem ÇELİK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları A.D., Allerji ve İmmunoloji A.D., Prof. Dr.

Celalettin Rumi ÇELEBİ

Özel Koru Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Doç.Dr.

Nestir ÇOBANOĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Etik A.D., Prof. Dr.

Bengü DURMAZ

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., Prof. Dr.

Fatıma GÖÇER

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Farmakoloji A.D., Prof. Dr.

Erdal GÖÇMEN

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Genel Cerrahi A.D., Prof. Dr.

Ayla HARMANCI

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları A.D., Yrd. Doç. Dr.

Fikret İLERİ

Özel Memorial Hastanesi , Kulak Burun Boğaz A.D., Prof. Dr.

Mustafa Necmettin İLHAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı A.D. Prof. Dr.

Kağan İPÇİ

Özel Koru Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Op. Dr.

Onur KARABACAK

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., Prof. Dr.

Mustafa KARAKÖSE

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Anatomi A.D., Yrd. Doç. Dr.

Aycan KAYIKÇIOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi A.D., Prof. Dr.

İsmail KIRBAŞ

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Radyoloji A.D., Doç. Dr.

Ümit KORUCUOĞLU

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., Yrd. Doç. Dr.

Hulusi KOÇAK

Özel Koru Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi Kliniği, Prof. Dr.

Mukadder KOÇAK

Özel Koru Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Prof. Dr.

Emel KOPTAGEL

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji A.D., Prof. Dr.

Cafer MARANGOZ

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Fizyoloji A.D., Prof. Dr.

Haydar MÖHÜR

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon A.D., Prof. Dr.

Muhittin Tamer MÜNGAN

Özel Koru Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Prof. Dr.

Özden OBUZ

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon A.D., Yrd. Doç. Dr.

Haldun OĞUZ

Özel Koru Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Prof. Dr.

Ayşegül OKSAL

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Patoloji A.D., Yrd. Doç. Dr.

Zülfüf ÖNAL

Liv Hospital, Nöroloji Kliniği, Prof. Dr.

Metin ÖNERCİ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz A.D., Prof. Dr.

Ali ÖZDEK

Özel Kulak Burun Boğaz Kliniği, Prof. Dr.

Özcan ÖZDEMİR

Özel Koru Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Doç. Dr.

Kubilay Murat ÖZDENER

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D., Yrd. Doç. Dr.

Alaettin PAHSA

Özel Koru Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Prof. Dr.

Işıl SAATÇİ ÇEKİRGE

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Radyoloji A.D., Prof. Dr.

Melahat SAYAN

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon A.D., Yrd. Doç. Dr.

Nesrin ŞENBİL

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Prof. Dr.

Şahnur ŞENER

Özel Koru Hastanesi, Çocuk Psikiyatrisi Kliniği, Prof. Dr.

Ahmet ŞENGÜN

Ufuk Üniversitesi, Göz A.D., Prof. Dr.

Abbas TANER

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., Doç. Dr.

Refik TAŞÖZ

Özel Koru Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Prof. Dr.

Selma TÜKEL

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Radyoloji A.D., Prof. Dr.

Derya Hakan UÇAR

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji A.D., Prof. Dr.

Vakıf Akın UYSAL

Özel Koru Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Prof. Dr.

Ayşe Filiz YAVUZ

Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Prof. Dr.

Müfit Cemal YENEN

GATA, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., Onkoloji A.D., Prof. Dr.

Taşkın YÜCEL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz A.D., Prof. Dr.

Süer YÜKSEL

Özel Koru Hastanesi, Pediatri Kliniği, Uzm. Dr.

Yönetim Yeri

Kızılırmak Mah. 1450 Sk. No:13

Çukurambar, Ankara - Türkiye

Tel: 444 66 62

Fax: 0 (312) 268 53 53

İletişim

koruproceedings@koruhastanesi.com

www.koruhastanesi.com

www.koruproceedings.com

Yayın Hizmetleri

Tasarım ve Uygulama

CTA Tanıtım - Matbaacılık

Güneş Sokak 16/3 Çankaya - ANKARA

Tel: 0 (312) 446 22 36

Faks : 0 (312) 446 22 63

Baskı

CTA Tanıtım - Matbaacılık

Güneş Sokak 16/3 Çankaya - ANKARA

Tel: 0 (312) 446 22 36

Faks : 0 (312) 446 22 63

www.ctatanitim.com

KORU PROCEEDINGS Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere dört ayda bir yayımlanan hakemli bir dergi olup, orijinal makale, literatür gözden geçirmeleri, vaka sunumları, teknik bildirileri ve uzman görüşlerini İngilizce ve Türkçe dillerinde basmaktadır. Her makalenin başında yazı başlığı, özet ve "medline" kurallarına göre düzenlenmiş anahtar kelimelerin İngilizce-leri verilmektedir. Editör Kurulu alanında uzman kişilerden gözden geçirme talep ederse bunlar da hakemler tarafından değerlendirilebilir. KORU PROCEEDINGS'in Editörleri WAME Yöneticiler Birliğinin onaylamış olduğu editörler politikasını desteklemektedir. Dergi, Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Komitesi'nin yayımlamış olduğu Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makaleler İçin Gerekli Standartlar ile tam bir uyum göstermektedir (NEJM 1997; 336:309-315, güncelleme 2001).

Makale Gönderme

Tüm yazarlar makalelerini e posta yoluyla koruproceedings@koruhastanesi.com adresine ya da www.koruproceedings.com sitesindeki makale gönderme linki aracılığı ile göndereceklerdir. Makalelerin hakemler tarafından hızlı değerlendirilebilmesi ve basımlarındaki gecikmelerin önlenmesi için elektronik ortamda gönderilmesi gerekmektedir. Makaleler Word dokümanı (*.doc) veya zengin metin biçimi (*.rtf) olarak gönderilmelidir. Makale için iletişim kuracak tüm yazarların gerekli iletişim bilgileri olmalıdır. Tüm şekil, tablo ve gerekli görülen ek dokümanlar da aynı adrese gönderilmelidir. Yazarlar aynı sistem üzerinden "Telif Hakkı Devri ve Finansal Durum'u belirten ve yazının orijinallığının beyan edildiği, sorumlu yazarın imzaladığı formu da gönderilere eklemelidir.

Editör Politikası

Tüm makaleler bilimsel katkıları, orijinallikleri ve içerikleri açısından bilimsel komite tarafından değerlendirilir. Yazarlar verilerin doğruluğundan sorumludurlar. Dergi gerekli gördüğü yerlerde dil ve yazım ile ilgili uygun düzeltmeleri yapma hakkını saklı tutar. Makaleler gerekli görüldüğünde revizyon yapılmak üzere sorumlu yazara geri gönderilebilir. Dergide basılan yazarlar derginin malı haline gelir ve yazıların telif hakkı KORU PROCEEDINGS adına alınır. Daha önce herhangi bir dilde basılmış yazılar dergide basılmak üzere değerlendirilmez. Yazarlar KORU PROCEEDINGS'e gönderdikleri bir yazıyı başka bir dergiye gönderemezler. Makalelerde yapılacak tüm değişikliklerde yazar ve basımevinin izni alınır.

Makalelerin Hazırlanması

KORU PROCEEDINGS Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makaleler için Gerekli Standartlara uygun olarak yayın kabul eder (International Committee of Medical Journal Editors: Br Med J 1988; 296:401-5).

Makalenin gönderilmesi sırasında yazarlar deney/araştırma tipini belirtmelidirler ve istatistik uygulamaların Bailar JC III ve Mosteller F. tarafından yazılan "Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals: amplifications and explanations" (Ann Intern Med 1988; 108:266-73) kılavuzuna uygun olması gerekmektedir.

Makale ile birlikte gönderilen üst yazıda makale içindeki bilgilerin herhangi bir kısmının daha önce elektronik ortam dahil yayımlanıp yayımlanmadığı veya değerlendirilmek üzere gönderilip gönderilmediği bildirilmelidir. Çalışma için etik kurul kararı alınıp alınmadığı veya insan deneyleri ile ilgili 2000 yılında güncellenen Helsinki Bildirgesi'ne uyulup uyulmadığı belirtilmelidir, aksi durumlar açıklanmalıdır. Üst yazıda iletişim kurulacak yazarın adresi, telefonu, faks numarası ve e-posta adresi olmalıdır.

Makalenin İçeriği

Özet

Tüm makalelerin Türkçe ve İngilizce özeti olmalıdır. Özetler amaç, materyal-metod, bulgular ve sonuç bölümlerinden oluşmalıdır. Orijinal makalelerin özeti 250 kelime ile sınırlandırılmıştır.

Anahtar Kelimeler

Özetin altında en fazla 6 adet kelime veya tamlama veriniz. Kısaltmaları anahtar kelime olarak kullanmayınız.

Giriş

Niçin bu çalışmayı yapmaya ihtiyaç duyduğunuzu ve amacınızı sadece en önemli makalelere atıfta bulunarak kısaca belirtiniz.

Materyal ve Metod

Planınızı, hastalarınızı, deney hayvanlarınızı, materyal ve kontrollerinizi, kullandığınız yöntem veya metodu, uyguladığınız istatistiksel yöntemi açıklayınız. Etik konularla ilgili izinleri yukarıda açıklandığı gibi belirtiniz, ilaçların jenerik isimleri ile birlikte üretici adı ve ürettiği ülkeyi belirtiniz.

Bulgular

İstatistiksel metodlarla desteklenmiş bulgularınızı ayrıntılı olarak belirtiniz. Şekil ve tablolar metin içinde verilen bulguları desteklemeli tekrar etmemelidir; verinin metin, tablo veya şekil şeklindeki sunumların bir tanesinde gösterilmesi yeterlidir. Sadece en önemli bulgularınızı vurgulayınız; bu bölümde bulgularınızı diğer araştırmalarla karşılaştırmayınız. Bu tip karşılaştırmalar tartışma bölümüne saklanmalıdır.

Tartışma

Bulgularınızın önemini ve farkını vurgulayın ancak sonuç bölümünde sunulan detayları tekrarlamayın. Görüşlerinizi sadece çalışmanızda bulduğunuz gerçeklerle desteklenecek şekilde sınırlayınız, araştırmadığınız ya da gösteremediğiniz varsayımları tartışmaya eklemeyiniz. Bulgularınızı başka araştırmalarla karşılaştırınız. Bu bölümde bulgular bölümünde belirtilmemiş yeni veri sunulmamalıdır.

Kaynaklar

Kaynaklar yazı içinde geçtikleri sırayla, Arabik sayılarla ve üst simge olarak numaralandırılmalı ve aynı sıralamayla referanslar listesinde yer almalıdır. Kaynakları "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makaleler için Gerekli Standartlara uygun olarak hazırlayınız (<http://www.amaassn.org/public/peer/wame/uniform.htm>). Kaynaklarda yazarların hepsi yazılmalı, yazar sayısı altıdan fazla ise sonrası "et al" şeklinde kısaltılmalıdır. Dergi kısaltmaları "Cumulated Index Medicus"a uygun olarak yazılmalıdır.

Örnekler:

Dergiler;

1. Dilaveris P, Batcvarov V, Gialalos J, et al. Comparison of different methods for manual P wave duration measurement in 12" lead electrocardiograms. Pacing and Clin Electrophysiol 1999;22:1532-8.

Kitap bölümü;

1. Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. The Long QT Syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, eds. Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000:597-615.

Tablolar ve Şekiller

Makale ile birlikte gönderilen tüm tablo ve şekiller "Windows" altında açılabilirdir. Online olarak gönderilen renkli şekiller veya gri-skala görüntüleri makale kabulü ardından posta ile 300 dpi ".tiff", ".jpg" veya ".pdf" formatındaki şekiller ayrıca gönderilmelidir. Her tablo ve şekil ayrı bir sayfada sunulmalıdır. Tüm tablo ve şekiller Arabik numaralar ile belirtilmelidir. Her tablonun başlığı tablonun içeriği ve amacını belirtmelidir. Her şeklin üzerindeki işaret ve semboller açıklayan bir alt yazısı olmalıdır.

Düzeltilmeler

Düzeltilme talepleri ve eleştiriler iletişim adresi belirtilen yazara gönderilir. Basımın gecikmemesi için istenen düzeltmeler en kısa zamanda cevaplandırılmalıdır. Revizyonların cevapları ile geri gönderilmesi en geç 30 gün içinde olmalıdır. Editörler kurulu 30 günden sonraya kalan revizyonlarda makaleyi reddetme hakkını saklı tutar. Tüm hakemlerin görüşlerine cevap yazılmalıdır ve yapılan düzeltmelerin sayfa numarası ile satır sayısı belirtilmelidir. Yapılan tüm değişikliklerin metin üstünde koyu olarak belirtildiği bir kopya ile düzeltmeler yapıldıktan sonraki son halinin temiz bir kopyası birlikte gönderilmelidir. Sunulan kaynakların ve verilerin doğruluğundan yazarlar sorumludur. Hatalı, aldatıcı veya yanlış yönlendirici bilgilerin varlığı fark edildiğinde Baş-editör makaleyi bilimsel literatürden çekme ve bunu duyurma hakkına sahiptir.

The KORU PROCEEDINGS, published three times a year (April, August and December), publishes original peer-reviewed articles, reviews, case reports, technical reports and commentaries in the fields of colon and rectum in English and Turkish languages. The title, abstract, and key words (according to medical subject headings) are provided in English and in Turkish at the beginning of each article. Reviews will be considered for publication only if they are written by authors who have at least three published manuscripts in the International peer reviewed journals and these studies should be cited in the review. Otherwise only Invited reviews will be considered for peer review from known experts in the area.

KORU PROCEEDINGS is a peer reviewed journal and adheres to the highest ethical and editorial standards. The Editorial Board of the KORU PROCEEDINGS endorses the editorial policy statements approved by the WAME Board of Directors. The journal is in compliance with the uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals published by the International Committee of Medical Journal Editors (NEJM 1997;336:309-315, updated 2001).

Submission of manuscripts

All manuscripts should be sent to koruproceedings@koruhastanesi.com by e-mail or manuscript submission link in www.koruproceedings.com web site by electronically.

Only online submissions are accepted for rapid peer-review and to prevent delay in publication. Manuscripts should be prepared as word document (*.doc) or rich text format (*.rtf). All manuscripts should be sent to electronically. Attach the manuscript, all figures, tables and additional documents. Please also attach the cover letter with "Assignment of Copyright and Financial Disclosure" forms, check-list of below mentioned guidelines according to the type of the manuscript.

Editorial Policies

All manuscripts will be evaluated by the scientific board for their scientific contribution, originality and content. Authors are responsible for the accuracy of the data. The journal retains the right to make appropriate changes on the grammar and language of the manuscript. When suitable the manuscript will be sent to the corresponding author for revision. The manuscript, when published, will become the property of the journal and copyright will be taken out in the name of the journal KORU PROCEEDINGS. Articles previously published in any language will not be considered for publication in the journal. Authors can not submit the manuscript for publication in another journal. All changes in the manuscript will be made after obtaining written permission of the author and the publisher.

Preparation of Manuscripts

KORU PROCEEDINGS follows the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (International Committee of Medical Journal Editors: Br Med J 1988; 296:401-5).

Upon submission of the manuscript, authors are to indicate the type of trial/ research and statistical applications following "Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals: amplifications and explanations"

(Bailar JC III, Mosteller F, Ann Intern Med 1988; 108:266-73)

In the cover letter the authors should state if any of the material in the manuscript is submitted or planned for publication elsewhere in any form including electronic media. A written statement indicating whether or not "Institutional Review Board" (IRB) approval was obtained or equivalent guidelines followed in accordance with the Helsinki Declaration of 2000 update on human experimentation must be stated; if not, an explanation must be provided. The cover letter must contain address, telephone, fax and the e-mail address of the corresponding author.

Manuscript Specifications

Abstract

All manuscripts in Turkish should be accompanied by an abstract in English language. An abstract in Turkish is not required for manuscripts written in English. The structured abstract(s) should present the purpose of the study, material- methods, results and conclusions. This must contain fewer than 250 words in a structured format.

Key Words

Below the abstract provide up to 6 key words or short phrases. Do not use abbreviations as key words.

Introduction

State concisely the purpose and rationale for the study and cite only the most pertinent references as background.

Material and Methods

Describe the plan, the patients, experimental animals, material and controls, the methods and procedures utilized, and the statistical method(s) employed. Address "Institutional Review Board" issues as stated above. State the generic names of the drugs with the name and country of the manufactures.

Results

Present the detailed findings supported with statistical methods. Figures and tables should supplement, not duplicate the text; presentation of data in either one or the other will suffice. Emphasize only your important observations; do not compare your observations with those of others. Such comparisons and comments are reserved for the discussion section.

Discussion

State the importance and significance of your findings but do not repeat the details given in the Results section. Limit your opinions to those strictly indicated by the facts in your report. Compare your findings with those of others. No new data are to be presented in this section.

References

Number references in Arabic numerals alphabetically starting with number "(1)". The numbers should be written in parentheses at the end of sentences. Use the form of the "Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals" (<http://www.ama-assn.org/public/peer/wame/uniform.htm>). List all authors, If authors are more than six, use "et al". Journal titles should conform to the abbreviations used in "Cumulated Index Medicus".

Examples:

Journals

1. Dilaveris P, Batcvarov V, Gialafos J, et al. Comparison of different methods for manual P wave duration measurement in 12 "lead electrocardiograms. Pacing and Clin Electrophysiol 1999; 22:1532-8.

Book chapter;

1. Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. The Long QT Syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, eds. Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000:597-615.

Tables and Figures

Tables and figures should work under "Windows". Color figures or gray-scale images must be at least 300 dpi. Figures using "Miff", "*.jpg" or "*.pdf" should be saved separate from the text. All tables and figures should be prepared on separate pages. They should be numbered in Arabic numerals. Each table must have a title indicating the purpose or content of each table. Each figure must have an accompanying legend defining abbreviations or symbols found in the figure.

Revisions

Revisions will be sent to the corresponding author. Revisions must be returned as quick as possible in order not to delay publication. Deadline for the return of revisions is 30 days. The editorial board retains the right to decline manuscripts from review if authors' response delay beyond 30 days. All reviewers' comments should be addressed and revisions made should be started with page and line of the text. Send a highlighted copy indicating the revisions made and a clear copy of the revised manuscript. Authors are responsible for the truth of presented data and references. Editor-In-Chief has the right to withdraw or retract the paper from the scientific literature in case of proven allegations of misconduct.



Koru Proceedings

5.Cilt / Volume 5, Sayı/Issue 3, Aralık/December 2015

İçindekiler

Klinik Araştırma/ Clinical Researches

Intranasal Azelastine, Fluticasone and Isotonic Saline Sprays On The Symptoms Of Vasomotor Rhinitis

Intranasal Azelastin, Flutikazon ve İzotonik Salin Spreylerin Vazomotor Rinit Semptomları Üzerine Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi

Sedat Doğan, İlhan Ünlü, İlknur Haberal Can, Hasmet Yazıcı, Mehmet Metin, Ender Şahin, Ahmet İslam, Ünal Bayız,

Ethem Erdal Samim 107

Matrix Metalloproteinase – 9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase – 1 Levels in Induced Sputum in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Diseases

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında İndükte Balgamda Matriks Metalloproteinaz – 9 ve Metalloproteinaz – 1 Doku İnhibitörü Seviyeleri

Nazire Uçar, Berna Dursun, Sibel Alpar, Bahar Kurt, Melike Atasever 112

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazında Perinatal Sonuçlar

Perinatal Outcomes in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy

Bülent Çakmak, Tuğçe Çamoğlu, Zeki Özsoy, Mehmet Fatih Karslı, Kerem Doğa Seçkin, Mehmet Can Nacar,

Fazlı Demirtürk.....118

The Association of Mitral Annular Calcification with Red Cell Blood Distribution Width

Mitral Anüler Kalsifikasyonun Kırmızı Kan Hücresi Dağılım Genişliği ile İlişkisi

Sezen Bağlan Uzunget , Eliz Kader Şahin Uzel, Togay Evrin , Sinan Cem Uzunget , Gizem Çabuk..... 121

Effects of Different Nasal Packing Removal Methods on the Pain and Hemodynamics / Farklı Nazal Tampon Çekme Yöntemlerinin Ağrı ve Hemodinami Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması

M. Burak Aşık, Erbil Kılıç , Umit Aydın , Ömer Karakoç..... 126

Öğrenci Çalışması / Student Study

Factors Affecting Intraoperative Nerve Monitorization and Artefact Formation

İntraoperatif Sinir Monitorizasyonunu Etkileyen Faktörler ve Artefakt Oluşumu

Mehmet Farsak, Can Mehmet Eti, Zeynep Cansu Aladağ, Ülkü Çömelekoğlu, Hakan Özalp, Vural Hamzaoglu, Ahmet Dağtekin,

Onur İsmi, Yusuf Vayisoğlu, Tuğçe Pütürgeli, Fatma Söğüt, Ezgi Oktay, Kübra Öztürk, Derya Ümit Talas.....130

Derleme/Review

Yoğun Bakım Ünitelerinde Skoring Sistemleri

Scoring Systems In The Intensive Care Units

Murat Tolga Avşar, Sinan Uzman, Mehmet Toptaş.....136

Non – Obstetric Surgical Disorders During Pregnancy

Gebelikte Obstetrik Nedeni Olmayan Cerrahi Sorunlar

Ulvi Mehmet Meral, Aşkın Evren Güler, Erhan Aktürk, Hüseyin Pehlivan, Aydan Biri.....141

Olgu Sunumu/ Case Report

Diffüz Panbronşiolit

Diffuse panbronchiolitis:

Zeynep Dünder , Kadir Ağladioğlu , Fetullah Kenar , Nagihan Yalçın , Mevlüt Çeri.....144

İki Buçuk Santimetreden Büyük Boyutlu Multipl Böbrek Taşları Olan Bir Olguda Tek Seansta Fleksible Üreterorenoskopi / Single Stage Flexible Ureterorenoscopy For The Patient Who Has Multiple and Bigger Than 2,5 Centimeter Sized Kidney Stanes

Giray Ergin, Mustafa Kırac, Hasan Biri 147

Laryngeal Hematoma: A Life Threatening Complication of Warfarin Sodium Usage

Laringeal Hematom: Warfarin sodyum kullanımının yaşamı tehdit eden bir komplikasyonu

Esin Yalçınkaya 149

Her 8 Kadından 1'ine
Yaşamı Boyunca
Meme Kanseri Tanısı Konulmaktadır.



Erken Tanı Hayat Kurtarır.

Bilgi ve Randevu için

444 6 662

www.koruhastaneleri.com





Değerli Okurlar,

Özel Koru Hastaneleri ve Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin katkılarıyla yayınlanan dergimiz 2015 yılı sayılarını önceki yıllara göre daha kapsamlı bir organizasyon ile tamamlamıştır. Bu sene başlatmış olduğumuz öğrenci projesi ile Tıp, Diş Hekimliği, Eczacılık ve Veterinerlik Fakülteleri'nde eğitim almakta olan öğrencileri bilimsel araştırmalar konusunda desteklemeyi hedefliyoruz. İlk defa bu sayıda yayınlanan öğrenci çalışmamızın sorumlu yazarı, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencisi Mehmet Farsak ve çalışma arkadaşlarını emeklerinden dolayı tebrik ederiz. Ayrıca Türkiye'de tıp fakültesi öğrencilerinin yayın ve araştırma hayatıyla erken tanışmalarına öncülük eden en önemli akademisyenlerden biri olan Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Derya Ümit Talas'a ve her zaman etik ve bilimsel yaklaşımları ön planda tutan Özel Koru Hastaneleri yönetimine destekleri için teşekkür ederiz.

Saygılarımla

Yardımcı Editör

Op. Dr. Esin YALÇINKAYA

Efficacy of Intranasal Azelastine, Fluticasone and Isotonic Saline Sprays On The Symptoms Of Vasomotor Rhinitis.

İntranazal Azelastin, Flutikazon ve İzotonik Flutikazon ve İzotonik Salin Spreylerin Vazomotor Rinit Semptomları Üzerine Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi.

¹ Sedat Doğan, ¹ İlhan Ünlü, ¹ İlknur Haberal Can, ¹ Haşmet Yazıcı, ¹ Mehmet Metin, ¹ Ender Şahin, ¹ Ahmet İslam, ¹ Ünal Bayız, ¹ Ethem Erdal Samim

¹ Ankara Education and Research Hospital, E.N.T Clinic. Ankara/Turkey

ÖZET

Amaç: VMR (vazomotor rinit) hastalarında sıklıkla kullanılan flutikazon, azelastine ve serum fizyolojik sprey tedavilerinin hastalığın farklı semptomları üzerine olan etkinliklerini değerlendirmeyi ve karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal / Metod: VMR tanısı ile azelastine, fluticasone, serum fizyolojik tedavisi verilen 111 hastanın medikal kayıtları incelenerek bu hastaların tedavi öncesi ve sonrası VAS ve SNOT20 skorları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Bütün gruplar incelendiğinde SNOT 20 ve VAS skorlarında anlamlı düzelme izlenmiştir. İlaçların semptomlar ve SNOT20 üzerine olan etkisi gruplar arasında karşılaştırıldığında flutikazon burun spreyi SNOT 20 ve incelenen semptomlardan burun tıkanıklığı ve burun akıntısı şikayetlerinde diğer ilaçlara üstün bulunmuştur. Bununla birlikte hapşırık şikayetinde azelastine burun spreyi daha etkili bulunmuştur. Serum fizyolojik spreyler hapşırık dışındaki bütün semptomlarda ve SNOT 20 skorlarında etkili bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları VMR tedavisinin rutin bir ilaç tedavisi şeması yerine hastaların tedavi öncesindeki dominant semptomuna göre planlanmasının daha yüksek tedavi başarısı sağlayacağını ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Vazomotor rinit, azelastine, flutikazon

ABSTRACT

Objective: We aimed to investigate and compare the efficacy of intranasal fluticasone, azelastine and saline sprays in patients with VMR (vasomotor rhinitis).

Material / Methods: Medical records of 111 patients were investigated that were treated with azelastine, fluticasone, and isotonic saline nasal sprays. All patients VAS scores for nasal blockage, sneezing, rhinorrhea, postnasal drip and SNOT 20 were evaluated before and after the treatment.

Results: In all groups, significant improvement was obtained for SNOT 20 and VAS scores. However when considered the improvement rates between groups; treatment with fluticasone nasal spray was found more effective rather than azelastine and isotonic saline sprays according to SNOT 20 and VAS of nasal blockage, post nasal drip and sneezing symptoms. Azelastine nasal spray was found more effective on the VAS scores of rhinorrhea. Isotonic saline spray was effective on SNOT 20 scores and all symptoms except sneezing.

Conclusion: We suggest that VMR therapy should not be performed as a routine schema in all patients. The best therapy should be chosen based on the patient's initial predominant symptoms.

Key words: vasomotor rhinitis, azelastine, fluticasone

Sorumlu Yazar :

Sedat Doğan

Adres: Manas evleri babür sitesi B Blok Kat5 No:21 Altınşehir Adıyaman/ Türkiye

Adıyaman University Faculty of Medicine Ear nose throat Clinic Adıyaman/Turkey

E-posta: sdt dgn1981@hotmail.com

INTRODUCTION

Vasomotor rhinitis (VMR) is a chronic, noninfectious, nonallergic condition that is seen routinely in ENT practice. VMR is characterized with the presence of chronic symptoms of rhinitis in the absence of specific immunologic, infectious, pharmacologic, structural, hormonal, vasculitic, metabolic, or atrophic causes^{1,2}. VMR and allergic rhinitis share overlapping symptoms, including varying degrees of nasal congestion, rhinorrhea, postnasal drip, sneezing, and nasal itching. Related with this; a careful history, physical examination, and diagnostic testing may help clinicians in certain diagnosis³.

The treatment of VMR consists of the avoidance of environmental triggers in combination with medication, including intranasal antihistamines, anticholinergics, and/or corticosteroids or volume reduction of turbinates and vidian neurectomy^{3,4,5,6,7}. Fluticasone nasal spray was approved by the FDA for the treatment of VMR. Azelastine is an intranasal antihistamine that have also been investigated for the treatment of VMR. Azelastine hydrochloride 0.1% was approved by the FDA for the treatment of VMR. In addition to this, ipratropium bromide has been approved to treat rhinorrhea^{3,7}.

In this study we aimed to investigate and to compare the efficacy of intranasal fluticasone, azelastine and intranasal saline usage in patients with VMR.

MATERIALS AND METHODS

Medical records of 111 VMR patients were investigated that were treated with azelastine nasal spray (44 patients), fluticasone nasal spray (48 patients), and isotonic saline nasal spray (19 patients) (Table 1).

Table 1: Demographics (analysis population)

Variables	Isotonic Saline (n=19)	Fluticasone (n=48)	Azelastine (n=44)	p-value
Age	37,0±10,8	35,4±13,0	37,1±11,1	
Sex F/M	6/13	20/28	18/26	0,772
				0,731

Table 2: Before and after treatment SNOT 20 scores between groups

SNOT 20	Before treatment	After treatment	p-value
Isotonic saline	66 (40-89)	39 (23-65)	<0,001
Fluticasone	58 (41-84)	24 (15-51)	<0,001
Azelastine	63,5 (33-89)	30 (17-68)	<0,001

Table 3: Nasal blockage; before and after treatment VAS scores

Nasal blockage	Before treatment	After treatment	p-value
Isotonic saline	4 (1-5)	2 (0-4)	<0,001
Fluticasone	4 (0-5)	1 (0-4)	<0,001
Azelastine	4 (0-5)	3 (0-5)	<0,001

Table 4: Sneezing; before and after treatment VAS scores

Sneezing	Before treatment	After treatment	p-value
Isotonic saline	4 (1-5)	4 (2-5)	0,166
Fluticasone	4 (1-5)	1 (0-2)	<0,001
Azelastine	4 (1-5)	2 (0-5)	<0,001

Table 5: Rhinorrhea; before and after treatment VAS scores

Rhinorrhea	Before treatment	After treatment	p-value
Isotonic saline	4 (2-5)	3 (1-5)	<0,001
Fluticasone	4 (2-5)	2 (0-2)	<0,001
Azelastine	4 (2-5)	1,5 (0-5)	<0,001

Table 6: Postnasal drip; before and after treatment VAS scores

Postnasal drip	Before treatment	After treatment	p-value
Isotonic saline	4 (0-5)	3 (1-4)	<0,001
Fluticasone	4 (0-5)	2 (0-4)	<0,001
Azelastine	4 (0-5)	2 (0-5)	<0,001

Table 7: Between-group comparisons for SNOT 20 and VAS scores

	Isotonic saline	fluticasone	azelastine	p-değeri
SNOT 20	-20 (-41 - -9)a,b	-32,5 (-63 - -16)a,c	-24 (-59 - 0)b,c	<0,001
Nasal blockage	-2 (-3 - 0)b	-2 (-5 - 0)c	-1 (-4 - 1)b,c	<0,001
Sneezing	0 (-1 - 3)a,b	-3 (-4 - 0)a,c	-2 (-5 - 0)b,c	<0,001
Postnasal drip	-1 (-2 - 1)	-2 (-4 - 0)	-2 (-4 - 1)	0,088
Rhinorrhea	-1 (-2 - 0)a,b	-2 (-4 - 0)a	-3 (-4 - 0)b	<0,001

a. Statistically significant difference between isotonic saline and fluticasone groups ($p < 0,001$)

b. Statistically significant difference between isotonic saline and azelastine groups ($p < 0,05$)

c. Statistically significant difference between fluticasone and azelastine groups ($p < 0,05$)

Patients with a clinical history of VMR at least 1 year within the ages of 16–65 were included to the study. All patients were having positive histamine skin-prick test and negative responses to panel tests of seasonal and perennial allergens common to the local geographic area. Patients who were having nasal or blood eosinophilia, systemic diseases (hypothyroidy, hyperthyroidy, otoimmune disease), anatomic abnormalities, infections, history of using any combined medication (oral antihistamines, decongestants, etc.) for VMR, or chronically or intermittently used inhaled, oral, intramuscular, intravenous, dermal potent corticosteroids, antihypertensives, beta blockers, estrogen and oral contraceptive were excluded from study.

Patients divided into three groups (isotonic saline, fluticasone, azelastine) and VAS (visual analog scale) scores for the symptoms of nasal blockage, sneezing, rhinorrhea, postnasal drip and SNOT 20 (sinonasal outcome test) were evaluated before and two weeks after the treatment.

STATISTICAL ANALYSIS

Data analysis was made with SPSS for Windows 11.5 software package. Descriptive statistics were shown as mean $\pm$ standard deviation for age and as median (minimum-maximum) for other clinical indicators. The significance of the difference in terms of the means of the between groups was assessed with One-Way Variance Analysis (ANOVA). Whether the gender distribution is similar or not was studied by means of Pearson's Chi-Square test. Whether statistically significant change occurred or not in the assessment after treatment within groups compared to the assessment before treatment was studied via Wilcoxon Sign test. Whether the changes which were emerged after the treatment were demonstrated a significant difference or not compared to those occurred before the treatment were studied through Kruskal-Wallis test. In order to determine conditions causing to the difference in case of finding significant the results of Kruskal Wallis test statistics, non-parametric multiple comparison test was used. Results were accepted as statistically significant for $p < 0.05$.

RESULTS

SNOT 20 Scores between groups;

There was no significant difference between groups according to pretreatment SNOT 20 scores respectively. In fluticasone group patients mean SNOT 20 was 58 (41-84) and decreased 24(15-51) after treatment. In azelastine group mean SNOT 20 was decreased from 63,5(33-89) to 30(17-68) after treatment. In isotonic saline group mean SNOT 20 score was 66 (40-89) before treatment and 39 (23-65) after treatment. In all groups, significant improvement was obtained for SNOT 20 scores (Table 2). However when considered the improvement rates between groups; fluticasone was found more effective rather than azelastine and isotonic saline usage (Table 7).

VAS Scores between groups;

Nasal blockage

In isotonic saline group nasal blockage VAS score mean value was 4 (1-5) before treatment and the nasal blockage mean value was 2 (0-4) after treatment. In fluticasone group patients nasal blockage mean value was 4 (0-5) and after treatment it is improved to 1 (0-4). In azelastine group nasal blockage mean value decreased from 4 (0-5) to 3 (0-5) after treatment. In all groups, significant improvement was obtained for nasal blockage scores ($p < 0,001$) (Table 3). However when considered the improvement rates between groups, fluticasone (Group 1) was found more effective rather than azelastine and isotonic saline groups (table 7).

Sneezing

In isotonic saline group sneezing VAS score mean value was 4 (1-5) before treatment and sneezing mean value was 4 (0-5) after treatment. In fluticasone group patients sneezing mean value was 4 (1-5) and after treatment it is improved to 1 (0-2) (Table 4). In azelastine group sneezing mean value decreased from 4 (1-5) to 2 (0-4) after treatment. When considered the improvement rates between groups fluticasone was found more effective rather than azelastine. Moreover there was no significant improvement in isotonic saline group (table 7).

Rhinorrhea

In isotonic saline group rhinorrhea VAS score mean value was 4 (2-5) before treatment and runny nose mean value was 3 (1-5) after treatment. In fluticasone group patients rhinorrhea mean value was 4 (2-5) and after treatment it is improved to 2 (0-2) (Table 5). In azelastine group rhinorrhea mean value decreased from 4 (2-5) to 1,5 (0-5) after treatment. In all groups, significant improvement was obtained for rhinorrhea. When considered the improvement rates between groups azelastine and fluticasone were found more effective rather than isotonic saline. Azelastine had better improvement rates when compared with fluticasone but there was no statistically significant difference between two groups (Table 7).

Postnasal drip

In isotonic saline group postnasal drip mean value was 4 (0-5) before treatment and postnasal drip mean value was 3 (1-4) after treatment. In fluticasone group patients postnasal drip mean value was 4 (0-5) and after treatment it is improved to 2 (0-4) (Table 6). In azelastine group postnasal drip mean value decreased from 4 (0-5) to 2 (0-5) after treatment. In all groups, significant improvement was obtained for postnasal drip but there was no significant difference between groups (Table 7).

DISCUSSION

The pathophysiology of VMR is still unknown. Proposed mechanisms include hyperactivity of the parasympathetic

nervous system, nonimmune mast cell degranulation, inflammatory cytokine production, and nasal neuropeptide, such as neurokinins and substance P, release in response to environmental stimuli. Since pathophysiology of VMR could not clearly identified yet, the treatment schema is challenging. The most popular medicine for treatment of VMR is nasal corticosteroids and nasal antihistamines¹⁻³.

Multiple studies have shown the effectiveness of topical nasal steroids in the treatment of nonallergic rhinitis⁸⁻¹¹. Application of fluticasone nasal spray decreases the number of CD3+ cells, tryptase positive cells, major basic protein, and messenger RNA for IL-4, IL-5 (12). Traditionally it is believed that intranasal corticosteroids are more effective for nonallergic rhinitis with nasal eosinophilia (NARES) but there are some studies which have demonstrated benefit in attenuating symptoms in nonallergic rhinitis (NAR) patients without eosinophilia¹³. Integrated analysis of 983 patients having nonallergic rhinitis with and without nasal eosinophilia (674 were classified as without nasal eosinophilia) from three randomized, double blind, placebo-controlled, prospective, studies showed that intranasal FP is an effective treatment for perennial nonallergic rhinitis with or without nasal eosinophilia^{12,13}. In this present study we found significantly higher improvement rates on SNOT 20 scores in fluticasone group rather than the other groups. In addition fluticasone nasal spray was found more effective for VAS scores in nasal blockage and sneezing.

Azelastine is a topical antihistaminic and its efficacy in the treatment of non allergic rhinitis is shown by multiple studies¹³⁻¹⁹. Azelastine hydrochloride 0.1% was approved by the FDA for the treatment of NAR based on a well designed study by Banov et al.¹⁴. According to their study, azelastine significantly improved rhinorrhea, sneezing, nasal congestion and postnasal drip. Although the mechanism of the effectiveness of azelastine has not been clearly elucidated. It is shown that azelastine has inhibitory effects on the synthesis of leukotrienes, kinins, cytokines¹⁸. Its antihistaminic effect reduces mucosal edema and prostaglandin production^{18,19}. Moreover intranasal azelastine treatment has some advantages to oral antihistamines such as rapid onset effect, confined topical activity and reduced sedation^{20,21}. In this present study we found that azelastine is an effective treatment on all of the nasal symptoms and its effect on rhinorrhea was superior to fluticasone and isotonic saline treatments.

Saline irrigation is usually used as placebo in many clinical trials. Although there are no controlled clinical trials demonstrating the effectiveness of saline irrigation in VMR, investigators noted its significant clinical effect on sneezing, post nasal drip and congestion by its soothing, moisturizing and mild decongestant properties,²² and they recommended that saline irrigation can be an effective treatment. Similar with this, in our study saline irrigation had an improving effect in

all symptom scores except sneezing.

VMR patients have chronic rhinitis symptoms varying degrees. Nasal antihistamines and nasal corticosteroid sprays are first line treatments for VMR patients. Although their efficacy in the treatment of VMR is shown by multiple studies, there is no comparative study demonstrating the efficacy of these drugs on different symptoms of VMR. To our knowledge our study is the first study comparing the efficacy of fluticasone, azelastine nasal sprays and saline irrigation on symptomology of VMR patients.

In conclusion, we compared the effects of fluticasone, azelastine and isotonic saline sprays on the quality of life and symptoms of VMR patients. When considered our results we found that VMR therapy can not be performed as a routine schema in all patients. The best therapy should be chosen based on the patient's initial predominant symptoms. Topical nasal corticosteroids would be the first choice if the predominant symptoms are nasal blockage and sneezing. In the patients that predominant symptom is rhinorrhea azelastine would be the first line treatment. Isotonic saline spray, has same improvement rates with azelastine and fluticasone on the symptom of postnasal drip and would be the first line treatment in the patients that predominant symptom is postnasal drip.

Conflict of Interest

No conflicts declared

REFERENCES

1. Lieberman P, Meltzer EO, LaForce CF, Darter AL, Tort MJ. Two-week comparison study of olopatadine hydrochloride nasal spray 0.6% versus azelastine hydrochloride nasal spray 0.1% in patients with vasomotor rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:151-8.
2. Wallace DV, Dykewicz MS: The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 122:S1-S84.
3. Pattanaik D, Lieberman P. Vasomotor rhinitis *Curr Allergy Asthma Rep* (2010) 10:84-91
4. Blom HM, Godthelp T, Fokkens WJ, et al.: The effect of nasal steroid aqueous spray on nasal complaint scores and cellular in the nasal mucosa of patients with nonallergic and noninfectious perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 100:739-47
5. LaForce CF, Corren J, Wheeler WJ, Berger WE, Rhinitis Study Group. The treatment of vasomotor nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93:154-9.
6. Ma Y, Tan G, Zhao Z, Li W, Huang I, Liu G. Therapeutic effectiveness of endoscopic vidian neurectomy for the treatment of vasomotor rhinitis. *Acta Otolaryngol.* 2014 Mar;134:260-7
7. Bernstein JA. Nonallergic rhinitis: therapeutic options. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013 Aug;13:410-6.
8. Wight RG, Jones AS, Beckingham E, et al.: A double blind comparison of intranasal budesonide 400 micrograms and 800 micrograms in perennial rhinitis. *Clin Otolaryngol* 1992, 17:354-8.
9. Small P, Black M, Frenkiel S: Effects of treatment with beclomethasone dipropionate in subpopulations of perennial rhinitis patients. *J Allergy Clin Immunol* 1982, 70:178-82.

10. cadding GK, Lund VJ, Jacques LA, Richards DH: A placebo controlled study of fluticasone propionate aqueous nasal spray and beclomethasone dipropionate in perennial rhinitis: efficacy in allergic and nonallergic perennial rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1995;25:737-43.
11. Webb DR, Meltzer EO, Finn AF Jr, et al.: Intranasal fluticasone propionate is effective for perennial nonallergic rhinitis with or without eosinophilia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:385-90
12. Kondo H, Nachtigal D, Frenkiel S, Schotman E, Hamid Q. Effect of steroids on nasal inflammatory cells and cytokine profile. *Laryngoscope* 1999; 109:91-7.
13. Webb DR, Meltzer EO, Finn AF, et al. Intranasal fluticasone propionate is effective for perennial nonallergic rhinitis with or without eosinophilia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88:385-90.
14. Banov CH, Lieberman P. Efficacy of azelastine nasal spray in the treatment of vasomotor (perennial nonallergic) rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86:28-35.
15. Lieberman P. Nonallergic rhinitis. In: Rakel RE, Bope ET, eds. *Latest Approved Methods of Treatment for the Practicing Physician*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2002:235-8.
16. Gehanno P, Deschamps E, Garay E, Baehre M, Garay RP. Vasomotor rhinitis: clinical efficacy of azelastine nasal spray in comparison with placebo. *ORL* 2001; 63:76-81.
17. Lieberman P, Kaliner MA, Wheeler WJ. Open-label evaluations of azelastine nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis and nonallergic vasomotor rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:611-8.
18. Ciprandi G, Pronzato C, Passalacqua G, et al.: Topical azelastine reduces eosinophil activation and intercellular adhesion molecule-1 expression on nasal epithelial cells: an antiallergic activity. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 98:1088-96.
19. Yoneda K, Yamamoto T, Ueta E, Osaki T: Suppression by azelastine hydrochloride of NF-kappa B activation involved in generation of cytokines and nitric oxides. *Jpn J Pharmacol* 1997;73:145-53
20. McNeely W, Wiseman LR. intranasal azelastine. A review of its efficacy in the management of allergic rhinitis. *Drugs*. 1998 Jul;56:91-114.
21. Bağcıoğlu A, Yorgancıoğlu A, Cingi C, Çuhadaroğlu Ç. Role of leukotriene antagonists and antihistamines in treatment of allergic rhinitis and asthma comorbidity. *J Med Updates* 2013;3:34-9
22. Georgitis JW, Banov C, Boggs PB, et al. Ipratropium bromide nasal spray in nonallergic rhinitis: efficacy, nasal cytological response and patient evaluation on quality of life. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:1049-55; PubMed PMID:7874603

Matrix Metalloproteinase – 9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase – 1 Levels in Induced Sputum in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Diseases

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalarında İndükte Balgamda Matriks Metalloproteinaz – 9 ve Metalloproteinaz – 1 Doku İnhibitörü Seviyeleri

¹Nazire Uçar, ²Berna Dursun, ³Sibel Alpar, ⁴Bahar Kurt, ⁵Melike Atasever

¹Koru Sincan Hospital, Department of Pulmonary Medicine, Ankara, Turkey

²Recep Tayyip Erdoğan University, Department of Internal Medicine, Allergy and Immunology, Rize, Turkey

³Lokman Hekim Hospital, Department of Pulmonary Medicine, Ankara, Turkey

⁴Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Department of Pulmonary Medicine, Ankara, Turkey

⁵Kağıthane State Hospital, İstanbul, Turkey

ÖZET

Amaç: Amaç: Matriks metalloproteinazlar (MMP) sağlıklı kişilerde ve hastalıklarda homeostazis ve ekstrasellüler matriks dönüşümünde rol oynayan enzim grubudur. MMP lerin aktivitesi metalloproteinaz doku inhibitörü (TIMP-1) denen endojen inhibitörlerle kontrol edilir. Ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi olan remodelling KOAH'da hava yolu obstrüksiyonunun en önemli nedenlerinden biridir. Çalışmamızda indükte balgamda MMP-9, TIMP-1 düzeylerine ve MMP-9/TIMP-1 oranına bakılarak hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkisinin araştırılması amaçladık.

Materyal ve metod: KOAH'lı sigara içme hikayesi olan ancak az 6 aydır sigara içmeyen, stabil 30 ve hiç sigara içmemiş sağlıklı 11 bireyde indükte balgamda hücre sayımı, MMP-9 ve TIMP-1 düzeylerine bakıldı. Hastaların hepsine solunum fonksiyon testleri yapıldı.

Bulgular: KOAH grubunun yaş ortalaması 61,9±1,9, kontrol grubunun yaş ortalaması 30±2,62 idi. MMP-9 düzeyleri KOAH grubunda (33,80±17,64), kontrol grubuna (91,87±55,03) göre anlamlı olarak düşük bulundu (p=0,000). MMP-9/TIMP-1 oranı yine KOAH grubunda (0,20±0,22) kontrol grubuna (0,32±0,19) göre anlamlı olarak düşüktü (p=0,04).

KOAH grubunda indükte balgam nötrofil yüzdesi ile FEV1 yüzdesi arasında anlamlı ters korelasyon mevcuttu (r = -0,49, p=0,006). Yine nötrofil yüzdesi ile MMP-9/TIMP-1 oranı arasında aynı yönlü orta derecede anlamlı korelasyon saptandı (r=0,49, p=0,006). TIMP1 ile FEV1 arasında aynı yönlü orta derecede anlamlı korelasyon vardı (r=0,42, p=0,02).

MMP-9/TIMP-1 oranı ve FEV1 arasında korelasyon bulunamadı.

Sonuç: KOAH'lı hastalarda indükte balgamda MMP-9 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı düşük olarak bulunmuştur. Ancak hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkisi gösterilememiştir.

ABSTRACT

Objective: Matrix-metalloproteinases (MMPs) are crucial for homeostasis and turnover of the extracellular matrix in health and disease. MMP activity is controlled by a class of protein inhibitors called tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP). Remodelling is one of the important reasons that responsible for airway obstruction in COPD. Aim of the study was to investigate MMP-9 and TIMP-1 levels, MMP-9/TIMP1 ratio in induced sputum and its relationship to airway obstruction.

Materials / methods: We evaluated MMP-9, TIMP-1 levels and the balance and % of differential cell counts in induced sputum of 30 ex-smoker, stable COPD and 11 non-smoker, healthy control subjects. Pulmonary function tests were performed to all subjects.

Results: The mean ages were 61.9±1.9 and 30±2.6 years in COPD and control subjects, respectively. Both mean MMP-9 level (33.8±17.64 ng/ml) and MMP-9/TIMP-1 ratio (0.2±0.2) in COPD was statistically lower than those of control group (91.87±55.03 ng/ml, 0.32±0.19, respectively) (p<0.001). There was inverse correlation between neutrophil percentage of induced sputum and FEV1 (r=-0.49, p=0.006). The relationship between FEV1 and TIMP-1 levels was moderate (r=0.49; p=0.02). No correlation was observed between FEV1 and MMP-9/TIMP-1 ratio.

Conclusion: The results shows that despite low level of MMP-9 and MMP-9/TIMP-1 ratio in COPD patients, these changes were not associated with airflow obstruction.

Keywords: Matrix-metalloproteinases, MMP, tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP, COPD, FEV1.

Sorumlu Yazar :

Prof. Dr. Nazire Ucar

Adres: Ehlîbeyt Mah 1259. sok 4/11 Balgat Ankara/Turkey

E-posta: nazireucar@hotmail.com

INTRODUCTION

Matrix-metalloproteinases (MMPs) are crucial for homeostasis and turnover of the extracellular matrix in health and disease¹. At least three subclasses of MMPs have been identified: collagenases, gelatinases, and stromelysins. They are mainly synthesized by connective tissue cells, granulocytes, and monocyte macrophages². Besides macrophages, eosinophils and epithelial cells, neutrophils are a major source of MMPs³. The major physiologic inhibitors of MMPs are the broad spectrum serum inhibitor α_2 -macroglobulin and a special class of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs)⁴.

The balance between MMPs and TIMPs is critical in tissue repair and remodelling, and its homeostasis plays an important role in the breakdown and deposition of the extracellular matrix (ECM) in the airways wall⁵.

Remodelling is one of the important reasons that responsible for airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Irreversible airflow obstruction in COPD is thought to result from airway remodelling associated with aberrant inflammation⁶.

MMPs have been suggested from recent studies as the major proteolytic enzymes involved in the pathogenesis of COPD. Increased levels of MMP-1 and MMP-9 have been detected in bronchoalveolar lavage fluid of patients with emphysema⁷. MMP-9 and TIMP-1 have been detected in serum and sputum samples of asthmatics, and their concentration and molar MMP-9:TIMP-1 ratio correlated with clinical parameters and lung function^{8,9}. Brajer et al. demonstrates that serum concentration of MMP-9 was significantly higher in COPD patients and confirms that MMP-9 may play important role in the systemic inflammatory process in COPD¹⁰.

Vignola et al. suggested that asthma and chronic bronchitis are characterized by an imbalance between MMP-9 and TIMP-1 which may play an important role in the pathogenesis¹¹.

This study was performed to compare sputum cells and supernatant concentrations of MMP-9 and TIMP-1 in COPD by means of induced sputum. Also, we evaluated whether in COPD the degree of airflow obstruction, as assessed by FEV1 values, was associated with an imbalance between the levels of MMP-9 and TIMP-1.

MATERIALS AND METHODS

Patients

Thirty patients with stable COPD ranging from 33 to 81 yr of age (mean $\pm$ SD; 61,9 $\pm$ 1,9) were selected for the study.

Inclusion criteria for COPD patients

1. COPD were defined according to criteria of the Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)¹².
 2. None of the patients had reported any acute exacerbations and received systemic corticosteroids for at least 3 weeks. But they received inhaled corticosteroids.
 3. None of the patients had actively smoked for at least 6 months prior to study.
 4. All patients gave informed written consent.
- Eleven healthy non-smoker subjects with normal spirometric test ranging from 21 to 45 yr of age (mean $\pm$ SD; 30 $\pm$ 2,62) were selected for the control group.

Sputum induction and processing

Sputum induction was performed and processed according to a standardized protocol¹³. Briefly, the subjects were premedicated with inhaled salbutamol (200mcg) and then inhaled increasing concentrations (3, 4 and 5%) of hypertonic saline solution from an ultrasonic nebuliser for 15 minutes until a sufficient sputum sample. Adequate plugs of sputum were separated from saliva and first treated with 0.01% dithiothreitol followed by Dulbecco's phosphate buffered saline (PBS). After centrifugation, supernatants of sputum were stored at -80°C. Cell differentials were determined by counting at least 400 non-squamous cells stained by the May-Grünwald-Giemsa method.

Measurements of MMP-9 and TIMP-1

MMP-9 and TIMP-1 in sputum supernatants were measured by commercially available ELISAs (MMP-9 and TIMP-1: Biotrak, Amersham Pharmacia, Buckinghamshire, UK). The detection limits of the assays were 4 to 128 ng/ml for MMP-9 and 3,125 to 50 ng/ml for TIMP-1. MMP-9 and TIMP-1 assays measured the total amount of free and complexed MMP-9 and TIMP-1.

STATISTICAL ANALYSIS

Results are expressed as medians and percentiles. Statistical analysis was performed using Mann-Whitney U test to assess differences between groups. Correlations between data were calculated by Spearman's rank correlation (ρ). A p-value of less than 0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

The characteristics of the study population are shown in (table 1.)

Table 1. Demographic characteristics of control subjects and COPD patients.

	Control (n=11)	COPD (n=30)
Age, mean. $\pm$ SD, year	30 $\pm$ 2,62	61,9 $\pm$ 1,9
Gender (F/M)	4 / 7	-/30
Cigarettes (for ex-smokers)	-	34,87 $\pm$ 5,13
mean. $\pm$ SD, year		
FEV1 (%)	97,18 $\pm$ 3,35	51,87 $\pm$ 3,18

Cell contents of the COPD and healthy subject group was different. Neutrophils were the major component of the sputum in COPD patients (Table 2).

Table 2. Cell content in Control Subjects and COPD patients induced sputum.

	Control (n=11)	COPD (n=30)
Total cell count (mm ³)	1,33 $\pm$ 0,22	4,41 $\pm$ 1,22
(mean $\pm$ SD)	3,36 $\pm$ 0,47	78,2 $\pm$ 3,11
Neutrophils (%)		
(mean $\pm$ SD)		
Macrophages (%)	96,64 $\pm$ 0,47	19,2 $\pm$ 2,66
(mean $\pm$ SD)		

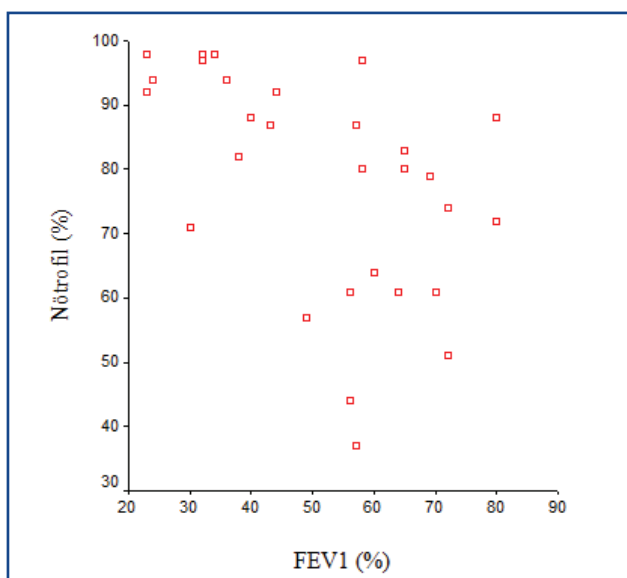
Sputum MMP-9 levels were lower in COPD patients than in control subjects. Sputum TIMP-1 level was elevated in COPD patients compared with controls. MMP-9:TIMP-1 ratio was lower in COPD patients than in control subjects (Table 3).

Table 3. Concentrations of MMP-9, TIMP-1 and MMP-9 / TIMP-1 in induced sputum obtained from control and COPD subjects.

	Control (n=11)	COPD (n=30)
MMP-9 (mean±SD) (ng/ml)	91,87 ±16,59	33,8 ±3,22
TIMP-1 (mean±SD) (ng/ml)	305,4 ±30,33	439,11 ±77,18
MMP-9 / TIMP-1	0,32 ±0,05	0,2 ±0,04

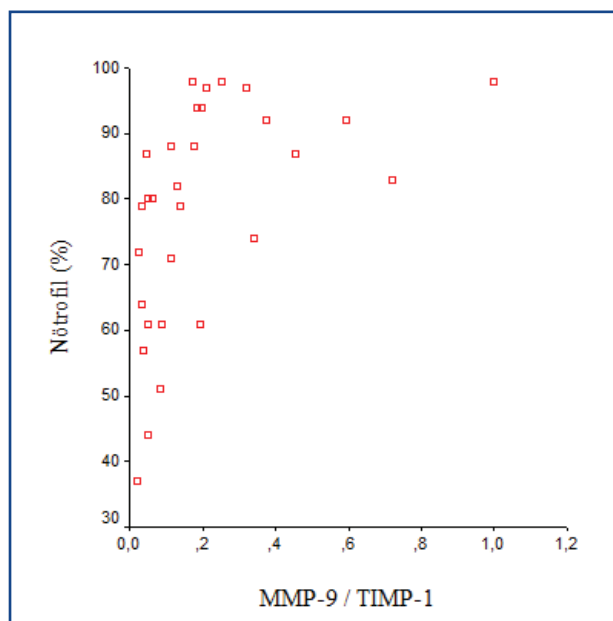
There was inverse correlation of sputum neutrophils and FEV1 ($r=-0.49$, $p=0.006$) (Graphic 1).

Graphic 1. Correlation of sputum neutrophils and FEV1 ($r=-0.49$, $p=0.006$).



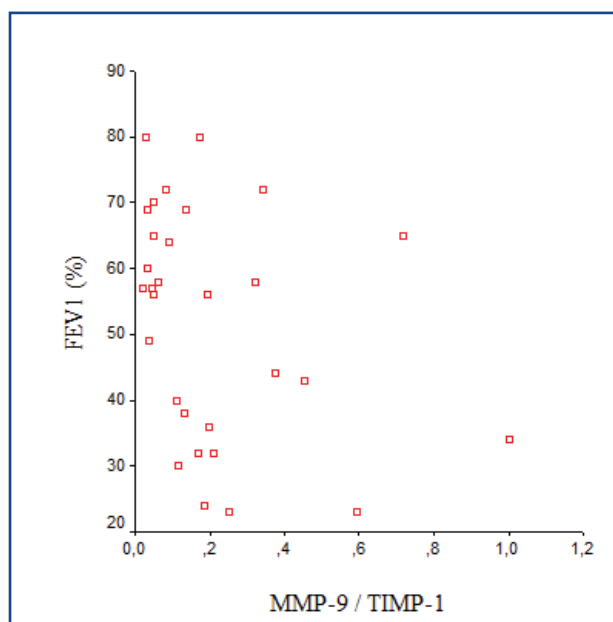
Sputum MMP-9 and TIMP-1 levels were correlated ($r=0.62$; $p=0.001$). Neutrophil percentage and MMP-9/TIMP-1 ratio was correlated ($r=0.49$, $p=0.006$). (Graphic 2)

Graphic 2. Correlation of neutrophil percentage and MMP-9/TIMP-1 ratio ($r=0.49$, $p=0.006$).



There was no correlation between FEV1 (%) and MMP-9, MMP-9/TIMP-1 ratio (respectively, $r=0.23$, $p=0.2$ and $r=-0.32$, $p=0.07$). (Graphic 3) But, FEV1 (%) and TIMP-1 was correlated ($r=0.42$, $p=0.02$)

Graphic 3. Correlation of FEV1 (%) and MMP-9, MMP-9/TIMP-1 ratio (respectively, $r=0.23$, $p=0.2$ and $r=-0.32$, $p=0.07$).



DISCUSSION

Chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) is characterized by an excess of extracellular matrix deposition, increased thickness of airway walls, and destruction of alveolar septae, resulting in reduced functional lung parenchyma and reduced elastic tethering forces to maintain airway patency. MMPs have been suggested as the major proteolytic enzymes involved in the pathogenesis of COPD¹⁴.

Vignola and coworkers have shown that asthma and chronic bronchitis are characterized by an imbalance between MMP-9 and TIMP-1 which may play an important role in the pathogenesis of tissue remodeling and of airway obstruction¹⁰.

Beeh and coworkers have demonstrated that high concentrations of MMP-9 and TIMP-1

in the airways of COPD patients. Furthermore, sputum MMP-9 levels were also correlated with the severity of airway obstruction in COPD patients¹⁵.

This study shows that concentrations of MMP-9 and MMP-9/TIMP-1 ratio were decreased in induced sputum in patients with COPD who stable, ex-smoker and received inhaled corticosteroids compared with controls. COPD subjects the concentrations of TIMP-1 were significantly increased as compared with those of control subjects.

Higashimoto and coworkers have shown that serum concentrations of TIMP-1 were increased in COPD patients¹⁶.

In this study, COPD subjects the MMP-9/TIMP-1 ratio is significantly lower than in control subjects, suggesting the existence of a protease-antiprotease imbalance in this disease. The structural changes of the airways can represent an important cause of airflow obstruction in COPD.

Neutrophil numbers are increased up to 10-fold in the sputum of subjects with COPD¹⁷. In our study, the neutrophil count in our patients with COPD were significantly higher than control group. Vignola and coworkers suggest that in addition to macrophages and eosinophils, neutrophils are the major cell sources of MMP-9 in the airways (18). Beeh and coworkers have shown that MMP-9 levels were positively correlated with sputum neutrophils and neutrophils are the major source of MMP-9 in the airways of COPD patients¹⁵. In this study, neutrophil percentage and MMP-9/TIMP-1 ratio was correlated. This means that the higher the percentage of neutrophils are associated with increasing ratio of MMP-9/TIMP-1. This findings supported that the data about the neutrophils are the principal cells for secreting MMP-9.

The presence of neutrophils in endobronchial biopsies of patients with stable COPD correlated with FEV1, but MMP-9 levels in sputum did not correlate with FEV1. In fact, FEV1 was inversely correlated with MMP9/TIMP-1 ratios¹⁷. Culpitt and coworkers have shown that FEV1 correlated negatively with MMP-1,-8, -9, MMP-9 activity and TIMP-1, whereas percent neutrophils in sputum from COPD patients correlated positively with MMP-1,-8, -9, MMP-9 activity and TIMP-1¹⁹. Examination of macrophages isolated from

smokers suggests that cigarette smoke increases the production of MMP-9 in these cells¹⁷. For this reason, we selected the patients at least ex-smoker during last six year with COPD. Mercer and coworkers have shown that MMP-9 and MMP-9/TIMP-1 molar ratio significantly increased in sputum from COPD patients during exacerbation.

In our study, the patients did not undergo acute exacerbation last 3 months. The lower ratio of MMP-9 and MMP-9/TIMP-1 may depend on it.

Though matrix metalloproteinases (MMPs) are critical in the pathogenesis of COPD, their utility as a disease biomarker remains uncertain²⁰.

MMP-9 levels may not reflect the overall MMP activity in the airways of patients with COPD suggesting a complex relationship between MMP-9 protein and activity. Further studies of MMPs in COPD should comprise activity measures in addition to protein levels²¹.

In conclusion, this study shows that COPD subjects the MMP-9/TIMP-1 ratio is significantly lower than in control subjects, suggesting the existence of a protease-antiprotease imbalance in this disease. The reduction at the MMP9/TIMP-1 ratio may cause an increase in FEV1, indirectly.

Conflict of interest

No conflicts declared

REFERENCES

1. Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999;274:21491-4.
2. Campbell EJ, Cury JD, Shapiro SD, Goldberg GI, Welgus HG. Neutral proteinases of human mononuclear phagocytes: cellular differentiation markedly alters cell phenotype of serine proteinases, metalloproteinases, and tissue inhibitor of metalloproteinases. *J Immunol* 1991;146:1286-93.
3. Pugin J, Widmer MC, Kossodo S, Liang CM, Preas HL, Suffredini AF. Human neutrophils secrete gelatinase B in vitro and in vivo in response to endotoxin and proinflammatory mediators. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:458-64.
4. Murphy G, Docherty AJ. The matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992;7:120-5.
5. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, White R, Vic P, Godard P, Michel FB. Asthma: a disease remodeling the airways. *Allergy* 1992;47:3-11.
6. Mercer PF, Shute JK, Bhowmik A, Donaldson GC, Wedzicha JA, Warner JA. MMP-9, TIMP-1 and inflammatory cells in sputum from COPD patients during exacerbation. *Respir Res* 2005;6:151.
7. Finlay GA, Russell KJ, McMahon KJ, D'arcy EM, Masterson JB, Fitzgerald MX, O'Connor CM. Elevated levels of matrix metalloproteinases in bronchoalveolar lavage fluid of emphysematous patients. *Thorax* 1997;52:502-6.
8. Bosse M, Chakir J, Rouabhi M, Boulet LP, Audette M, Laviolette M. Serum matrix metalloproteinases-9: tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio correlates with steroid responsiveness in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:596-602.

9. Tanaka H, Miyazaki N, Oashi K, Tanaka S, Ohmichi M, Abe S. Sputum matrix metalloproteinase-9: tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio in acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:900-5.
10. Brajer B, Batura-Gabryel H, Nowicka A, Kuznar-Kaminska B, Szczepanik A. Concentration of matrix metalloproteinase-9 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and a degree of airway obstruction and disease progression. *J Physiol Pharmacol* 2008;59: 145-52.
11. Vignola AM, L Riccobono L, Mirabella A, Profita M, Chanez P, Bellia V, Mautino G, D'Accardi P, Bousquet J, Bonsignore G. Sputum metalloproteinase-9/ tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio correlates with airflow obstruction in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1945-50.
12. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLB/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
13. Paggiaro PL, Members of the Working Group, Chanez P, Holz O, Ind PW, et al. *Eur Res J*, 2002; 20 -37 suppl 3s-8s.
14. Daheshia M. Therapeutic inhibition of matrix metalloproteinases for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Curr Med Res Opin* 2005;21:587-94.
15. Beeh KM, Beier J, Kornmann O, Buhl R. Sputum matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and their molar ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis and healthy subjects. *Respir Med* 2003; 97:634-39.
16. Higashimoto Y, Yamagata Y, Iwata T et al. Increased serum concentrations of tissue inhibitor metalloproteinase-1 in COPD patients. *Eur Respir J* 2005; 25: 885-90.
17. Atkinson JJ, Senior MR. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:12-24.
18. Vignola AM, Bonanno A, Mirabella A, Riccobono L, Mirabella F, Profita M, Bellia V, Bousquet J, G. Bonsignore. Increased levels of elastase and α 1 antitrypsin in sputum of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:505-11.
19. Culpitt SV, Rogers DF, Traves SL, Barnes PJ, Donnelly LE. Sputum matrix metalloproteinases: comparison between chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respir Med* 2005;99:703-10.
20. D'Armiento, Goldklang MP, Hardigan AA, Geraghty P, Roth MD, Connet JE, Wise RA, Scirba FC, Scharf SM, Thankachen J, Islam M, Ghio AJ, Foronjy RF. Increased matrix metalloproteinase (MMPs) levels do not predict disease severity or progression in emphysema. 2013;8.
21. Lowrey GE, Henderson N, Blakey JD, Corne JM, Johnson SR. MMP-9 protein level does not reflect overall MMP activity in the airways of patients with COPD. *Respir Med*. 2008;102:845-51.

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazında Perinatal Sonuçlar

Perinatal Outcomes in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy

¹Bülent Çakmak, ²Tuğçe Çamoğlu, ¹Zeki Özsoy, ³Mehmet Fatih Karşı, ⁴Kerem Doğa Seçkin, ⁵Mehmet Can Nacar, ¹Fazlı Demirtürk

¹ Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tokat

² Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tokat

³ Dr Sami Ulus Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

⁴ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

⁵ Tokat Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Tokat

ÖZET

Amaç: Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK) tanısı alan hastalarda kolestazın perinatal sonuçlara etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2013 ve Aralık 2014 tarihleri arasında kliniğimizde doğum yapan, GİK tanılı 18 gebe perinatal sonuçlar açısından aynı dönemde doğum yapan GİK tanısı olmayan 36 gebe ile karşılaştırıldı.

Bulgular: İntrahepatik kolestaz insidansı %1.2 olarak tespit edildi. Kolestaz grubunda doğum haftası ve doğum ağırlığı daha düşük saptandı ($p<0.05$). Düşük doğum ağırlığı (<2500 gram) oranı kolestaz grubunda daha yüksek oranda bulundu (%44.4 vs %11.1; $p=0.012$). Maternal yaş, nulliparite, sezaryen ve intrauterin exitus oranları, amniotik sıvıda mekonyum varlığı, düşük Apgar skoru ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranları her iki grupta da benzer saptandı ($p>0.05$).

Sonuç: Gebeliğin intrahepatik kolestazı, düşük doğum ağırlığı ile ilişkili bulunmuş olup GİK tanısı alan gebelerin yakın takip edilmesi gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Gebelik, intrahepatik kolestaz, perinatal, fetal, maternal.

ABSTRACT

Objective: Evaluation of perinatal outcomes of patients who were diagnosed as intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP).

Materials and methods: The results of 18 pregnant women diagnosed with ICP and 36 pregnant women without ICP who were delivered in our clinic in between January 2013 and December 2014 were compared for perinatal outcomes.

Results: Intrahepatic cholestasis incidence was found 1.2%. Birth weight and gestational week at delivery was lower in cholestasis group ($p<0.05$). Low birth weight (<2500 gram) ratio was found higher in cholestasis group (44.4% and 11.1%; $p=0.012$). Maternal age, nulliparity, cesarean and intrauterine exitus ratios, presence of meconium in amniotic fluid, low Apgar score and neonatal intensive care unit admission ratios were detected similar in both groups ($p>0.05$).

Conclusion: Intrahepatic cholestasis of pregnancy may be related with lower birth weight, because of that closer fetal and maternal follow-up is required.

Key words: Pregnancy, intrahepatic cholestasis, perinatal, fetal, maternal.

Sorumlu Yazar :

Bülent Çakmak

Adres: Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ali Şevki

Erek Yerleşkesi, 60100, Merkez, Tokat.

E-posta : drbulentcakmak@hotmail.com

GİRİŞ

Gebeliğin intrahepatik kolestazı (IHK) gebelikte ortaya çıkan şiddetli kaşıntı, sarılık, aminotransferazlarda ve serum safra asitlerinde yükseklik ile seyreden ve gebelikle birlikte sona eren bir karaciğer hastalığıdır. Semptomlar çoğunlukla gebeliğin üçüncü trimesterinde ortaya çıkmaktadır.¹ İnsidansı coğrafi değişkenlik göstermekte olup %0.4-15 arasında değişmektedir.² Hastalığın etiopatogenezinde genetik, çevresel ve hormonal faktörler suçlanmakla birlikte kesin etiyoloji belirsizdir.³ Gebelik kolestazı tanısı gebelikte serum aminotransferazlarında yükseklik ve kaşıntı yapan diğer nedenler ekarte edilerek konur. Maternal mortalite ve morbidite genellikle izlenmez ve gebeliğin sonlanması ile birlikte semptomlar geriler. Fakat fetal komplikasyonlar yönünden oldukça ağır olabilir ki; bunlar fetal distres, mekonyum aspirasyon sendromu, fetal respiratuar distres sendromu (RDS), fetal ve neonatal aritmi, preterm eylem ve doğum, fetal ve neonatal ölüm olarak sıralanabilir.⁴ Bu çalışmanın amacı kolestaz tanısı almış gebelerin maternal, fetal ve neonatal sonuçlarının kolestaz ile komplike olmayan gebeliklerin sonuçları ile karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde Ocak 2013 ile Aralık 2014 tarihleri arasında GİK tanısıyla takip edilmiş olan 18 hastanın tıbbi verileri geriye dönük olarak incelendi. GİK tanısı için; ¹ jeneralize kaşıntı olması (dermatolojik patolojik bir durum olmaksızın), ² yüksek karaciğer enzimi (aspartat aminotransferaz -AST- ve alanin aminotransferaz -ALT- düzeyi >40U/L), ³ karaciğer ve safra kesesinin ultrasonografik olarak normal sınırlarda görüntüleme bulgularının bulunması, ⁴ hepatit için viral serolojinin negatif saptanması kriterler olarak belirlendi. Viral hepatit öyküsü bulunması, gebelik öncesi karaciğer hastalık öyküsü bulunması, karaciğer tutulumu ile seyreden hastalık veya safra kesesi hastalığı öyküsü bulunması çalışma dışı tutulma kriterleri olarak belirlendi. Preeklampsiden ayırıcı tanısı proteinüri ve hipertansiyon olmamasıyla yapıldı.

Tedavi olarak semptomların giderilmesine yönelik gebelere ursodeoksikolik asit (bazı olgularda antihistaminik -kombine edilerek-) tedavisi başlandı. İzlem sırasında karaciğer enzimlerinde 10 kattan fazla artış izlenen, fetal iyilik hali testlerinde (non-stres test, biyofizik profil, Doppler) bozulma gözlenen olgularda doğum planlandı.

GİK tanısı alan gebelerin doğum yaptığı hafta içerisinde doğum yapmış olan ikişer gebe kontrol grubu olarak seçilerek toplam 36 gebe kontrol grubu olarak belirlendi. Gruplar maternal bulgular, perinatal morbidite ve mortalite, preterm doğum, yenidoğan komplikasyonları açısından karşılaştırıldı. Hesaplamalar hazır istatistiksel yazılım ile yapıldı (PAWS Statistics version 18, SPSS inc.). İstatistiksel karşılaştırmalarda parametrik değerler için t-test ve Mann-Whitney U-test, non-parametrik değerler için Pearson ki-kare ve Fisher's exact

test kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (n; %), sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (ort $\pm$ SD) olarak gösterildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı süre zarfında toplam 1451 doğum gerçekleşmiş olup buna göre intrahepatik kolestaz insidansı %1.2 olarak saptandı. Kolestaz tanısı konulduğunda ortalama gebelik yaşı 35.2 ± 3.3 [27-40] hafta ve takip süresi 7.0 ± 12.8 [0-57] gün olarak bulundu. Maternal özellikler açısından yaş, nulliparite, sezaryen ile doğum ve sistemik hastalık (gestasyonel diabetes, hipertansiyon, preeklampsisi) varlığı oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Laboratuvar değerlerinden AST, ALT, gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP) ve total bilirubin değerleri kolestaz grubunda daha yüksek düzeyde tespit edildi ($p < 0.05$) (Tablo-1).

Tablo 1: Maternal bulguların ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Kolestaz (n=18)	Kontrol (n=36)	p
Maternal yaş (yıl)	29.1 $\pm$ 4.9	27.9 $\pm$ 6.1	0.460
Nullipar	4 (22.2)	10 (27.8)	0.751
Doğum haftası	36.7 $\pm$ 3.1	38.1 $\pm$ 2.1	0.033
Sezaryen oranı*	15 (83.3)	31 (86.1)	1
Gestasyonel DM*	3 (16.7)	4 (11.1)	0.674
Gestasyonel HT*	1 (5.6)	5 (13.9)	0.651
Preeklampsisi*	1 (5.6)	6 (16.7)	0.403
Hemoglobin (gr/dL)	11.7 $\pm$ 1.5	11.7 $\pm$ 1.2	0.972
Lökosit (x103/ μ L)	10.6 $\pm$ 2.8	10.4 $\pm$ 2.7	0.794
Platelet (x103/ μ L)	242.5 $\pm$ 96.5	218.1 $\pm$ 56.2	0.331
AST (U/L)	156.8 $\pm$ 168.3	19.7 $\pm$ 7.3	0.000
ALT (U/L)	225.3 $\pm$ 247.5	15.3 $\pm$ 8.6	0.000
INR	1.05 $\pm$ 0.23	0.93 $\pm$ 0.09	0.014
PT (sn)	11.9 $\pm$ 2.6	10.4 $\pm$ 1.2	0.033
PTT (sn)	29.3 $\pm$ 5.7	27.0 $\pm$ 2.8	0.169
Total bilirubin (mg/dL)	0.72 $\pm$ 0.32	0.37 $\pm$ 0.17	0.004
Direkt bilirubin (mg/dL)	0.39 $\pm$ 0.22	0.15 $\pm$ 0.07	0.007
İndirekt bilirubin (mg/dL)	0.29 $\pm$ 0.21	0.19 $\pm$ 0.12	0.229
GGT (U/L)	35.8 $\pm$ 27.2	13.0 $\pm$ 2.4	0.014
ALP (U/L)	243.8 $\pm$ 97.8	128.5 $\pm$ 46.9	0.002

*n(%) olarak verilmiştir; diğer veriler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir. DM: diabetes mellitus; HT: hipertansiyon; AST: aspartat aminotransferaz; ALT: alanin aminotransferaz; GGT: gama glutamil transferaz, ALP: alkalen fosfataz; INR: international normalized ratio; PT: protrombin zamanı; aPTT: aktif parsiyel tromboplastin zamanı.

Kolestaz grubunda doğum haftası (36.7 ± 3.1 / 38.1 ± 2.1 ; $p=0.033$) ve doğum ağırlığı (2611.3 ± 788.5 / 3208.6 ± 649.0 ; $p=0.010$) kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Ayrıca düşük doğum ağırlığı (<2500 gram) oranı kolestaz grubunda daha yüksek oranda bulundu ($\%44.4$ vs $\%11.1$; $p=0.012$). Bununla birlikte prematürite oranları, düşük Apgar skorları (5. dakika <7), yenidoğan yoğun bakım (YDYB) ünitesinde yatış ve RDS oranları her iki grupta farklı değildi ($p>0.05$) (Tablo-2). Her iki grupta da neonatal exitus saptanmadı. Oligohidroamnios, fetal büyüme geriliği (FGR), amniotik sıvıda mekonyum varlığı ve intrauterin exitus oranları her iki grupta benzer bulundu ($p>0.05$).

Tablo 2: Fetal - neonatal bulguların karşılaştırılması

	Kolestaz (n=18)	Kontrol (n=36)	P
Prematürite <37 hafta	4 (22.2)	4 (11.1)	0.418
Prematürite <34 hafta	2 (11.1)	2 (5.6)	0.594
Oligohidroamnios	6 (33.3)	11 (30.6)	0.836
FGR	2 (11.1)	2 (5.6)	0.594
Mekonyum varlığı	2 (11.1)	2 (5.6)	0.594
Intrauterin exitus	1 (5.6)	2 (5.6)	1
YD ağırlık (gram)*	2611.3 ± 788.5	3208.6 ± 649.0	0.010
Düşük doğum ağırlığı	8 (44.4)	4 (11.1)	0.012
Cinsiyet - Erkek / Kız	13 (72.2) / 5 (27.8)	23 (63.9) / 13 (36.1)	0.540
5. dakika Apgar <7	4 (22.2)	3 (8.3)	0.205
YDYB yatış	4 (22.2)	7 (19.4)	0.811
RDS	4 (22.2)	2 (5.6)	0.087

**ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir, diğer veriler n(%) olarak verilmiştir. FGR: intrauterin büyüme kısıtlılığı; YD: yenidoğan; YDYB: yenidoğan yoğun bakım, RDS: respiratuar distress sendromu. Düşük doğum ağırlığı (<2500 gram).*

TARTIŞMA

Çalışmamız sonucunda intrahepatik kolestaz ile komplike gebeliklerde doğumda gebelik haftası ve doğum ağırlığı kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Ayrıca düşük doğum ağırlıklı (<2500 gram) yenidoğan oranı kolestaz grubunda daha yüksek oranda saptandı. Kolestaz grubunda karaciğer fonksiyon testlerinden AST, ALT, GGT, ALP, total ve direkt bilirubin düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi. Kolestaz insidansı coğrafi bölgeler arasında farklılıklar göstermektedir. İnsidans Avrupa ve Amerika'da $\%0.1-1.5$ iken Şili ve Bolivya'da $\%1.5-4.0$ olarak bildirilmiştir.^{1,3,5} Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise insidans $\%0.45-0.86$ olarak bildirilmiştir.^{6,7} Semptomlar genellikle 30. gebelik haftasından sonra çıkmakta olup ortalama tanı haftası 32 hafta civarındadır.⁶⁻⁸ Çalı-

şmamızda hem kolestaz insidansı ($\%1.2$) hem de hastalığın başlama zamanı (35.2 ± 3.3 hafta) literatürle benzerlik göstermektedir. Altınbaş ve ark yaptığı çalışmada en erken tanı haftası 24 olup ortalama gebelik haftası 34.4 ± 3.5 olarak bildirilmiştir.⁹ Hastalarımız içerisinde ise en erken tanı 27. gebelik haftasında konulmuştur.

Bu çalışmada, doğum zamanında gebelik haftası kolestaz grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş olmakla birlikte prematür (<37 hafta) doğum oranları açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Kolestaz ile komplike gebeliklerde prematür doğum oranları $\%30-60$ arasında değişmektedir.^{10,11} Çalışmamızda prematürite oranı kolestaz grubunda $\%22.2$ ve kontrol grubunda $\%11.1$ olarak bulundu. Kolestaz olan gebeliklerde prematür doğum oranı ülkemizdeki çalışmalarda $\%0.2-34.4$ olarak bildirilmiştir.^{6,8,12} Kolestaz grubunda prematür doğum oranı literatür ile benzerlik göstermekte olup kontrol grubundan iki kat daha yüksek oranda prematür doğum saptanmış olmasına rağmen istatistiksel olarak fark saptanmaması vaka sayısının az olmasından dolayıdır. Ülkemizden yapılan çalışmalarda kolestaz ile komplike gebeliklerde ortalama doğum haftası $35.8-37.6$ arasında değişmekte olup bizim çalışmamızda kolestaz grubunda ortalama doğum haftası 36.7 ± 3.1 olarak saptanmış olup mevcut literatür ile uyumludur.⁶⁻⁹

Gebelik kolestazında maternal prognozun iyi olmasına rağmen fetal ve neonatal etkilenme belirgin düzeyde fazla olmaktadır. Maternal transaminazlar genellikle doğumdan sonra hızla düşmekte ve normal düzeye gelmektedir.¹³ Çalışmamızda kolestaz grubunda gestasyonel hipertansiyon, diyabet ve preeklampsi gibi maternal komplikasyonlar kontrol grubuyla benzer oranlarda bulundu. Prematürite, mekonyum varlığı, fetal distress, artmış sezaryen oranı, fetal ölüm ve YDYB yatış oranlarının kolestaz ile komplike gebeliklerde daha fazla olduğu bildirilmiştir.¹⁴⁻¹⁶ Çalışmamızda ise bu fetal komplikasyonlar ve YDYB yatış oranları her iki grupta da benzer olarak bulundu. Yenidoğan doğum ağırlıkları kolestaz grubunda daha az ve düşük doğum ağırlığı oranı daha fazla olmasına rağmen FGR ve oligohidroamnios oranları her iki grupta benzer saptandı. Doğum ağırlığının daha düşük olmasına rağmen FGR oranının benzer olmasının nedeni kolestaz grubundaki gebelerde doğum haftasının daha az olmasına bağlanmıştır.

Gebeliğin intrahepatik kolestazında maternal ve fetal komplikasyon oranlarının safra asidi düzeyleri ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹⁷ Garcia-Flores ve ark yüksek safra asidi düzeyleri ile amniotik sıvıda mekonyum varlığı ve neonatal morbidite oranları arasında pozitif ilişki olduğunu rapor etmişlerdir.¹⁸ Buna ilave olarak kolestazın başlangıç haftasının erken olmasının da perinatal komplikasyonlarla yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{18,19} Puljic ve ark kolestaz tanısı alan gebelerde doğumun 36 haftadan itibaren yaptırılması durumunda ölü doğum oranlarında belirgin azalma olacağını vurgulamıştır.²⁰

Bu çalışmanın güçlü yanları kolestaz ile komplike gebeliklerin perinatal sonuçlarının verilmesi yanında kontrol grubu ile karşılaştırılması ve maternal, fetal ve neonatal sonuçların değerlendirilmesidir. Bununla birlikte limitasyonları ise olgu sayısının az olması ve safra asidi düzeylerinin ölçülememiş olması şeklinde sıralanabilir.

Sonuç olarak gebelik kolestazı perinatal olumsuz sonuçlarla yakından ilişkili olduğu için bu olgular yakın takip edilmelidir. Doğum haftasının daha erken ve düşük doğum ağırlığı oranının daha fazla olması nedeniyle gebelik takibi ve doğumun uygun merkezlerde yapılması gerekmektedir.

Conflict of Intrest

No conflicts declared

KAYNAKLAR

- Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000;33:1012-21.
- Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15:2049-66.
- Arrese M, Macias RI, Briz O, Perez MJ, Marin JJ. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Mol Med* 2008;10:9.
- Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, Marpeau L. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:458-60.
- Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, Aburto H, Matus C, Schramm G. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978;88:487-93.
- Yıldırım G, Aslan H, Asar E, Gedikbaşı A, Güngördük K, Şafak I, ve ark. İntrahepatik kolestazda gebelik sonuçları. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 2007;4:250-3.
- Pata Ö, Vardareli E, Özcan A, Serteser M, Unsal İ, Saruc M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Correlation of preterm delivery with bile acids. *Türk J Gastroenterol* 2011;22:602-5.
- Madazli R, Yuksel MA, Oncul M, Tuten A, Guralp O, Aydın B. Pregnancy outcomes and prognostic factors in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2014;Early Online:1-4.
- Altınbaş ŞK, Karçaaltıncaba D, Kandemir Ö, Yalvaç S. İntrahepatik gebelik kolestazı: 33 vakanın maternal ve fetal sonuçlarının değerlendirilmesi. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2013;9:171-5.
- Johnston WG, Baskett TF. Obstetric cholestasis. A 14 year review. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:299-301.
- Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, Incerpi M, et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2008;25:341-5.
- Ergenoğlu AM, Yeniel AO, Sanhal CY, Kazandı M. Karaciğer hastalıklarının gebelik ve perinatal sonuçlar üzerine etkisi: 161 karaciğer hastalıklı gebenin 180 sağlıklı gebe ile karşılaştırılması. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 2010;7:273-8.
- Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol* 2008;14:5781-8.
- Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467-74.
- Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:957-60.
- Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997;26:358-64.
- Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, Kemperman H, Boon J, Evers IM, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:100.e1-7.
- Garcia-Flores J, Canameres M, Cruceyra M, Garicano A, Espada M, Lopez A, et al. Clinical value of maternal bile acid quantification in intrahepatic cholestasis of pregnancy as an adverse perinatal outcome predictor. *Int J Gynecol Obstet* 2015;128:236-40.
- Jin J, Pan SL, Huang LP, Yu YH, Zhong M, Zhang GW. Risk factors for adverse fetal outcomes among women with early- versus late onset intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015;S0002-9378(15)00134-9. [Epub ahead of print].
- Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, LaCoursiere DY, Coughy AB. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Int J Gynecol Obstet* 2015;128:236-40.

The Association of Mitral Annular Calcification with Red Cell Blood Distribution Width

Mitral Anüler Kalsifikasyonun Kırmızı Kan Hücresi Dağılım Genişliği ile İlişkisi

¹ Sezen Bağlan Uzunget , ²Eliz Kader Şahin Uzel, ³Togay Evrin , ³Sinan Cem Uzunget , ⁴Gizem Çabuk

¹Department of Cardiology, Sincan Doktor Nafiz Körez State Hospital, Ankara

²Department of Cardiology, Besni State Hospital, Adıyaman

³Department of Emergency, Ufuk University Faculty of Medicine, Ankara

⁴Department of Cardiology, Buca Seyfi Demirsoy State Hospital, İzmir

ÖZET

Amaç: Son çalışmalarda RDW kalp yetmezliği, miyokart infarktüsü ve stabil koroner arter hastalığında kötü kardiyak sonlanımlarla ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada amacımız mitral anüler kalsifikasyon (MAK) ile kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW) arasındaki olası bir ilişkiyi araştırmaktır.

Materyal / Metod: Çalışmaya Ocak 2015 ile Ekim 2015 tarihleri arasında kardiyoloji bölümümüze başvuran 160 hasta (n=80 MAK+, n=80 MAK-) dahil edildi. MAK iki boyutlu transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirildi ve bütün hastaların tam kan sayımına bakıldı. MAK ve RDW ilişkisi Mann-Whitney U testi ve belirlenmiş kardiyovasküler risk faktörleri için eşitlenmiş multivariante analizle değerlendirildi.

Bulgular: MAK – hastalarla kıyaslandığında, MAK+ hastalarda RDW değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (14, 75 ±1,13 vs 13,72±0,99, p<0.001). MAK + grupta koroner arter hastalığı sıklığı ve beden kitle indeksi yüksekliği daha fazla oranda görüldü (p=0.01, p=0.02). Ayrıca MAK+ grupta sol atriyum çapı (p<0.001), sistolik pulmoner arter basıncı (p<0.001) daha fazla idi.

Sonuç: Artmış RDW değerleri olarak, MAK ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek RDW değerleri MAK patogenezinde kronik inflamasyonun bir yansıması olabilir.

Anahtar Kelimeler: Mitral anüler kalsifikasyon, kırmızı küre dağılım genişliği (RDW), inflamasyon

ABSTRACT

Objective: Recent studies have shown the association between increased levels of RDW (red cell blood distribution) and adverse cardiovascular outcomes in patients with heart failure, myocardial infarction and stable coronary artery disease. Aim of the study is to determine a potential relationship between MAC and high RDW values.

Materials / Methods: A total of 160 patients [n = 80 MAC (+), and n = 80 MAC (-)] who were admitted to our cardiology department between January 2015 and October 2015 were enrolled. Mitral annular calcification was assessed by transthoracic 2-dimensional echocardiography. Complete blood count was collected in all patients. The association between MAC and RDW was examined by Mann-Whitney-U test and by multivariate analysis, with adjustment for established cardiovascular risk factors.

Results: RDW levels were statistically significantly higher in MAC (+) patients compared to control group (14, 75 ±1,13 vs 13,72±0,99, p<0.001). The MAC (+) group is composed of patients with a higher rate of coronary atherosclerotic disease and BMI as compared to that in the MAC (-) group (p=0.01, p=0.02). Left atrium size (p<0.001), systolic pulmonary artery pressure (p<0.001), were significantly increased in MAC+group.

Conclusion: Elevated RDW is associated with the presence of MAC. Higher RDW levels may reflect role of chronic inflammation in the pathogenesis of MAC.

Key words: Mitral annular calcification, inflammation, red blood cell distribution width

Sorumlu Yazar :

Togay EVRİN

Adres: Ufuk Üniversitesi, Mevlana Bulvarı , Balgat/ Ankara

E-posta: togayevrin@yahoo.com

INTRODUCTION

Mitral annular calcification (MAC) is degeneration and calcification of the fibrous annular ring of the mitral valve¹. MAC is significantly associated with cardiovascular disorders including coronary artery disease, heart failure, and stroke. It has been shown that MAC and atherosclerosis have common clinical risk factors, including age, obesity, hypertension, hyperlipidemia, and diabetes mellitus in the previous studies^{2,3}. Due to the close association between systemic inflammation and development of atherosclerosis, there might be a role of inflammation for indicating likelihood of MAC development. However, there is little data regarding the relationship between MAC and systemic inflammation^{4,5}.

The red cell distribution width (RDW) has been recognized as a novel inflammatory marker used to predict future cardiovascular events. RDW is determined as the ratio of standard deviation of red blood cell volume to its mean volume and is expressed as a percentage according to the following formula: $RDW = (\text{standard deviation of red blood cell volume} / \text{mean cell volume}) \times 100$. Higher RDW values reflect greater variations in red blood cell volume⁶. Recent studies have shown the association between increased levels of RDW and adverse cardiovascular outcomes in patients with heart failure, myocardial infarction and stable coronary artery disease. Chronic inflammation oxidative stress and neurohumoral activation are the suspected mechanisms for increase of RDW in these pathologies. Due to the complete blood count (CBC) is one of the most frequently ordered laboratory tests in clinical practice, RDW is an easy, cheap, noninvasive, and universally available laboratory parameter used to evaluate systemic inflammation⁷.

On account of both MAC and RDW are associated with CV risk factors, we objected to assess association between MAC and RDW levels.

MATERIALS AND METHODS

The study group consisted of 80 patients with MAC (48 women, 32 men, mean age 65.73 ± 7.8 years). Age and sex-matched control group was composed of 80 patients (48 women, 32 men, mean age 65.48 ± 7.8 years) who were admitted to our cardiology department between January 2015 and October 2015. Length, weight, smoking status and drug usage of all patients were noted and verbal informed consent was obtained from all participants. They were defined as smokers if they were currently smoking or had quit smoking within the previous five years. The demographic and clinical data were obtained from the patients' records. Hypertension was considered to be present if the SBP was above 140 mmHg and/or DBP was above 90 mmHg, or if the individual was taking antihypertensive medications. Diabetes mellitus was defined as a fasting blood glucose level above 126 mg/dl or

current use of a diet or medication to lower blood glucose. And hypercholesterolemia was defined as fasting serum total cholesterol level >200 mg/dL or ongoing lipid-lowering therapy. Exclusion criteria were, history of severe chronic renal disease, malignancy, systemic or pulmonary embolism, chronic hematological diseases, acute or chronic inflammatory disease, autoimmune disease, decompensated heart failure, severe mitral and aortic regurgitation, and aortic and mitral stenosis, current use of anticoagulant drugs and a having a prosthetic valve.

ECHOCARDIOGRAPHY

The echocardiographic examinations were obtained by using VIVID S6 (Horten, Norway) to assess left atrial diameter, left-ventricular systolic and diastolic dimensions, left-ventricular ejection fraction (LVEF), and MAC. As standard imaging Windows, parasternal long and short axis and apical views were used. LVEF was calculated by using The Modified Simpson method. Left atrial and ventricular dimensions were measured in the parasternal long-axis view. MAC was defined as an intense echocardiography producing structure with highly reflective characteristics that was located at the junction of the atrioventricular groove and the posterior or anterior mitral leaflet on the parasternal long-axis, apical, four-chamber or two-chamber, or parasternal short-axis view⁸. The presence of mitral and aortic insufficiency was evaluated by Doppler color flow mapping.

BLOOD SAMPLING

In our prospective, randomized study, the effect of topical Blood samples were drawn from the antecubital vein by careful venipuncture after 12 hours of fasting, in the morning, and immediately studied at the laboratory. Serum creatinine, and lipid profiles were determined by standard methods. Hematological indices were measured in a blood sample collected in dipotassium EDTA tubes (Vacuette). An automatic blood counter (Beckman Coulter Inc, Hialeah, Florida, USA) was used for whole blood counts.

STATISTICAL ANALYSIS

Data were analyzed in SPSS for Windows 11.5 Program. Normality distribution of nonlinear variables was assessed by Kolmogorov Smirnov test. For comparison, Student t test, chi-square test, and Mann-Whitney U test were used as appropriate. For correlations, Pearson's and Spearman's correlation tests were used. Results are expressed as the mean ± SD and percent. Multivariable logistic regression analyses were used to determine the independent associations of RDW and MAK. The multivariate models adjusted for all the variables that were of statistical significance in the univariate and bivariate analyses for each of the endpoints of interest. Odds values and 95% confidence intervals for each variable are calculated.

culated. Statistical significance was assumed when the p-value was less than 0,05.

RESULTS

Baseline characteristics and laboratory parameters of the study groups are summarized in Table 1. There were no statistically significant differences between the two groups with respect to age, sex, hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, peripheral arterial disease smoking status,

Table 1: Baseline characteristics and laboratory parameters of the study groups.

	MAC (n=80)	Control (n=80)	P value
Age (years)	65,73 ± 7,87	65,49 ± 7,89	0,864
Sex (M/F)	32 / 48	48 / 32	1,000
BMI (kg/m ²)	27,47 ± 2,5	26,75 ± 2,6	0,010
Hypertension n (%)	36 (45)	35 (43)	0,870
Hyperlipidemia n (%)	42 (52)	31 (38)	0,081
Diabetes mellitus, n (%)	45 (56)	37 (46)	0,206
Coronary artery disease, n (%)	40 (50)	25 (31)	0,020
peripheral arterial disease n (%)	6 (7,5)	4 (5)	0,514
Smoking n (%)	24 (30)	28 (35)	0,224
glomerular filtration rate (mL/min)	82,48 ± 28,57	85,25 ± 25,02	0,536
Total cholesterol (mg/dl)	187 ± 44	188 ± 40	0,733
Triglycerides (mg/dl)	162 ± 85	142 ± 69	0,036
LDL-cholesterol (mg/dl)	114 ± 37	111 ± 33	0,482
HDL-cholesterol (mg/dl)	42 ± 9	49 ± 12	0,002
Left atrium size(mm)	4,0 ± 0,5	3,5 ± 0,4	<0,001
LV ejection fraction (%)	53,2 ± 11	58,6 ± 7,1	0,020
SPAP (mmHg)	35,0 ± 10,8	22,5 ± 7,6	<0,001
antihypertension use n (%)	24 (30)	31 (38)	0,244
statin use n(%)	21 (26,3)	12 (15)	0,079

SPAP: systolic pulmonary artery pressure

glomerular filtration rate and levels of total cholesterol, and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol. Body mass index (BMI), triglyceride levels, coronary artery disease, left atrium size and systolic pulmonary artery pressure were significantly higher in patients with MAC than controls, and high density lipoprotein (HDL) cholesterol levels were significantly lower in patients with MAC than in controls. There was no significant difference in incidence of antihypertension and statin use between two groups.

Comparison of the hemotological indices and high sensitivity c reactive protein of the patients with MAC and control group was shown in Table 2. Red-cell distribution width (RDW) was significantly higher in patients with MAC than in control individuals (14,75 ± 1,13 vs. 13,72 ± 0,99 respectively; P<0.001). High sensitivity c reactive protein(Hs-CRP) count

was significantly higher in patients with MAC than in control individuals (3,5 ± 3,0 vs. 2,5 ± 2,5 respectively; P=0.005). Mean platelet volume (MPV) was significantly lower in patients with MAC than in control individuals (8,25 ± 1,03 vs. 8,61 ± 0,79 fL, respectively; P=0.002). To determine the possible confounding factors for the presence of MAC, multivariate logistic regression analyses were performed (Table III). In the multivariate logistic regression analysis, a higher RDW level was found to be significantly and independently associated with the presence of MAC (OR: 2,956, 95% CI: 1,725-5,064, p = 0.00). Moreover, CAD (OR: 5,353, 95% CI: 2,128-13,465, p = 0.00), HDL (OR: 0,9, 95% CI: 1,725-5,064, p = 0.00), were also independently associated with the presence of MAC.

DISCUSSION

In the present study, we examined mainly RDW in patients with MAC. We demonstrated that the RDW is significantly associated with the presence of MAC in patients with several CV risk factors, independent of other baseline clinical risk factors, by the multivariate analysis. Mitral annular calcification is associated with several cardiovascular disorders including CAD, carotid and aortic atherosclerosis, heart failure, and stroke^{2,9-13}. Previous studies have shown that age, diabetes mellitus, hypertension, and obesity, which are risk factors for atherosclerotic heart disease, are also risk factors for MAC¹⁴. Metabolic imbalances, especially those involving calcium and phosphorus handling, play a role in pathogenesis of MAC, while the genuine pathophysiology of MAC is unclear¹⁵. A relationship between mitral and aortic annular calcification and atherosclerotic vascular changes has been demonstrated and histopathological findings in the induced systemic arterial atherosclerosis and fatty plaques accumulations on the aortic side of the aortic valve cusps and the ventricular side of the posterior mitral leaflet were similar¹⁶. This evidence was endorsed by displaying accumulation of the foam cells, that might be seen on the endothelium of the coronary arteries, on the ventricular side of posterior leaflet of mitral valve¹⁷. Due to its close relation with risk factors and pathologic findings similar to those of atherosclerotic lesions, MAC is considered to be a form or manifestation of atherosclerosis².

There are limited clinical data revealing the relationship between MAC and systemic inflammation. Some investigators found that inflammatory markers are elevated in patients with valvular calcium and they suggested that inflammation might play a role in the pathogenesis of valve calcium^{18,19}. Fox et al²⁰. reported that inflammatory biomarkers such as C-reactive protein, interleukin-6, monocyte chemoattractant protein-1, and soluble intercellular cell adhesion molecule-1 were elevated in participants with valvular calcium. Similar to these studies, we found that RDW, as an inflammatory marker, is elevated in patients with MAC.

Table 2: Comparison of the hemotological indices and high sensitivity c reactive protein of the patients with MAC and control group

	MAC (n=80)	Control (n=80)	P value
Platelets, 10 ³ /uL	245,75 ± 50,1	282,65 ± 91,2	0,243
MPV, fL	8,25 ± 1,03	8,61 ± 0,79	0,002
Hemoglobin,g/ dl	13,2 ± 0,9	13,3 ± 1,0	0,432
MCV,fL	85,42 ± 6,33	87,60 ± 3,16	0,075
RDW, %	14,75 ± 1,13	13,72 ± 0,99	<0,001
WBC,10 ³ /uL	7,2 ± 1,3	7,5 ± 2,6	0,956
Hs-CRP, mg /dL	3,5 ± 3,0	2,5 ± 2,5	0,005

MPV: Mean platelet volume, MCV: Mean corpuscular volume, RDW: Red-cell distribution width,

WBC: White blood cell Hs-CRP: high sensitivity c reactive protein

Table 3: Multivariate logistic regression analyses showing the predictors for the presence of mitral annular calcification.

	OR	(95% CI)	p value
BMI	1,124	(0,963-1,313)	0,138
CAD	5,353	(2,128-13,465)	0,000
HDL	0,9	(0,858-0,943)	0,000
TG	0,999	(0,994-1,004)	0,712
RDW	2,956	(1,725-5,064)	0,000
HCRP	0,961	(0,821-1,126)	0,623

RDW is inexpensive, easy to obtain, widely available, calculated from complete blood count. There is a few⁷. Study investigating the relationship between MAC and RDW in the literature. It has been shown that increasing RDW levels significantly increased risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality²¹. Wen reported a close relationship between high RDW and carotid intima-media thickness, and the incidence of carotid plaque²². On the other hand, MAC is closely associated with carotid atherosclerosis². Although the exact physiological mechanisms that underlie the association of RDW with atherosclerosis and MAC are unknown, systemic factors that alter erythrocyte homeostasis, such as inflammation, oxidative stress and neurohumoral activation are likely to play role. Inflammation might contribute to an increased RDW by not only impairing iron metabolism but also by inhibiting the production by decreasing response to erythropoietin, and by shortening red blood cell survival²². In addition to inflammation, oxidative stress might also contribute importantly to anisocytosis²³. In this reson, inflammation and oxidative stress in MAC might result in elevated RDW. Our results confirm those of their study and demonstrate a

close relation between high RDW levels and MAC presence. Further studies with larger patient controls are required to find out the exact mechanisms of this association.

Conflict of Intrest

No conflicts declared

REFERENCES

1. Nestico PF, Depace NL, Morganroth J, Kotler MN, Ross J. Mitral annular calcification: clinical, pathophysiology, and echocardiographic review. *Am Heart J*. 1984;107:989-96.
2. Adler Y, Koren A, Fink N, Tanne D, Fusman R, Assali A, et al. Association between mitral annulus calcification and carotid atherosclerotic disease. *Stroke*. 1998;29:1833-7.
3. Adler Y, Vaturi M, Fink N, Tanne D, Shapira Y, Weisenberg D, et al. Association between mitral annulus calcification and aortic atheroma: a prospective transesophageal echocardiographic study. *Atherosclerosis*. 2000;152:451-6.
4. Kurtoglu E, Korkmaz H, Akturk E, Yilmaz M, Altas Y, Uckan A. Association of mitral annulus calcification with high-sensitivity C-reactive protein, which is a marker of inflammation. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:6062-07.
5. Varol E, Aksoy F, Ozaydin M, Erdogan D, Dogan A. Association between neutrophil-lymphocyte ratio and mitral annular calcification. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25:557-60.
6. A. Karnad and T. R. Poskitt, "The automated complete blood cell count. Use of the red blood cell volume distribution width and mean platelet volume in evaluating anemia and thrombocytopenia," *Archives of Internal Medicine*, vol. 145, no. 7, pp. 1270-1272, 1985.
7. Kamil Bujak, Jarosław Wasilewski, Tadeusz Osadnik, et al., "The Prognostic Role of Red Blood Cell Distribution Width in Coronary Artery Disease: A Review of the Pathophysiology," *Disease Markers*, vol. 2015, Article ID 824624, 12 pages, 2015. doi:10.1155/2015/824624
8. Kohsaka S, Jin Z, Rundek T, Boden-Albala B, Homma S, Sacco RL, et al. Impact of mitral annular calcification on cardiovascular events in a multiethnic community: the Northern Manhattan Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1:617-623.
9. Adler Y, Herz I, Vaturi M, Fusman R, Shohat-Zabarski R, Fink N, et al. Mitral annular calcium detected by transthoracic echocardiography is a marker for high prevalence and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 1998;82:1183-1186.
10. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Association of mitral annular calcium and of aortic cuspal calcium with coronary artery disease in older patients. *Am J Cardiol* 1999;84:1084-5.
11. Adler Y, Zabarski RS, Vaturi M, Shapira Y, Ehrlich S, Jortner R, et al. Association between mitral annulus calcium and aortic atheroma as detected by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 1998;81:784-6.
12. Mellino M, Salcedo EE, Lever HM, Vasudevan G, Kramer JR. Echographic quantified severity of mitral annulus calcification: prognostic correlation to related hemodynamic, valvular, rhythm, and conduction abnormalities. *Am Heart J* 1982;103:222-5.
13. Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, Belanger AJ, Comai K, Fuller DL, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med* 1992;327:374-9.
14. Kanjanathai S, Nasir K, Katz R, Rivera JJ, Takasu J, Blumenthal RS, et al. Relationships of mitral annular calcification to cardiovascular risk factors: the Multi-Ethnic
15. Fox CS, Larson MG, Vasan RS, Guo CY, Parise H, Levy D, et al. Cross-sectional association of kidney function with valvular and annular calcification: The Framingham heart study. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17: 521-7.

16. Thubrikar M J , D eck J D , A ouad J , C hen J M . I ntramural stress as a causative factor in atherosclerotic lesions of the aortic valve . *Atherosclerosis* . 1985;55:299 -311 .
17. Roberts W C . T he senile cardiac calcifi cation syndrome. *Am J Cardiol* . 1986;58:572-4 .
18. Fox CS, Guo CY, Larson MG, Vasan RS, Parise H, O'Donnell CJ, et al.Relations of inflammation and novel risk factors to valvular calcification. *Am J Cardiol* 2006;97:1502–5.
19. Kurtoglu E, Korkmaz H, Akturk E, Yilmaz M, Altas, Y, Uckan A. Association of mitral annulus calcification with high-sensitivity C-reactive protein, which isa marker of inflammation. *Mediators Inflamm* 2012; [Epub ahead of print].
20. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al., Intermountain Heart Collaborative Study Group. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638-43
21. Arbel Y, Weitzman D, Raz R, Steinvil A, Zeltser D, Berliner S, et al. Red blood cell distribution width and the risk of cardiovascular morbidity and allcause mortality. A population-based study. *Thromb Haemost* 2014;111:300-7.
22. Wen Y. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension. *Exp Clin Cardiol* 2010;15:37-40.
23. Kiefer CR, Snyder LM. Oxidation and erythrocyte senescence. *Curr Opin Hematol* 2000;7:113-6.

Effects of Different Nasal Packing Removal Methods on the Pain and Hemodynamics

Farklı Nazal Tampon Çekme Yöntemlerinin Ağrı ve Hemodinami Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması

¹M. Burak Aşık, ²Erbil Kılıç, ³Umit Aydın, ³Ömer Karakoç

¹Sirnak Military Hospital, Department of Otolaryngology, Sirnak, Turkey

²GATA Haydarpaşa Training Hospital, Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Istanbul, Turkey

³Gulhane Military Medical Academy, Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Ankara, Turkey

ÖZET

Amaç:Nazal tamponların çekimi sırasında yaşanan ağrı, huzursuzluk ve hemodinamik değişiklikler nedeni ile senkop, hipotansiyon ve hipoksi oluşabilmektedir. İdeal nazal tampon çekimi ağrısız, kanamasız ve konforlu olmalıdır. Bu çalışmadaki amacımız nazal tampon çekimi sırasında en az irritasyona yol açan alternatif metodları karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem:Mart ve Temmuz 2013 tarihleri arasında septoplasti yapılmış olan 48 hasta randomize olarak çalışmaya dahil edildi. Hastalar 4 gruba ayrıldı. Grup 1 kontrol grubu olarak müdahale edilmeyen hastalardan oluşturuldu. Grup 2 ise eldiven parmağı içine yerleştirilmiş olan merocel tampon uygulanmış hastalardan oluşturdu. Grup 3 ve 4'e tampon çekiminden hemen önce sırasıyla salin ve artikain HCl enjekte edilmiş hastalar dahil edildi. Tampon çekimi sonrası ilk 5 dakika içinde ağrı ve huzursuzluk hissi VAS skalası ile değerlendirildi. Hemoraji, senkop ve hemodinami parametreleri ise aynı hekim tarafından değerlendirildi.

Bulgular:Çalışmaya 21-46 yaş aralığında (yaş ortalaması 30.06) 48 nazal septum deviasyonu hastası (32 erkek,16 kadın) dahil edildi. VAS skorları salin enjekte edilen grup ve kontrol grubunda, artikain enjekte edilen grup ve eldiven parmağı kullanılan gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.05$). Kanama, senkop, nabız hızı, oksijen saturasyonu parametrelerinde ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.21$), ($p=0.45$), ($p=0.29$) ($p=0.45$)..

ABSTRACT

Objective:The procedure of nasal packing removal causes pain, discomfort and hemodynamic changes which provokes syncope, hypotension and hypoxia. The ideal method for nasal pack removal should be painless, comfortable and bloodless. The aim of this study was to compare the alternative methods to find the least irritant method for nasal pack removal.

Materials / Methods:The randomized clinical trial included 48 adult patients who underwent septoplasty between March and July 2013. Patients were divided into 4 groups randomly before the surgery. Group 1 was control group without any intervention. Group 2 was latex glove merocel nasal packing group in which merocel packs introduced into the sterile standard latex gloves as described by Pratt et. al.8. Group 3 and 4 were saline and articaine injection groups. All patients were asked to evaluate pain with VAS scale and discomfort after nasal pack removal at the fifth minute. Hemorrhage, syncope and hemodynamic parameters was evaluated by the same investigator who removed nasal packs.

Results:This study included 48 nasal septum deviation patients (32 male, 16 female) aged between 21-46 years (mean 30.06 years). The VAS scores of saline injection group and control group were significantly higher than the scores of articaine and glove-finger merocel packing groups" ($p < 0.05$). Also there was no statistically significant difference between

Sorumlu Yazar :

M. Murat AŞIK

Adres: Şirnak Military Hospital / 73000, ŞIRNAK/TURKEY

E- posta: burack312@yahoo.com

Sonuç:Eldiven parmağı merocel tampon ve artikain enjeksiyonu tampon çekimi esnasında hasta konforunu artıran ve fizyolojik parametreler üzerinde belirgin değişiklik yapmayan etkin, ucuz ve kolay kullanılabilir yöntemlerdir.

Anahtar kelimeler: Nazal tamponlama, septoplasti, hemodinami, ağrı

the groups in patient's hemorrhage ($p=0,21$), syncope ($p=0,45$), heart rates ($p=0,29$) and oxygen saturation before and after nasal pack removal ($p=0,45$).

Conclusion:We concluded that applying articaine to nasal packs before removal and using glove-finger merocel packs are effective, inexpensive and easy methods which increase patient comfort and don't affect physiological parameters.

Key Words: Nasal packing, septoplasty, hemodynamics, pain

INTRODUCTION

Anterior nasal packing is a routine procedure after nasal surgeries^{1,2}. Nasal packing primarily prevents postoperative nasal bleeding and also stabilizes mucoperichondrial flaps to the cartilage and bone structures on the septum by detaching the dead space and minimizes the risk of septal perforation, hematoma and postoperative deviation^{1,3,4}. Also nasal packing prevents adhesions and septal abscess in postoperative period¹. Nasal packing removal is the most painful procedure in postoperative period which is remembered by the most of the patients clearly^{2,5} and some patients resigned surgery for this concern as well. The procedure of nasal packing removal causes pain, discomfort and hemodynamic changes which provokes syncope, hypotension and hypoxia⁵.

Various methods have been tried to eliminate the pain and discomfort of nasal pack removal. Among them are septal mucosal suturation, using pneumatic packs, using synthetic packings, pre-emptive analgesia, hydrating nasal packings with local anesthetics before removal or sphenopalatin ganglion blockage^{6,7}. But there is no consensus which one is the least irritant method for patient's comfort while nasal pack removal. In this study, we investigate the effects of different nasal pack removal methods on pain, discomfort and hemodynamic parameters after septoplasty. The aim of this study was to compare the alternative methods to find the least irritant method for nasal pack removal.

MATERIALS AND METHODS

A randomized clinical trial was performed to evaluate the effects of different nasal packing removal methods on the hemodynamic changes and patient discomfort. The study included 48 adult patients who underwent septoplasty between March 2013 and July 2013. Informed consent was taken from all patients and approval was obtained from the ethical committee in February 2013. All patients underwent septoplasty with general anesthesia. Exclusion criteria were history of a nasal surgery, bleeding disorders and chronic co-morbid diseases. Merocel® (Medtronic XOMED, Jacksonville, USA) packs were applied to all patients. Patients were divided into 4 groups randomly before the surgery. The groups were composed of 12 patients with the similar age and gender. Group 1 is organized as control without any intervention, group 2

was organized as latex glove merocel nasal packing which is made by merocel packs were introduced into the sterile standard latex gloves and which is described by Pratt et. al⁸. Group 3 and 4 was organized as saline and articain injection groups respectively. All patients received the same medication in form of prophylactic antibiotics and analgesia. Nasal packs were removed by the same surgeon on the second postoperative day.

In group 1 (control group) (n:12) and group 2 (n:12), nasal packs are removed without any injections. In group 3 (n:12) 10 ml total dose %0,9 saline applied into the packs 5 minutes prior to removal. In group 4 (n:12) 10 ml total dose. Articain HCl (Maxicain, VEM, Ankara, Turkey) applied into the packs 5 minutes prior to removal. A fine needle was used for direct application of maxicain and saline. All patients were asked to evaluate pain and discomfort after nasal pack removal at the fifth minute. Haemorrhage, syncope and hemodynamic parameters was evaluated by the same investigator who removed nasal packs.

Patients were asked to evaluate the pain during nasal pack removal by VAS (Visual Analog Scale) scale. 0 refers no pain and 10 refers maximal pain. Also patients were asked to choose one of the answers in discomfort scale which was prepared by Yilmazer et. al². (Figure 1)

A	I felt no discomfort during removal of nasal pack
B	I felt no discomfort
C	I felt severe discomfort

Figure 1: Discomfort Scale

Haemorrhage was evaluated by the same investigator with a scale of bleeding while nasal pack removal. (Figure 2)

A	No bleeding
B	Bleeding like leakage
C	Continious and bleeding like flow

Figure 2: Haemorrhage Scale

Hemodynamic Parameters

Hemodynamic parameters were evaluated by the same investigator with the same equipment before and after nasal pack removal in 5 minutes. These parameters were systolic heart pressure, heart rate and oxygen saturation.

STATISTICAL ANALYSIS

All statistical analyses were performed using the SPSS program, version 16.0 (SPSS, Inc, an IBM Company, Chicago, USA). Comparisons between pre- and postoperative data were performed using the Wilcoxon test depending on the result of the test of normality. (Kolmogorov-Smirnov test) Dependent variables between pre- and postoperative data were analyzed by using the Mann Whitney-U, Kruskal-Wallis and chi-square tests. The changes in parameters were evaluated by SPSS 20.0 for Windows, and $p < 0.05$ was set a priori as statistically significant.

RESULTS

This study included 48 UVFP patients (32 male, 16 female) aged between 21-46 years (mean 30,06 years). There was no significant difference in age ($p = 0,35$) and sex ($p = 0,86$) between the groups. No postoperative complications and infections were seen.

VAS (Visual Analog Scale)

The VAS scores of saline injection group and control group were significantly higher than the scores of articain and glove-finger merocel packing groups ($p < 0,05$).

Discomfort

There was no statistically significant difference between the groups in patient's discomfort ($p = 0,051$).

Table 1: Haemorrhage Differences between groups

	1	2	3	4
No bleeding	%41,7	%91,7	%41,7	%58,3
Leakage	%50	%8,3	%50	%33,3
Continuous	%8,3	-	%8,3	%8,3

Hemorrhage

There was no statistically significant difference between the groups in haemorrhage ($p = 0,21$) (Table 1).

Hemodynamics

No statistically significant differences were found between the groups in syncope and heart rates respectively ($p = 0,45$) ($p = 0,29$). Also there was no statistically significant difference between the groups in oxygen saturation before nasal pack removal ($p = 0,45$). Additionally in systolic heart pressure there

was no significant difference between the groups before and after nasal pack removal ($p = 0,57$).

DISCUSSION

Nasal pack removal is the primary cause of the pain and discomfort after nasal surgeries.^{2,3}. The ideal method for nasal pack removal should be painless, comfortable and bloodless. There have been many numbers of studies suggesting the ideal method for nasal pack removal both of patient's and surgeon's comfort. Using pneumatic nasal pack, lubricating nasal pack with topical anesthetic, sphenopalatin ganglion blockage during removal, hydrating the nasal packs with local anesthetics, introducing merocel packs into glove-finger and septal saturation are some of the methods reported in literature as the ideal way of removal^{2,3,6,9,10,7}.

Some studies compared nasal pack materials for reducing pain and discomfort. Arya et al. reported that merocel packs cause more pain than rapid rhino packs during removal¹¹. Ardehali et al. and Bajaj et al. suggested septal saturation instead of nasal packs for pain and discomfort^{1,9}. Many surgeons preferred merocel packs for its protective effect of mucosal haemorrhage after the surgery¹⁰. Although merocel packs are better than other packs in nasal haemorrhage after surgery, they induce a haemorrhagic diathesis due to mucosal adhesions and dislodgement of underlying blood clot^{8,12}. Acioğlu et al. and Pratt et al. reported that merocel packs had more nasal haemorrhage risk than glove-finger merocel packs in during nasal pack removal^{3,8}. Although in the present study no statistically significant difference were found between groups, the patients with glove-finger merocel nasal packs had less haemorrhage than the other patients during removal. Many studies described to apply local anesthetics to the nasal packs before removal. Apuhan et al. were reported that prilocaine and bupivacaine was successful in pain relieving⁹. Also different anesthetics like prilocaine plus meperidine, levobupivacaine or tetracaine were reported in literature that decreased pain and discomfort^{13,14}. However Durvasula et al. reported that there was no statistical evidence of difference in pain between lignocaine or saline applying to nasal packs¹⁵. In this study we used Articaine HCl which is an amide type new local anaesthetic used especially in dentistry¹⁶. Its half-life, about 20 minutes, is also very short compared to other local anaesthetics¹⁷. In the present study; the pain (VAS) scores of patients who were in saline and control groups, were higher than articaine injection and glove-finger merocel nasal pack groups. Articaine, a short-acting anesthetic is an effective anesthetic on pain and discomfort during nasal pack removal. Interestingly there was no statistically difference between groups in discomfort scores, so we concluded that pain was the primary problem rather than discomfort for patients during removal.

In a recent study, Ongkasuwan et al. reported that discomfort of flexible endoscopy had an impact on physiologic parameters during procedure 18. Nasal packs affects respiratory parameters when they were in nasal cavity¹⁹. In this study; except the patients with glove-finger nasal packs, the oxygen saturation rates were affected in the other groups during nasal pack removal. It appears that glove-finger nasal packs had less mucosal contact and induced less nasopulmonary reflex during nasal pack removal. Vagal stimulus should be induced by nasal pack's mucosal contact and may lead to bradycardia²⁰. In this study, patients were normocardic before nasal pack removal. However after removal, patients had been tachycardiac. In all groups, except articaine injection group, patients had heart rate changes after nasal pack removal. Pain and discomfort may cause cardiac and respiratory problems and may lead hypotension and syncope. Also the patients which was in merocel pack group, had been more hypotensive during removal and experienced syncope. However there was no statistically significant difference between groups.

To conclude, applying articaine to nasal packs before removal and using glove-finger are painless, inexpensive, comfortable and easy methods. Furthermore there will be more studies investigating easy and comfortable methods for nasal pack removal.

Conflict of Interest

No conflicts declared

REFERENCES

- Ardehali MM, Bastaninejad S. Use of nasal packs and intranasal septal splints following septoplasty. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009;38:1022-4.
- Yilmazer C, Sener M, Yilmaz I, Erkan AN, Cagici CA, Donmez A. Pre-emptive analgesia for removal of nasal packing: A double-blind placebo controlled study. *Auris Nasus Larynx*. 2007;34:471-5.
- Acioğlu E, Edizer DT, Yigit O, Onur F, Alkan Z. Nasal septal packing: which one? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269:1777-81.
- Weber R, Keerl R, Hochapfel F, Draf W, Toffel PH. Packing in endo-nasal surgery. *Am J Otolaryngol*. 2001;22:306-20.
- Bajaj Y, Carr S, Sethi N, Kelly G. Is nasal packing really required after septoplasty? *Int J Clin Pract*. 2009;63:757-9.
- Lavy JA, Small GV, Jay N, Radcliffe GJ. A prospective randomized controlled study of 4% lignocaine solution in Merocel nasal pack removal. *Rhinology*. 1996;34:219-21.
- Hwang JH, Liu CM, Liu TC, Hsu MC. Sphenopalatine ganglion block before removal of nasal packing. *Laryngoscope*. 2003;113:1423-4.
- Pratt GF, Wilson P. A simple nasal-packing technique for minor nasal surgery which reduces pain associated with removal of packs: a surgical technique. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63:e84.
- Apuhan T, Yildirim YS, Gulcu N, Kocoglu H, Karagoz Y. The effect of prilocaine or levobupivacaine infiltration on pain during nasal packing removal. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145:418-21.
- Prabhu V, Kaushik V, Rhodes S, Tay H. Foam nasal packs: a prospective, randomised, patient-controlled study. *Rhinology*. 2007;45:242-7.
- Arya AK, Butt O, Nigam A. Double-blind randomised controlled trial comparing Merocel with Rapid Rhino nasal packs after routine nasal surgery. *Rhinology*. 2003;41:241-3.
- Chheda N, Katz AE, Gynizlo L, Singer AJ. The pain of nasal tampon removal after nasal surgery: a randomized control trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140:215-7.
- Karaaslan K, Yilmaz F, Gulcu N, Yigit B, Kocoglu H. The effect of prilocaine and prilocaine plus meperidine infiltration on the pain during nasal packing removal. *Rhinology*. 2007;45:321-4.
- Lachanas VA, Karatzias GT, Pinakas VG, Hatzioannou JK, Sandris VG. The use of tetracaine 0.25% solution in nasal packing removal. *Am J Rhinol*. 2006;20:483-4.
- Durvasula VS, Brewis C, Syeda F, Leong P. Lignocaine as a topical analgesia for post-operative nasal pack removal: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *J Laryngol Otol*. 2005;119:348-51.
- Shipton EA. New formulations of local anaesthetics-part I. *Anesthesiol Res Pract*. 2012;2012:546409.
- Paxton K, Thome DE. Efficacy of articaine formulations: quantitative reviews. *Dent Clin North Am*. 2010;54:643-53.
- Ongkasuwan J, Yung KC, Courey MS. The physiologic impact of trans-nasal flexible endoscopy. *Laryngoscope*. 2012;122:1331-4.
- Muluk N AA, Ozcakar S, Arkan O, Koc C. Risk of Respiratory Distress in the Patients Who Were Applied Nasal Packing at the End of Nasal Surgery. *Auris nasus larynx*. 2008;35:521-6.
- Zayyan E, Bajin MD, Aytemir K, Yilmaz T. The effects on cardiac functions and arterial blood gases of totally occluding nasal packs and nasal packs with airway. *Laryngoscope*. 2010;120:2325-30.

Factors Affecting Intraoperative Nerve Monitorization and Artefact Formation

İntraoperatif Sinir Monitorizasyonunu Etkileyen Faktörler ve Artefakt Oluşumu

¹Mehmet Farsak, ²Can Mehmet Eti, ¹Zeynep Cansu Aladağ, ³Ülkü Çömelekoğlu, ⁴Hakan Özalp, ⁴Vural Hamzaoglu, ⁴Ahmet Dağtekin, ²Onur İsmi, ²Yusuf Vayisoğlu, ²Tuğçe Pütürgeli, ³Fatma Söğüt, ¹Ezgi Oktay, ¹Kübra Öztürk, ²Derya Ümit Talas

¹Mersin University Faculty of Medicine, Mersin

²Mersin University Faculty of Medicine, Otorhinolaryngology Department, Mersin

³Mersin University Faculty of Medicine, Biophysics Department, Mersin

⁴Mersin University Faculty of Medicine, Neurosurgery Department, Mersin

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, uyaran şiddeti ve uyaran türü ile ameliyathane ortamında monitörizasyon sırasında kullanılan tur cihazı, koter ve cep telefonlarının sıçan EMG ve sinir iletim cevapları üzerine etkileri incelenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Deneylerde Wistar albino sıçan kullanılmıştır. Anestezi altındaki sıçanlar Nicolet Endeavor CR cihazıyla monitörize edilmiştir. Fasiyal sinir farklı şiddetteki akım ve voltaj uyarılarıyla uyarılmış, orbikularis oris ve orbikularis okuli kaslarından bileşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) kayıtlanmıştır. İşlem boyunca eş zamanlı olarak spontan EMG kayıtları da alınmıştır.

Bulgular: Farklı akım şiddetinde (0.05, 0.1, 0.5 ve 1 mA) uyaran kullanılarak elde edilen kayıtlarda uyaran şiddeti arttıkça kaydedilen BKAP genliğinde artış gözlenmiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p=0.047$).

0.01, 0.05, 0.5 ve 1 V'luk voltaj uyarısı üçlü ve beşli uyarımlarda kullanılmıştır. Üçlü ve beşli uyarımlarda birbirini izleyen cevapların genliğinde azalma gözlenmiştir ($p=0.039$) ($p=0.011$).

Sonuç: Uyaran şiddetindeki artış hem akım hem de voltaj uygulandığında spontan EMG'yi gürültü oluşturarak bozmuştur. Fasiyal sinir monitörizasyonu sırasında aynı ortamda tur ve koter cihazlarının kullanılmasının EMG kayıtlarını bozduğu ve gürültüyü arttırdığı saptanmıştır. Ancak koterin bozucu etkisinin daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bunlara ek olarak sıçanların kısmen uyanması ve kayıt sırasında cep telefonunun çalışması EMG kayıtlarında gürültüyü arttırmıştır.

ABSTRACT

Objective: Objective: This study aimed to investigate the effects of stimulant type, stimulant amplitude and some devices in the operation room like cautery, surgical drill and mobile phone whilst intraoperative monitoring.

Materials / methods: Under general anesthesia, without a muscle relaxant, three Wistar Albino rats were monitored by Nicolet Endeavor CR device. After facial nerve stimulation with various current and voltage stimulants, compound muscle action potentials (CMAP) of orbicularis oculi and orbicularis oris muscles were recorded. Spontaneous EMG records have been taken simultaneously during the process.

Results: In response to increased current stimulant amplitude (0.05, 0.1, 0.5 and 1 mA), higher CMAP amplitude values were recorded and the difference was found to be statistically significant ($p=0.047$). To evaluate voltage effects; 0.01 V, 0.05 V, 0.5 V and 1 V intensities were used in serial triplet and quintet train stimulations. Consecutive responses after train stimulation gradually decreased.

Conclusion: Surgical drill and electrocautery usage during facial nerve monitoring in the same place, disrupt the EMG recordings and increase noise, but cautery have more disruptive effects. In addition, mobile phone ring and awakening of rats whilst recording increased noise.

Key Words: Electromyography, Intra-operative neurophysiological monitoring.

Sorumlu Yazar :

Mehmet Farsak

Adres: Mersin University Faculty of Medicine, Mersin, TURKEY

E-posta : mehmetfarsak@gmail.com

INTRODUCTION

Intra-operative neurophysiological monitoring (IONM) has been used to detect, minimize and prevent neurological morbidities due to surgical operations for a long time. The first IONM attempt has been performed by Foerster and Alternerger in 1935^{1,2}. Main target of IONM is to detect reversible neurological damage and prevent the progression to irreversible defects. Furthermore, IONM has various benefits including ; early recognition of physiological alterations like systemic complications, determination of nerve trace and prevention of new neurological damage during surgery, localization of neural lesion, provision of secure mobility area to surgeon, enhancement of surgical operability rates, improvement of patient's trust to surgery and reduction of malpractice rates³. Through aforementioned effects, IONM has been used to supply diagnosis and treatment of many diseases like nerve damages, motor endplate disease, neuropathies, myopathies, radiculopathies and plexopathies⁴. Electromyography (EMG) is an electrodiagnostic IONM method that allows effortless accessibility to muscle's physiological processes.^{5,6} The technique is based on detecting and recording electrical activity of muscles via electrodes. Analysis of EMG signals may provide important data for diagnosis.⁷ Spontaneous and evoked EMGs are used to identify the neural condition of the area affected by operation. Spontaneous EMG records show muscle's spontaneous electrical action potential changes. Abnormal signals of spontaneous EMG help to diagnose neurologic illnesses and traumatic denervations. Evoked EMG contains a supraphysiologic voltage or current stimulus to the nerve that innervates a muscle. Response to the stimulation reveals the nerve trace and ensures avoiding from new neural injuries due to operation. The EMG application whilst otolaryngology and head - neck surgery operations has an increasing utilization rate. IONM, especially EMG, is practised with various operations including; thyroidectomy, parathyroidectomy, neck dissection, carotid endarterectomy, tympanic, mastoid, parotid and lateral skull base surgeries. The most common monitored nerves during these operations are; vagus nerve and branches, facial nerve, other cranial nerves and cervical spinal nerve.⁵ There are many disruptive factors to EMG application. These factors, defined as "noise", create unwanted signals, affect EMG recordings and mask the real electrical activity of skeletal muscles⁸. All electronic devices generating electromagnetic field (cautery, surgical drills, motors, mobile phones, fans, power supplies, etc.), light bulbs, cable motility, poor skin-electrode contact, electrode fixation problems and radio waves are some of the noise reasons^{8,9}. Therefore, operation room contains many noise sources. This study aims to show effects of some disruptive factors on spontaneous EMG recordings and evoked EMG records generated by voltage and current stimulations.

MATERIALS AND METHODS

Three adult Wistar albino male rats of 250-300 g were used for these experiments. All experimental procedures had been approved by the Ethics Committee of the Mersin University. The rats were anaesthetised with ketamine hydrochloride 80 mg/kg and xylazine (10 mg/kg) (Ketalar, Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret AŞ, İstanbul, Turkey). After anaesthesia, the rats were monitored by Nicolet Endeavor CR device (USA). Compound motor action potentials (CMAP) were recorded using standardised nerve conduction study techniques¹⁰. Bipolar needle electrodes were used for CMAP recordings from the orbicularis oris and orbicularis oculi muscles. The ground electrode was placed on the thigh on the side of stimulation. Facial nerve was stimulated current with four intensities (0.05, 0.1, 0.5 and 1 mA; stimulus duration 0.3 ms) and pulse train (train count:3 and 5; frequency 50 Hz). Spontaneous electromyography (EMG) records were taken simultaneously during the process. We used two channels to observe the spontaneous activity of orbicularis oris and orbicularis oculi. A pair of needle electrodes were planted in the orbicularis oris and orbicularis oculi muscles while another was placed on the forehead for grounding (filter 20 Hz to 500 Hz). We measured amplitude from CMAP recordings. Additionally, we evaluated effects of surgical drill and cautery usage, mobile phone ring and awakening of rats on spontaneous EMG recordings.

STATISTICAL ANALYSIS

Effect of different intensities of current and pulse trains on amplitude of CMAP were analyzed with repeated measures analysis and paired t-test. Data were expressed as means+SD. Significance was set at $p < 0.05$

RESULTS

In response to increased current stimulant amplitude (0.05, 0.1, 0.5 and 1 mA) , higher CMAP amplitude values were recorded and the difference was found to be statistically significant ($p=0.047$). CMAP amplitude was measured as $6.20 \pm 4.69 \mu V$ with 0.05 mA stimulant, $15.95 \pm 2.99 \mu V$ with 0.1 mA stimulant, $91.55 \pm 25.75 \mu V$ with 0.5 mA stimulant and $151.0 \pm 34.37 \mu V$ with 1 mA stimulant. To evaluate voltage effects; 0.01 V, 0.05 V, 0.5 V and 1 V intensities were used in serial triplet and quintet train stimulations. Consecutive responses after train stimulation gradually decreased. Despite the first response that was found $146.7.0 \pm 3.39 \mu V$, fifth response decreased to $125.0 \pm 8.39 \mu V$ ($p=0.039$). Likewise, the first response for triplet train stimulation with 1V was $125 \pm 12.4 \mu V$, third response was measured as $70.3 \pm 15.8 \mu V$ ($p=0.011$).

Tablo 1: . Effect of different current intensity on amplitude of CMAP

Intensity of current (mA)	Amplitude (μV)
0.05	$6.2 \pm 4.69^*$
0.1	$15.95 \pm 2.99^*$
0.5	$91.55 \pm 21.75^*$
1	$151.0 \pm 34.3^*$

*Significant difference from 0.05 mA at $p < 0.05$

Tablo 2: . Effect of pulse trains on amplitude of CMAP

Train count	Response to first stimulus (μV)	Response to end stimulus
3	125 ± 12.4	$70.3 \pm 15.8^*$
5	$146.7.0 \pm 3.39$	$125.0 \pm 8.39^*$

*Significant difference from response to first stimulus at $p < 0.05$

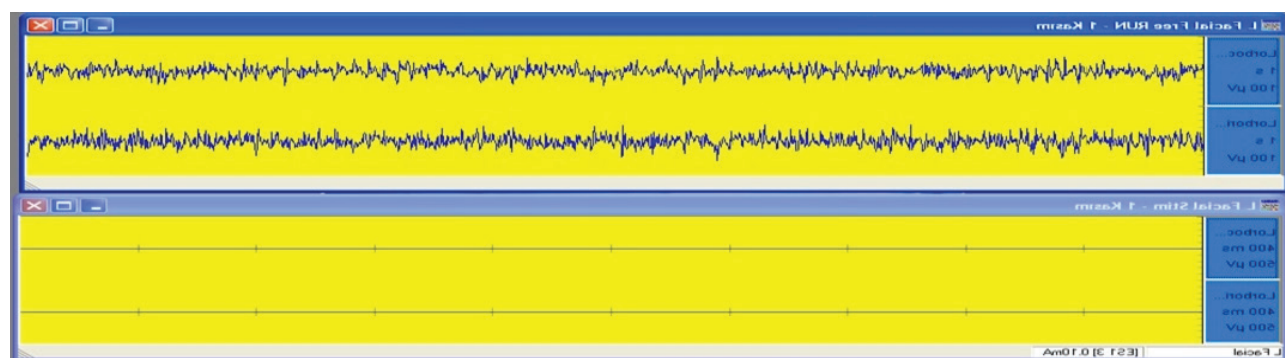
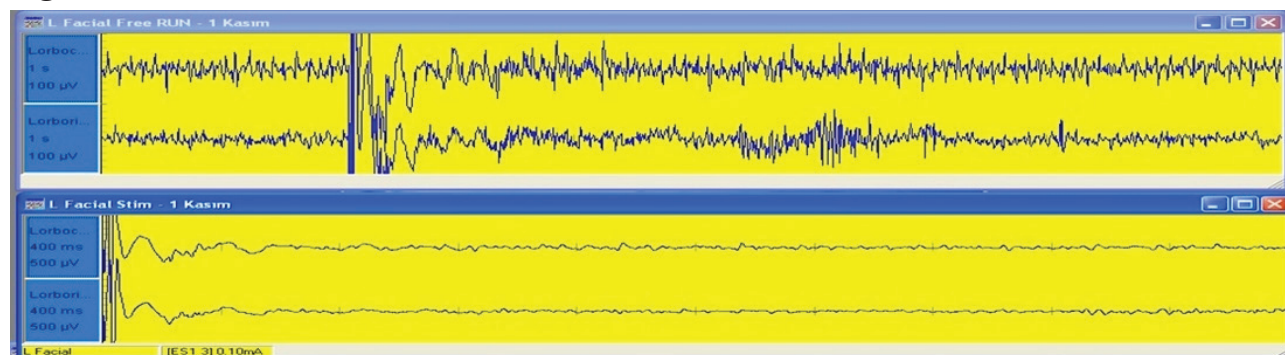
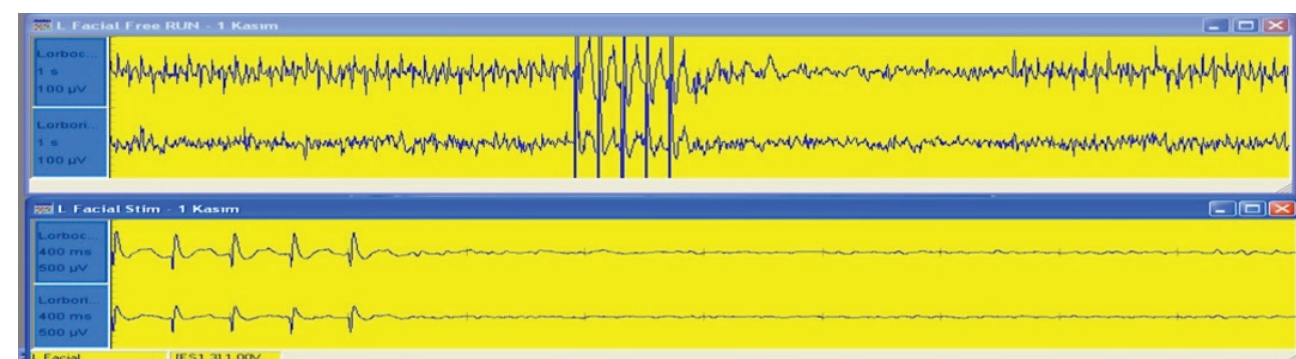
Figure 1: Baseline of spontaneous EMG trace.**Figure 2:** The EMG trace of 0.1 mA current stimulation**Figure 3:** The EMG trace of five consecutive stimulations with 1 volt stimulation (1V quintet train stimulation)

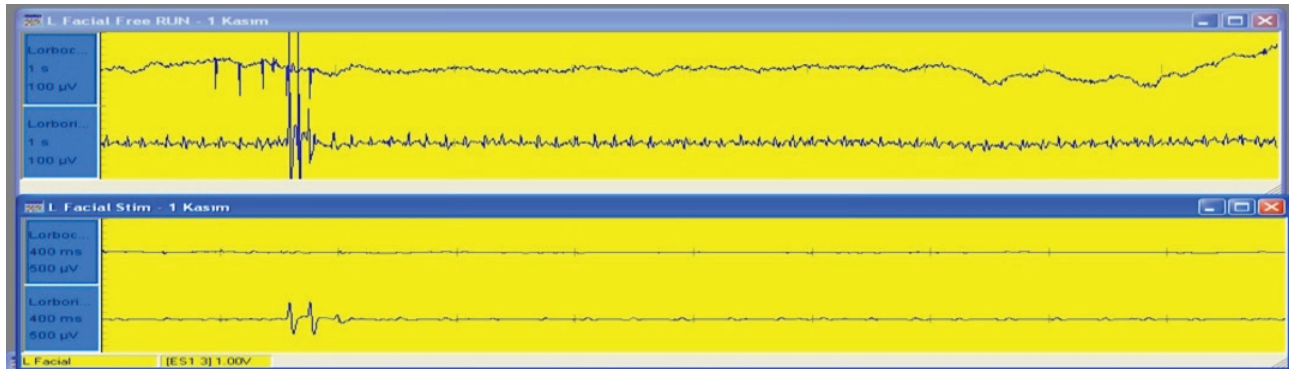
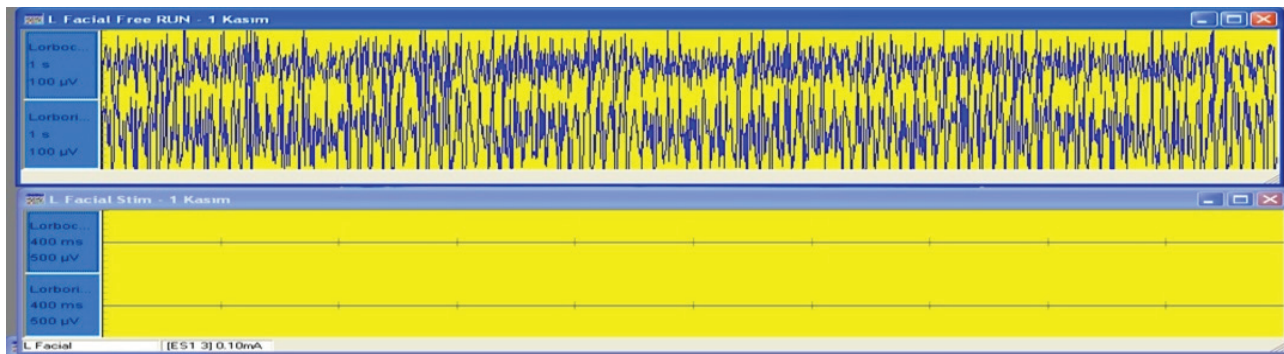
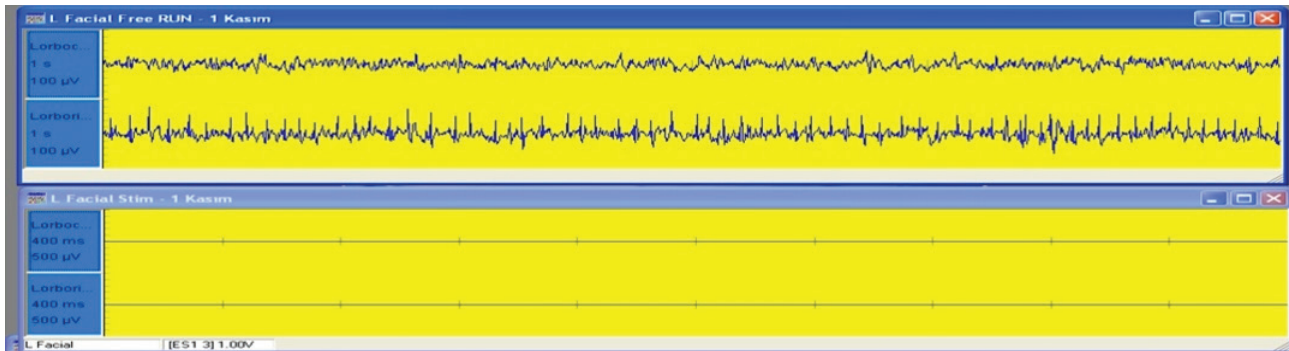
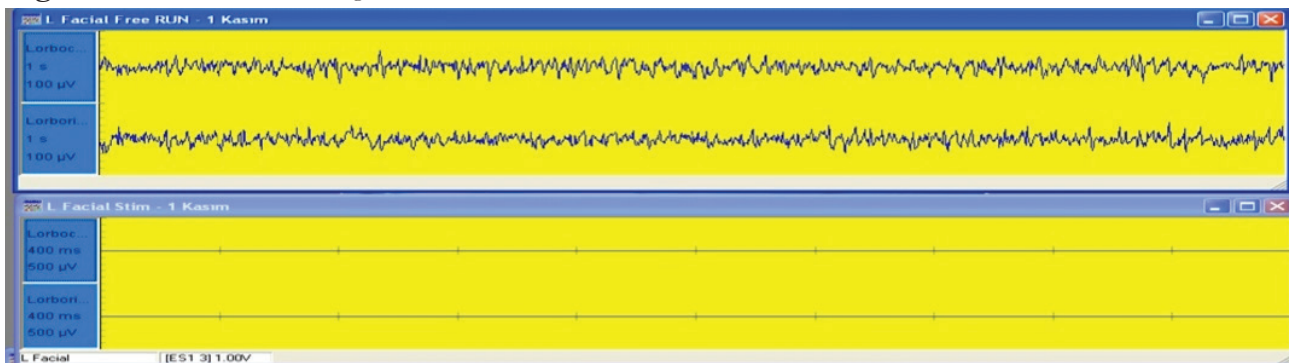
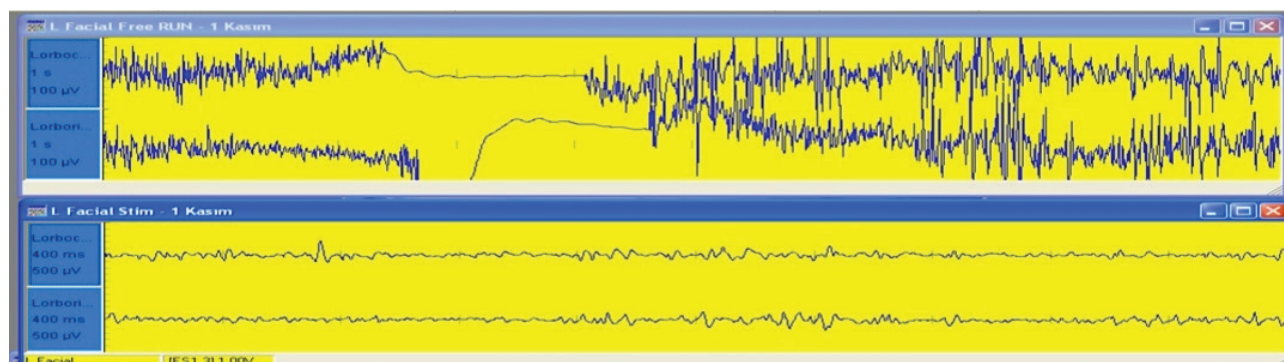
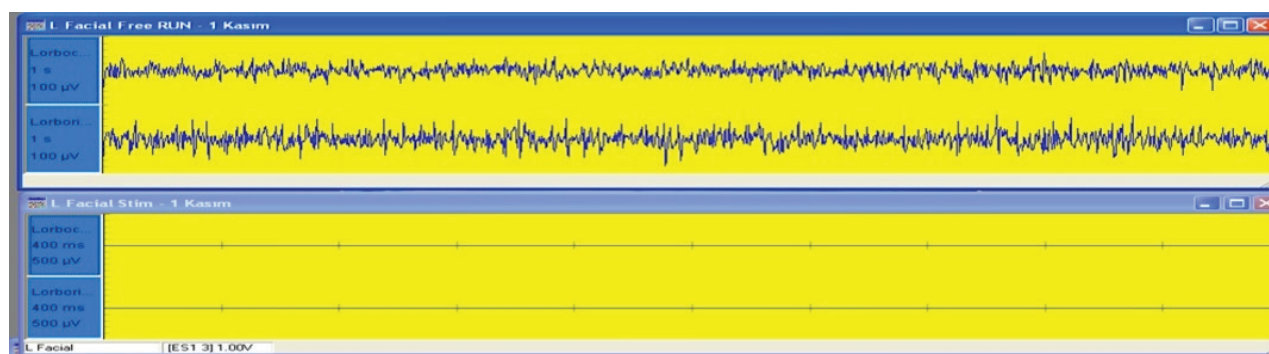
Figure 4: Response for mechanical facial nerve stimulation.**Figure 5:** Influence of electrocautery on EMG trace.**Figure 6:** Effect of surgical drill on EMG trace.**Figure 7:** EMG trace when surgical drill is off.

Figure 8: Rat begins to recover from anesthesia.**Figure 9:** The disruptive effect of mobile phone on EMG recording.

DISCUSSION

The tale of EMG began to be written by Francesco Redi in 1600's. Redi discovered a specialized voltaic muscle of the electric ray fish. In 1792 Luigi Galvani discovered initiator effects of electricity on muscle contraction. Furthermore in 1849 Emil du Bois-Reymonds showed that electrical activity recording while voluntary muscle contraction was feasible too. Seven decades later, in 1922, Gasser and Newcomer used Oscilloscope to show muscle's electric signal and won Nobel prize. Use of improved electrodes have been spreaded in time. Entrance of surface EMG to clinics was with Hardyck in 1966¹¹. Compared to EMG, IONM has more recent history. As mentioned before, Foerster and Alternberger started IONM in 1935 by performing electroencephalography during surgery. The intraoperative usage of Electroencephalography (EcoG) and brainstem auditory evoked potential (BAEP), the discovery of somatosensory evoked potential (SSEP) recordings are milestone developments of IONM history¹². From now on, IONM turned into a complementary procedure for many surgical approaches. Modalities applied as IONM include motor evoked potentials (MEPs), somatosensory evoked potentials (SSEPs), electroencephalography (EEG), electromyography (EMG), brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) and visual evoked potentials (VEPs)¹³. Before EMG's clinical usage, intraoperative neuromonitoring was

performed by trained surgical assistants through observing patient's target nerves and muscles during surgery. Nowadays, EMG application for ENT procedures is a rising trend. These procedures can be summarized under 3 titles;

1- IONM of the vagus and recurrent laryngeal nerve (rlu) whilst thyroidectomy, parathyroidectomy, and other anterior cervical surgeries,

2-IONM of the motor branch of the facial nerve during tympanic, mastoid, parotid surgeries,

3- IONM of the cranial and cervical nerves during neck dissection and skull base operations.

As performing tympanic, mastoid, parotid and other head and neck surgeries, the facial nerve is vulnerable to damage. Beside the classical features, IONM of this nerve gives some predictive data about nerve injury. If EMG application right after surgery shows no impairment, facial nerve will remain intact more likely. Neck dissections and skull base surgeries endanger many nerves and vessels. Although ansa cervicalis of cervical plexus, the phrenic nerve (C3–5) and the lower cranial nerves (IX–XII) are commonly monitored nerves during these surgeries⁵. To achieve reliable results; appropriate EMG application and consideration of noise sources are fundamental. Electrodes detect the electrical activity of skeletal muscles. The quantity of demonstrated muscle activity is dependent to the area of the recording surface.⁷ There are

two basic EMG techniques consisting of free-running EMG and stimulated EMG. Free-running EMG defines a recording of electrically non-stimulated nerve's activity, obtained from innervated muscles. It can show nerve's mechanical and metabolic damage via tonic and phasic (burst) discharges. Tonic discharge is a result of a repetitive, continuous activity periods of a motor unit group. Duration of tonic discharges are between seconds and several minutes. The possible reasons of this activity are traction dependent nerve ischemia, heat transmission from electrocautery and irrigation with saline etc. Phasic discharge occurs due to relatively synchronous burst of motor unit potentials so it lasts in a shorter time. This type of discharges related with the blunt mechanical trauma generally. Stimulated EMG (sEMG) is based on performing a stimulation to the nerve and analyzing the response of skeletal muscles. sEMG has some additional and beneficial effects; surgeon can discover the anatomical nerve variations, identification of nerve function as motor or sensory can be done and the threaten nerves can be monitored¹³. Lesser morbidity is as important as eliminating the pathology for surgical treatment. For this perspective, intraoperative nerve monitoring is a means of navigating the successful surgery. There are some important factors for an accurate IONM. Preparation of the room, usage of appropriate neurophysiological technique, appropriate placement of the electrodes, correct evaluation of findings regarding the artefact detection and assessment of these results with the clinical signs are important guidelines for a surgeon. The other electrical equipments leading artefacts in the operating room and unwanted noises should be eliminated. In one hand, OR (operating room) is an electrically hostile place. On the other hand, quick decisions, the evaluation of findings, the skill of OR staff for electrophysiological follow-ups are of utmost importance. The comparison of per-operative findings with pre-operative data, is a great guidance for the surgeon. Therefore, neurophysiological technician is a fundamental member of the operation team¹⁴⁻¹⁸.

The EMG recordings are affected by direct trauma, pressure, ischemia, temperature, surgical and anesthetic techniques, blood pressure and body temperature changes. Myorelaxing agents make neuromuscular blockage and inhibit neuromonitoring. Through these effects, myorelaxant usage is a contraindication for IONM¹⁹⁻²¹. The responses obtained during operation and after operation should be compared to define false positivity and false negativity. Neurophysiological technician should consider all aforementioned data. All these factors indicate the importance of experienced staff. The success of the operation also depends on harmony between surgeon and neurophysiological technician²².

Conflict of interest

No conflicts declared

REFERENCES

1. Rauszer A, Doleych H. Impossible Becomes Possible – The Nikolet Viking IV usage in intra-operative monitoring. *Journal Of Medical Informatics & Technologies*, 2007;11, ISSN 1642-6037.
2. Martinez Pineiro A, Cubells C, Garcia P, et al. Implementation of intraoperative neurophysiological monitoring during endovascular procedures in the central nervous system. *Interventional Neurology*, 2015; 3:85-100. doi: 10.1159/000371453
3. Ertekin C. Central and Peripheral EMG. İzmir: Meta Basım ve Matbaacılık, 2006:754.
4. Ertekin C. Central and Peripheral EMG. İzmir:Meta Basım ve Matbaacılık, 2006:195;231,267,301,343,753.
5. Dillon FX. Electromyographic neuromonitoring in otolaryngology-head and neck surgery. *Anesthesiol clin*, 2010sep;28:423-42. doi:10.1016/j.anclin.2010.07.011.
6. De Luca CJ. The use of surface electromyography in biomechanics. *Journal of Applied Biomechanics*. Human Kinetics Publishers Inc, 1997;13:135-63.
7. Mills KR. The Basics of Electromyography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76;ii32-ii35. Doi:10.1136/jnnp.2005.069211.
8. Siriprayoonsak S. Real-time measurement of prehensile signals. Master's thesis, San Diego State University, the USA. <http://medusa.sdsu.edu/Robotics/Neuromuscular/Theses/Saksit/Saksit.htm>.
9. Halaki M, Ginn K. Normalization of EMG Signals: To Normalize or Not to Normalize and What to Normalize to? In Garnesh R. Naik (Eds.), *Computational Intelligence in Electromyography Analysis - A Perspective on Current Applications and Future Challenges*. Rijeka, Croatia: InTech Open Access Publishers (peer reviewed), 2012: 175-194.
10. Aminoff M. *Electromyography in Clinical Practise*. New York: Churchill Livingstone, 1998 (3rd ed):113-45.
11. Cram JR, Kasman GS. *The Basic of Surface Electromyography*. Massachusetts: Jones and Barlett Publishers, 2011:3-4.
12. Vadivelu S, Sivaganesan A, Patel AJ, et al. Practise trends in the utilization of intraoperative neurophysiological monitoring in pediatric neurosurgery as a function of complication rate and patient-surgeon- and procedure related factors. *World Neurosurgery*, Published Online:2013 Nov18.
13. Kim SM, Kim SH, Seo DW, Lee KW. Intraoperative neurophysiologic monitoring: basic principles and recent update. *J Korean Med Sci*, 2013;28:1261-69.
14. Silverstein H, Rosenberg S. Intraoperative facial nerve monitoring. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 1991;24:709-25.
15. Chrissian S. Intraoperative monitoring of facial muscle evoked responses obtained by intracranial stimulation of the facial nerve: a more accurate technique for facial nerve dissection. *Neurosurgery*, 05/1979; 4(5):418-421. Doi: 10.1227/00006123-197905000-00007
16. Beck DL, Benecke JE Jr. Intraoperative Facial Nerve Monitoring: Technical Aspects. *Otolaryngol Head and Neck Surg*, 1990;102:270-2.
17. Bernat I, Grayeli AB, Esquia G, et al. Intraoperative electromyography and surgical observations as predictive factors of facial nerve outcome in vestibular schwannoma surgery. *Otol Neurotol*, 2010;31:306-12.
18. Lefaucheur JP, Nerves DO, Vial C. Electrophysiological Monitoring of Cranial Motor Nerves (V, VII, IX, X, XI, XII). *Neurochirurgie*, 2009;55:136-41.
19. Eshraghi AA, Connel SS, Chang RC, Telischi FF. *Intraoperative Neurophysiologic Monitoring*. Otolologic Surgery. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010:773-84.
20. Prass RL. Iatrogenic Facial Nerve Injury: The Role of Facial Nerve Monitoring. *Otolaryngol Clin North Am*, 1996;29:265-75.
21. Noss RS, Lalwani AK, Yingling CD. Facial Nerve Monitoring in Middle Ear and Mastoid Surgery. *Laryngoscope*, 2001;111:831-36.
22. Talas DU, Dagtekin A, Vayisoglu Y. Türkiye Klinikleri J.E.N.T.-Special Topics, 2010;3:62-71.

Yoğun Bakım Ünitelerinde Skorlama Sistemleri

Scoring Systems In The Intensive Care Units

¹Murat Tolga Avşar, ¹Sinan Uzman, ¹Mehmet Toptaş

¹Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul.

ÖZET

Giriş: Yoğun bakım skorlama sistemleri hastalığın ciddiyetini, organ disfonksiyonunun derecesini, yoğun bakım performanslarını belirlemek ve klinik araştırmalara katılacak hastaları tanımlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Evrensel olarak üzerinde fikir birliğine varılmış bir skorlama sistemi bulunmamaktadır. Bu derlemede en sık kullanılan hastalık ciddiyeti skorlama sistemleri gözden geçirilmiş ve bu sistemlerin yararları ve kısıtlılıkları tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım ünitesi, skorlama sistemleri, mortalite tahmini, organ disfonksiyonu.

ABSTRACT

Introduction: ICU scoring systems is widely used to determine the severity of the disease, the degree of organ dysfunction, the performance of intensive care and to identify the patients which will participate in clinical research. There is no scoring system which has universally agreed on. In this review, the most commonly used disease severity scoring systems have been revised and the benefits and limitations of these systems are discussed.

Key words: Intensive care unit, scoring systems, mortality prediction.

GİRİŞ

Yoğun bakım skorlama sistemleri; hastalıktan iyileşmeyi tahmin etmek, hastalığın ciddiyetini ve organ disfonksiyonunun derecesini belirlemek, uygulanan tedavileri değerlendirmek, ve yoğun bakım ünitelerinin performansını karşılaştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır.¹ Skorlama sistemleri, mortaliteyi tahmin eden “prognostik skorlama sistemleri” ve morbiditeyi değerlendiren “organ yetmezliği skorlama sistemleri” olmak üzere iki kısımdan oluşur. Yoğun bakım hastalarında mortaliteyi belirleyen faktörler; hastanın fizyolojik rezervi, hastalığın tipi, ciddiyeti ve tedaviye yanıtıdır. Ayrıca, kronolojik yaş ve kronik hastalıklar, organ sistemlerinin fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak hastanın fizyolojik rezervini etkileyebilir. Hastalığın ciddiyeti ise, anatomik olarak [travmada -Injury Severity Score (ISS)] ya da fonksiyonlar üzerinden [nörolojik bozukluklarda Glasgow koma skoru (GKS)] değerlendirilebilir.²

Skorlama Sistemlerinin Sınıflandırılması Prognostik değerlendirme skorları

TISS/TISS 28 (Therapeutic Intervention Scoring System)
SAPS /II/III (Simplified Acute Physiology Score)
APACHE / II/III (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)
MPM /II (Mortality Prediction/Probability Models)
GCS (Glasgow Coma Score)
FOUR (Full Outline of UnResponsiveness)
Organ disfonksiyonu tanımlama skorları
SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)
MODS (Multiple Organ Dysfunction Score)
LODS (Logistic Organ Dysfunction System)
ODIN (Organ Dysfunctions and/or Infection)
TRIOS (Three Days Recalibrated Intensive Care Unit)
Composite SAPS II/LODS

Yoğun Bakımda Yaygın Olarak Kullanılan Skorlama Sistemleri

Prognostik Skorlama Sistemleri

TISS/TISS 28 (Therapeutic Intervention Scoring System):

Sorumlu Yazar :

Murat Tolga Avşar

Adres: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Fatih, İstanbul

E-posta: dr.tolgaavsar@gmail.com

İlk öncü skorlama sistemidir.³ Yoğun bakım ünitelerinde tanı, tedavi ve monitörizasyon amaçlı kullanılan 76 işlemi 1-4 arasında puan olarak derecelendirilmesiyle 1974 yılında Cullen ve ark tarafından geliştirilmiştir.⁴ 1983 yılında yeniden düzenlenmiştir. Değerlendirmeye alınan işlem sayısı 28'e indirilerek tanımlanan TISS 28 1996 yılında kullanılmaya başlanmıştır ve bundan 1 yıl sonra işlem sayısı 19'a kadar azaltılmıştır.^{5,6}

APACHE I:

(Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation=Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi)

Genel yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar için hastalık ciddiyetini derecelendiren ilk skorlama sistemi Knaus ve arkadaşları tarafından 1981 de geliştirilmiştir.⁷ YBÜ'lerde hastanın o anki akut fizyolojik durumu ile yaş ve kronik sağlık durumunu değerlendiren ve 34 parametreden oluşan bir sistemdir. Yapılması güç olduğu için kullanılmamaktadır.

APACHE II:

Karmaşık olan APACHE sisteminden düzenlenerek, klinik olarak daha basit kullanışlı hale getirilmiştir. Knaus ve arkadaşları tarafından yapılandırıldığı 1985 yılından beri en yaygın kullanılan skorlama sistemidir.⁸ APACHE II akut fizyoloji skoru yaş ve kronik sağlık değerlendirme olmak üzere üç bölümden oluşur. Bu üç bölümden alınan puanlar toplanır ve operasyon geçirip geçirmeyeceğine göre hastane mortalitesi belirlenir. Çok sayıda fizyolojik değişkenin yanı sıra hastanın yaşı ve yoğun bakıma yatış tanısının bilinmesine de gereksinim göstermektedir.

APACHE II'de kaydedilen değerler, hastanın yoğun bakımdaki ilk 24 saatinde normalden en çok sapma gösteren değerlerdir. Kronolojik yaş, fizyolojik rezervdeki azalmayı yansıttığı için, akut hastalık durumunda hastalık ciddiyetinden bağımsız olarak mortalite riskini belirleyen önemli bir etken olduğundan ağırlıklı puan olarak eklenmiştir. (Tablo 1)

Tablo 1: Apache II skorlama sistemi.

	Yüksek abnormal değer					Düşük abnormal değer				
Fizyolojik değişken	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Isı (rektal C°)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9	
OAB (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49	
Kalp hızı (atım/dak)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39	
Solunum hızı (1/dak)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5	
Oksijenasyon:										
FiO2 ≥0.5 ise P(A-a)O2	≥500	350-499	200-349		<200					
FiO2 < 0.5 ise PaO2					>70	61-70		55-60	<55	
Arteriyel pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	≤7.14	
Venöz HCO3 (mEq/L) (AKG yoksa)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15	
Serum sodyum (mEq/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-139		120-129	111-119	≤110	
Serum potasyum (mEq/L)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		≤2.49	
Serum kreatinin (mg/dL) (ABY varsa puan x 2)	≥3,5	2-3.4	1.5-19		0.6-1.4		≤0.59			
Hematokrit (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		≤19	
Lökosit sayısı (1/mm3 x 1000)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		≤0.9	
GKS = 15-aktüel GKS										
A = Toplam Akut Fizyolojil Skor; 12 fizyolojik değişkenin toplam puanı.										
B = Yaş puanı ≤44 = 0 puan 45 – 54 = 2 puan 55 – 64 = 3 puan 65 – 74 = 5 puan ≥ 75 = 6 puan										
C = Kronik Sağlık Puanı: Ciddi organ sistem yetmezliği ya da immunsupresyon öyküsü varsa*										
a. Opere edilmemiş ya da acil postoperatif hasta = 5 puan										
b. Elektif postoperatif hasta = 2 puan										
*Karaciğer:Biyoipsi ile kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, portal hipertansiyona bağlı GİS kanaması, karaciğer yetmezliği, ensefalopati/koma.										
Kardiyovasküler: İstirahatte angina ve kardiyak semptomlar (New York Heart Association Sınıf IV).										
Solunum sistemi: Ciddi egzersiz kısıtlayan kronik restriktif/obstrüktif hastalık, kronik hipoksi veya hiperkapni, sekonder polisitemi, ciddi pulmoner hipertansiyon (>40 mmHg).										
Böbrek: Kronik hemodializ, periton dializi.										
İmmünyetmezlik: İmmünsüpressif tedavi (uzun süreli veya yüksek doz steroid, kemoterapi, radyoterapi) veya enfeksiyona yatkınlıkla seyreden hastalık (lösemi, lenfoma, AIDS).										
Toplam APACHE II skoru = A + B + C										

Toplam akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık durumu puanlarının birlikte oluşturduğu, APACHE II, yoğun bakıma yatışın ilk 24 saatindedir değerlendirilir ve en yüksek puan 71'dir. Toplam skor mortalite ile paralellik gösterir. Örneğin; skor 10 ise mortalite %10, 20 ise %20, 30 ise %40, 35 ise %75'tir. Yaşlı hastalar gereğinden yüksek puan alabilmekte, akut fizyoloji skorunun hemodinamik destek tedavisi için ilaç kullanımı, mekanik ventilasyon için düzenlenmiş ölçümleri bulunmamaktadır.

APACHE III:

Bu, APACHE II'nin yenilenmesiyle geliştirilmiş bir sistemdir. 9 APACHE II'de kullanılan primer hastalık tanıları kısmı genişletilmiş ve hastanın yoğun bakıma nereden geldiği (acil servis, servis vb.) de eklenmiştir. Aynı çalışma grubunun 1998 yılında güncellenen APACHE III skorlama sistemi çok daha ayrıntılı bir sistem olmanın yanında, yoğun bakım alanında gelişen eğilimleri yansıtmaya açısından da değerlidir. 10 Performans göstergesi olarak diğerlerine göre daha güçlü olan bu skorlama sisteminin kullanılabilmesi için bir yazılım programı geliştirilmiştir. Diğer sistemlerden çok daha ayrıntılı bir değerlendirme yapabilmesine karşın, zaman alıcı olması APACHE III sisteminin kullanımı önemli ölçüde kısıtlanmıştır.

Tablo 2: Saps II skorlama sistemi.

Geliş özelliği	Puan	Kronik hastalık	Puan	GKS	Puan
Planlı cerrahi	0	Yok	0	14 - 15	0
Medikal	6	Metastatik karsinom	9	11 - 13	5
Acil cerrahi	8	Hematolojik malignite	10	9 - 10	7
		AIDS	17	6 - 8	13
				< 6	26
Yaş		SKB (mmHg)		Kalp hızı (atım/dak)	
< 40	0	< 70	13	< 40	11
40 - 59	7	70 - 99	5	40 - 69	2
60 - 69	12	100 - 199	0	70 - 119	0
70 - 74	15	≥ 200	2	120 - 159	4
75 - 79	16			≥ 160	7
≥ 80	18				
Vücut ısı		PaO ₂ / FiO ₂ *		24 saatlik idrar (L)	
< 39	0	< 100	11	≥ 1	0
≥ 39	3	100 - 199	9	0.5 - 0.999	4
		≥ 200	6	< 0.5	11
Serum üre veya BUN		Lökosit (1/mm ³)		Serum potasyum (mEq/L)	
< 28	0	< 1000	12	3	3
28 - 33	6	1000 - 19000	0	3 - 4.9	0
≥ 84	10	≥ 20000	3	≥ 5	5
Serum sodyum (mEq/L)		Bikarbonat (mEq/L)		Bilüribin (mg / dL)	
≥ 145	1	≥ 20	0	< 4	0
125 - 144	0	15 - 19	3	4 - 5.9	4
< 125	5	< 15	6	≥ 6	9

* Mekanik ventilasyon veya CPAP uygulanıyorsa.
GKS: Glaskow Koma Skoru, SKB: Sistolik kan basıncı.

APACHE IV:

APACHE III'ün belirleyici değişkenlerine yeni değişkenler eklenerek yeniden yapılandırılmıştır. 11 Bu sistemde akut fizyolojik skordaki değişkenler APACHE III'te olduğu gibi

kalırken, yeni olarak giriş tanısı, yoğun bakıma geldiği yer, yeniden yatış özellikleri, yoğun bakım öncesinde hastanede yatış süresi, ilk 24 saat içinde uygulanan mekanik ventilasyon ve trombolitik tedaviler değerlendirmeye eklenmiştir.

SAPS (Simplified Acute Physiology Score = Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru)

İlk olarak 1984 yılında APACHE skoruna alternatif olarak kullanıma sunulmuştur. 12 APACHE sistemi ile karşılaştırıldığında, uygulanması daha basit ve hesaplaması kısa süren bu sistemin dezavantajı, kronik sağlık durumunun değerlendirmeye alınmamış olmasıdır.

SAPS II

1993 yılında 37 değişken değerlendirilmiş ve 17 değişkene indirgenmiş, böylece SAPS II geliştirilmiştir. (Tablo2) Fizyolojik değişkenler için, yoğun bakım ünitesine kabulden sonraki ilk 24 saat içerisindeki en kötü değerler hesaplama için kullanılır. SAPS II skoru spesifik hasta grupları için kullanmaya uygun değildir. SAPS puanı ne kadar yüksekse mortalite aynı oranda artar. Verileri toplamak çok basit ve hızlıdır.

SAPSII skoru heterojen bir yoğun bakım hasta grubundan geliştirilmiş olup, daha spesifik hasta grupları için kullanmaya uygun olmayabilir. İlâveten SAPS II'nin tahmin gücünün doğruluğu zamanla kaybolmaktadır. Sadece yoğun bakımda beş günden az kalan hastalar için mortalite tahmini doğru olarak kalmaktadır. SAPSII klinik çalışmalarda kritik hastaları sınıflamak ve popülasyonları karşılaştırmak için kullanılmaktadır.¹³

SAPS III

Yoğun bakıma giriş nedeni ve kronik sağlık durumu daha ayrıntılandırılmış, ek olarak yoğun bakım öncesi lokalizasyonu, süresi, geçirilmiş cerrahi, cerrahinin yeri, yoğun bakıma girişte enfeksiyon varlığı gibi yeni değişkenler eklenmiştir.¹⁴

MPM (Mortality Probability Models = Mortalite Tahmin Modelleri)

Hastaların mortalite olasılıklarını hesaplamak amacıyla 1982 yılında geliştirilen, prognozda en etkili belirleyicilerin seçilip buna göre hesaplanmasına dayanan bir skorlama sistemidir.¹⁵ Yoğun bakıma kabul sırasında (MPM 0), 24 saat sonra (MPM 24), 48 saat sonra (MPM 48) mortalite olasılığının hesaplanması esasına dayanır.

MPM 0 (kabul modeli), yoğun bakımda hastanın aldığı tedaviye başlamadan değerlendirilen¹⁵ değişkene göre belirlenir. Yoğun bakımda aldığı tedaviyi içermez. Kabul sırasındaki ölçümler ve tetkiklerle mortalite olasılığını ortaya koyan tek modeldir.^{16,17}

MPM II

Bu modellerde uygulanan değişkenler ilk yatış anından hesaplamının yapıldığı saate kadar geçen sürede hastanın durumunu ve tedavilerini yansıtır.^{18,19} APACHE ve SAPS II ise

yoğun bakımda 24 saatten daha fazla kalan hastalar arasında ayırımı yapmamakta, hepsine aynı puanlama sistemi uygulanmaktadır Bundan dolayı zaman içinde hastalardaki değişiklikleri göstermekte zayıf kalmaktadır. APACHE, SAPS II ve MPM II modelleri içinde en az değişken kullanan model MPM II'dir

GKS (Glaskow Koma Skoru) ve FOUR (Full Outline of UnResponsiveness) skoru

Yoğun bakımlarda nörolojik durumun değerlendirilmesinde en sık kullanılan ölçek GKS'dir. Bilinci kapalı hastaların çoğunun entübe olması ve bu hastaların sözel skorunun bu yöntemle değerlendirilmesindeki yetersizlik, bu skora yönteminin en önemli dezavantajıdır. FOUR skoru GKS'den farklı olarak, beyinsapı refleksleri ve göz hareketleri gibi nörolojik muayenenin önemli ayrıntıları hakkında bilgi sağlar (Tablo 3) ²⁰.

Tablo 3: Four ve Glaskow Koma Skoru.

Four Skoru Göz cevabı	Glaskow Koma Skoru Göz cevabı
4 - Açık/açılır, emirle takip / göz kırpması 3 - Açık ama takip yok 2 - Kapalı ama yüksek sesli uyarıyla açıyor 1 - Kapalı ama ağrılı uyarıya açıyor 0 - Ağrılı uyarıya açılmaz	4 - Spontan göz açma 3 - Sözlü uyarılarla göz açma 2 - Ağrılı uyarılarla göz açma 1 - Göz açma yok
Motor cevap 4 - Komutla el hareketi 3 - Ağrıya lokalize ediyor 2 - Ağrıya uyarana fleksör cevap 1 - Ağrılı uyarana ekstansör cevap 0 - Ağrılı uyarana cevap yok / jeneralize miyoklonus	Motor cevap 6 - Emirleri yerine getiriyor 5 - Ağrılı uyarıya lokalize ediyor 4 - Ağrılı uyarıya çekme cevabı 3 - Ağrıya fleksiyon 2 - Ağrıya ekstansiyon
Beyin sapı refleksleri 4 - Pupil ve kornea refleksi var 3 - Bir pupil dilate ve fiks 2 - Pupil ya da kornea refleksi yok 1 - Pupil ve kornea refleksi yok 0 - Pupil, kornea ve öğürme refleksi yok	1 - Motor cevap yok Sözel cevap 4 - Oryente 3 - Konfüze 2 - Uygunsuz cevap 1 - Anlamsız ses 0 - Cevap yok
Solunum 4 - Entübe değil, düzenli solunum 3 - Entübe değil, Cheyne-Stokes solunumu 2 - Entübe değil, düzensiz solunum 1 - Ventilator hızından yüksek hızda solunum 0 - Ventilator hızında solunum veya apne	

Organ Disfonksiyonu Değerlendirme Sistemleri

Hayatta kalma oranını belirlemekten çok, organ disfonksiyonunu tanımlamak için geliştirilmiştir. Genelde altı organ sistemi; kardiyovasküler, solunum, hematolojik, renal, hepatik ve santral sinir sistemi (SSS) dahil edilir. GİS gibi diğer sistemler skorlamaya daha az olarak dahil edilmektedir.

MODS

1995 yılında Marshal ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Solunum, renal, hepatik, kardiyovasküler, hematolojik sistem

ve santral sinir sistemi değerlendirilir ve 0-4 arası puanlandırılır. Skorlama her gün aynı saatte tekrarlanır, 24 saat içindeki en anormal değerler seçilir. Toplam 24 olan skor 20'yi aştığında yoğun bakım mortalitesi %100'e ulaşır.²¹ MODS ile SOFA arasındaki temel fark kardiyovasküler sistemdir. Ayrıca renal fonksiyon MODS'da kreatinin ile takip edilirken, SOFA'da kreatinin veya idrar outputu ile değerlendirilir (Tablo 4).

Tablo 4: Çoklu organ yetmezliği skoru (MODS).

Değişken	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan	4 puan
PaO ₂ /FiO ₂	> 300	226-300	151-225	76-150	≤ 75
Serum kreatinin (mg/dl)	≤ 1.1	1.2-2.3	2.4-4	121-240	> 240
Serum bilirubin (mg/dl)	≤ 1.2	21-60	61-120	7.1 - 14	> 14
Basınç ayarlı kalp hızı ¹	≤ 10	1.3-3.5	3.6-7.0	21 - 50	≤ 20
Trombosit sayısı x 10 ³ (1/ml)	> 120	81-120	51 - 80	7 - 9	≤ 6
Glaskow Koma Skoru ²	15	13-14	10 - 12		

¹ Kalp hızı x (Santral ven basıncı / ortalama arter basıncı) .

² Sedasyon yokken.

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment = Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirmesi)

Avrupa Yoğun Bakım Derneği tarafından sepsise bağlı organ yetmezliğinin derecesini tanımlamak için 1996 yılında geliştirilmiştir. Sepsise bağlı olmayan organ disfonksiyonlu hastalarda geçerliliği belirlendiğinden, "ardışık organ yetmezliği değerlendirilmesi" olarak yeniden adlandırılmıştır. Altı organ sistemi (solunum, kardiyovasküler, santral sinir sistemi, renal, koagülasyon ve karaciğer), toplam skor 6-24 arasında olacak şekilde 1 ile 4 puan arasında değerlendirilir. SOFA skoru ≥ 3 olması o sistem için organ yetmezliği olarak tanımlanır (Tablo 5) ²².

Tablo 5: Sofa skor sistemi

Değişken	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan	4 puan
Solunum	≤ 400; MV var/yok	≤ 300; MV var/yok	≤ 200 ve MV var	≤ 100 ve MV var	
PaO ₂ / FiO ₂					
Kardiyovasküler	OAB<70 mmHg	Dopamin≤5µg/kg/dak ve dobutamin (herhangibir dozda)**	Dopamin>5 µg/kg/dak veya adrenalin/noradrenalin≤ 0.1 µg/kg/dak**	Dopamin≥15 µg/kg/dak veya adrenalin/noradrenalin >0.1 µg/kg/dak**	
Hipotansiyon					
Karaciğer	1.2 - 1.9	2.0 - 5.9	6.0 - 11.9	> 12	
Bilirubin (mg/dl)					
Koagülasyon	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20	
Trombosit 103/mm ³					
Böbrek	1.2 - 1.9	2.0 - 3.4	3.5 - 4.9	> 5	
Kreatinin (mg/dl)			İdrar debisi≤ 500 ml/gün	İdrar debisi≤ 200 ml/gün	
veya idrar debisi					
Nörolojik	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6	
GKS					

* Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır.

** Adrenerjik ajanlar en az 1 saat infüzyonla verilmiş olmalı.

MV: mekanik ventilasyon; OAB: ortalama arter basıncı.

LODS (Logistic Organ Dysfunction System = Lojistik Organ Disfonksiyon Sistemi)

1996 yılında geliştirilmiştir. SAPS'i geliştiren araştırmacı grup tarafından, MODS'un yapılandırılmasına karşı oluşturulmuştur. Oldukça seyrek kullanılmaktadır.²³

Composite SAPS II/LOD skor:

Özellikle yoğun bakıma yatışından 72 saat sonra ortaya çıkmış (kazanılmış nozokomiyal) enfeksiyonu olan, bu enfeksiyona bağlı ek mortalitenin söz konusu olduğu hastalarda mortaliteyi doğru olarak belirleyebilmek amacıyla 2001 yılında geliştirilmiştir.²⁴

Skorum sistemlerinin yararları ve kısıtlılıkları

Skorum sistemleri yoğun bakımda hastalık ciddiyetini ve yoğun bakım mortalitesi olasılığını sayısal olarak derecelendirilmesini sağlar. Ancak, taburculuktan sonraki mortalite yada hastanın ulaşabileceği yaşam kalitesiyle ilgili yorum getiremezler.

Skorum sistemlerinin kullanılmasının bir diğer önemi, hasta verilerinin birikmesi ve zamanla her bir yoğun bakım performansının değerlendirilebilmesidir. Ancak performans karşılaştırılması yanlış yorumlara sebep olabilir. Hasta popülasyonu, doktor ve hemşire sayısı, teknolojik alt yapı gibi donanımlar performans kıyaslamasında dikkate alınmalıdır.

Skorum sistemleri lineer skalalara sahip değildir. Skorum 20 olduğu hastada hastalık ciddiyeti mortalitesi, skorum 10 olduğu hastaya göre iki kat daha fazla demek değildir.

Skorum sistemlerinde kullanılan formüllerin karmaşıklığı, bilgisayar yazılımları ile aşılabılır. Yoğun bakımlarda skorum sistemleri kullanılarak hastalığın ciddiyeti belirlenebilir, mortalite ve morbidite öngörülebilir, tedaviler düzenlenebilir, kaynaklar daha iyi kullanılabilir, performans karşılaştırılabilir.²⁵

SONUÇ

Yoğun bakım ünitelerin kabul edilen hastalar çok farklı tablolarda olabildiğinden bu hastaların ve YBÜ'lerin morbidite ve mortalite yönünden karşılaştırılmaları, sonuçların değerlendirilmesi ve prognozun belirlenmesi çok önemli, ancak oldukça zordur. Bundan dolayı skorum sistemleri kullanılmaktadır. Skorum sistemleri randomize, kontrollü çalışmalar ve klinik araştırmalar için, yoğun bakım ünitelerinin performansını değerlendirmek için, bireysel olarak hastaların prognozunu ve tedavi şemasını belirlemek için kullanılır. Skorum sistemlerinin hiç biri tam olarak ideal değildir. Günümüzde "hekimlerin tıbbi uygulamalar sırasında yaşanan mesleki hatalar" ile ilgili olarak tazminat ödemeleri konusu giderek daha önemli bir hale gelmektedir. Yoğun bakım hekimleri, hekimler arasında en riskli gruptadır. Bu nedenle yoğun bakım hastalarının mortalite ve morbiditesini belirleyen skorum sistemleri düzenli ve dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Conflict of Intrest

No conflicts declared

KAYNAKLAR

1. Bouch DC, Thompson JP. Severity scoring systems in the critical ill. *Continuing Education in Anesthesia and Critical Care* 2008;8:181-5.
2. Ball JAS, Redman JW, Grounds RM. Severity of illness scoring systems. In: Vincent JL (ed). 2002 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Berlin. Springer, 2002:911-33.
3. Sakarya M. yoğun bakımda skorum sistemleri. Filiz Tüzüner (editör). *Anestezi Yoğun Bakım Ağn. Baskı. Ankara: Nobel Tıp*, 2010;1:1209-20.
4. Cullen DJ, Civetta JM, Birggs BA. therapeutic intervention scoring system: A method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med* 1974;2:57-60.
5. Miranda DR, Rijk A, Schaefeli W. Simplified therapeutic intervention scoring system: the TISS-28 items-results from a multicenter study. *Crit Care Med* 1996;24:64-73.
6. Moreno R, Morais P. Validation of a simplified therapeutic intervention scoring system on an independent database. *Intensive Care Med* 1997;23:640-4.
7. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP. (1981) APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981;9:591-7.
8. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
9. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA. The APACHE III prognostic system: risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991;100:1619-36.
10. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34:1297-310.
11. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984;12:975-7.
12. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:29-57.
13. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3-from evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med* 2005;31:1345-55.
14. Capuzzo M, Scaramuzza A, Vaccarini B, Gilli G, Zannoli S, Farabegoli L, et al. Validation of SAPS 3 Admission Score and comparison with SAPS II. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:589-94.
15. Teres D, Brown RB, Lemeshow S. Predicting mortality of intensive care unit patients: the importance of coma. *Crit Care Med* 1982;10:86-95.
16. Kılıç YA. Yoğun bakım skorum sistemleri: Neden, nasıl, biz neredeyiz. *Yoğun Bakım Dergisi* 2002;2:26-31.
17. Ünal N, Özgencil E. Yoğun bakım ünitelerinde kullanılan skorum sistemleri. *Cerrahi Dergisi* 2002;7:3.
18. Afessa B, Gajic O, Keegan MT. Severity of illness and organ failure assessment in adult intensive care units. *Crit Care Clin* 2007;23:639-58.
19. Vincent JL, Bruzzi de Carvalho F. Severity of illness. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:31-8.
20. Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: the FOUR score. *Ann Neurol* 2005;58:585-93.
21. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23:16-38.
22. Vincent JL, Moreno R, Takala J. The SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
23. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, et al. The logistic organ dysfunction system: a new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. *JAMA* 1996;276:802-10.
24. Timsit JF, Fosse JP, Troché G, De Lassence A, Alberti C, Garrouste-Orgeas M, et al. Accuracy of a composite score using daily SAPS II and LOD scores for predicting hospital mortality in ICU patients hospitalized for more than 72 h. *Intensive Care Med* 2001;27:1012-21.
25. Holmes CL, Gregoire G, Russell JA. Assessment of severity of illness. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH (eds). *Principals of Critical Care*. 3rd ed. New York: The McGraw-Hill Company, 2005:63-78.

Non – Obstetric Surgical Disorders During Pregnancy

Gebelikte Obstetrik Nedeni Olmayan Cerrahi Sorunlar

¹Ulvi Mehmet Meral, ²Aşkın Evren Güler, ³Erhan Aktürk, ⁴Hüseyin Pehlivan, ²Aydan Biri

¹*İzmir Asker Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, İzmir*

²*Koru Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara*

³*Adana Asker Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Adana*

⁴*Sincan Koru Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara*

ÖZET

Gebelikte obstetrik nedeni olmayan cerrahi sorunlar, klinik pratiğimizde %2 oranında karşılaştığımız, gözardı edilebilir sıklıkta olmayan problemlerdir. Yapılan birçok çalışmada hastalıkların görülme sıklıkları, klinik seyirleri, tedavi modaliteleri irdelenmiştir. Bu derlemede birçok klinik çalışma biraraya getirilerek, gebelikte görülen cerrahi hastalıklara yaklaşım konusunda spot bilgiler vermek amaçlanmıştır.

ABSTRACT

Nonobstetrical surgical troubles during pregnancy are the problems that we encounter with a ratio of 2% in our clinical practice and are not at a negligible frequency. In many studies done; incidences, clinical courses, treatment modalities of the illnesses were scrutinised. In this review, by gathering up many studies, giving spot data on the topic of approach to the surgical illnesses being seen during pregnancy is aimed.

INTRODUCTION

Anatomic and functional alterations with pregnancy changes the frequency of some of different diseases. Thus, medical and/or surgical treatments of these diseases require different approaches because of pregnancy/fetal physiology. During pregnancy, surgical intervention is put into practice with 2% frequency because of non-obstetric reasons ¹. Verifying the surgical pathologies in pregnancy with both of effective imagination techniques and careful assessments is very important in terms of fetal mortality. Because each of these surgical procedures have some difficulties – even only anesthetic procedures have risks in terms of fetal mortality. The aim of this study is to evaluate studies and case reports that investigate recently co-incidence of obstetric and non-obstetric surgical pathologies and their managements.

MATERIALS / METHODS

We performed a screening in Pubmed/MEDLINE. Studies that have been published since 2010 were screened with keywords that matches “pregnancy” and “acute abdomen”, “appendicitis”, “cholecystitis”, “duodenal perforation”, “hernia” and “diverticulitis”. By screening, articles that include reviews and clinical studies that were published under one issue (ie; pregnancy&appendicitis, pregnancy&cholecystitis) were included to evaluation.

RESULTS

Acute appendicitis (AA) is the most common non-obstetric surgical pathology in pregnant ². After the diagnosis, fetal mortality frequency that is seen 37% in case of perforation (it is seen in case of delay for surgical intervention) reaches 66% rate, if this delay

Sorumlu Yazar :

Aşkın Evren GÜLER

Adres : Çukurambar Koru Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

E-posta: askinevrenguler@yahoo.com

reaches over 24 hours³. While the most frequently seen clinical complaint is right-lower quadrant pain, in pregnant, leucocytosis and fever is not an important finding, in contrary to non-obstetric patients with AA. Although ultrasound (US), as an screening method, have some advantages such as easily applicable, cheap and a non-invasive method, it has some limitations such as dependency upon experience of radiologist and differences of visualization of appendix⁴. There are some studies with different results about both of complications and preterm labor with open or laparoscopic appendectomy in pregnant with AA. Only guideline that was published for these treatment methods recommends that laparoscopic appendectomy should be performed in this patient group⁵. Besides of this, meta-analysis showed that fetal miss rate with laparoscopic appendectomy were more than the open technique (5.6% vs 3.1%, respectively)¹.

Frequency of gallstone pathologies in pregnancy ranges between 0,05% and 0,8% (6). It is shown that symptoms recurs in more than half of patients who treated symptomatically because of complaints related to gallstones in pregnancy. In a study, 47 patients who experienced biliary colic, acute cholecystitis and biliary pancreatitis were investigated and conservative therapy was used for all of them and symptoms were recurred in 33%, 50% and 50% of them, respectively¹. Surgical treatments are recommended for symptomatic gallstones in pregnancy because of recurrence of symptoms and high morbidity⁵. Laparoscopic cholecystectomy (LC) was determined as gold standard for surgical treatment. Although fetal miss rate was found lower with LC than seen with open cholecystectomy (OC) (1/89 vs 2/69, respectively), preterm labor rate was found higher with LC than seen with OC (6/89 vs 2/69, respectively)⁷. In spite of all of these results, there is no randomized, controlled study about comparison of superiority of laparoscopic or laparotomic cholecystectomy to each other in pregnancy¹.

There is a few study about ventral hernia in pregnancy. The reason of this is that the most of the patients perceive this situation as normal and do not submit to a hospital for diagnosis/treatment⁸. Treatment modalities were investigated for ventral hernia in five different study and one of them recommended laparoscopic repairment, one recommended follow-up during pregnancy and surgical treatment after delivery and the others recommended repairment during pregnancy. There is no consensus how to treat hernia, if they do not strangulate. Experience of surgeon has great role in this decision. The surgeon should take into account maternal and fetal risks and should provide that the procedure is performed in a center that includes a neonatologist and intensive care conditions in terms of avoidance of complications during surgery⁸.

Contrary to popular belief, acute pancreatitis (AP) is a common problem during pregnancy. AP frequency in pregnant ranges 1/1000-1/10000. It is a condition that effects mother and fetus and that requires to be treated by a multidisciplinary approach. While 70% of AP conditions are related to gallstones, an important part of them are related to hypertriglyceridemi. AP cases that are related to hypertriglyceridemi progress more severe than them related to

gallstones⁹. Clinical history and blood analysis such as pancreatic amylase should be investigated for AP diagnosis. Although non-invasive and non-teratogenic US analysis should be done firstly for the diagnosis, efficiency of this analysis is low as it requires experience and it can't show all of the pancreatic parts. In pregnant, availability of endoscopic ultrasonography (EUS) that has a valuable diagnostic efficiency is limited, as it requires anesthesia. Although BT is the best method of pancreatic imagination, it doesn't used for pregnant because of radiation teratogenity. Some of the authors recommend it in case of clinical requirement during pregnancy periods, except organogenesis period¹⁰. Although MRCP is a useful, non-invasive and non-teratogenic analysis in investigation of biliary tracts, it can't allow to therapeutic intervention – contrary to ERCP¹¹. During pregestational period, existence of complaints related to gallstones had been found in 52% of patients who were diagnosed AP in pregnancy. In preconceptional period, cholecystectomy is recommended to young women who desire pregnancy because, management of the condition is problematic during pregnancy. Firstly, gastric decompression, antispasmodics and antibiotics should be given to patients who had a diagnosis of AP during pregnancy¹¹. Cholecystectomy, as a surgical option, is recommended during second trimester (13-26 weeks). Because, in this period, organogenesis were done and fetal miss and preterm labor risks were lower than 5%¹⁰. Determination of the frequency of peptic ulcer disease (PUD) is hard in pregnancy. Because, dyspepsia, the main symptom of PUD, is seen commonly in pregnant. General life changes (ie; quitting alcohol use and smoking, use of antacids, resting and healthy dietary practices) also help to treatment because of decrease in ulcerogenic factors. Decrease of the frequency of PUD causes to decrease in frequency of peptic ulcer perforation (PUP) that is the most common reason of peritonitis in public. In the literature, there is no study but case reports about that. In preconceptional period, treating of the patients who have significant PUD and who desire pregnancy allows significant protection about PUP. Early definitive surgical treatment of PUP patients is vital in terms of avoiding the morbidity and mortality of mother and fetus¹². Abdominal adhesions related to previous surgery may cause a lot of conditions. Although it depend on localization of the brids, one of the these conditions is obstruction of passage of small bowel loops and internal herniation (IH) related to dilatation. In a study, Gubrand at al¹³. Investigated the women who experienced bariatric surgery and 23 pregnant who had been operated by IH diagnosis were included to study. All of the patients were operated laparoscopically and all of them were in ≤ 31 gestational weeks. They reported that they didn't see any mortality/morbidity in patients/fetuses. Internal herniation may also found in pregnant, just like the other conditions related to post-operative adhesions and it can be treated by a experienced surgeon.

CONCLUSION

Non-obstetric surgery is put into practice for 2% of pregnant. While the most common operation is appendectomy, the second

common surgery is cholecystectomy (1). Although studies claims that general anesthesia does not cause to fetal malformation, it increases preterm labor and fetal miss rate significantly, compared to the general population rate. In the most comprehensive study of literature, Mazze et al.¹⁴ investigated 5405 surgical/anesthetic procedure in 720000 pregnant and they concluded that low birth weight infant rate (because of both increase in preterm labor rate and intrauterine growth restriction) is more in pregnant who had took general anesthesia than the others. In cases of surgery is inevitable, procedures that will put into practice in pregnant should be done under support of a neonatologist and an obstetrician and they should be performed by experienced hands in order to manage maternal and fetal complications.

Conflict of Interest

No conflicts declared

REFERENCES

1. Ingolf JB, Erich S, Martin S, Christoph R. Abdominal Surgery in Pregnancy an Interdisciplinary Challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:465-72.
2. Cox TC, Huntington CR, Blair LJ et al. Laparoscopic appendectomy and cholecystectomy versus open: a study in 1999 pregnant patients. *Surg Endosc*. 2015 Jun 20.
3. Woodfield CA, Lazarus E, Chen KC, et al. Abdominal pain in pregnancy: diagnoses and imaging unique to pregnancy-review. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194:14-30.
4. Matthew MT, Alexei UK, Chris BC. Appendicitis During Pregnancy with a Normal MRI. *West J Emerg Med*. 2014;15:652-4.
5. Pearl J, Price R, Richardson W, Fanelli R: Society of American Gastrointestinal Endoscopic S: Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc* 2011;25:3479-92.
6. Date RS, Kaushal M, Ramesh A. A review of the management of gallstone disease and its complications in pregnancy. *The American Journal of Surgery* 2008;196:599-608.
7. Walsh CA, Tang T, Walsh SR: Laparoscopic versus open appendectomy in pregnancy: a systematic review. *Int J Surg* 2008;6:339-44.
8. Samuel AD, Amalachukwu MO. Epigastric Hernia in Pregnancy: A Management Plan Based on a Systematic Review of Literature and a Case History. *J Surg* 2013;75:212-3.
9. Igbiosa O, Poddar S, Pitchumoni C. Pregnancy associated pancreatitis revisited. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 2013;37:177-81.
10. Vilallonga R, Calero-Lillo A, Charco R, Balsells J. Pancreatitis aguda durante la gestación, experiencia de 7 años en un centro de tercer nivel. *Cir Esp*. 2014;92:468-71.
11. Kim JY, Jung SH, Choi HW, Song DJ, Jeong CY, Lee DH, Whang IS. Acute idiopathic pancreatitis in pregnancy: A case study. *World J Gastroenterol* 2014;20:16364-7.
12. Essilfie P, M. hussain M, Bolaji I. Perforated duodenal Ulcer in Pregnancy- a rare cause of acute abdominal pain in pregnancy: a case report and literature review. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*. 2011;263016.
13. Gudbrand C, Andreassen LA, Boilesen AE. Internal Hernia in Pregnant Women After Gastric Bypass: a Retrospective Register-Based Cohort Study. *Obes Surg*. 2015
14. Mazze RI, Källén B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161:1178-85.

Diffüz Panbronşiolit

Diffuse panbronchiolitis:

¹ Zeynep Dünder , ² Kadir Ağladıoğlu , ³ Fetullah Kenar , ⁴ Nagihan Yalçın , ⁵ Mevlüt Çeri

¹ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları A.B.D, Denizli

² Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji A.B.D, Denizli

³ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz A.B.D, Denizli

⁴ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji A.B.D, Denizli

⁵ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji B.D, Denizli

ÖZET

Diffüz panbronşiolit (DPB), Japonya başta olmak üzere Asya ülkelerinde görülen bronşiolerin progresif ve inflamatuvar bir hastalığıdır. DPB ile glomerulonefrit arasındaki ilişki ise literatürde nadir olarak raporlanmıştır. Bu yazıda, böbrek fonksiyon bozukluğu ile başvuran bir hastada saptanan DPB olgusu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: bronşektazi, diffüz panbronşiolit, glomerulonefrit, klaritromisin

ABSTRACT

Diffuse panbronchiolitis (DPB), which affects bronchioles, is a progressive and inflammatory disease in Asian countries especially in Japan. The association DPB and glomerulonephritis is rarely documented in literature. Herein, we present a case of DPB in a patient with kidney dysfunction.

Key words: bronchiectasis, diffuse panbronchiolitis, glomerulonephritis, clarithromycin

GİRİŞ

Diffüz panbronşiolit (DPB), primer olarak respiratuvar bronşiolerin etkilenmesi sonucu ciddi hava yolu tıkanıklığı ile karakterize solunum yollarının idiyopatik inflamatuvar bir hastalığıdır. Makrolid antibiyotiklerin kullanılması semptomların azalması ve sağkalım süresine katkı sağlamakla birlikte kanıtlanmış kesin bir tedavisi yoktur. Tedavi edilmediği takdirde bronşektazi, solunum yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilmektedir¹. Bu yazıda, böbrek fonksiyon bozukluğu ile başvuran bir hastada saptanan DPB olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

25 yaşında sigara içmeyen bayan hasta, öksürük, balgam çıkarma, eforla gelen nefes darlığı, işitme azlığı ve tekrar-

layan sinüzit atakları nedeniyle başvurduğu dış merkezde böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk saptanması üzerine polikliniğimize gönderilmiş. Yeni tespit edilen hipertansiyon nedeniyle amlodipin kullanımı mevcuttu. Vezikoöretal reflü nedeniyle hemodiyaliz hastası olan kardeşi dışında soygeçmişinde özellik saptanmadı. Fizik muayenesinde TA: 120/80 mmHg, ciddi dış eti hiperlazi, nazal kavitede polipler, her iki akciğer alt ve orta zonda kaba ral ve uzamış ekspiryum dışında sistem muayenesi doğaldı. Hastanın dışeti hiperplazisinin amlodipin kullanımı sonrası geliştiği saptandı ve amlodipin tedavisi kesildi. Laboratuvar testlerinde WBC: 11.210 mm³/L, Hb: 10.8 g/dL, üre: 80 mg/dL, kreatinin: 2.9 mg/dL, Na: 139 mmol/L, K: 4.4 mmol/L, Cl: 113 mmol/L, Ca: 9 mg/dL, P:4 mg/dL, ürik asit: 5.4 mg/dL, albumin: 4.5 g/dL idi. İdrar sedimentinde özellik saptanmayan hastanın 24

Sorumlu Yazar :

Mevlüt Çeri

Adres: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Kliniği, Pamukkale/Denizli/Hakkari / Turkey

E-mail: mevlutceri@gmail.com

saatlik idrarda protein: 123 mg/gün, kreatinin klirensi: 19 ml/dk olarak saptandı. C3: 124 mg/dL (90-180), C4: 34 mg/dl (10-40), ANA: negatif, anti-dsDNA: negatif, c-ANCA: 21,7 AU/ml (pozitif), p-ANCA: negatif saptandı. Soğuk aglutinin testleri ve hepatit belirteçleri negatifti. Hastanın solunum fonksiyon testinde ise obstrüktif patern izlendi. İştme azlığı nedeniyle yapılan odyogramında sensörinöral iştme kaybı tespit edilirken paranazal sinüs tomografide tüm paranazal sinüsler ve nazal kavitede öncelikle sinonazal polipozis lehine değerlendirilen yumuşak doku dansite artımları izlendi. Alport sendromuna yönelik yapılan göz muayenesi ise doğal olarak saptandı. HRCT'de DPB ile uyumlu olarak her iki akciğer parankiminde alt loblarda daha belirgin olmak üzere yaygın sentrilobüler nodüller, tomurcuklanan ağaç paterni ve içerisi yer yer mukus sekresyonu ile dolu tübüler ve kistik formda bronşektazi izlendi (Figür 1 ve 2).

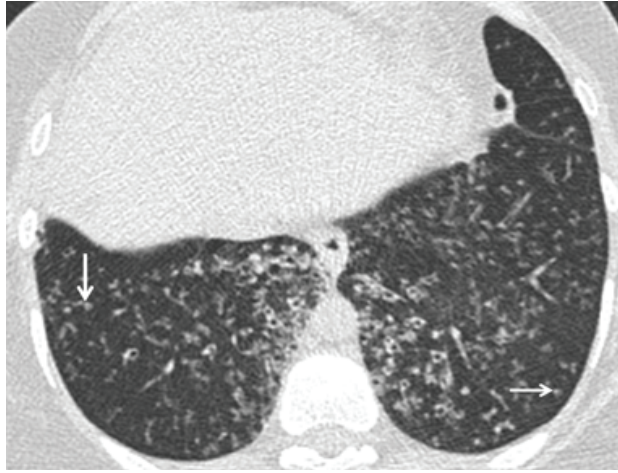


Figure 1: HRCT'de her iki akciğerde alt loblarda daha belirgin olmak üzere yaygın sentrilobüler nodüller (beyaz oklar) ve tomurcuklanan ağaç paterni (tree-in-bud pattern)



Figure 2: HRCT'de her iki akciğerde içi mukus dolu yaygın bronşektazi

Üriner sistem ultrasonografide her iki böbrek boyutu normal iken parankim ekojenitesinde grade 1 artış dışında patoloji saptanmadı. Böbrek boyutlarının normal olması ve böbrek fonksiyon bozukluğunun sebebi ortaya konulamadığı için böbrek biyopsisi yapıldı. Hastanın böbrek biyopsisi kronik değişikliklerin ön planda olduğu fokal segmental glomeruloskleroz paterni içeren biyopsi olarak raporlandı. Kronik değişiklikler ön planda olması sebebiyle immünsüpresif tedavi düşünülmeyi ve nonspesifik tedavi verildi. DPB tedavisine yönelik olarak klaritromisin 2x250 mg/gün başlanırken influenza ve pnömokok aşısı yapılarak hasta takibe alındı. Hastanın 6 aylık takibinde böbrek fonksiyonları stabil seyredirken akciğer semptomlarında ve efor kapasitesinde belirgin düzelme izlendi.

TARTIŞMA

Diffüz panbronşiolitis, sebebi bilinmeyen bronşiollerin progresif ve inflamatuvar bir hastalığıdır¹. DPB ile glomerulonefrit birlikteliği literatürde nadir olarak raporlanmıştır. Tossier ve ark. ile Kurihara ve ark. tarafından DPB ile IgA nefropati birlikteliği daha önce dökümente edilmiştir^{2,3}. Tossier ve ark. DPB olan hastalarda özellikle enfeksiyöz ataklar sırasında hava yollarında aşırı IgA1 üretimi olması nedeniyle serum IgA1 düzeyinin arttığını ve büyük ihtimalle böbrekte IgA1 birikimi olduğunu savunarak IgA nefropatisi ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir². Park ve ark. ise kronik hava yolu enfeksiyonları ile ANCA-ilişkili vaskülitler arasında bağlantı olmasına dayanarak mikroskopik polianjitis ve DPB birlikteliğini raporlamışlardır⁴. Ayrıca kistik fibrozis gibi diğer kronik akciğer hastalıklarında da çeşitli glomerüler hastalıkların birlikteliği raporlanmıştır^{5,6}. Dolayısıyla DPB, kistik fibrozis, bronşektazi gibi kronik inflamatuvar akciğer hastalıklarına bağlı olarak hava yollarında oluşan kronik inflamasyonun ve enfeksiyöz atakların glomeruler hastalıklara eğilim yarattığı düşünülmektedir^{4,5,7}. Bizim vakamızda da, benzer mekanizmalar ile gelişen glomerüler hastalık sonucu kronik glomerulonefrite bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmiş olabilir.

DPB tedavisinde kullanılan makrolid antibiyotikler, özellikle bronşektazili hastalarda bakteri kolonizasyonunun engellenmesinde oldukça etkilidir. Özellikle azitromisin ve klaritromisin olmak üzere makrolid antibiyotikler alveolar makrofajlarda serum düzeyinin 400-800 katına kadar konsantrasyona ulaşabilmektedir ve bu nedenle DPB tedavisinde düşük doz kullanılmaktadır. DPB tedavisinde yararlı etkileri hem antimikrobiyal hemde anti-inflamatuvar özelliklerinden dolayı olmaktadır. Bu grup antibiyotikler, nötrofillerin kemotaktik yeteneğini bozması yanında lenfosit apoptozisini arttırması, alveolar makrofaj stimülasyonu, mukus üretiminin azalması ve matrix metalloproteinaz (MMP)-2 ve MMP-9 azalması gibi birçok yoldan anti-inflamatuvar etki göstermektedir³. Dolayısıyla makrolidlerin bu iki etkisi bronkuslarda lenfoid dokuda oluşacak anormal immüniteyi suprese ederek kronik

inflatuar duruma ikincil glomerüler hasar gelişmesini de engelleyebilir. Sunduğumuz vakada da klaritromisin başlanmasını takiben 6 ay sonunda akciğer semptomlarında belirgin düzelme gözlenirken hastanın böbrek fonksiyon testlerinde de progresyon gözlenmemiştir.

Sonuç olarak, böbrek fonksiyon testlerinde anormallik saptanan DPB'li olgularda glomerulonefrit birlikteliği olabileceği mutlaka düşünülmelidir. Ayrıca tedavide düşük doz ve uzun süreli kullanılan makrolid antibiyotiklerin her iki hastalığın semptom ve bulgularına olan etkisini görmek için ise ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Conflict of Intrest

No conflicts declared

KAYNAKLAR

1. Poletti V, Casoni G, Chilosi M, et al. Eur Respir J. Diffuse panbronchiolitis. Eur Respir J 2006;28:862-71.
2. Tossier C, Pilette C, Guilleminault L, et al. Diffuse panbronchiolitis and IgA nephropathy. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189:106-9.
3. Kurihara I, Nakayama K, Sato H, et al. Diffuse panbronchiolitis and IgA nephropathy: relation to bronchus-associated lymphoid tissue. Nephron 1999;81:450-1.
4. Park J, Banno S, Sugiura Y, et al. Microscopic polyangiitis associated with diffuse panbronchiolitis. Intern Med 2004;43:331-5.
5. Yahiaoui Y, Jablonski M, Hubert D, et al. Renal involvement in cystic fibrosis: diseases spectrum and clinical relevance. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4:921-8.
6. Endo Y, Hara M. Glomerular IgA deposition in pulmonary diseases. Kidney Int 1986; 29:557-62.
7. López García F, Enríquez R, Sirvent AE, et al. ANCA-positive extracapillary proliferative glomerulonephritis associated with bronchiectasis. Nefrologia 2005;25:451-2.

İki Buçuk Santimetreden Büyük Boyutlu Multipl Böbrek Taşları Olan Bir Olguda Tek Seansta Fleksible Üreterorenoskopi

Single Stage Flexible Ureterorenoscopy For The Patient Who Has Multiple and Bigger Than 2,5 Centimeter Sized Kidney Stanes

¹Giray Ergin, ¹Mustafa Kırac, ¹Hasan Biri

¹Özel Koru Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Fleksible üreterorenoskopi gelişen teknolojiyle birlikte kullanım alanı yaygınlaşan ve cerrahi sonuçları oldukça iyi, komplikasyon oranları oldukça düşük olan etkili bir minimal invaziv bir cerrahi yöntemdir. Perkütan nefrolitotomi ile karşılaştırıldığında taşsızlık oranları birbirine yakın olmakla birlikte komplikasyon oranları açısından fleksible üreterorenoskopi PNL ye oranla oldukça düşük komplikasyon oranına sahiptir. Günümüzde 2 cm den büyük böbrek taşlarında da fleksible üreterorenoskopi etkili ve başarılı bir şekilde kullanılabilir. Bizde kliniğimizde 2,5 cm den büyük multipl böbrek taşları olan bir hastamızda uyguladığımız tek seans fleksible üreterorenoskopi vakamızı sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Böbrek taşı, Cerrahi teknik, Fleksible üreterorenoskopi

ABSTRACT

Flexible ureterorenoscopy, which is an effective minimally invasive surgery, the widespread usage area with developing technology and it has a surgical results are quite good, the complication rate is very low. Compared with percutaneous nephrolithotomy stone-free rates were close together, although flexible ureterorenoscopy has a very low complication rate than PNL. Present in large kidney stones more than 2 cm in flexible ureterorenoscopy can be used effectively and successfully. In this case report we aimed to present our flexible ureterorenoscopy case, which is greater than 2 cm multiple kidney stones in a single session.

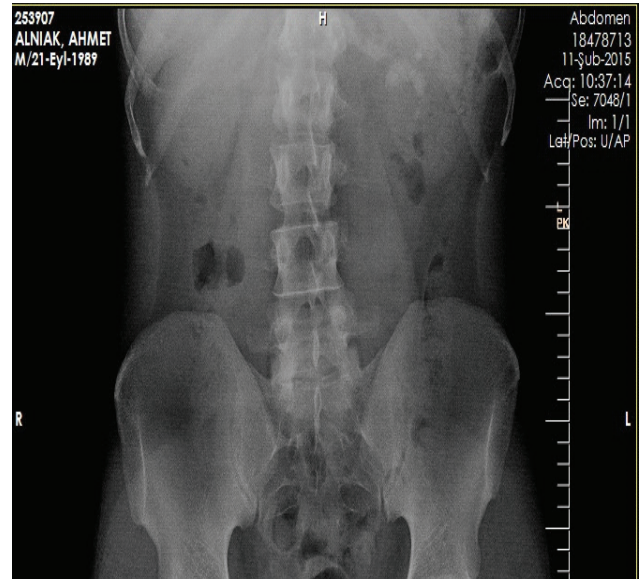
Key Words: Flexible ureterorenoscopy, Renal stone, Surgical technique

GİRİŞ

Günümüz teknolojik gelişmelerimizi paralel olarak böbrek ve üreter taşı tedavi şekilleri ve kullanılan cerrahi aletlerde gelişim ve değişim göstermektedir. Özellikle son yıllarda kullanım sahası genişleyen fleksible üreterorenoskoplara (fleksible URS) ile daha büyük boyutlu ve daha zor yerleşimli böbrek taşlarına müdahale etmek mümkün hale gelmiştir. Bizde kliniğimize büyük boyutlu sol renal pelvis ve alt kaliks taşları olan ve fleksible üreterorenoskopi ile tek seansta taşsız hale getirdiğimiz bir vakayı sunduk.

OLGU SUNUMU

Yirmibeş yaşında erkek hasta sol yan ağrısı ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın yapılan tetkikleri sonucu böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tahlili, idrar kültürü ve hemogram değerleri normal olarak değerlendirilirken, sol renal pelviste 2.5 cm'lik ve sol böbrek alt kaliks yerleşim gösteren 1 cm'lik multipl taşları olduğu tespit edildi (Resim1).



Resim 1: Preoperatif DÜSG

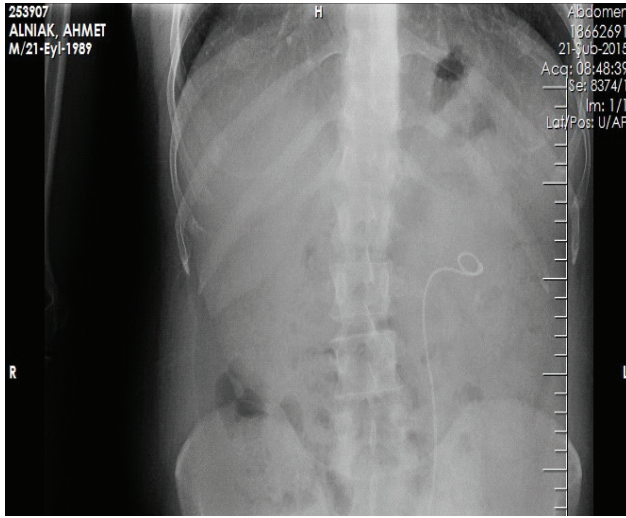
Sorumlu Yazar :

Giray Ergin

Özel Koru Hastaneleri, Üroloji Kliniği / Ankara

E-posta: drgirayergin@gmail.com

Genel anestezi altında uygun teknik ile sol böbreğe fleksible üreterorenoskop ile girildi ve önce renal pelvis yerleşen ardından alt kalikste bulunan taşlar lazer litotriptör ile fragmente edildi. Taş analizi amaçlı bir parça taş basket kateter ile dış ortama alındıktan sonra tüm kaliksel sistem fleksible URS ile kontrol edilip başka taş olmadığı teyid edildi. Daha sonra 4.8 F 28 cm'lik ureteral j stent implantasyonu sonrası operasyon sonlandırıldı. Ameliyat süresi 76 dk. idi. İntra ve post operatif dönemde komplikasyon gözlenmeyen hasta postoperatif 1. gün taburcu edildi. Postoperatif 15. günde kontrol ve D-J kateter çekimi için gelen hastanın kontrol direk üriner sistem grafisinde rezidü taş gözlenmemesi üzerine (Resim 2) kateteri çekilerek hasta takip protokolüne alındı.



Resim 2

TARTIŞMA

Günümüzde üriner sistem taşlarının tedavi seçenekleri arasında extra corporeal shock wave lithotripsi (ESWL), perkütan nefrolitotripsi (PNL), antegrad veya retrograd üreterorenoskopi (URS), fleksible üreterorenoskopi ve açık veya laparoskopik cerrahi yer almaktadır. Taş boyutu, yerleşimi, kompozisyonu, üriner sistemin morfolojik değişiklikleri ve cerrahin deneyimi uygun tedavi modalitesinin seçimini etkileyen etkenlerdir.

İki santimetre ve üzeri böbrek ve renal pelvis taşlarında önerilen tedavi şekli perkütan nefrolitotomidir (PNL). PNL ile taşsızlık oranları çeşitli çalışmalarda %78 civarında olduğu belirtilmektedir.1 PNL, fleksible URS ile karşılaştırıldığında oldukça invaziv bir cerrahi yöntemdir. Transfüzyon gerektiren kanama (%1-10), anjiyembolizasyon gerektiren ve sonucunda parankim kaybına yol açan kanama (%1), ateş ve piyelonefrit (%3-30), üriner ekstremitasyon (%1-5) ve komşu oragan yaralanmaları (%1) PNL nin bilinen komplikasyonları arasındadır.2,3

Fleksible URS 2 cm altındaki böbrek taşlarında önerilmekte. 2 cm üzeri taşlara fleksible URS ile yaklaşım günümüzde etkili ve oldukça

güvenli bir yöntem olarak bilinmektedir.4 Taşsızlık oranları büyük böbrek taşlarında tek seans fleksible URS ile %83 olarak bildirilmektedir.5 Ateş ile seyreden üriner sistem enfeksiyonu, subkapsüler hematoma, üriner retansiyon, taş yolu (steinstrasse) ve obstrüktif piyelonefrit bilinen fleksile URS komplikasyonları arasındadır. Literatürde fleksible URS komplikasyon oranları oldukça düşüktür. %12 minör, %1.5 major komplikasyon oranı bildirilmektedir.6 Bizim vakamızda herhangi bir komplikasyon gözlenmemiş ve hastamızın taşları tek seansta temizlenmiştir.

Düzeltilmeyen kuagülopati, morbid obezite, ciddi obstrüktif pulmoner hastalıklar, ciddi postür bozuklukları (kifoskolyoz gibi) gibi hasta komorbiditeleri söz konusu ise fleksible URS güvenli ve etkili bir tedavi seçimi olarak uygulanabilir. Ek olarak sistinüri gibi metabolik bozukluğa bağlı olarak renal fonksiyonların gittikçe bozulduğu sık sık taş oluşumu gözlenen hastalarda da renal parankimin korunması gerekmektedir.7 Bu sebeplerin yanında hastanın tercihide cerrahi yöntem seçiminde etkili rol oynar. Seçilmiş ve uygun vakalarda fleksible URS ile büyük böbrek taşlarında etkili bir şekilde taşsızlık sağlanmakta ve PNL ye oranla fleksible URS ile daha az komplikasyon oranları elde edilmekte, hastanede kalış süresi daha az ve hasta konforu daha yüksek olmaktadır.

Sonuç olarak 2 cm den büyük böbrek taşlarında fleksible URS tedavisi etkili güvenilir komplikasyon oranı düşük ve taşsızlık oranları oldukça yüksek bir tedavi şekli olarak görülmektedir. Uygun yöntem ve tecrübeli merkezlerde Fleksible URS 2 cm den büyük böbrek taşlarında PNL ye alternatif bir tedavi yöntemi olabilir.

Conflict of Intrest

No conflicts declared

REFERANSLAR

1. Michel MS, Trojan L, Rassweiler JJ. Complications in percutaneous nephrolithotomy. European urology. Apr 2007;51:899-906
2. Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE, et al. Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations. The Journal of urology. Jun 2005;173:1991-2000.
3. Seitz C, Desai M, Hacker A, et al. Incidence, prevention, and management of complications following percutaneous nephrolitholapaxy. European urology. Jan 2012;61:146 - 58.
4. Breda A, Ogunyemi O, Leppert JT, Lam JS, Schulam PG. Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for single intrarenal stones 2 cm or greater--is this the new frontier? The Journal of urology. Mar 2008;179:981 - 4.
5. Hyams ES, Munver R, Bird VG, Uberoi J, Shah O. Flexible ureterorenoscopy and holmium laser lithotripsy for the management of renal stone burdens that measure 2 to 3 cm: a multi-institutional experience. Journal of endourology / Endourological Society. Oct 2010;24:1583-8.
6. Harmon WJ, Sershon PD, Blute ML, Patterson DE, Segura JW. Ureteroscopy: current practice and long-term complications. The Journal of urology. Jan 1997;157:28-32.
7. Worcester EM, Coe FL, Evan AP, Parks JH. Reduced renal function and benefits of treatment in cystinuria vs other forms of nephrolithiasis. BJU international. Jun 2006;97:1285-90.

Laryngeal Hematoma: A Life Threatening Complication of Warfarin Sodium Usage

Laringeal Hematom: Warfarin sodyum kullanımının yaşamı tehdit eden bir komplikasyonu

¹Esin Yalçinkaya

¹ Private Koru Hospitals, Otorhinolaryngology Department, Ankara
Özel Koru Hastaneleri, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara

ÖZET

Warfarin tedavisine sekonder gelişen üst hava yolu kanaması nadir görülen bir durum olmasına rağmen hava yolu obstruksiyonu riski nedeniyle yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Bu makalede, warfarin tedavisi almakta olan ve sol submandibuler bölgede kırmızı-mor renkli renk değişikliği yakınmasıyla başvuran 53 yaşında bir erkek hasta sunulmuştur. İndirek laringoskopik muayenede, bilateral aritenoid ve priform sinüslerde kırmızı mor renkli ödem saptanmıştır. Çift taraflı aritenoid ve priform sinüslere spontan hemoraji ile seyreden bildiğimiz kadarıyla bildirilmiş üçüncü olgudur.

Anahtar Kelimeler: Laringeal hematoma, warfarin sodyum, üst hava yolu

ABSTRACT

Although upper airway bleeding secondary to warfarin therapy is rare, it is a life threatening complication because of the risk of airway obstruction. In this article, a case of 53-year-old man on warfarin therapy complaining of red-purple color alteration on the left submandibular region is presented. On indirect laryngoscopy, red-purple edema of the bilateral aritenoids and pyriform sinuses were observed. To the best of our knowledge this is the third case reported of spontaneous hemorrhage into bilateral aritenoids and pyriform sinuses.

Key Words: Laryngeal hematoma, warfarin sodium, upper airway

INTRODUCTION

Hematoma of the upper airway secondary to bleeding due to warfarin therapy is uncommon but has been previously reported ¹⁻³. It is clinically important because the development of upper airway obstruction may be life threatening, so the main priority is to secure the airway.

We report a case of 53-year-old man on warfarin therapy who had orofaringeal and hypofaringeal hematomas containing priform sinuses and bilateral aritenoids.

CASE REPORT

A 53-year-old man presented to our otolaryngology department with an one day history of a red-purple color alteration on the left submandibular region. On admission, he was able to breathe and could swallow liquids and solids. And had no other symptom. He had a medical history of coroner bypass and was having an oral warfarin therapy (3 mg/day). On physical examination, stridor wasn't present and the vital



Figure 1: Red-purple hematomatous image on the left submandibular region

Sorumlu Yazar :

Esin Yalçinkaya

Adres: Özel Koru Hastaneleri, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara

E-posta:esinkbbesin@gmail.com

signs were stabil. On the inspection of the neck there was a red-purple hematoma image on the left submandibular region (Figure 1). Oropharyngeal mucosa containing the posterior palatal region, tonsils and uvula was hematomaous (Figure 2). We observed the view of red-purple edema of the



Figure2: Hematomaous oropharyngeal mocosa containing the posterior palatal region, tonsils and uvula

bilateral pyriform sinuses and arytenoids on the indirect rigid laryngoscopy. The airway was provided (Figure 3).

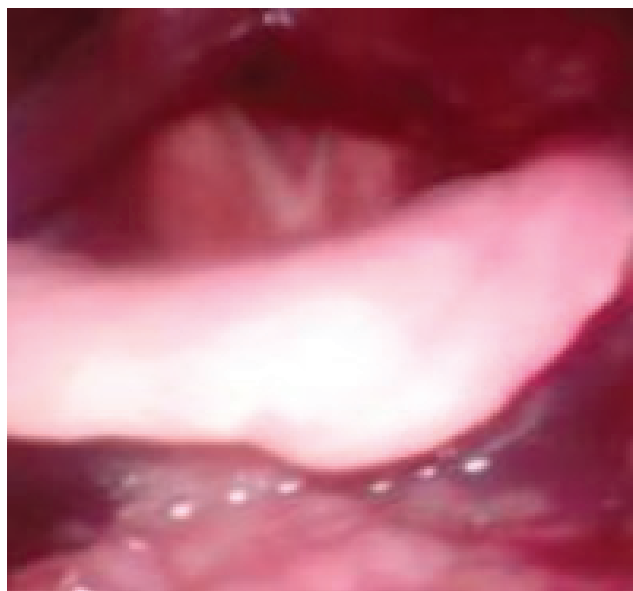


Figure 3: Red-purple edema of the bilateral pyriform sinuses and arytenoids

Findings in hemostasis were noted on laboratory tests; prothrombin time (PT) <10, activated partial thromboplastin

time (aPTT) >120 seconds and the international normalized ratio (INR) was. There was no decrease in fibrinogen, no thrombocytopenia and no anemia. The kidney function tests were normal.

The patient had been receiving warfarin sodium 3 mg/day for five years since a coroner bypass operation. His medical history included no other systemic disease or drug usage.

According to these data, the patient was diagnosed as a laryngeal hematoma secondary to bleeding due to warfarin usage. He was accepted to our otolaryngology service for intensive care and the possible need of tracheotomy. Oxygen delivered by face mask. The warfarin therapy stopped immediately and he was treated with fresh frozen plasma (FFP) and vitamin K. His physical examination findings regressed and respiratory distress or any other symptoms wasn't seen on the follow up period. The patient was discharged on the 7th hospital day with no sequelae.

DISCUSSION

Oral anticoagulants including warfarin are very commonly prescribed. Hemorrhage due to anticoagulant therapy is the most common complication. This condition is observed in genitourinary and gastrointestinal tracts, skin, central nervous system, nose, and retroperitoneum. The most common sites of lethal bleeding are in the gastrointestinal tract and brain. Hemorrhage of the upper airway is uncommon but potentially life-threatening complication of anticoagulant therapy ^{4,5}.

In the English literature, there have been reported several cases of spontaneous hemorrhage of the upper airway including sublingual, retropharyngeal, or epiglottic bleeding ¹⁻⁷. Most of the reported cases were sublingual hemorrhage ³⁻⁵. To our knowledge only two cases had been reported who had both arytenoids and pyriform sinus hematoma ^{1,2}. The upper air way hemorrhage may result from minor trauma such as falls, excessive voice use like shouting, crying or coughing ⁶. If a patient having warfarin treatment presents with stridor, odynophasia, or dysphasia, physicians must consider upper air way bleeding and consult an otolaryngologist as soon as possible. Videolaryngoscopy yields the most specific information about airway status and can detect the side of bleeding.

The main goal of treatment is prevention of airway and control of the coagulopathy. Rapid reversal of anticoagulant therapy can be achieved with vitamin K and fresh frozen plasma. If the airway obstruction is severe, endotracheal intubation, tracheostomy, or cricothyrotomy is indicated ^{6,7}. In our case, there was no evidence of airway compromise, so conservative therapy with intravenous steroid, antibiotic, vitamin K and FFP was given. The patient recovered quickly without complication.

Conflict of Intrest

No conflicts declared

REFERENCES

1. Ikeda R, Chiba T, Gorai S, Kobayashi T. Upper airway obstruction by epiglottitis and arytenoids hematoma in a patient treated with warfarin sodium. *Auris Nasus Larynx* 2010;37:114-6.
2. Jandreau SW, Mayer D. Spontaneous bilateral arytenoid hematoma in a patient on warfarin. *Am J Emerg Med* 1998;16:674-6.
3. Parvizi S, Mackeith S, Draper M. A rare cause of upper airway obstruction: spontaneous synchronous sublingual and laryngeal haematomas. *BMJ Case Rep* 2011.
4. Bachmann P, Gaussorgues P, Pignat JC, Gueugniaud PY, Piperno D, Jaboulay JM, Robert D. Pulmonary edema secondary to warfarin-induced sublingual and laryngeal hematoma. *Crit Care Med* 1987;15:1074-5.
5. Kerr HD, Kwaselow A. Vocal cord hematomas complicating anticoagulant therapy. *Ann Emerg Med* 1984;13:552-3.
6. Moss J Jr, Jarchow RC. Laryngeal complication of warfarin sodium therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;98:354-5.
7. Supraglottic haematoma in a patient taking warfarin. Martin F, D'Costa H, George G. *Emerg Med J* 2011;28:453-4.

ISSN:2146-4782

Dört ayda bir yayınlanmaktadır.

Cilt 5 Sayı3 Aralık 2015

Volume 5 - Issue 3 - December 2015

Koru Proceedings

Koru Hastaneleri'nin Bilimsel Yayın Organıdır.

Official Journal of Koru Hospitals