

ISSN 1309-9833

e-ISSN 1308-0865



# Pamukkale Tıp Dergisi

Pamukkale Medical Journal

Cilt/Vol: 11

Sayı/No: 3

Eylül/Semptember 2018

## Sahibi

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Dekan  
Prof.Dr. Osman Çiftçi

## Editör

Dr. Selçuk Yüksel

## Bölüm Editörleri

Dr. Eylem Değirmenci  
Dr. Tamer Edirne  
Dr. Çağdaş Erdoğan  
Dr. Çağrı Ergin  
Dr. Ahmet Ergin  
Dr. Nida Kaçar  
Dr. Murat Kutlu  
Dr. Mehmet Bülent Özdemir  
Dr. Özmert Muhammet Ali Özdemir  
Dr. Füsün Şahin  
Dr. Güzin Fidan Yaylalı  
Dr. Ali Ersin Zümrütbaş  
Dr. A. Esat Kiter  
Dr. S. Erkan Alataş  
Dr. Süleyman Demir  
Dr. Gülfizar Varma  
Dr. Ebru Nevin Çetin  
Dr. Murat Özban

## Yayın/ Danışma Kurulu

Prof.Dr. Selçuk YÜKSEL , Pamukkale Üniversitesi, Denizli  
Prof.Dr. Çağrı ERGİN, Pamukkale Üniversitesi, Denizli  
Prof.Dr.Güzin Fidan YAYLALI, Pamukkale Üniversitesi, Denizli  
Prof.Dr.Zeynep Birsin ÖZÇAKAR, Ankara Üniversitesi, Ankara  
Doç.Dr.Ali Ersin Zümrütbaş, Pamukkale Üniversitesi, Denizli  
Doç.Dr.Cengiz CANDAN, Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

## Yayın Koordinatörü

Dr. Çağrı Ergin

## Sekreter

Öğr. Gör. Sevinç Baki  
Bil.İşl. Kutsal Onaç

## İngilizce Redaktör

Öğr. Gör. Ayşe Yavuz

## Grafik Tasarım/Dizgi

Öğr. Gör. Gülderen Çavuş  
Cansu Ekinci

Pamukkale Tıp Dergisi, TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, Türkiye Atıf Dizini, TÜRK MEDLINE ve Index Copernicus tarafından indekslenmektedir.

**Dergi Adı:** Pamukkale Tıp Dergisi  
**Web Adresi:** <http://dergipark.gov.tr/patd/writing-rules>  
**Dergi Statüsü:** Hakemli Süreli Yayın  
**Yayınlanma Süresi:** Yılda 3 Sayı  
**ISSN:** 1309-9833 **e-ISSN:** 1308-0865

**Adres:** Pamukkale Tıp Dergisi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Yunussemre mah. no:3/F, Kırıkkalı Kampüsü, 200070 Pamukkale, Denizli.  
**E-posta:** [tipdergisi@pau.edu.tr](mailto:tipdergisi@pau.edu.tr)  
**Tel:** +902582961619  
**Fax:** +902582961765



## İÇİNDEKİLER - CONTENTS

### Araştırma Makaleleri - Research Articles

<b>Bilgisayarlı tomografi kılavuzluğunda yapılan kesici iğne akciğer biyopsilerindeki komplikasyonlar ve risk faktörleri</b>	195-201
<i>Complications and risk factors in computed tomography-guided cutting needle lung biopsies</i>	
Furkan Ufuk, Hüseyin Gökhan Yavaş, Ergin Sağtaş, Pınar Çakmak, Ahmet Baki Yağcı	
<b>Aksesuar foramen transversarium</b>	203-207
<i>Accessory transverse foramen</i>	
Sibel Çırpan, Gökşin Nilüfer Yonguç, Nüket Göçmen Mas, Mete Edizer	
<b>Erzurum ilinde Kırım Kongo kanamalı ateş sendromuyla izlenen çocuk hastaların geriye dönük olarak değerlendirmesi</b>	209-214
<i>Retrospective evaluation of children with Crimean-Congo hemorrhagic fever syndrome in the city of Erzurum</i>	
Soner Sertan Kara, Meltem Polat	
<b>Çölyak hastalarında serum homosistein düzeylerinin değerlendirilmesi</b>	215-222
<i>Evaluation of serum homocysteine levels in children with celiac disease</i>	
Atakan Comba, Fatma Demirbaş, Esra Eren, Gönül Çaltepe, Hüseyin Kayadibi Ayhan Gazi Kalaycı	
<b>Serebral palsi hastalarında iyatrojenik pes kalkaneus deformitesinin tedavisinin erken dönem sonuçları</b>	223-228
<i>Treatment of iatrogenic pes calcaneus deformity in patients with cerebral palsy, short term results</i>	
İlker Abdullah Sarıkaya, Ali Şeker, Ozan Ali Erdal, Murat Oto, Muharrem İnan	
<b>An evaluation of the facet joint angle characteristics on the development of lumbar disc hernia in young patients</b>	229-235
<i>Lomber disk hernisi olan genç hastalarda faset eklem açısı özelliklerinin lomber disk hernisi gelişimindeki rolünün araştırılması</i>	
Ahmet Eroğlu, İlhan Yılmaz, Metehan Eseoğlu	
<b>İnsan craniumlarında intracranial hacim, basis cranii externa yüzey alanı ve foramen magnum kesitsel alanı arasındaki ilişki</b>	237-249
<i>Relationship between intracranial volume, basis cranii externa surface area and foramen magnum cross-sectional area</i>	
Feyza Altında, Şule Onur, Kemalettin Acar	

**Bendamustin ile indüklenen HL60 hücre serisinde apoptozun ve hücre döngüsünde görevli genlerin ekspresyon değişimlerinin belirlenmesi** 251-260

*Determination of apoptosis and changes on cell cycle genes expressions in HL60 Cell line Induced with bendamustine*

Sezgi Kıpçak, Nur Selvi Günel

**Obes çocuk ve adolesanlarda vücut kitle indeksi ve biyoelektrik impedans yöntemi ile ölçülen vücut yağ oranının lipid düzeyleri ve metabolik parametrelerle ilişkisi** 261-267

*The relationship of body mass index and body fat ratio (measured using bioelectric impedans) with lipid levels and metabolic parameters in obese children and adolescents*

Rıza Taner Baran

**Predictive ability of Liver-Fatty Acid Binding Protein for all-cause mortality in patients with hepatic encephalopathy: A prospective observational study** 269-279

*Liver-Fatty Acid Binding Proteinin hepatic ensefalopatili hastalarda mortalite öngörme kabiliyeti: Bir prospektif gözlemsel çalışma*

Özlem Ozer Çakır, Aysun Toker, Hüseyin Ataseven, Ali Demir, Hakkı Polat, Gökhan Güngör, Murat Bıyık

**Kronik hepatit C tedavisine yanıtı tahmin etmede *IL28B* gen polimorfizmi** 281-285

*IL28B polymorphism to predict the response to chronic hepatitis C treatment*

Altan Kandemir, Belkıs Ünsal

**Comparison of dynamic hip screw and proximal femoral nail in intertrochanteric femur fractures and cost analysis** 287-292

*İntertrokanterik femur kırıklarında dinamik kalça çivisi ile proksimal femoral çivisi karşılaştırılması ve maliyet analizi*

Mehmet Veysel Başkan, Ali Çağdaş Yörükoğlu, Ahmet Nadir Aydemir, Nihal Buker, Nusret Ök, Ahmet Fahir Demirkan

**Endoskopi eğitiminin hastalardaki kaygı düzeyine etkisi** 293-300

*Effect of anxiety level of education in Patients of Eedoscopy*

Özlem Ceyhan, Pınar Tekinsoy Kartın, Sultan Taşcı

**Bevacizumab-treated pregnant rats may constitute an experimental model for studying preeclampsia** 301-308

*Gebe sıçanlara bevacizumab uygulayarak preeklampsi çalışmalarında kullanılabilecek deneysel hayvan modeli oluşturulabilir*

Abdullah Boztosun, Şafak Olgan, Hatice Ozer, Remzi Atılğan, Sehmus Pala

**Lomber diskopatili hastalarda lomber spinal MR incelemede görülen rastlantısal Lezyonlar** 309-313

*Incidental lesions of lumbar spinal MR imaging in lumbar discopathy patients*

Ahmet Eroğlu, İlhan Yılmaz



**Serebral palsili hastalarda suprakondiler femur ekstansiyon osteotomisi ve patellar tendon ilerletme sonuçları** 315-320

*Results of supracondylar femoral extension osteotomy and patellar tendon advancement in patients with cerebral palsy*

İlker Abdullah Sarıkaya, Murat Oto, Ozan Ali Erdal, Ali Şeker, Barış Görgün, Muharrem İnan

**Can leflunomide prevent methotrexate induced liver toxicity?** 321-327

*Leflunomid methotrexat'a bağlı karaciğer toksisitesini önleyebilir mi?*

Ufuk Kutluana, Nevin Oruç, Selma Dinçer Tekekoğlu, Neşe Çallı Demirkan, Beyza Akdağ, Mustafa Yılmaz, Nadir Yönetçi, Ömer Özütemiz

**Hemşirelik öğrencilerinin ve hemşirelerin intörlüğe ilişkin görüşleri** 329-336

*The opinions of nursing students and nurses about internship*

Medine Yılmaz, Çisem Çetin, Nuray Egelioğlu Cetişli, Elif Ünsal Avdal, Yasemin Tokem

**Kadınların menopoza ilişkin tutumları ile menopozal yakınmaları arasındaki ilişki** 337-346

*The relation between women's attitudes towards menopause and their menopausal complaints*

Adile Tümer, Asiye Kartal

**Sağlıkla ilgili eğitim veren fakültelerdeki öğrencilerin uyku kalitesinin belirlenmesi** 347-354

*Determination of sleep quality of students in faculties providing health education*

Ahmet Ergin, Güliz Aydemir Acar, Türker Bekar

**Olgu Sunumu - Case Report**

**Antepartum iperekojen barsak tanısı konan fetusda postpartum anal atrezi tespiti** 355-359

*The detection of anal atresia in postpartum period in a fetus which diagnosed hyperechogenic bowel in antepartum period*

Buğra Şahin, Gizem Cura, Fatih Çelik, Banuhan Şahin

**Akut izoniazid intoksikasyonuna bağlı nöbete sekonder omuz dislokasyonu ve fraktürü** 361-364

*Secondary shoulder dislocation and fracture due to acute isoniazid intoxication*

Arife Erdoğan, Serdar Beden, Mümin Alper Erdoğan, Vermi Değerli, İsmet Parlak

**Rüptüre intrakranial dermoid kist**

365-370

*Ruptured intracranial dermoid cyst*

Tuğberk Baştürk, Furkan Kaya, Mehmet Duran

---

**Derleme - Review**

---

**Sünnetin cinsel fonksiyonlar üzerine etkisi**

371-376

*The effects of circumcision on sexual functions*

Sefa Alperen Öztürk, Alper Özorak



## YAZARLAR İÇİN BİLGİ

### Kapsam

Pamukkale Tıp Dergisi tıp alanında klinik ve deneysel çalışmaları, ilginç olgu sunumları, davet edilmiş derlemeleri, Editör'e mektupları yayımlar. Dergi yılda üç sayı olmak üzere dört ayda bir (Ocak, Mayıs, Eylül) yayımlanır. Yayın dili Türkçe veya İngilizcedir. Dergiye sunulan çalışmaların, etik kurul onayı sorumluluğu yazarlara aittir. Bununla beraber Editör, gerektiğinde yazarlardan etik kurul belgesi isteme hakkını saklı tutar. Yüklenmiş olan metnin tümünün veya bir bölümünün daha önce başka bir yerde yayınlanması söz konusu ise bu durum editöre bildirilmelidir.

Sorum yazar; tüm yazışmalardan, makale üzerindeki değişikliklerden (yazar sayı ve sırası dahil) ve yayına kabul edilen yazıların düzeltilmesinden sorumludur. Pamukkale Tıp Dergisine başvuru sırasında yüklenen makale ile birlikte;

1- Her türlü yayın hakkının devredildiğine dair beyanlarını kapsayan "Yayın Hakları Devir Formu" (sitemizden indirilerek doldurulup, tüm yazarlara imzalatılarak),

2- Makale yazım sırasına göre, tüm yazarların unvan, adres, e-posta ve ORCID numaralarını belirten (sorumlu yazarın cep tlf.) yazar bilgileri dosyası, sisteme yüklenmelidir.

### 1. Makalenin Türü

Makalenizin türü aşağıdaki başlıklardan birine uygun olmalıdır:

Araştırma makalesi

Derleme makalesi

Olgu sunumu

Editör'e mektup

### 2. Makalenin başlığı

a. Yazınızın başlığı ilk kelimenin baş harfi ve özel isimler dışında küçük harflerle yazılmalıdır.

Örnek: 'Omurilik yaralanmalı hastalarda temiz aralıklı kateterizasyona uyumu'

b. Yazar isimleri ve adreslerinin olduğu bölüm metin içinde bulunmamalıdır. Aynı bir dosya olarak yüklenmelidir. Bu sayfada mobil iletişim numarası, kurum bilgileri vb. bulunmalıdır.

### 3. Kısa Başlık

Makalenizin kısaltılmış başlığı 50 karakteri geçmeyecek şekilde belirtilmelidir. Dip not olarak varsa teşekkür gerektiren kişi, kurum ve kuruluşlar ve yazı ile ilgili bilgiler (kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, etik kurul onay tarih ve sayısı v.b.) Kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

### 4. Özet

Araştırma makaleleri için yapılandırılmış bir Türkçe özet (Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç), diğer türdeki makaleler için ise yalın tek bir paragraf yazılmalıdır. Özet 250 kelimedenden az olmalıdır. Özet bölümünde kısaltma kullanmaktan kaçınılmalıdır.

### 5. İngilizce Özet

Tüm makaleler için 250 kelimedenden az olmak koşuluyla İngilizce özet hazırlanmalı, araştırma makalelerinin özeti yapılandırılmış olmalıdır (Purpose, Materials and Methods, Results, Conclusion).

### 6. Anahtar sözcükler

Türkçe ve İngilizce (Index Medicus MeSH'ye uygun olarak seçilmiş) en fazla beş adet anahtar sözcük kullanılmalıdır. <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

### 7. Makale düzeni

Makaleler aşağıdaki düzene göre hazırlanmalıdır.

#### a. Araştırma makaleleri için;

Giriş

Gereç ve yöntem

Bulgular

Tartışma

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazılmamalıdır. (Son paragrafta "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir.)

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, etik kurul onay tarih ve sayısı v.b.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı.)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

#### b. Olgu sunumları için;

Giriş

Olgu sunumu

Tartışma

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazılmamalıdır. (Son paragrafta "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir.)

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, etik kurul onay tarih ve sayısı v.b.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı.)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

#### c. Diğer makaleler için;

Giriş

Metnin gövdesi istenildiği şekilde başlık ve alt başlıklarla yapılandırılabilir.

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, etik kurul onay tarih ve sayısı v.b.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı.)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

### 8. Makale metni

Metin Arial puntosu (boyut 12), 1.5 satır aralığı ve paragraf aralığı Önce: 0 nk ve Sonra: 0 nk. kullanılarak yazılmalıdır. Başlık, özet, abstract metin içerisine yazılmamalıdır. Ayrı dosya olarak yüklenmelidir. Tüm yüklenen dosyalar, dosya uzantısı ile değil isimleri ile yüklenmelidir. Örnek: Makale metni, Abstract, Resim gibi.

a. Paragraf başlarında girinti olmalıdır (içerden başlamalıdır.)

b. Başlık, Alt başlıklar, Kaynaklar, Resim alt yazıları normal sola dayalı olmalıdır.

c. Kısaltmalar metin içinde ilk kullanıldığı yerde açık olarak tanımlanmalıdır.

d. Metin içindeki her kaynak, şekil, resim ve tabloya atıf yapılmalı

e. Mikroorganizma cins, tür ve gen isimlerinde eğik (italik) karakterde harfler kullanılmalıdır:

"... Schistosoma haematobium".

f. İstatistiksel analizler için kullanılan 'p' için italik karakterde ve küçük harf kullanılmalıdır.

p'den sonraki "=", ">", "<" işaretlerinden önce ve sonra boşluk bırakılmamalıdır. p<0.05. Bu kural ayrıca tablo ve şekiller için kullanılan 'p' için de geçerlidir.

g. Başka durumlarda da ">" "<", "=" veya "±" işaretlerinden önce veya sonra boşluk bırakılmamalıdır.

h. Birimler için SI birimleri kullanılmalıdır. Ör: "mL" ("cc" değil), "dL" gibi. Litre büyük harf kullanılarak kısaltılmalıdır.

i. Kimliğinizin çalıştığınız kurum veya daha önceden yaptığınız yayınlar vs. belirtilerek eleştirmenlere açıklanmadığından emin olunmalıdır. Eğer bunun yapılması gerekiyorsa kırmızı renkli ve koyu karakterde yazılmalı ve resimlerinin bir kurum ya da hasta adını açıklamadığından emin olunmalıdır.

j. Bir ilacın, donanımın veya yazılımın üreticisini parantez içinde ve sonuna virgül koyarak belirtilip, daha sonra şirketin bulunduğu şehir ve ülke ismi virgül ile ayrılmalıdır: "...Şirketi, Ankara, Türkiye".

k. Tartışma bölümünde araştırma makalenizdeki kısıtlılıklar, sınırlılıklar ya da eksikler belirtilmelidir.

l. Makalede ondalık sayılar ifade edilecek ise Türkçe yazımlarda , (virgül) ile yazılmalıdır. Yazım İngilizce ise . (nokta) ile ifade edilmelidir. Örneğin: 12,17 (Türkçe Yazım), 12.17 (İngilizce Yazım).

### Metin içerisinde kaynak kullanımı:

a. Tüm kaynakların yazı içinde sıralı şekilde belirtilmiş olmasına dikkat edilmelidir.

b. Sadece ilgili ve gerekli olan kaynaklar belirtilmelidir.

c. Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlelerin

sonunda veya yazar adı geçmişse isimden hemen sonra köşeli parantez içinde virgül ile ayrılarak ve arada boşluk bırakılarak yazılmalıdır: [1, 4, 7-9].

d. İki den fazla ardışık kaynak için "kısa tire, -" kullanılmalıdır. "[7-9]".

e. Eğer kullanılan kaynak tek yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmamalıdır. Örnek: "Abban [7] çalışmasında bu sıklığı..." veya "Yüksel [7] stated that...".

f. Eğer kullanılan kaynak iki yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmamalıdır. Örnek: "Saçar ve Karabulut [7] bu sıklığı..." veya "Herek and Ergin [7] stated that...".

g. Eğer kullanılan kaynak ikiden fazla yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmalıdır. Örnek: "Baki ve ark. [7] bu sıklığı..." veya "Aybek et al. [7] stated that...".

h. Bir resim ya da tablo için kullanılan cümle bir kaynak ile bitiyorsa, kaynağı resim ya da tablo parantezinden sonra belirtilmelidir. (önce değil): "... (Tablo 1) [7].

### Araştırma Etiği

Tüm araştırma makalelerinde, çalışma için etik kurul onayının alındığı Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.

### Çıkar İlişkisi (Conflict of interest)

Her yazar yazıyı yükleme aşamasında yazıda sunulan bilgiler hakkında çıkar ilişkisi oluşturabilecek ticari veya finansal ilişkilerini açıklamalıdır. Bu tür ilişkiler danışmanlık, hissedarlık veya araştırma için harcamaları içerir. Yazarlar bu çalışma için maddi destek almışlarsa bunu belirtmelidir. Bu tür bir ilişki yoksa Kaynaklar bölümünden önceki Çıkar İlişkisi açıklaması bölümüne Çıkar ilişkisi: 'Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder'. şeklinde yazılmalıdır.

### Kaynaklar

1. Tüm kaynakların yazı içinde sıralı şekilde belirtilmiş olmasına dikkat edilmelidir.

2. Sadece ilgili ve gerekli olan kaynaklar belirtilmelidir.

3. Eğer altı ya da daha az yazar varsa hepsi listelenmelidir. Eğer yedi veya daha fazla yazar varsa ilk üç yazarın isminden sonra "ve ark. (et al.)" yazılmalıdır.

4. Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalıdır,

5.. Dergilerin adları Index Medicus'da (www.ncbi.nlm.nih.gov/journals) kullanılan biçimde Kısaltılmalıdır.

### Kaynakta kullanılan Makaleler için:

Örnek: Erdur B, Karabulut N, Türkçüer I, Ergin A. Diagnostic work-up of patients with suspected pulmonary embolism: a survey of strategies used by emergency physicians.

Diagn Interv Radiol 2009;15:166-171.

a. Kaynak gösterilen makalenin ilk harfi dışındaki kelimeleri küçük harfle yazılmalıdır.

b. Kaynakta iki nokta üst üstden sonra küçük harf kullanılmalıdır.

- c. Dergi kısaltmasından sonra nokta işareti kullanılmamalıdır.
- d. Yayınlanma yılından önce veya sonra ay belirten kısaltma yapılmamalıdır.
- e. Yayınlanma yılından sonraki noktalı virgülden sonra boşluk bırakılmamalıdır.
- f. Yayının cilt numarasından sonra sayı numarası yazılmamalıdır.
- g. Yayının cilt numarasından sonra kullanılan iki nokta üst üste işaretinden sonra boşluk bırakılmamalıdır.
- h. Kaynaklarda doi numarası yazılmamalıdır.
- i. Sayfa numaraları aralarında tire işareti “-” kullanılmalıdır.
- j. Son sayfa numarası tam olarak yazılmalıdır: “166-171.”. Lütfen “166-9”. “166-69” yazmayınız.
- k. Kaynağın sonuna nokta koyulmalıdır.

#### **Kaynakta kullanılan kitap ve kitap bölümü için:**

Örnek: Watanabe M, Takeda S, Ikeuchi H. Atlas of arthroscopy. 2nd ed. Tokyo: Igaku Shoin, 1969;57-59.

Örnek: Hull RD, Hirsh J. Comparative value of tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Bernstein EF, ed. Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1985;779-796.

- a. Kaynak gösterilen kitap veya bölüm adının ilk harfi dışındaki kelimeler küçük harfle yazılmalıdır.
  - b. Yayınlanan şehrin isminden sonra iki nokta üst üste (:) kullanılmalıdır.
  - c. Yayınevi isminden sonra virgöl kullanılmalıdır.
  - d. Yayınlanma yılından sonra noktalı virgöl (;) kullanılmalıdır.
  - e. Yayınlanma yılından sonraki noktalı virgöl işaretinden sonra boşluk bırakılmamalıdır.
  - f. Sayfa numaraları aralarında kısa tire işareti “-” kullanılmalıdır.
  - g. Son sayfa numarası tam olarak yazılmalı: “914-916.”
  - h. Kaynağın sonuna nokta koyulmalıdır.
- İnternet (ağ) kaynakları için: Erişim tarihiniz belirtilmelidir.
- Örnek: Musculoskeletal MRI Atlas. Available at: <http://www.gla.med.va.gov/mriatlas/Index.html>. Erişim tarihi 14 Eylül 2010. (Accessed September 14, 2010.)

#### **Poster veya bildiri için:**

Örnek: Karabulut N, Çakmak V. Diffusion-weighted MR imaging of pulmonary lesions. Paper presented at: ISMRM-ESMRMB Joint Annual Meeting; 01-07 Mayıs 2010; Stockholm, Sweden.

#### **Tez çalışmaları için:**

Örnek: Gündüz B. Hemşirelerde stresle başa çıkma biçimleri ile tükenmişlik arasındaki ilişkilerin incelenmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Eğitim Bilimleri Anabilim Dalı Rehberlik ve Psikolojik Danışmanlık Programı, Trabzon, 2000.

#### **Tablolar**

- a. Tüm tabloların yazınızın içinde belirtilmesi gerekmektedir.
- b. Grafik, diyagram ve algoritmaların tablo değil, şekil olduğu unutulmamalıdır.
- c. Bütün tabloların üstünde numarası ve başlığı olmalıdır ve Tabloların başlığından sonra nokta koyulmamalıdır.
- d. Tablolardaki kısaltmalar tablo altında açıklanmalıdır.

- e. Tabloların Word de tablo kurallarına uygun şekilde yüklenmelidir.

#### **Resimler ve şekiller**

- a. Tüm resimlere yazı içerisinde atıf yapılmış olmalıdır.
- b. Görüntülerin üzerinde herhangi bir kurumun veya hastanın bilgileri olmamalıdır. Yüz fotoğraflarında gizliliği korumak için gözler kapatılmalıdır.
- c. Görüntüler en az 300 vpi çözünürlükte, 1280x960 piksel boyutunda çekilmiş, jpg veya tiff formatlarında kaydedilmiş olmalıdır.
- d. Her resim, şekil veya grafik ayrı bir belge olarak hazırlanmalı, yazının ekleri olarak yüklenmelidir. Ana metin içine yerleştirilmemelidir.
- e. Resim üzerinde ok vb. işaretler kullanılmış ise resim açıklamasında bu belirtilmelidir.
- f. Resim Yazısı: makalenizle birlikte yükleyeceğiniz resimlerde dikkat çekmek istediğiniz noktaya lütfen işaret koyunuz (Oklar ince, yerine göre beyaz veya siyah renk olmalıdır). Resimlerin açıklama bölümüne ayrıntılı açıklama yazınız. Bazı resimlerde tedavi sonrası düzelme ifade ediliyorsa, resim yazısı olarak tedavi sonrası düzelmiş olan grafi, sintigrafi vs bulguları şeklinde bilgi ilave ediniz. Resimlerin orijinal haliyle 300 vpi çözünürlüğünde yüklenmelidir.

#### **İletişim adresi**

Prof. Dr. Selçuk Yüksel  
Pamukkale Tıp Dergisi  
Pamukkale Tıp Dergisi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Yunusemre mah. no:3/F, Kınıklı Kampüsü, 200070 Pamukkale, Denizli  
Tel:0 258 296 1619  
Fax: 0 258 296 1765  
e-posta:[tipdergisi@pau.edu.tr](mailto:tipdergisi@pau.edu.tr)  
<http://dergipark.gov.tr/patd/writing-rules>

## Bilgisayarlı tomografi kılavuzluğunda yapılan kesici iğne akciğer biyopsilerindeki komplikasyonlar ve risk faktörleri

### Complications and risk factors in computed tomography-guided cutting needle lung biopsies

Furkan Ufuk, Hüseyin Gökhan Yavaş, Ergin Sağtaş, Pınar Çakmak, Ahmet Baki Yağcı

Gönderilme tarihi:09.11.2017

Kabul tarihi:23.02.2018

#### Özet

**Amaç:**Bu çalışmadaki amacımız bilgisayarlı tomografi (BT) kılavuzluğunda yapılan transtorasik kesici iğne akciğer biyopsisinde (KİB) komplikasyon oranları ve buna bağlı risk faktörlerinin incelenmesidir.

**Gereç ve yöntem:** BT kılavuzluğunda transtorasik kesici iğne biyopsisi (KİB) yapılan akciğer nodüllü hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Bu hastalardan işlem sırasında ve işlem sonrasında BT görüntüsü olmayanlar ve kontrol akciğer grafisi olmayanlar çalışmadan çıkartıldı. Toplam 321 hasta (28-86 yaş aralığı, ortalama yaş 61, %84.1 erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. Komplikasyon oranı ile histopatolojik tanı, lezyon büyüklüğü, lezyonun akciğerdeki yeri ve lezyonun derinliği arasındaki ilişki araştırıldı.

**Bulgular:**En sık görülen histopatolojik tanılar adenokarsinom (% 33.3) ve skuamöz hücreli karsinom (%32.3) idi. Lezyonun histopatolojik tanısı ile biyopsiye bağlı komplikasyon gelişimi arasında ilişki saptanmadı. Pnömotoraks (%19.7) ve pulmoner hemoraji (%9) en sık karşılaşılan komplikasyonlardı. Lezyon derinliği arttıkça veya lezyon boyutu azaldığında komplikasyon riski artmaktadır (p<0.05).

**Sonuç:**Çalışmamızda akciğer lezyonunun patolojik sonucu ile KİB'e bağlı komplikasyon gelişmesi arasında ilişki olmadığını saptadık. Geçilen akciğer parankim mesafesi arttıkça ve lezyon boyutu küçüldükçe komplikasyon riskinin arttığını saptadık.

**Anahtar sözcükler:** Akciğer lezyonu, perkütan biyopsi, komplikasyon, kesici iğne biyopsisi, bilgisayarlı tomografi

Ufuk F, Yavaş H.G, Sağtaş E, Çakmak P, Yağcı A.B. Bilgisayarlı tomografi kılavuzluğunda yapılan kesici iğne akciğer biyopsilerindeki komplikasyonlar ve risk faktörleri. *Pam Tıp Derg* 2018;11(3):195-201.

#### Abstract

**Purpose:** Our aim was to evaluate complication rate in computed tomography (CT)-guided transthoracic cutting needle lung biopsy and associated risk factors.

**Materials and methods:** We were retrospectively evaluated patients with lung nodules who underwent CT-guided transthoracic cutting needle biopsy. Patients without CT images during and after the procedure and patients without control chest X-ray were excluded from the study. A total of 321 patients (aged 28-86 years, mean age 61, 84.1% male) were included in the study. The complication rate and histopathologic diagnosis, lesion size, location of the lesion in the lung and depth of the lesion were investigated.

**Results:** The most common diagnoses were adenocarcinoma (%33.3) and squamous cell carcinoma (%32.3). There was no correlation between the histopathological diagnosis of the lesion and the development of complications due to cutting needle biopsy. Pneumothorax (%19.7) and pulmonary haemorrhage (%9) were the most common complications. The risk of complications increases as the lesion depth increases or lesion size decreases (p<0.05).

**Conclusion:** We found that there was no correlation between the pathologic diagnosis and complication related to cutting needle lung biopsy. The risk of complications increased with increasing crossed lung parenchyma distance and decreased lesion size.

**Key words:**Lung lesion, percutaneous biopsy, complication, core-needle biopsy, computed tomography

Ufuk F, Yavaş H.G, Sağtaş E, Çakmak P, Yağcı A.B. Complications and risk factors in computed tomography-guided cutting needle lung biopsies *Pam Med J* 2018;11(3 ):195-201.

Furkan Ufuk, Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: furkan.ufuk@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-8614-5387) (Sorumlu yazar)

Hüseyin Gökhan Yavaş, Arş. Gör., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: hyavas@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0003-4220-3482)

Ergin Sağtaş Dr.Öğr.Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, DENİZLİ e-posta: esagtas@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0001-6723-6593)

Pınar Çakmak, Dr.Öğr.Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: pcakmak@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0003-4652-6748)

Ahmet Baki Yağcı, http://orcid.org/0000-0001-7544-5731, Prof. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, DENİZLİ e-posta: byagci@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0001-7544-5731)



## Giriş

Bilgisayarlı tomografi (BT) kılavuzluğunda akciğer biyopsisi, akciğer nodül ve kitlelerinde doku teşhisi sağlamak amacıyla sıklıkla kullanılır ve tanısal algoritmanın temel bir unsurudur [1]. Yüksek riskli hastalarda düşük doz toraks BT taramalarının yaygınlaşmasıyla, akciğer kanseri daha erken evrelerde saptanmakta, cerrahi ve kemo-radyoterapideki yenilikler sayesinde akciğer kanseri mortalitesinde son yıllarda azalma mevcuttur [2]. Artan bilgisayarlı tomografi tetkik sayıları ve akciğer kanseri sıklığı nedeniyle nodül saptanma oranı artmakta ve BT kılavuzluğunda akciğer biyopsisi talebi giderek artmaktadır [3]. BT kılavuzluğunda en sık kullanılan biyopsi teknikleri, kesici iğne biyopsisi (KİB, kalın iğne biyopsisi veya tru-cut biyopsi) ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)'dir [4]. Özellikle küçük hücreli dışı akciğer kanserinde EGFR, ALK ve KRAS gibi gen mutasyonlarının tespit edilmesi ile hastalar gen tedavilerinden büyük fayda görmektedir. Bu hastalarda moleküler inceleme için daha fazla biyopsi materyali gerekmektedir. Kesici iğne biyopsisi daha uygun bir tercihtir. Biyopsi işlemine bağlı komplikasyonlar lezyon büyüklüğü, iğne kalınlığı, geçilen akciğer parankim mesafesi gibi faktörler ile ilişkilendirilmiştir [5-8].

Bu çalışmanın amacı, merkezimizde akciğer lezyonu nedeniyle KİB yapılan hastalarda patoloji sonuçlarını ve komplikasyon oranını literatür verileri eşliğinde incelemektir. Çalışmadaki diğer amacımız patolojik lezyon tipi, geçilen akciğer parankim mesafesi, lezyonun cilde olan uzaklığı, lezyonun yerleşim yeri ile komplikasyonlar arasındaki olası ilişkiyi incelemektir.

## Gereç ve yöntem

Çalışmaya yerel etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır (sayı: 60116787-020/65801). Merkezimizde 01 Ocak 2008-01 Eylül 2017 tarihleri arasında akciğerde nodül veya kitle lezyonu nedeniyle BT kılavuzluğunda kesici iğne biyopsisi (KİB) yapılan hastalar arşivden taranmıştır. Hastaların demografik özellikleri (yaş ve cinsiyet) not edildi. Hastaların BT tetkiklerinde; lezyonun akciğer parankim penceresindeki en büyük boyutu, lezyonun akciğerdeki lokalizasyonu (lateralizasyon ve lob), biyopsi işlemi sırasında geçilen akciğer parankim mesafesi, lezyonun cilde olan uzaklığı, işlem sonrası akut pnömotoraks, pulmoner hemoraji, hemoptizi veya diğer komplasyonların varlığı incelendi. Ayrıca hastaların işlem sonrası 2. saatte elde olunan kontrol akciğer grafileri geç komplikasyon varlığı açısından incelendi. Bu hastalardan biyopsi işlemine ait BT görüntüleri veya işlem sonrası (2. saat) kontrol akciğer grafisi olmayanlar ve patoloji sonucu olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Belirtilen tarih aralığında toplam 354 adet BT kılavuzluğunda KİB yapılmış olup bu hastalardan 26'sı işlem sırasında BT görüntüleri olmadığı için, 5'i kontrol akciğer grafisi olmadığı için ve 4'ü işlem sonrası BT görüntüsü olmadığı için çalışmadan çıkartıldı. Toplam 321 hasta (28-86 yaş aralığı, ortalama yaş 61, %84,1 erkek) çalışmaya dahil edildi (Tablo 1). Bu hastalardan 33'ünün patolojik tanısı olmadığı için, patolojik tanı ile komplikasyonlar karşılaştırılırken 288 hasta (28-86 yaş aralığı, ortalama yaş 63, %84,4 erkek) değerlendirildi.

Hastaların görüntüleri 16-dedektörlü BT cihazıyla (Philips, Brilliance, Best, the Netherlands) gerçekleştirilmiş olup görüntüleme parametreleri şu şekildedir: 120 mAs, 90 kV, kesit kalınlığı 2 mm, rekonstrüksiyon aralığı

**Tablo 1.** Hasta ve lezyonların genel özellikleri

	Ortalama [aralık veya sayı (%)]
<b>Yaş (yıl)</b>	61 (28-86)
<b>Erkek cinsiyet</b>	270 (%84.1)
<b>Üst Lob</b>	210 (%65.4)
<b>Alt Lob</b>	106 (%33)
<b>Orta Lob</b>	5 (%1.6)
<b>Sol Akciğer</b>	163 (%50.8)
<b>Sağ Akciğer</b>	158 (%49.2)
<b>Lezyon Boyutu (mm)</b>	58.9 (11-205)



3 mm, görüntüleme boyutu (field of view; FOV) 30 cm. Lezyona ulaşmak için en uygun düzeyde masa sabitlenip cilt üzerine yan yana yerleştirilmiş metalik belirteçler (iğne) konup, giriş noktası belirlenmiştir. Ardından bu alan povidon iyot ile temizlenip steril şartlar altında giriş noktasına lokal anestezi uygulanmıştır. Lokal anestetik olarak 7-10 cc prilokain hidroklorür (Citanest, AstraZeneca, North Ryde, NSW, Avustralya) kullanılmıştır. Tüm işlemlerde 18 G kesici iğne ve yarı otomatik tabanca kullanılmıştır (Bard Magnum Biopsy Instrument; Covington, GA, ABD). Yarı otomatik tabancanın ateşlenmesiyle 11 veya 22 mm uzunluğunda parçalar alınmıştır. Alınan biyopsi parçaları %10'luk formol içeren kap içerisinde patoloji laboratuvarına gönderilmiştir.

Verilerin analizi kişisel bilgisayar üzerinde, istatistik yazılım programı "Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS 19 for Windows, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenlerde ortalama±standart sapma biçiminde, kategorik değişkenlerde ise "%" şeklinde gösterildi. Geçilen akciğer parankim mesafesi, lezyonun cilde olan uzaklığı, lezyon boyutu ve patolojik tanı ile işlem sonrası komplikasyon varlığı arasındaki ilişki için normal dağılım gösteren veriler Student-t testi ile, normal dağılıma uymayan veriler ise Mann-Whitney U testi testisiyle değerlendirildi. Veriler arasında korelasyon katsayısının hesaplanmasında Spearman korelasyon analizi kullanıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

En sık patolojik tanıları adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom olup lezyonların patolojik tanıları Tablo 2'de, işlem sonrası komplikasyonlar ise Tablo 3'te gösterilmektedir.

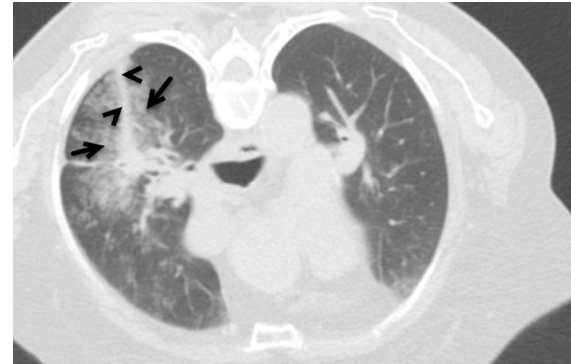
Geçilen akciğer parankim mesafesi arttıkça akut pnömotoraks gelişme riski anlamlı derecede artmaktadır ( $p=0.001$ ,  $r=0.38$ ). Lezyonun cilde olan uzaklığı ile pnömotoraks gelişmesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0.57$ ). Lezyon

boyutu küçüldükçe pnömotoraks gelişme riski anlamlı olarak artmaktadır ( $p=0.01$ ,  $r=-0.14$ ).

Lezyonun plevraya olan uzaklığı ile pulmoner hemoraji gelişme riski arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.001$ ,  $r=0.48$ ). Ayrıca lezyonun cilde olan uzaklığı ile pulmoner hemoraji gelişme riski arasında da anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.001$ ,  $r=0.30$ ). Lezyon boyutu küçüldükçe pulmoner hemoraji gelişme riski anlamlı olarak artmaktadır ( $p=0.01$ ,  $r=-0.28$ ) (Resim 1, 2).



**Resim 1A.** Sağ akciğer alt lobda 19 mm çaplı, spiküle konturlu nodülü bulunan hastada, prone pozisyonunda BT kılavuzluğunda biyopsi işlemi gerçekleştiriliyor.



**Resim 1B.** Kontrol BT tetkikinde iğne trasesinde (siyah ok başları) ve iğne trasesi komşuluğunda (siyah oklar) parankimal hemoraji ile uyumlu buzlu cam alanları görülmektedir. Lezyonun patolojik tanısı adenokarsinom olarak saptandı.

**Tablo 2.** Lezyonların patolojik tanıları

Patolojik Tanı	Sayı (%)
Adenokarsinom	96 (%33.3)
Skvamöz hücreli karsinom	93 (%32.3)
Küçük hücreli karsinom	21 (%7.3)
Küçük hücreli dışı karsinom	17 (%5.9)
Lenfoma	10 (3.5)
Büyük hücreli karsinom	9 (%3.1)
Organize pnömoni	7 (%2.4)
Metastaz	6 (%2)
Malign epitelyal tümör	4 (%1.4)
Plazma hücreli neoplazi	3 (%1)
Enflammatuvar miyofibroblastik tümör	2 (%0.7)
Malign periferik sinir kılıfı tümörü	2 (%0.7)
İğsi hücreli sarkom	2 (%0.7)
Leiomyosarkom	1 (%0.3)
Sinoviyal sarkom	1 (%0.3)
Apse	1 (%0.3)
Pleomorfik karsinom (Adenokarsinom+İğsi hücreli karsinom)	1 (%0.3)
Desmoid tümör	1 (%0.3)
Pulmoner kapillaritis (Granulomatozlu polianjit)	1 (%0.3)
Kaposi sarkomu	1 (%0.3)
Nörofibrom	1 (%0.3)
Malign mezotelyoma	1 (%0.3)
Romatooid Nodül	1 (%0.3)
Hyalinize granülom	1 (%0.3)
Schwannom	1 (%0.3)
Adenoskuamöz karsinom	1 (%0.3)
Benign soliter fibröz tümör	1 (%0.3)
Malign soliter fibröz tümör	1 (%0.3)
Malign mezenkimal tümör	1 (%0.3)
<b>Toplam</b>	<b>288 (%100)</b>

**Tablo 3.** Genel komplikasyon sıklıkları ve lezyon boyutlarına göre yapılan sınıflandırmada ( $\leq 20$  mm veya  $>20$  mm) komplikasyon sıklıkları.

Komplikasyon	Sayı (%)	$\leq 20$ mm lezyonlarda (n=74)	$>20$ mm lezyonlarda (n=247)	p değeri
Erken pnömotoraks	62 (%19.3)	19 (%25.6)	43 (%17.4)	0.06
Geç pnömotoraks	1 (%0.3)	-	1 (%0.4)	-
Toraks tüpü	30 (%9.3)	6 (%8.1)	24 (%9.7)	0.28
Hemoraji*	28 (%8.7)	12 (%16.2)	16 (%6.4)	0.01
Hemotoraks	4 (%1.2)	1 (%1.3)	3 (%1.2)	-
Diyafragma yaralanması	1 (%0.3)	1 (%1.3)	-	-
Hemoptizi	2 (%0.6)	-	2 (%0.8)	-

\*iğne traktında veya lezyon çevresinde hemoraji



**Resim 2A.** Sağ akciğer alt lobda periferik yerleşimli 41 mm çaplı düzensiz sınırlı kitle lezyonundan (siyah ok) prone pozisyonunda BT kılavuzluğunda biyopsi işlemi gerçekleştiriliyor. Her iki akciğer alt loblarda fibrotik değişiklikler ve bal peteği kistleri eşlik etmektedir (beyaz oklar)



**Resim 2B.** Kontrol BT tetkikinde sağda orta dereceli pnömotoraks (\*) izlenmektedir. Lezyonun patolojik tanısı skuamöz hücreli karsinom olarak saptandı ve hasta toraks tüpü ile tedavi edildi.

Toplam 62 hastada işlem sonrası erken dönemde ve 1 hastada 2.saat akciğer grafisinde pnömotoraks mevcuttu. Bu hastalarda ortalama pnömotoraks kalınlığı 15.5 mm (standart sapma 15.3 mm, aralık 2-75 mm) olarak hesaplandı. Pnömotoraks saptanan olgulardan 20 tanesinde adenokarsinom, 15 tanesinde skuamöz hücreli karsinom, 8 tanesinde küçük hücreli karsinom, 5 tanesinde küçük hücreli dışı karsinom, 2 tanesinde büyük hücreli karsinom, 2 tanesinde lenfoma, 2 tanesinde malign epitelyal tümör, 1 tanesinde romatoid nodül, 1 tanesinde metastaz

ve 1 tanesinde de leiomyosarkom tanısı saptandı. Pnömotoraks gelişen hastalardan 6 tanesinde patolojik tanı konulamadı. Lezyonun patolojik tanısı ile pulmoner hemoraji ( $p=0.17$ ) gelişmesi arasında veya lezyonun patolojik tanısı ile pnömotoraks gelişimi arasında ( $p=0.58$ ) anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızda 3 hastada (%1) kendini sınırlayan ve müdahale gerektirmeyen hemotoraks saptandı. Lezyon lokalizasyonu ile pnömotoraks ( $p=0.36$ ) veya hemotoraks ( $p=0.47$ ) gelişme riski arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

### Tartışma

Çalışmamızda akciğer lezyonunun patolojik sonucu ile kesici iğne biyopsisine bağlı komplikasyon gelişmesi arasında ilişki olmadığını, geçilen akciğer parankim mesafesi arttıkça ve lezyon boyutu küçüldükçe komplikasyon riskinin arttığını saptadık.

Heerink ve arkadaşları [6] tarafından yapılan ve 8.133 kesici iğne biyopsi vakasını kapsayan meta-analizde, pnömotoraks gelişme sıklığının %25.3, girişim gerektiren pnömotoraks sıklığının ise %5.6 olduğu gösterilmiştir. Wiener ve arkadaşları [9] 1.865 vakada KİB sonrasında pnömotoraks sıklığını %15, girişim gerektiren pnömotoraks sıklığının ise %6.6 olduğunu bildirdiler. Tomiyama ve arkadaşları [10] ise 9,783 KİB yapılan vakada pnömotoraks sıklığını %35 olarak bildirmektedir. Bu sonuçlar oldukça farklılık göstermekte olup Perkütan İğne Biyopsisi için Kalite Geliştirme Rehberi'nde [11], tahmini pnömotoraks oranı %12-45 ve göğüs tüpü yerleştirilme oranı ise %2-15 olarak bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda ise olguların %19.3'ünde pnömotoraks, %9.3'ünde ise girişim (toraks tüpü) gerektiren pnömotoraks mevcuttu. Pnömotoraks sıklığının literatürde farklılık göstermesinin kullanılan teknik (ince iğne aspirasyon biyopsisi veya koaksiyel iğne kullanımı gibi), iğne kalınlığı, hastaya bağlı risk faktörleri (amfizem, interstisyel hastalık, kanama diyatezi gibi), riskli lezyon (artere komşu, santral yerleşimli lezyon gibi) ve işlemi yapan kişinin tecrübesiyle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürdeki geniş olgu serisine sahip meta-analizlerdeki komplikasyon sıklıkları ile çalışmamızdaki komplikasyon sıklıkları arasındaki karşılaştırma Tablo-4'te gösterilmektedir.

**Tablo 4.** Literatürdeki geniş meta-analizlerdeki komplikasyon sıklıkları ve çalışmamız bulgularıyla karşılaştırılması

	Hasta sayısı	Pnömotoraks	Tüp torakostomi gerektiren pnömotoraks	Hemoraji*	Hemotoraks	Hemoptizi
Heerink ve ark [6]	8133	25.30%	5.60%	18%	-	4.10%
Wiener ve ark [9]	15865	15%	6.60%	1.10%	-	-
Tomiyama ve ark [10]	9783	35%	-	-	%0.1	%0.06
Gupta ve ark [11]	-	%12-45	%2-15	-	-	%0.5
Bu çalışma	321	%19.6	%9.3	%8.7	%1.2	%0.6

Kesici iğne biyopsisi sonrasında pulmoner hemoraji diğer sık görülen komplikasyon olup Heerink ve arkadaşları [6] yaptıkları meta-analizde pulmoner hemoraji sıklığını %18 olarak bildirirken, literatürde lezyon çevresi veya iğne traktında hemoraji görülme sıklığı %4 ile %27 arasında değişmektedir [12-14]. Bizim çalışmamızda pulmoner hemoraji %8.7 oranında mevcuttu. Heerink ve arkadaşları [6] yaptıkları meta-analizde farklı iğne boyutları (16-20 Gauge) kullanılan 32 çalışmadaki verileri değerlendirmiştir. Daha önceki çalışmalarda iğne kalınlığının artmasının, komplikasyon sıklığını arttırdığı gösterilmiştir [6, 11]. Heerink ve arkadaşlarının [6] çalışması ile bulgularımız arasındaki farklılığın, çalışmalarda kullanılan farklı iğne boyutu ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Literatürde 2 cm'den derin yerleşimli lezyonlarda hemoraji riskinin arttığı gösterilmiş olup [9, 10, 14] çalışmamızda hasta sayısının az olması nedeniyle böyle bir eşik değer belirleyemedik. Çalışmamızda literatür verileriyle uyumlu olarak lezyon derinliğinin artmasının hemoraji riskini arttırdığı gösterdik.

Nadir fakat ölümcül bir komplikasyon olan hava embolisi, çalışmamızdaki hastalarda görülmedi. Hava embolisi, biyopsi esnasında pulmoner venöz dolaşıma giren havanın sistemik dolaşıma geçmesiyle koroner veya serebral arterlerde emboli oluşturmasıdır. Sıklığı %0,02-1.8 olarak bildirilmekte olup tam olarak nedeni bilinmemektedir. Hava embolisinin, bronşiyal-venöz fistül nedeniyle veya pulmoner vene doğrudan hava aspirasyonu sonucu oluştuğu tahmin edilmektedir [15].

Literatürde KİB sonrası hemotoraks varlığını inceleyen az sayıda çalışma mevcut olup [10,

12-17], hemoraks sıklığı %0.01 ile %2 arasında bildirilmiştir. Hemotoraks en sık interkostal ve internal mammarian arter yaralanması sonucu meydana gelir ve sıklıkla girişim gerektirmeden kendini sınırlar [12-14]. Bizim çalışmamızda da literatür verileriyle uyumlu olarak hemotoraks nadir gelişen bir komplikasyondur (%1.2). Bu hastalarda işlem gerektirmeden hemotoraksın sınırlandırıldığı ve spontan gerilediği gözlemlendi.

Kesici iğne biyopsisi sırasında diyafram yaralanması çok nadir olup, bizim çalışmamızda da sadece 1 olguda (%0.3) mevcuttu. Diyaframa komşu lezyonlar ve hasta uyumsuzluğu, diyafram yaralanması için risk oluşturmakta olup diyaframa yakın yerleşimli lezyonlardan KİB ile tanınan örnek alınma oranı da düşüktür [18, 19].

Literatürde lezyonların patolojik sonucu ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda akciğer lezyonunun patolojik sonucu ile kesici iğne biyopsisine bağlı komplikasyon gelişmesi arasında ilişki saptanmamış olup, çalışmadaki olgu sayımızın az olması nedeniyle bu verinin daha geniş olgu sayısı içeren çalışmalarla doğrulanması gerektiğini düşünüyoruz.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle işlem süresi ve iğne giriş sayısı çalışmamızda değerlendirilemedi. Ayrıca sadece patolojik olarak tanı konulmuş hastaların çalışmaya dahil edilmesi nedeniyle KİB işleminin tanınan doğruluk oranını değerlendiremedik. Ancak lezyonun patolojik sonucu ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişkiyi incelediğimiz için bu ihmal edilebilir bir kısıtlılıktır. Hasta sayımızın



nispeten az olması diğer bir kısıtlılık olup daha geniş sayıda olgu serileriyle yapılacak çalışmalar literatüre katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmada, akciğer patolojisi nedeniyle BT kılavuzluğunda KİB yapılan hastalarda tek merkezli deneyimimizi sunduk. BT kılavuzluğunda yapılan kesici iğne biyopsisi, akciğer lezyonunun doku tanısı için kullanışlı ve kolay uygulanabilir bir yöntem olup kabul edilebilir, düşük komplikasyon riski nedeniyle tanısal cerrahi gereksinimini azaltmaktadır. Pnömotoraks ve pulmoner hemoraji en sık karşılaşılan komplikasyonlar olup lezyon boyutunun azalması veya lezyon derinliğinin artışı komplikasyon riskini arttırmaktadır.

**Çıkar İlişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

- 1- Cardella JF, Bakal CW, Bertino RE, et al. Quality improvement guidelines for image-guided percutaneous biopsy in adults: Society of Cardiovascular & Interventional Radiology Standards of Practice Committee. J Vasc Interv Radiol 2003;14:227-230
- 2- Moyer VA. Screening for lung cancer: U.S. Preventive services task force recommendation statement. Ann Intern Med 2014;160:330-338.
- 3- Kauczor H-U, Bonomo L, Gaga M, et al. ESR/ERS white paper on lung cancer screening. Eur Respir J 2015;46:28-39.
- 4- Manhire A, Charig M, Clelland C, et al. Guidelines for radiologically guided lung biopsy. Thorax 2003;58:920-936.
- 5- Beslic S, Zukic F, Milisic S. Percutaneous transthoracic CT guided biopsies of lung lesions; fine needle aspiration biopsy versus core biopsy. Radiol Oncol 2012;46:19-22.
- 6- Heerink WJ, de Bock GH, de Jonge GJ, Groen HJ, Vliegenthart R, Oudkerk M. Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis. Eur Radiol 2017;27:138-148.
- 7- Tuna T, Ozkaya S, Dirican A, Findik S, Atici AG, Erkan L. Diagnostic efficacy of computed tomography-guided transthoracic needle aspiration and biopsy in patients with pulmonary disease. Oncol Targets Ther 2013;6:1553-1557.
- 8- Sacks D, McClenny TE, Cardella JF, Lewis CA. Society of interventional radiology clinical practice guidelines. J Vasc Interv Radiol 2003;14:199-202.
- 9- Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. Ann Intern Med 2011;155:137-144.
- 10- Tomiyama N, Yasuhara Y, Nakajima Y et al. CT-guided needle biopsy of lung lesions: a survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan. Eur J Radiol 2006;59:60-64.
- 11- Gupta S, Wallace MJ, Cardella JF, Kundu S, Miller DL, Rose SC. Quality improvement guidelines for percutaneous needle biopsy. J Vasc Interv Radiol 2010;21:969-975.
- 12- Mendiratta-Lala M, Sheiman R, Brook OR, Gourtsoyianni S, Mahadevan A, Siewert B. CT-guided core biopsy and percutaneous fiducial seed placement in the lung: can these procedures be combined without an increase in complication rate or decrease in technical success? Eur J Radiol 2014;83:720-725.
- 13- Montaudon M, Latrabe V, Pariente A, Corneloup O, Begueret H, Laurent F. Factors influencing accuracy of CT-guided percutaneous biopsies of pulmonary lesions. Eur Radiol 2004;14:1234-1240.
- 14- Yeow KM, Su IH, Pan KT, et al. Risk factors of pneumothorax and bleeding: multivariate analysis of 660 CT-guided coaxial cutting needle lung biopsies. Chest 2004;126:748-754.
- 15- Ishii H, Hiraki T, Gohara H et al. Risk factors for systemic air embolism as a complication of percutaneous CT-guided lung biopsy: multicenter case-control study. Cardiovasc Intervent Radiol 2014;37:1312-1320.
- 16- Lang EK, Ghavami R, Schreiner VC, Archibald S, Ramirez J. Autologous blood clot seal to prevent pneumothorax at CT-guided lung biopsy. Radiology 2000;216:93-96.
- 17- Tai R, Dunne RM, Trotman-Dickenson B et al. Frequency and severity of pulmonary hemorrhage in patients undergoing percutaneous CT-guided transthoracic lung biopsy: Single-institution experience of 1175 cases. Radiology 2016;279:287-296.
- 18- Cham MD, Henschke CI, Yankelevitz DF. Handbook of interventional radiologic procedures. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2011;478-485.
- 19- Patel MV, Ahmed O, Jilani D, Zangan S. Computed tomography-guided percutaneous lung biopsy: impact of lesion proximity to diaphragm on biopsy yield and pneumothorax rate. J Thorac Imaging 2014;29:344-349.



## Aksesuar foramen transversarium

### *Accessory transverse foramen*

Sibel Çırpan, Gökşin Nilüfer Yonguç, Nüket Göçmen Mas, Mete Edizer

Gönderilme tarihi: 24.11.2017

Kabul tarihi: 23.02.2018

#### Özet

**Amaç:**Bu çalışmanın amacı kuru kemik servikal vertebralarda aksesuar FT insidansını araştırmaktır.

**Gereç ve yöntem:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Laboratuvar'ına ait 81(seksenbir) adet yaş ve cinsiyetleri bilinmeyen kuru kemik servikal vertebra incelendi.Tüm servikal vertebralarda aksesuar FT varlığı açısından makroskopik olarak değerlendirildi.

**Bulgular:**Servikal vertebraların 10'unda (%12.34) aksesuar FT saptandı.Bunlardan 2'sinde (%2.47) çift taraflı,8'inde (%9.87) tek taraflı aksesuar FT olduğu gözlemlendi. Tek taraflı olanların 6'sı (%75) sağda, 2'si (%25) solda gözlemlendi.

**Sonuç:**Bu varyasyonların bilinmesi bu bölgeye yapılacak cerrahi girişimlerde hem ameliyat yöntemini seçmede hem de postoperatif komplikasyonların gelişmesini önlemede cerrahlar için önemlidir.

**Anahtar sözcükler:** Servikal vertebra, foramen transversarium, aksesuar

Çırpan S, Yonguç GN, Göçmen-Mas N, Edizer M. Aksesuar foramen transversarium. *Pam Tıp Derg* 2018;11(3):203-207.

#### Abstract

**Purpose:** The purpose of this study was to determine the incidence of the accessory transverse foramen on dry cervical vertebrae.

**Materials and methods:** Eighty-one dry human cervical vertebrae examined from the bone collections in Laboratory of the Anatomy Department of Dokuz Eylul University Medical School which were unknown age and sex. All cervical vertebrae were evaluated for the presence of the accessory transverse foramen macroscopically.

**Results:** The frequency of double transverse foramen was found 10 (12.34%) of the 81 cervical vertebrae. Double transverse foramen was bilateral in 2 (2.47%) of them and unilateral in 8 (9.87%) of them. 75% of those unilateral ones (6 of them) were on the right, 25% of them (2 of them) were on the left.

**Conclusion:** : It is important to know these variations around the cervical vertebrae both to choose operation method and to avoid post-operative complications.

**Key words:**Cervical vertebrae, transverse foramen, accessory

Çırpan S, Yonguç G.N, Göçmen-Mas N, Edizer M. Accessory transverse foramen. *Pam Med J* 2018;11(3):203-207.

Sibel Çırpan, Uzm.Dr. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İZMİR, e-posta: cirpansibel@gmail.com (orcid.org/0000-0002-0654-9139)

Gökşin Nilüfer Yonguç, Doç. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İZMİR, e-posta: nyonguc@gmail.com (orcid.org/0000-0002-6300-5365) (Sorumlu yazar)

Nüket Göçmen Mas, Doç.Dr. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İZMİR, e-posta: nuket.mas@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-2964-7479)

Mete Edizer, Prof.Dr. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İZMİR, e-posta: mte.edizer@deu.edu.tr (orcid.org/0000-0002-8617-8525) EDİZER M.

## Giriş

Servikal vertebraların foramen transversarium'undan (FT) arteria vertebralis, vena vertebralis ve plexus sympathicus geçer [1]. FT oluşumunda rol alan bir faktör olarak vertebral damarlar ve bu damarların seyirindeki değişikliklerin FT'da varyasyonlara neden olduğu düşünülmektedir. Buna karşılık FT'daki bu değişiklikler de vertebral damarlar ve bunlara eşlik eden sinirlerdeki varyasyonların saptanmasında yardımcı olabilir [2]. Hadley [3] ile Hyypa ve ark. [4] arteria vertebralis'in (AV) seyirindeki kıvrımların kemik destrüksiyonuna neden olabileceğini belirtmişlerdir.

FT çapları ile AV'in kan akımları arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur [1]. Embryolojik çalışmalara göre, AV'in boyutları FT alanlarını büyük oranda etkilemektedir [5, 6]. Kotil ve Kilincer [1] FT'un şekillenmesinde AV'in temel itici güç olduğunu bildirmişlerdir. FT ile AV'in boyutları arasında mevcut olan güçlü korelasyon, cerrahlara, başka ek radyolojik görüntüleme yöntemlerini kullanmadan, sadece bilgisayarlı tomografi (FT) ile FT çaplarını inceleyerek AV'in çaplarını belirleme imkanı sağlar [1].

Aksesuar FT literatürde seyrek rastlanan bir varyasyondur [7]. AV'in seyrine bağlı olarak tek veya iki taraflı olabilir [8]. FT'un sayı ve boyutlarındaki varyasyonlar boyun hareketlerine bağlı olarak vertebroziler yetmezliğe [9], başağrısı, migren ve senkop ataklarına neden olabilir [9].

Bu çalışmanın amacı, kuru kemik servikal vertebralarda aksesuar FT insidansını araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma için gerekli izin Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'ndan alınarak, laboratuvarında bulunan 81 (seksenbir) adet yaş ve cinsiyetleri bilinmeyen kuru kemik servikal vertebra, aksesuar FT varlığı açısından makroskopik olarak değerlendirildi ve aksesuar FT'u olan vertebraların fotoğrafları çekildi.

## Bulgular

Servikal vertebraların 10'unda (%2.34) aksesuar FT saptandı. Bunlardan 2'sinde (%2.47) çift taraflı, 8'inde (%9.87) tek taraflı

aksesuar FT olduğu gözlemlendi. Tek taraflı olanların 6'sı (%7.40) sağda, 2'si (%2.47) solda gözlemlendi. Atlas ve axis'te aksesuar FT gözlemlenmedi. Bütün servikal vertebralarda FT mevcuttu.

## Tartışma

Servikal vertebralar processus transversus'larında bulunan FT sayesinde diğer vertebralardan ayrılırlar [10]. FT'un boyutları ile AV'in boyutları arasında pozitif korelasyon mevcuttur, bu durum AV'den geçen kan akımı miktarını etkiler [1, 2, 11]. FT varyasyonları AV'de yapısal anomalilere neden olabilir ya da AV anomalilerine bağlı olarak gözlemlenebilir [2, 11]. Sanelli ve ark. [12] AV ile FT boyutları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarında AV'in FT alanlarını işgal etme oranlarının büyük değişiklikler (%8 ile %85; ortalama %33.9) gösterdiğini bildirmişlerdir.

İç kulağın kanlanması AV ve arteria basilaris aracılığı ile olur, bu nedenle sempatik sistem irritasyonuna bağlı olarak bu arterlerde oluşabilecek her türlü daralma, nörolojik semptomlar eşliğinde seyreden iç kulak veya işitme problemlerine neden olabilir [2].

FT yokluğu AV yokluğunu bir başka deyişle processus transversus boyunca seyreden fakat FT'un içinden geçmeyen arterlerin varlığının bir göstergesi olabilir [13]. Ayrıca FT'daki daralma, içinden geçen damarlarda da daralma olabileceğinin bir göstergesi olabilir [13]. FT'nin çift olması AV'inde çift olabileceğine işaret edebilir [2].

Rathnakar ve ark. [13] 140 servikal vertebrayı inceledikleri çalışmalarında, aksesuar FT sıklığını %5.7 olarak saptadılar. Sharma ve ark. [14] 200 servikal vertebrayı inceledikleri çalışmalarında aksesuar FT görülme sıklığını 16 (%8.00) olarak bildirdiler. Aydınoglu ve ark. [7] 222 servikal vertebrayı inceledikleri çalışmalarında 32 (%14.4) vertebrada aksesuar FT saptadılar. Kaya ve ark. [8] M.S. 6.yüzyıla ait 22 servikal vertebrayı inceledikleri çalışmalarında iki vakada çift taraflı ve üç vakada tek taraflı olmak üzere toplam 5 (%22.7) vertebrada aksesuar FT saptadılar. Murlimanju ve ark. [15] 363 servikal vertebrayı inceledikleri çalışmalarında, 6 (%1.6) vertebrada aksesuar FT gözlemlenildi. Akhtar ve ark. [10] 174 servikal vertebrayı incelediler ve 25'inde (%14.36) aksesuar FT tespit ettiler. Omar



ve ark. [16] çalışmalarında 315 vertebranın, 31'inde (%9.84) aksesuar FT saptadılar.

Bu konuda bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinin incelenmesi ile de yapılmış çalışmalar mevcuttur.

Değirmenci ve Yılmaz [17] çalışmalarında servikal travma ya da diğer servikal patoloji nedeniyle radyoloji bölümüne başvurmuş 127 hastaya ait BT görüntülerini incelediler ve 117 (%13.1) servikal vertebrada aksesuar FT saptadılar.

Tellioğlu ve ark. [18] baş ve boyun bölgesine ait herhangi bir yakınması olmayan 141 hastaya ait 987 servikal vertebranın BT görüntülerini retrospektif olarak incelediler ve 36 vertebrada aksesuar FT saptadılar.

Bizim çalışmamızda 81 servikal vertebranın 10'unda (%12.34) aksesuar FT saptandı. Bu sonuç Aydınoglu ve ark.'nın [7] yaptığı çalışmanın sonucuna yakındır. Kaya ve ark.'nın [8] sonucu bizim sonucumuzun hemen hemen iki katıdır, bu farklılığı çalışmalarında kullandıkları kemik sayısına ve kemiklerin ait olduğu dönemin farklı olmasına bağlayabiliriz. Omar ve ark. [16] servikal vertebraların 23'ünde (%7.30) tek taraflı ve 8'inde (%2.54)

ise çift taraflı (Resim1) aksesuar FT saptadılar. Aksesuar FT insidansının diğer çalışmalarla karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.



**Resim 1:** Çift taraflı aksesuar foramen transversarium gözlenen servikal vertebra

Çalışmamızda aksesuar FT 2 vertebrada (%2.47) çift taraflı, 8 vertebrada (%9.87) tek taraflı gözlemlendi. Aksesuar FT'un tek taraflı görülme sıklığı, diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da iki taraflı görülme sıklığından daha fazladır. Çalışmamızda atlas ve axis'te aksesuar FT gözlenmedi.

**Tablo 1.** Aksesuar foramen transversarium olgularının diğer çalışmalarla karşılaştırılması

Yazarlar	İncelenen servikal vertebra sayısı	Aksesuar FT gözlenen olgular %	Tek taraflı aksesuar FT gözlenen olgular %	Çift taraflı aksesuar FT gözlenen olgular %
Kaya ve ark. [8]	22	22.72	13.63	9.09
Katikierreddi ve ark. [19]	100	3.00	2.00	1.00
Rathnakar ve ark. [13]	140	5.70	3.60	1.42
Chandravadiya ve ark. [20]	140	4.76	3.80	0.95
Sharma ve ark. [14]	200	8.00	3.50	4.50
Murlimanju ve ark. [15]	363	1.60	1.40	0.30
Taitz ve ark. [2]	480	7.00	-	-
Omar ve ark. [16]	315	9.84	7.30	2.54
Akhtar ve ark. [10]	174	14.36	11.49	2.87
Mevcut çalışma	81	12.34	9.87	2.47

FT: Foramen transversarium

Akhtar ve ark. [10] aksesuar FT'ü olan 25 servikal vertebranın 14'ünde (%8.05) sağ tarafta, 6'sında (%3.44) sol tarafta FT saptadılar. Çalışmamızda tek taraflı olanların 6'sı (%7.40) sağda (Resim 2), 2'si (%.,47) solda (Resim 3) gözlemlendi. Her iki çalışmada da aksesuar FT sağ tarafta daha fazla gözlenmiştir.



**Resim 2:** Sağ tarafta aksesuar foramen transversarium gözlenen servikal vertebra



**Resim 3:** Sol tarafta aksesuar foramen transversarium gözlenen servikal vertebra

Sonuç olarak, bu varyasyonların bilinmesi bu bölgeye yapılacak cerrahi girişimlerde hem ameliyat yöntemini seçmede hem de postoperatif komplikasyonların gelişmesini önlemede cerrahlar için önemlidir. Çalışmamızın cerrahlara, radyologlara ve anatomistlere faydalı olacağını umuyoruz.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Kotil K, Kilincer C. Sizes of the transverse foramina correlate with blood flow and dominance of vertebral arteries. *Spine J* 2014;14:933-937.
2. Taitz C, Nathan H, Arensburg B. Anatomical observations of the foramina transversaria. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1978;41:170-176.
3. Hadley LA: Tortuosity and deflection of the vertebral artery. *Am J Roentgenol-Radium Ther Nucl Med.* 1958;80:306-312.
4. Hyypä SE, Laasonen EM, Halonen V. Erosion of cervical vertebrae caused by elongated and tortuous vertebral arteries. *Neuroradiology* 1974;7:49-51.
5. Gabrielsen TO. Size of vertebral artery and of foramen transversarium of axis. An anatomic study. *Acta Radiol Diagn* 1969;9:285-291.
6. O'Rahilly R, Muller F, Meyer DB. The human vertebral column at the end of the embryonic period proper 2. The occipital cervical region. *J Anat* 1983;136:181-195.
7. Aydınoglu A, Kavaklı A, Yeşilyurt H, Erdem S, Eroğlu C. Foramen transversarium bipartita. *Van Tıp Derg* 2001;8:110-112.
8. Kaya S, Yılmaz ND, Pusat S, Kural C, Kirik A, İzci Y. Double foramen transversarium variation in ancient byzantine cervical vertebrae: preliminary report of an anthropological study. *Turk Neurosurg* 2011;21:534-538.
9. Caovilla HH, Gananca MM, Munhoz MS, Silva ML. Syndrome cervical. *Quadros Clínicos Otorrinolaringológicos Mais Comuns.* Atheneu, Sao Paulo 2000;3:95-100.
10. Akhtar MJ, Madhukar PK, Rahman S, Kashyap N. A morphometric study of foramen transversarium of dried cervical vertebrae. *Int J Res Med Sci* 2015;3:912-916.
11. Kim C, Lee S-H, Park SS, et al. A quantitative comparison of the vertebral artery and transverse foramen using CT angiography. *J Clin Neurol* 2012;8:259-264.
12. Sanelli PC, Tong S, Gonzalez RG, Eskey CJ. Normal variation of vertebral artery on CT angiography and its implications for diagnosis of acquired pathology. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:462-470.
13. Rathnakar P, Remya KS. Study of accessory foramen transversaria in cervical vertebrae. *NUJHS* 2013;3:97-99.
14. Sharma A, Singh K, Gupta V, Srivastava S. Double foramen transversarium in cervical vertebra: an osteological study. *J Anat Soc India* 2010;59:229-231.
15. Murlimanju BV, Prabhu LV, Shilpa K, Rai R, Dhananjaya KVN, Jiji PJ. Accessory transverse foramina in the cervical spine: incidence, embryological basis, morphology and surgical importance. *Turk Neurosurg* 2011;21:384-387.

16. Omar S, Kumari M, Deb S, Alam K. An osteological study on accessory transverse foramina in cervical vertebrae and their clinical significance. *IJRSR* 2015;6:4514-4516.
17. Değirmenci B, Yılmaz Ö. Variations of transverse foramina of cervical vertebrae: a 3-dimensional multidetector CT study. *Turk J Med Sci* 2013;43:711-717.
18. Telliöğlu AM, Durum Y, Gok M, Polat AG, Karaman CZ, Karakas S. Evaluation of morphologic and morphometric characteristic of foramen transversarium on 3 dimensional multidetector computed tomography angiography. *Turk Neurosurg* 2017; (baskıda). doi:10.5137/1019-5149.JTN.18839-17,3
19. Katikireddi RS, Setty SNRS. A study of double foramen transversarium in dried cervical vertebra. *Int J Health Sci Res* 2014;4:59-61.
20. Chandravadiya L, Patel S, Goda J, Chavda V, Ruparelia S. Double foramen transversarium in cervical vertebra: morphology and clinical importance. *Int J Res Med* 2013;2:103-105.



## Erzurum ilinde Kırım Kongo kanamalı ateş sendromuyla izlenen çocuk hastaların geriye dönük olarak değerlendirilmesi

*Retrospective evaluation of children with Crimean-Congo hemorrhagic fever syndrome in the city of Erzurum*

Soner Sertan Kara, Meltem Polat

Gönderilme tarihi: 30.10.2017

Kabul tarihi: 02.02.2018

### Özet

**Amaç:**Kırım Kongo Kanamalı Ateş sendromu (KKKA) ülkemizde endemik olarak görülen bir viral kanamalı ateş hastalığıdır. Bu çalışmada KKKA tanısı konulmuş çocuk hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışmada 01 Ocak 2015-31 Aralık 2016 tarihleri arasında KKKA tanısı konulan çocuk hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

**Bulgular:**Çalışmaya yaşları ortalama 11.2±3.3 yıl olan toplam 17 hasta (16 erkek, 1 kız) dahil edildi. Hastaneye başvurular Nisan-Ağustos ayları arasındaydı ve en sık başvuru (n=5, %29.4) Temmuz ayında görüldü. Hastaların %64.7'si şehir merkezinde yaşamaktaydı. Hastalık bulaşı en sık (n=12, %70.6) kene ısırığıyla olmuştu. Kene ısırığı sonrası hastalarda ortalama 3±1.6 gün sonra semptomlar başlamıştı. Hastaların toplam semptom süresi ortalama 9.8±3.4 gündü. Tüm hastaların başvuru sırasında ateşi mevcuttu. Başvuru anındaki laboratuvar incelemelerinde tüm hastalarda lökopeni ve trombositopeni mevcuttu. Onbeş (%88.2) hastanın karaciğer enzimlerinde yükseklik, 13 (%76.5) hastanın koagülasyon testlerinde bozukluk saptandı. Dokuz (%52.9) hastaya taze donmuş plazma, 5'ine (%29.4) trombosit süspansiyonu verildi. Ribavirin tedavisi 2 (%12) hastada kullanıldı. Dört (%23.5) hastada komplikasyon görüldü. İki hastada batında asit, 1 hastada minimal plevral efüzyon gelişti. Hemofagositik sendrom, dissemine intravasküler koagülasyon ve kapiller kaçak sendromu gelişen bir (%6) hasta kaybedildi.

**Sonuç:** Endemik bölgede yaşayan ve kene ısırığı olan çocuk hastalarda ateş ve beraberinde lökopeni, trombositopeni, artmış karaciğer enzimleri ve kreatin kinaz düzeyleri, bozulmuş koagülasyon parametreleri gibi laboratuvar bulguları varlığında KKKA akla gelmelidir.

**Anahtar sözcükler:** Çocuk, endemik, Erzurum, Kırım-Kongo kanamalı ateşi

Kara SS, Polat M. Erzurum ilinde Kırım Kongo kanamalı ateş sendromuyla izlenen çocuk hastaların geriye dönük olarak değerlendirilmesi. *Pam Tıp Derg* 2018;11(3):209-214.

### Abstract

**Purpose:**Crimean-Congo hemorrhagic fever syndrome (CCHF) is a viral hemorrhagic febrile disease that is endemic in Turkey. The aim of this study was to investigate the clinical and laboratory characteristics of children diagnosed with CCHF.

**Materials and methods:**In this study, records of children diagnosed with CCHF were examined retrospectively between January 01, 2015 and December 31, 2015.

**Results:**Seventeen patients (16 male, 1 female), with a mean age of 11.2±3.3 years, were included in our study. Hospital admissions occurred between April and August, most frequently during July (n=5, 29.4%), and 64.7% of patients were living in the city center. Disease transmission was most commonly by tick bite (n=12, 70.6%). Onset of symptoms occurred a mean 3±1.6 days after tick bites. Mean total symptom duration was 9.8±3.4 days. All patients were pyretic, leukopenic, and thrombocytopenic on admission. Fifteen (88.2%) patients had elevated liver enzymes and 13 (76.5%) had coagulation parameter abnormalities. Nine (52.9%) patients received fresh frozen plasma, and 5 (29.4%) received thrombocyte suspensions. Ribavirin therapy was used in 2 (12%) patients. Complications were seen in 4 (23.5%) patients. Two patients had abdominal ascites and one had minimal pleural effusion. One (6%) patient with hemophagocytic syndrome, disseminated intravascular coagulation, and capillary leak syndrome died.

**Conclusion:** Fever and accompanying laboratory parameters including leukopenia, thrombocytopenia, elevated liver enzymes and creatine kinase, impaired bleeding parameters should suggest CCHF in pediatric patients living in endemic regions and tick bite.

**Key words:** Child, endemic, Erzurum, Crimean-Congo hemorrhagic fever

Kara SS, Polat M. Retrospective evaluation of children with Crimean-Congo hemorrhagic fever syndrome in the city of Erzurum. *Pam Med J* 2018;11(3):209-214.

Soner Sertan Kara, Uzm.Dr. Erzurum Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, ERZURUM, e-posta: drsoner@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-8129-6063) (Sorumlu yazar)

Meltem Polat, Uzm.Dr. Erzurum Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, ERZURUM, e-posta: meltemtemizhan@gmail.com (orcid.org/0000-0002-4608-1286)



## Giriş

Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA), kenelerle bulaşan ve insanlarda sıklıkla kanama bulguları ile seyreden ağır ve ölümcül bir hastalıktır. Hastalığın etkeni olan KKKA virüsü, *Bunyaviridae* ailesinin Nairovirus türündendir. KKKA virüsü, başta *Hyalomma marginatum marginatum* olmak üzere, *Hyalomma* cinsi keneler tarafından taşınır. İnsanlara virüsün bulaşması; kene tarafından ısırılma, enfeksiyonun akut fazındaki KKKA'lı hastayla temas ya da viremik çiftlik hayvanlarının kan veya enfekte dokuları ile temas sonucu olmaktadır. KKKA özellikle Afrika, Asya, Doğu Avrupa ve Orta Doğu'daki ülkelerde endemik olarak görülmektedir [1, 2]. Hastalık, Türkiye'de ilk kez 2002 yılında görülmüştür. Hastalığın prevalansı yıllar içerisinde giderek artmış ve Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde 2017 yılına dek yaklaşık 10.000 olgu saptanmıştır [3].

KKKA, tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte çocuklarda prevalansı düşüktür [4]. Literatürde KKKA'nın klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirildiği çalışmaların çoğu erişkinlere ait olup sınırlı sayıda çocuk çalışması mevcuttur [4-7]. Doğu Anadolu bölgesi KKKA açısından endemik bölgelerden biri olup [8-10], hastanemiz Erzurum ve çevre illerdeki KKKA'lı olguların direkt başvurduğu ya da sevk edildiği bir referans hastanesidir. Bu çalışmada Erzurum ve çevresindeki illerden hastanemize başvuran ve KKKA tanısı konulan çocuk hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve yöntem

Bu çalışmada, 01 Ocak 2015-31 Aralık 2016 tarihleri arasında Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları kliniğimize KKKA ön tanısıyla yatan ve KKKA virüs IgM ve/veya real-time polimeraz zincir reaksiyon (RT-PZR) testi pozitif saptanan çocuk hastaların (<18 yaş) kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların serum örneklerinden KKKA virüs RT-PZR (QiagenR CCHFV Viral RNA Kit, Qiagen, Hilden, Almanya) ve indirekt immüno floresan test yöntemiyle KKKA virüs IgM testleri Erzurum Halk Sağlığı Laboratuvarı'nda çalışıldı. Çalışmanın etik kurul onayı Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan alındı (onay no: 2016/02-27).

Hastalara ait demografik, klinik (başvuru belirtisi ve bulguları, gelişen komplikasyonlar,

uygulanan tedaviler ve sonuçları) ve laboratuvar bulgular [tam kan sayımı; C-reaktif protein (CRP) değeri; karaciğer enzim testleri: aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT); laktat dehidrogenaz (LDH) ve kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyi; koagülasyon testleri: aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PT) ve international normalized ratio (INR) testleri] hastane bilgisayar sisteminden kaydedildi. Lökosit sayısının 4000/mm<sup>3</sup>'nin altında olması lökopeni, trombosit sayısının 150,000 mm<sup>3</sup>'nin altında olması trombositopeni olarak tanımlandı.

Verilere ait istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket programı yardımıyla yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Sayısal veriler ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum), kategorik veriler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi.

## Bulgular

Çalışmaya yaş ortalaması 11.2±3.3 yıl olan toplam 17 hasta (16 erkek, 1 kız) dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaneye başvurular Nisan ve Ağustos ayları arasındaydı ve en sık (%29.4) başvuru Temmuz ayında oldu. Hastaların çoğu (n=12, %70.6) Erzurum ve ilçelerinden gelmekteydi. Erzurum dışından gelen hastaların en sık başvurduğu ay ise Mayıs ayı (n=2, %11.7) oldu.

Hiçbir hastanın altta yatan kronik bir hastalığı yoktu. On iki (%70.6) hastada kene ısırığı varken, bir (%5.9) hastanın KKKA hastalığı olan bireyle teması mevcuttu. Dört (%23.5) hastanın ise endemik bölgede yaşamak dışında bildirilen bir risk faktörü yoktu. Kene ısırığı en sık gövde (%41.6) ve üst ekstremitelerdeydi (%33.3). Kene ısırığı olan hastalarda kene ısırığı farkedildikten ortalama 3±1.6 gün sonra ilk belirtilerin ortaya çıktığı görüldü. Hastaların toplam belirti süresi ortalama 9.8±3.4 gündü. Tüm hastalarda başvuru sırasında ateş mevcutken, diğer en sık belirti halsizlikti (n=14, %82.4). Tüm hastaların başvuru anındaki laboratuvar incelemelerinde lökopeni ve trombositopeni mevcuttu (Tablo 2).

Sadece 2 hastaya (%11.8) ribavirin tedavisi (Dünya Sağlık Örgütü önerilerine uygun şekilde; 30 mg/kg yükleme dozunu takiben ilk 4 gün 15 mg/kg/doz her 6 saatte bir, sonraki 6 gün boyunca 7,5 mg/kg/doz her 6 saatte bir) verildi [11]. Dört (%23.5) hastanın izlemi sırasında komplikasyon görüldü; 2 hastada (%11.8) batında asit, 1 hastada (%5.9) plevral efüzyon ve 1 hastada (%5.9) sekonder hemofagositik sendrom, dissemine intravasküler koagülasyon ve kapiller kaçak sendromu gelişti. Sekonder hemofagositik sendrom gelişen hastaya yatışının ikinci gününde ribavirin ve pulse steroid tedavisi verildi, ancak hasta kaybedildi. Hastaların ortalama hastanede yatış süreleri  $8.6 \pm 3.0$  gündü.

### Tartışma

Bu çalışmada KKKA hastaları için referans merkezi olan bir hastanede izlenen çocuk hastaların demografik, klinik, laboratuvar bulguları ve tedavi sonuçları incelenmiştir. Özellikle endemik bölgelerde hastalığa ait epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularının iyi tanınması ve tanı konulan hastaların uygun şekilde yönetilmesi oldukça büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda olguların çoğunun ergen yaş grubunda ve erkek olması diğer çocuk çalışmalarıyla benzer bulunmuştur [4-7]. Hastalık insanlara kene ısırığı, KKKA pozitif bir bireyle direkt temas ya da viremi olan çiftlik hayvanlarının kan ve dokularına temas yoluyla bulaşmaktadır [1]. Bu çalışmada da hastaların çoğunluğunda hastalık bulaşıcı kene ısırığı ile olmuştur. KKKA mevsimsel bir dağılım göstermektedir. Ülkemizin de yer aldığı Kuzey yarımkürede olguların çoğu, sıcaklık artışıyla beraber kene aktivitesinde artmanın yaşandığı ilkbahar-yaz döneminde, Mayıs-Eylül ayları arasında görülmektedir [12]. Bizim çalışmamızda da hastaneye başvurular Nisan ve Ağustos ayları arasında olup, en sık başvuru Temmuz ayında olmuştur. Erzurum dışından yapılan başvuru sayısı az olsa da, başvuru aylarındaki farklılığın, olguların bulunduğu illerdeki farklı hava sıcaklıkları ve iklim koşullarıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

KKKA sendromunda kuluçka dönemi, bulaş yoluna ve virüs yüküne bağlı olarak 3-7 gün

arasında değişmektedir ve kene ısırığı sonrası genellikle 3 gündür [13]. Çalışmamızda da literatürle benzer olarak [1, 4] kene ısırığı farkedildikten ortalama  $3 \pm 1.6$  gün sonra ilk belirtilerin ortaya çıktığı görülmüştür. KKKA'lı çocuklarda literatürde bildirilen en sık belirti ateştir [4, 5]. Bu çalışmada da benzer şekilde tüm hastaların başvuru sırasında ateşi mevcutken, diğer çalışmalardakilerin aksine miyalji ve kusma yerine bu çalışmada diğer sık görülen belirti halsizlik olmuştur [4, 5]. Çalışmamızdaki toplam belirti ve hastanede yatış süreleri de önceki çocuk çalışmalarıyla benzer bulunmuştur [4, 6].

KKKA'da lökopeni ve trombositopeni hastalığın değişmez bulgularıdır ve hastalığın erken döneminde görülmektedir [1]. Diğer çocuk çalışmalarıyla benzer olarak [4, 6], tüm hastalarımızda başvuru anında lökopeni ve trombositopeni mevcuttu. KKKA'da sıkça bildirilen diğer laboratuvar anormallikleri olan karaciğer enzim, LDH, CPK yüksekliği ve koagülasyon testlerinde bozulma başvuru anında olguların büyük kısmında mevcuttu.

KKKA seyrinde hastadan hastaya değişen genetik faktörler, immünite ve virüse ait genetik farklılıklara bağlı olarak, hastalarda değişen klinik tablolar görülmektedir [14]. Hastalığın çocuklarda erişkinlere göre daha iyi seyirli olduğu düşünülse de, çocuklarda da ağır komplikasyonlar ve ölüm görülebilmektedir. Bu çalışmada hastaların %23.5'inde komplikasyon gelişmiştir. Hastalık sırasında viremi ortadan kalktıktan sonra sitokin fırtınası da denilen, hipersitokinemi ve pansitopeninin eşlik ettiği hemofagositik sendrom ve eşlik eden damarlardan sızıntı ve kaçak gelişebilmektedir [15]. Dilber ve ark.'nın [6] yaptığı çalışmada 21 çocuk hastanın 6'sında hemofagositoz görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise bir hastada hemofagositik sendrom, dissemine intravasküler koagülasyon ve kapiller kaçak sendromu gelişmiştir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2002'de tanı alan ilk olgudan beri şimdiye dek ülkemizde KKKA tanısı alan olguların yaklaşık %5'inin kaybedildiği görülmüştür [9]. Bu çalışmada da ölüm oranı %5.9 olarak saptanmıştır. Ülkemizde önceki yıllarda yayınlanan çocuk çalışmalarında ise ölüm oranı %0-4.7 arasında bulunmuştur [4, 6, 7].

Çalışmamızın geriye dönük ve tek merkezli olması ve hasta sayısının nispeten az olması

**Tablo 1.** KKKA tanısı ile izlenen hastaların klinik ve demografik özellikleri

Özellik	n (%)
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek/kız	16 (94.1) / 1 (5.9)
<b>Başvuru ayları</b>	
Nisan	2 (11.8)
Mayıs	4 (23.5)
Haziran	3 (17.6)
Temmuz	5 (29.4)
Ağustos	3 (17.6)
<b>Geldiği yer</b>	
Erzurum	12 (70.5)
<sup>a</sup> Diğer	5 (29.4)
<b>Yaşam yeri</b>	
Kırsal/köy	6 (35.3)
Şehir merkezi	11 (64.7)
<b>Temas öyküsü</b>	
Kene ısırığı	12 (70.6)
KKKA olan bireyle temas	1 (5.9)
Endemik bölgede yaşama	4 (23.5)
<b>Kenenin çıkarıldığı bölge</b>	
Baş-boyun	1 (8.3)
Üst ekstremitte	4 (33.3)
Alt ekstremitte	2 (16.6)
Gövde	5 (41.6)
<b>Basvuru anındaki yakınmalar</b>	
Ateş	17 (100)
Halsizlik	14 (82.4)
İshal±kusma	11 (64.7)
Karın ağrısı	9 (52.9)
Miyalji	6 (35.3)
Burun akıntısı/tıkanıklığı	5 (29.4)
Artralji	2 (11.8)
Epistaksis	2 (11.8)
Döküntü	1 (5.9)
<b>Başvuru anında fizik inceleme bulgusu</b>	
Tonsillofarenjit	2 (11.8)
Peteşi	2 (11.8)
Hepatosplenomegali	1(5.9)
<b>İzlemi sırasında verilen tedaviler</b>	
Taze donmuş plazma transfüzyonu	9 (52.9)
Trombosit süspansiyonu transfüzyonu	5 (29.4)
K-vitamini	1 (5.9)
Ribavirin tedavisi	2 (11.8)
<b>Komplikasyon varlığı</b>	4 (23.5)
<b>Sonuç</b>	
İyileşme	16 (94.1)
Eksitus	1 (5.9)

<sup>a</sup>: Bingöl, Erzincan, Gümüşhane



**Tablo 2.** KKKA tanısı ile izlenen hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları

<b>Beyaz küre (/mm<sup>3</sup>) (ortalama±SD)</b>	1932±822
<b>Hb (gr/dL) (ortalama±SD)</b>	12.6±1.6
<b>Trombosit (/mm<sup>3</sup>) (ortalama±SD)</b>	67.230±50.390
<b>CRP (0-5 mg/dL) [ortanca (min-maks)]</b>	1.3 (0.3-12)
<b>Elektrolit bozukluğu olan hasta sayısı, n (%)</b>	4 (23.6)
Hiponatremi (<135 mEq/L)	2 (11.8)
Hipopotasemi (<3.5 mEq/L)	2 (11.8)
<b>Karaciğer enzimlerinde yükseklik olan hasta sayısı, n (%)</b>	15 (88.2)
AST (5-34 U/L) [ortanca (min-maks)]	256 (24-4202)
ALT (0-55 U/L) [ortanca (min-maks)]	157 (25-1801)
GGT (12-64 U/L) [ortanca (min-maks)]	91 (11-430)
<b>LDH yüksekliği olan hasta sayısı n (%)</b>	16 (94.1)
LDH (125-220 U/L) [ortanca (min-maks)]	575 (215-5303)
<b>CPK yüksekliği olan hasta sayısı n (%)</b>	13 (76.4)
CPK (30-200 U/L) [ortanca (min-maks)]	255 (109-25312)
<b>Koagülasyon testlerinde bozukluk olan hasta sayısı, n (%)</b>	13 (76.5)
aPTT (21-35 sn) (ortalama±SD)	36.8±10.7
INR (0.8-1.2) (ortalama±SD)	1.3±0.1
PTZ (10.5-14.9 sn) (ortalama±SD)	16.1±2.1

Min: minimum, maks: maksimum, SD: standard deviasyon, WBC: beyaz küre sayısı, Hb: hemoglobin, CRP: C-reaktif protein, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gama glutamil transferaz, LDH: laktat dehidrogenaz, CPK: kreatin kinaz, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR: internasyonel normalize oran, PTZ: protrombin zamanı

nedeniyle çalışma sonuçlarının genellenmesi zordur. Ancak hastalığın endemik olduğu Doğu Anadolu Bölgesi'nden bildirilen ilk çocuk çalışması olması nedeniyle çalışmamızın sonuçlarının literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, endemik bölgede yaşayan ve kene ısırmasından kısa süre sonra ani olarak başlayan ateş, halsizlik ve laboratuvar bulgularında lökopeni, trombositopeni, koagülasyon testlerinde bozulma, karaciğer enzimleri ve CPK düzeylerinde yükseklik saptanan çocuk hastalarda KKKA akla gelmelidir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

#### Kaynaklar

1. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006;6:203-214.
2. Messina JP, Pigott DM, Golding N, et al. The global distribution of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2015;109:503-513.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığı İstatistiksel Verileri. Ulaşım adresi: <http://www.thsk.gov.tr/component/k2/353-istatistiksel-veriler/zoonotik-ve-vektorel-hastaliklar-daire-baskanligi-istatistiksel-verileri.html>. Erişim tarihi: 01 Ekim 2017.
4. Belet N, Top A, Terzi O, Arslan HN, Baysal K, Sensoy G. Evaluation of children with Crimean-Congo hemorrhagic fever in the central Blacksea region. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:194-197.
5. Tuygun N, Tanir G, Caglayik DY, Uyar Y, Korukluoglu G, Cenesiz F. Pediatric cases of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Pediatr Int* 2012;54:402-406.
6. Aslani D, Salehi-Vaziri M, Baniasadi V, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever among children in Iran. *Arch Virol* 2017;162:721-725.
7. Dilber E, Cakir M, Acar EA, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever among children in north-eastern Turkey. *Ann Trop Paediatr* 2009;29:23-28.
8. Bayram Y, Parlak M, Özkaçmaz A, et al. Seroprevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey's Van province. *Jpn J Infect Dis* 2017;70:65-68.
9. Leblebicioglu H, Ozaras R, Irmak H, Sencan I. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey: Current status and future challenges. *Antiviral Res* 2016;126:21-34.

10. Cikman A, Aydin M, Gulhan B, et al. Seroprevalence of Crimean–Congo Hemorrhagic fever virus in Erzincan province, Turkey, relationship with geographic features and risk factors. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2016;16:199-204.
11. World Health Organization. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Available at: [www.who.int/inf-fs/fact208.html](http://www.who.int/inf-fs/fact208.html). Erişim tarihi: 05 Ekim 2017.
12. Tasdelen Fisgin N, Doganci L, Tanyel E, Tulek N. Initial high rate of misdiagnosis in Crimean Congo haemorrhagic fever patients in an endemic region of Turkey. *Epidemiol Infect* 2010;138:139-144.
13. Shayan S, Bokaeian M, Shahrivar MR, Chinikar S. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Lab Med* 2015;46:180-189.
14. Demir ZC, Bastug A, Bodur H, Ergunay K, Ozkul A. MicroRNA expression profiles in patients with acute Crimean Congo hemorrhagic fever reveal possible adjustments to cellular pathways. *J Med Virol* 2017;89:417-422.
15. Papa A, Tsergouli K, Çağlayık DY, et al. Cytokines as biomarkers of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Med Virol* 2016;88:21-27.

## Çölyak hastalarında serum homosistein düzeylerinin değerlendirilmesi

### Evaluation of serum homocysteine levels in children with celiac disease

Atakan Comba, Fatma Demirbaş, Esra Eren, Gönül Çaltepe, Hüseyin Kayadibi,

Ayhan Gazi Kalaycı

Gönderilme tarihi: 06.03.2018

Kabul tarihi: 20.07.2018

#### Özet

**Amaç:**Çölyak hastalığı, genetik yatkın bireylerde diyetle gluten içeren tahılların tüketilmesi sonucu oluşan otoimmün, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Çölyak hastalığında, malabsorbsiyona bağlı folat ve vitamin B12 eksikliği sık gelişir. Bu vitaminlerin eksiklikleri hiperhomosisteinemiye neden olabilir. Hiperhomosisteineminin venöz tromboemboli, ateroskleroz, inme gibi vasküler hastalıklarla ilişkisi iyi bilinmektedir. Çalışmanın amacı çölyak hastalığı olan çocuklarda serum homosistein düzeylerini incelemek ve glutensiz diyetin bunun üzerindeki etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve yöntem:**Çalışma, Temmuz 2013-Kasım 2016 tarihleri arasında yapıldı. Çölyak hastaları yeni tanı ve takipli çölyak hastaları olarak iki gruba ayrıldı. Takipli çölyak hastaları en az bir yıldır izlemde olan hastalardan seçildi ve glutensiz diyet uyumuna göre iki gruba ayrıldı. Hastaların sosyodemografik, antropometrik özellikleri ve laboratuvar değerleri kaydedildi. Serum homosistein düzeyi ELISA yöntemi ile çalışıldı.

**Bulgular:**Çalışmaya 106'sı (%63.9) kız olmak üzere toplam 166 çocuk alındı. Yaş ortalamaları 9.6±4.9 yıldır. Çocukların 50'si (%30.1) yeni tanı çölyak, 57'si (%34.3) takipli çölyak ve 59'u (%35.5) sağlıklı kontroldü. Çölyak hastalarının 69'u (%64.5) diyetine tam uyuyordu.

Çölyak hastalarının folat düzeyi (8.9±4.1 mg/dL) sağlıklı çocuklara göre (10.3±3.2 mg/dL) anlamlı olarak düşük (p=0.042), homosistein düzeyi de 8.9 (2.8-49.5) nmol/mL; sağlıklı gruba göre 8.2 (4.7-25.8) nmol/mL anlamlı olarak yüksekti (p=0.032).

**Sonuç:**Çalışmamızda, çölyak hastalarında serum folat düzeyi daha düşük homosistein düzeyi de daha yüksek saptandı. Bu durum yeni tanı çölyak hastalarında en belirgindi. Çölyak hastalarında folat eksikliğine bağlı görülen hiperhomosisteinemi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Bu nedenle hastalar glutensiz diyetle ilaveten folat, B12 gibi mikrobesein öğelerinin eksikliği yönünden de düzenli olarak taranmalı ve eksiklik durumunda mutlaka hiperhomosisteinemi varlığı araştırılmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Çocuk, çölyak hastalığı, folat, homosistein

Comba A, Demirbaş F, Eren E, Çaltepe G, Kayadibi H, Kalaycı AG. Çölyak hastalarında serum homosistein düzeylerinin değerlendirilmesi. *Pam Tıp Derg* 2018;11(3);215-222.

#### Abstract

**Purpose:** Celiac disease is an autoimmune, chronic inflammatory disease which occurs as a result of consuming gluten containing grains in genetically predisposed individuals. In celiac disease, malabsorption dependent folate and vitamin B12 deficiencies develop frequently. These deficiencies can cause hyperhomocysteinaemia. Hyperhomocysteinaemia is known to be associated with vascular diseases such as venous thromboembolism, atherosclerosis and stroke. The purpose of the study is to analyze serum homocysteine levels in children with celiac disease and to examine the effect of this on gluten-free diet.

**Materials and methods:** The study was conducted between July 2013 and November 2016. Celiac patients were grouped as newly diagnosed and follow-up. Follow up children with celiac disease were chosen from at least one-year disease follow-up and grouped into two according to their compliance to gluten-free diet. The patients' sociodemographic and anthropometric features and laboratory values were recorded. Serum homocysteine level was determined with ELISA method.

**Results:**A total of 166 children, 106 (63.9%) of whom were girls, were included in the study. The average age of the patients were 9,6±4,9. Fifty (30.1%) children were newly diagnosed celiac patients, 57 (34.3%)

Atakan Comba, Dr.Öğr.Üyesi, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ÇORUM, e-posta: adcomba@gmail.com (orcid.org/0000-0002-8576-9550) (Sorumlu yazar)

Fatma Demirbaş, Uzm.Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji Beslenme Anabilim Dalı, SAMSUN, e-posta: fatmademirbas81@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-1788-2559)

Esra Eren, Uzm.Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji Beslenme Anabilim Dalı, SAMSUN, e-posta: esraeah@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-7506-4672)

Gönül Çaltepe, Prof.Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji Beslenme Anabilim Dalı, SAMSUN, e-posta: caltepeg@gmail.com (orcid.org/0000-0001-8525-6352)

Hüseyin Kayadibi, Doç.Dr. Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ÇORUM, e-posta: mdkayadibi@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-3922-4517)

Ayhan Gazi Kalaycı, Prof.Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji Beslenme Anabilim Dalı, SAMSUN e-posta: ayhangk@omu.edu.tr (http://orcid.org/0000-0003-2104-6801)

were follow-up celiac patients and 59 (35.5%) were healthy controls. Folate level of celiac patients ( $8.9 \pm 4.1$  mg/dL) was found to be significantly lower and homocysteine level ( $8.9$  ( $2.8-49.5$ ) nmol/mL) was found to be significantly higher when compared with healthy children ( $10.3 \pm 3.2$  mg/dL,  $8.2$  ( $4.7-25.8$ ) nmol/mL, respectively) ( $p=0.042=0.032$ ).

**Conclusion:** In our study, celiac patients were found to have lower folate level and higher homocysteine level. This situation was the distinct detail in newly diagnosed patients. In celiac patients, hyperhomocysteinaemia as a result of folate deficiency can cause serious complications. Thus, the celiac patients should be screened regularly in terms of the deficiency of micro food elements and in case of deficiency, hyperhomocysteinaemia presence should be researched.

**Key Words:** Child, celiac disease, folate, homocysteine

Comba A, Demirbaş F, Eren E, Çaltepe G, Kayadibi H, Kalaycı AG. Evaluation of serum homocysteine levels in children with celiac disease. *Pam Med J* 2018;11(3):215-222.

## Giriş

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik yatkın bireylerde diyetle gluten içeren tahılların tüketilmesi sonucu oluşan otoimmün, kronik inflamatuvar ve sistemik bir hastalıktır [1]. Dünya genelinde çocuklarda ÇH prevalansı yaklaşık %0,5-1 arasındadır [2]. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada ÇH prevalansı %0,47 olarak bulunmuştur [3].

Hastalık tipik, atipik ve sessiz formlarda görülebilir. Hastalık tipine göre klinik bulgular değişir [4]. Tipik ÇH klasik olarak 6-24 ay arasında diyetle gluten girdikten sonra başlayan kronik ishal, karın şişliği, kilo kaybı gibi bulgularla seyreden bir hastalıktır [5]. Bu bulgular dışında hastalık gastrointestinal sistem dışı çok geniş bir spektrumla da karşımıza gelebilir. Günümüzde hastaların yaklaşık %50'si gastrointestinal sistem dışı semptomlarla tanı almaktadır, bu nedenle ÇH günümüzde sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir [4, 5].

Çölyak hastalığında ince bağırsak hasarı nedeniyle malabsorpsiyon gelişir ve bu durum demir, kalsiyum, folat ve B12 gibi mikro besin eksikliklerine yol açar [6]. Bu eksiklikler, hastalarda çeşitli fizyolojik süreçlerde değişikliğe neden olabilir. Çölyak hastalığında bağırsaklarda meydana gelen inflamasyon ve/veya kronik ishal nedeniyle azalmış folat konjugaz aktivitesi ve enterohepatik sirkülasyonun bozulması folat kaybını artırır [7]. Primer emilim yeri ileum olan vitamin B<sub>12</sub>, proksimal ince bağırsakta intrinsek faktörle kompleks oluşturduğu için ÇH'de eksikliğine diğer mikrobeseinlere göre daha az rastlanılır [8].

Homosistein, metionin sentez yolunun bir ara metaboliti olan sülfürlü bir aminoasittir [9]. Folat ve riboflavin, vitamin B<sub>6</sub> ve vitamin B<sub>12</sub>,

homosistein metabolizmasında görevli enzimler için substrat ve temel kofaktörlerdir [10, 11]. Bu vitaminlerin yetersizliği sıklıkla serum homosistein yüksekliğine (hiperhomosisteinemi) neden olur [12, 13]. Serum homosistein düzeyi ayrıca yaş, cinsiyet, beslenme faktörleri, sigara, metionin içeren hayvansal proteinlerin fazla alımı, genetik nedenler ve kortikosteroid, siklosporin gibi ilaçlardan da etkilenmektedir [14].

Hiperhomosisteineminin vasküler endotel hasarı, venöz tromboemboli, ateroskleroz gelişimi, tekrarlayan düşüklükler ve osteoporoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir [15]. Birçok çalışma, orta derecede hiperhomosisteineminin tekrarlayan venöz tromboembolizm ve aterotrombotik vasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğuna işaret etmektedir [12-14].

Çölyak hastalığında, malabsorpsiyona bağlı gelişen vitamin eksikliklerinde hiperhomosisteinemi görülebilir ve bu duruma bağlı tromboemboli ve ateroskleroz vakaları bildirilmiştir [16, 17]. Bu nedenle Amerikan Kalp Birliği, malabsorpsiyon sendromlu hastalarda hiperhomosisteinemi için tarama yapılmasını önermektedir [18]. Çölyak hastalarında glutensiz diyet (GD) ile serum homosistein düzeyi genellikle düzelmektedir [6, 16]. Ancak bazı çalışmalarda sıkı GD'ye rağmen hiperhomosisteineminin devam ettiği gösterilmiştir [15].

Çalışmamızın amacı, ÇH olan çocuklarda, serum homosistein düzeylerini belirlemek ve sağlıklı çocuklarla karşılaştırmaktır. Ayrıca, çölyak hastalarında sosyodemografik veriler ile tedavi uyumunun serum homosistein düzeyi üzerindeki etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bölümlerinde 01.07.2013 ve 15.11.2016 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya çölyak hastaları ve sağlıklı çocuklar alındı. Çölyak hastalığı tanısı Avrupa Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) 2012 kriterlerine göre kondu [19]. İnce bağırsak biyopsilerinin histopatoloji değerlendirmesi modifiye Marsh (Oberhuber) sınıflaması ile yapıldı [20]. Çalışmaya alınan hastalar üç gruba ayrıldı: **Yeni tanı çölyak hastaları:** Çalışma tarihleri arasında başvuran ve ÇH tanısı alan hastalar bu gruba dahil edildi. **Takipli çölyak hastaları:** Çölyak hastalığı tanısı ile en az bir yıldır izlenen hastalar bu gruba alındı. Glutensiz diyet sonrası bakılan doku transglutaminaz IgA ve/veya endomisyal antikor sonucu negatif olan hastalar: **“GD”ye tam uyumlu**”; pozitif olanlar ise **“GD”ye uyumsuz**” olarak sınıflandırıldı.”

Hastaların; sosyodemografik verileri, antropometrik ölçümleri, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri, antiendomisyum ve doku transglutaminaz antikorları, endoskopi ve ince bağırsak patoloji bulguları kaydedildi.

**Kontrol grubu:** Çalışma tarihleri arasında polikliniğe başvuran, bilinen bir kronik hastalığı olmayan 59 hasta kontrol grubu olarak seçildi. Kontrol grubundaki hastaların da sosyodemografik verileri ve antropometrik ölçümleri kaydedildi.

**Biyokimyasal Test Analizleri:** Hastalardan 8-12 saat açlıktan sonra K<sub>2</sub>EDTA içeren tüplere alınan kan örneklerinden aynı gün içinde tam kan sayımı analizi yapıldı. Ayrıca, yaklaşık 4 mL kadar kan pıhtı aktivatörlü tüplere alındı. Alınan kan örnekleri 3000 rpm’de 5 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Serum demiri, demir bağlama kapasitesi, satürasyon, ferritin, folat, vitamin B12, AST, ALT, kalsiyum, albümin testleri aynı gün çalışıldı. Homosistein ölçümü için ayrılan serum ise çalışma zamanına kadar -80°C de saklandı. Homosistein ölçümü için serum örnekleri oda ısısında çözündürüldükten sonra, ELISA yöntemi ile üretici firmanın kit prospektüsüne uygun olarak çalışıldı (Axis-shield Birleşik Krallık, katalog no: FHYC100). Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik

Araştırmalar Etik Kurul’undan çalışma izni ve onayı alındı (OMÜ KAEK no: 2017/362).

## İstatistiksel Analiz

Normal dağılım gösteren veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon; normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (en küçük - en büyük) olarak verildi. Normal dağılım gösteren bağımsız ikili gruplar t testi ile ikiden fazla grup değişkeni olanlar one-way ANOVA ile karşılaştırıldı. İkili karşılaştırmalarda Tukey testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerde ikili gruplar Mann-Whitney U testi ile, ikiden fazla değişkenli gruplar Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı ve bonfferoni düzeltmesi yapıldı. Nitel veriler için yüzdeler karşılaştırılırken pearson ki-kare testi ve z testi yapıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler parametrik olmayan Spearman’s korelasyon katsayısı ile araştırıldı. Spearman korelasyon katsayısına göre ilişki yorumlamalarında referans aralıkları 0.00<r<0.25: çok zayıf; 0.26<r<0.49: zayıf; 0.50<r<0.69: orta; 0.70<r<0.89: yüksek; 0.90<r<1.00: çok yüksek olarak kabul edildi. p’nin 0.05’ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya 106’sı (%63.9) kız olmak üzere toplam 166 çocuk alındı. Yaşları ortancası 10 (1-17) yıldı. Çocukların 50’si (%30.1) yeni tanı çölyak, 57’si (%34.3) takipli çölyak ve 59’u (%35.5)da sağlıklı kontrol idi. Çölyak hastalarının 69’u (%64.5) atipik çölyak hastasıydı. Takipli çölyak hastalarının takip süresi 47 (12-182) aydı ve 33’ü (%58) diyetine tam uyuyordu (Tablo 1). Çölyak hastalarının duodenum biyopsilerinin 35’i (%32.7) Marsh 3a, 40’ı (%37.3) Marsh 3b, 32’si (%30) Marsh 3c’ idi.

Yeni tanı çölyak hastalarının hemoglobin, hematokrit, MCV düzeyleri sağlıklı grup ve takipli çölyak hastalarına göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Ferritin ve vitamin B12 düzeyleri arasında gruplar arasında fark yoktu ( $p=0.819$ ,  $p=0.929$ , sırasıyla). Yeni tanı çölyak hastalarının albümin düzeyi, takipli çölyak hastalarına göre anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.001$ , Tablo 2).

Çölyak hastalarının folat düzeyi ( $8.9\pm 4.1$  mg/dl) sağlıklı çocuklara göre ( $10.3\pm 3.2$  mg/dl) anlamlı olarak düşüktü ( $p=0.042$ ). Yeni tanı



çölyak hastalarında ve GD'ye uymayan çölyak hastalarında folat düşüklüğü sıklığı, GD'ye tam uyumlu ve sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla, %23.9, %20, %3.6, %%2.2) ( $p=0.006$ ).

Çölyak hastalarının homosistein düzeyi 8.9 (2.9-48.5) nmol/mL, sağlıklı grubun homosistein düzeyinden 8.2 (4.7-25.8) nmol/mL anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.032$ ).

Yeni tanı çölyak hastalarının homosistein düzeyi 9.3 (2.8-49.5) nmol/mL; sağlıklı grubun homosistein düzeyinden 8.2 (4.7-25.8) anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.018$ ). Takipli çölyak hastaları 8.7 (4.3-41.7) nmol/mL ile sağlıklı grup arasında bir fark saptanmadı (sırasıyla,  $p=0.197$ ,  $p=0.544$ ). Takipli çölyak hastalarından GD'ye tam uyanların homosistein düzeyi 8.4 (4.2-41.7) nmol/mL ile GD'ye uyumsuz hastalar 9.5 (4.3-37.4) nmol/mL arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı ( $p=0.309$ , Tablo 3, Şekil 1).

Homosistein düzeyi ile çocukların cinsiyeti, yaşı, boy, ağırlık, laboratuvar değerleri arasında bir korelasyon saptanmadı. Çölyak hastalarının takip süresi ve çölyak tipi ile serum homosistein düzeyi arasında da bir ilişki saptanmadı.

## Tartışma

Çölyak hastalığı, ince bağırsaklarda kronik inflamasyonla giden genetik otoimmün bir hastalıktır. Bu inflamasyon sonucu oluşan mikrobesein eksiklikleri, anemi, folat, vitamin B12 eksikliği ve osteoporoz gibi komplikasyonlara neden olur [7, 8]. Shephard ve ark. [21],

Kemppainen ve ark. [22] ile Valante ve ark. [23] çalışmalarında çölyak hastalarında folat düzeyini sağlıklı bireylere göre düşük olarak bildirmektedirler. Çölyak hastalarında folat eksikliği oranını Wierdsma ve ark. [24] %20, Saibeni ve ark [16] %43.5 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da çölyak hastalarında %15.7-31.3 oranlarında folat eksikliği saptanmıştır [25-27]. Bizim çalışmamızda da benzer olarak çölyak hastalarının %17'sinde folat eksikliği saptandı. Bu oran yeni tanı çölyak hastalarında ve GD'ye uyumsuz çölyak hastalarında GD uyumlu olanlara ve sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksekti.

Hiperhomosisteinemi, homosistein metabolizmasında görevli enzimlerin genetik eksikliğinden veya bazı ilaçlar, sigara kullanımı ve kronik böbrek yetmezliği gibi durumlardan kaynaklanabilir [28]. Ancak, yapılan çalışmalarda hiperhomosisteineminin 2/3'ünün folat, B6 ve vitamin B12 eksikliklerinden de kaynaklanabileceği rapor edilmiştir [13, 29]. Çölyak hastalarında benzer olarak serum folat düzeyi, homosistein düzeyinin bağımsız belirleyicilerindedir [30]. Bu nedenle malabsorbsiyon durumlarında bu vitamin eksikliklerine sekonder hiperhomosisteinemi sıklıkla eşlik edebilir [18].

Çölyak hastalığı, çocuklarda malabsorbsiyon sendromlarının başında gelmektedir [4, 6]. Yapılan çok sayıda çalışmada, çölyak hastalarında homosistein düzeyleri genel popülasyona kıyasla yüksek saptanmıştır [6, 16, 17]. Bu durum folat ve vitamin B12 eksiklikleriyle

**Tablo 1.** Çalışma grubunun genel özellikleri

	n (%)	Cinsiyet		Yaş (yıl)	Çölyak tipi	
		Kız	Erkek		Tipik	Atipik
<b>Yeni tanı çölyak</b>	50 (%30.1)	39 (%78)	11 (%22)	8.5 (1-17)	10 (%20)	40 (%80)
<b>Takipli çölyak</b>				10 (2-17)		
<b>Diyetine tam uyan</b>	33 (%19.9)	21 (%63.6)	12 (%36.4)	12,5 (5-17)	14 (%42.4)	19 (%52.6)
<b>Diyetine uymayan</b>	24 (%14.5)	14 (%53.5)	10 (%41.7)	10 (1-17)	14 (%58.3)	10 (%41.7)
<b>Sağlıklı kontrol</b>	59 (%35.5)	32 (%54.2)	27 (%45.8)			
<b>Toplam</b>	166 (%100)	106	60		38 (%35.5)	69 (%64.5)

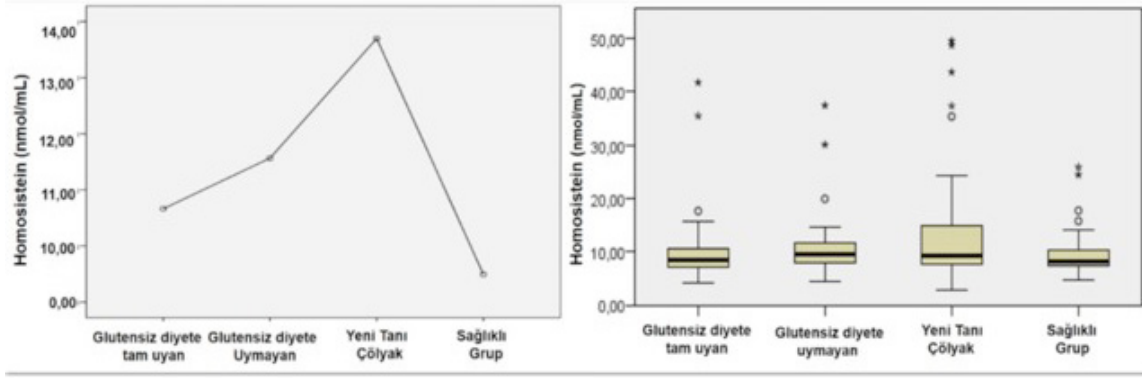
**Tablo 2.** Gruplara göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Yeni tanı çölyak	Diyetine tam uyan	Diyetine uymayan	Sağlıklı Grup	p
<b>Hemoglobin (gr/dL)</b>	11.1±2 <sup>a</sup>	13.1±1.5 <sup>b</sup>	12.8±1.4 <sup>b</sup>	12.6±1.1 <sup>b</sup>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Hematokrit (%)</b>	35 (16-43) <sup>a</sup>	38 (32-52) <sup>b</sup>	39 (29-45) <sup>b</sup>	38 (25-45) <sup>b</sup>	<b>&lt;0.001</b>
<b>MCV (fL)</b>	75.6±5.6 <sup>a</sup>	85±5.3 <sup>b</sup>	82±5.7 <sup>b</sup>	81.5±5.7 <sup>b</sup>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Beyaz küre (10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	7.4 (3.5-21) <sup>a</sup>	8 (3.6-14) <sup>a</sup>	6.1 (3.6-11) <sup>b</sup>	7.7 (4.4-13) <sup>a</sup>	<b>0.028</b>
<b>Trombosit (10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	357 (197-1068)	345 (174-498)	311 (210-487)	313 (173-269)	0,227
<b>Serum Demiri (µg/dL)</b>	35 <sup>a</sup> (4-487)	86 <sup>b</sup> (13-182)	76 <sup>b</sup> (17-182)	56 <sup>b</sup> (18-150)	<b>0.027</b>
<b>TDBK* (µg/dL)</b>	387±94	377±77	410±48	378±46	0.366
<b>Satürasyon (%)</b>	8(1-95) <sup>a</sup>	26 (2-238) <sup>b</sup>	21 (3-48) <sup>ab</sup>	18 (1-60) <sup>ab</sup>	<b>0.024</b>
<b>Ferritin (ng/mL)</b>	11 (2-1201)	29 (4-86)	16 (4-48)	24 (10-219)	0.819
<b>B12 (pg/mL)</b>	352 (107-992)	411 (236-751)	303 (144-2000)	305 (64-4000)	0.929
<b>Folat (ng/mL)</b>	8±4.2 <sup>a</sup>	10.9±3.6 <sup>b</sup>	8.3±3.7 <sup>ab</sup>	10±3.2 <sup>b</sup>	<b>0.002</b>
<b>AST (U/L)</b>	30.9±11 <sup>a</sup>	23.6±4 <sup>b</sup>	24.7±6 <sup>ab</sup>	28.1±10 <sup>ab</sup>	<b>0.008</b>
<b>ALT (U/L)</b>	16 (6-58)	17 (5-49)	19 (8-32)	15 (10-26)	0.621
<b>Ca<sup>++</sup> (mg/dL)</b>	9.3±0.7 <sup>a</sup>	9.8±0.2 <sup>ab</sup>	10.1±0.3 <sup>b</sup>	9.9±0.9 <sup>ab</sup>	<b>0.004</b>
<b>Albumin (g/dL)</b>	4.2 (1.9-4.9) <sup>a</sup>	4.6 (3.8-5.1) <sup>b</sup>	3.9 (4.6-5) <sup>a</sup>	4.0 (3.8-4.9) <sup>a</sup>	<b>&lt;0.001</b>

\*total demir bağlama kapasitesi; a,b,c harfleri gruplar arasındaki istatistiksel farkları sembolize etmekte olup, bu üç harften ortak olanları içermeyen satırlar arasında istatistiksel fark vardır, gruplar arası p değeri son satırda verilmiştir.

**Tablo 3.** Gruplara göre homosistein düzeylerinin karşılaştırılması

	Serum homosistein düzeyi (nmol/mL)	p
<b>Çölyak hastaları (tümü)</b>	8.9 (2.8-49.5)	<b>0.032</b>
<b>Sağlıklı Grup</b>	8.2 (4.7-25.8)	
<b>Yeni tanı çölyak hastaları</b>	9.3 (2.8-49.5)	0.197
<b>Takipli çölyak hastaları</b>	8.7 (4.3-41.7)	
<b>Diyetine tam uyan hastaları</b>	8.4 (4.2-41.7)	0.309
<b>Diyetine uymayan hastaları</b>	9.5 (4.3-37.4)	



**Şekil 1.** Gruplara göre homosistein düzeyleri

ilişkidir. Çalışmamızda da benzer olarak çölyak hastalarının homosistein düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Homosistein, primer olarak aterojenik ve protrombotik özelliğe sahiptir. Homosistein, intima kalınlığına neden olan vasküler hasarı indükler, elastik laminayı harap eder, trombosit aktivasyonu ve trombüs formasyonu oluşumunu aktive eder [29, 31]. Böylece arteriyel hastalıklar ve venookluziv hastalıkların gelişme riskini artırır. Çeşitli çalışmalarda, ılımlı homosistein yüksekliğinin aterotrombotik damar hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [30]. Çölyak hastalarında hiperhomosisteinemiye bağlı hepatik ven trombozu, derin ven trombozu, stroke ve pulmoner emboli olguları bildirilmiştir [32-35]. Çalışmamızda olguların hiçbirinde klinik bulgu veren vasküler hastalık yoktu. Ancak, vasküler hastalıkların kronik ve progresif olması nedeniyle ilerleyen yaşlarda bulgu verdiği de bilinmektedir [36].

Saibeni ve ark. [16] GD ile beslenen hastalarda 1 yıllık tedavi sonrasında serum homosistein düzeyinde azalma saptarken, De Marchi ve ark. [37] 6-8 aylık tedaviden sonra bu etkiyi gözlemlemediğini belirtmiştir. Hadithi ve ark. [30] çölyak hastalarında vitamin takviyesinin, homosistein düzeyleri üzerine etkisini araştırmış; vitamin takviyesi alan grupta, almayan gruba göre plazma homosistein düzeylerini daha düşük bulmuştur.

Çalışmamızda GD'ye tam uyumlu çocuklarda hem folat hem de homosistein düzeyleri normal saptandı. GD'ye uyumsuz çölyak hastalarında ise homosistein düzeyi normale gelmişti, ancak folat eksikliği GD'ye tam uyanlara göre daha sıklıkla. Tüm çölyak hastalarına folat tedavisi

verilmesine rağmen GD'ye uymayan hastalarda folat düşüklüğünün devam etmesi, uzun süreçte hiperhomosisteinemi gelişmesine neden olabilir ve bu durum vasküler hastalıkların gelişimi için büyük risk oluşturmaktadır [6, 16, 23].

Çalışmanın kısıtlılıkları, çalışmaya serum homosistein düzeyini etkileyebileceği için bilinen kronik hastalığı olanlar alınmadı, ancak homosistein yüksekliği yapabilecek ailesel ve genetik faktörler dışlanamadı.

Sonuç olarak, çalışmamızda çölyak hastalarında serum folat düzeyi daha düşük ve homosistein düzeyi ise yüksek saptandı. Takipte tüm hastalarda homosistein düzeyi normale gelmişti. Ancak, GD'ye uyumsuzlarda folat eksikliği devam ediyordu. Çölyak hastalarında folat eksikliği ve hiperhomosisteinemi uzun dönemde önemli komplikasyonlara neden olabilir. Bu nedenle yeni tanı çölyak hastaları folat eksikliği ve hiperhomosisteinemi yönünden taranmalı, takipli hastalar GD uyumu açısından yakın denetlenmeli ve GD uyumsuz hastalar folat eksikliği yönünden değerlendirilmeli ve eksikliği durumunda tedavisi düzenlenmelidir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkileri bulunmadığını beyan eder.

#### Kaynaklar

1. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005;128:S68-73.
2. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010;42:587-595.
3. Dalgic B, Sari S, Basturk B, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1512-1517.



4. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011;30:219-231.
5. Guandalini S, Setty M. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:707-712.
6. Hallert C, Grant C, Grehn S, et al. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1333-1339.
7. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007;109:412-421.
8. Friedman A. Micronutrient deficiencies in pediatric celiac disease. *ICAN: Infant, Child, Adolescent & Nutrition* 2012;4:156-167.
9. McCully KS. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1563-1568.
10. Voutilainen S, Virtanen JK, Rissanen TH, et al. Serum folate and homocysteine and the incidence of acute coronary events: the kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *Am J Clin Nutr* 2004;80:317-323.
11. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a metaanalysis. *BMJ* 2002;325:1202.
12. Homocysteine studies collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-2022.
13. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005;3:292-299.
14. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and metaanalysis. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1203-1212.
15. Dickey W, Ward M, Whittle CR, et al. Homocysteine and related B-vitamin status in coeliac disease: effects of gluten exclusion and histological recovery. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:682-688.
16. Saibeni S, Lecchi A, Meucci G, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in adult gluten-sensitive enteropathy at diagnosis: role of B12, folate, and genetics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:574-580.
17. Ferretti A, Parisi P, Villa MP. The role of hyperhomocysteinemia in neurological features associated with coeliac disease. *Med Hypotheses* 2013;81:524-531.
18. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999;99:178-182.
19. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-160.
20. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185-1194.
21. Shephard S, Gibson P. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long term patients with coeliac disease. *J Hum Nutr Diet* 2013;26:349-358.
22. Kempainen TA, Kosma VM, Janatuinen EK, Julkunen RJ, Pikkarainen PH, Uusitupa MI. Nutritional status of newly diagnosed celiac disease patients before and after the institution of a celiac disease diet—association with the grade of mucosal villous atrophy. *Am J Clin Nutr* 1998;67:482-487.
23. Valente FX, Campos Tdo N, Moraes LF, et al. B vitamins related to homocysteine metabolism in adults celiac disease patients: a cross-sectional study. *Nutr J* 2015;14:110.
24. Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Berkenpas M, Mulder CJ, van Bodegraven AA. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients* 2013;5:3975-3992.
25. Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, et al. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. *Turk J Pediatr* 2010;52:239-244.
26. Kuloğlu Z, Kırsaçlıoğlu CT, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease: presentation of 109 children. *Yonsei Med J* 2009;50:627-623.
27. Sarı S, Dalgıç B. Çölyak hastalığı ön tanısı ile incelenen 227 hastanın değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:38-40.
28. Isakov VA, Bogdanova AA, Bessonov VV et al. Effects of multivitamin, multimineral and phytonutrient supplementation on nutrient status and biomarkers of heart health risk in a russian population: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Nutrients* 2018;10.
29. Overview of Homocysteine. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-homocysteine?search=homocystein&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-homocysteine?search=homocystein&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) Erişim Tarihi: 05 Mart 2018.
30. Hadithi M, Mulder CJ, Stam F, et al. Effect of B vitamin supplementation on plasma homocysteine levels in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:955-960.

31. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-1057.
32. Gentil-Kocher S, Bernard O, Brunelle F, et al. Budd-Chiari syndrome in children: report of 22 cases. *J Pediatr* 1988;113:30-38.
33. Grigg AP. Deep venous thrombosis as the presenting feature in a patient with coeliac disease and homocysteinaemia. *Aust N Z J Med* 1999;29:566-567.
34. Gefel D, Doncheva M, Ben-Valid E, el Wahab-Darashe A, Lugassy G, Sela BA. Recurrent stroke in a young patient with celiac disease and hyperhomocysteinemia. *Isr Med Assoc J* 2002;4:222-223.
35. Gabrielli M, Santoliquido A, Gasbarrini G, Pola P, Gasbarrini A. Latent coeliac disease, hyperhomocysteinemia and pulmonary thromboembolism: a close link?. *Thromb Haemost* 2003;89:203-204.
36. Pitocco D, Zaccardi F, Martini F, et al. The cardiovascular relevance of celiac disease. *Diabetes Care* 2012;35:20.
37. De Marchi S, Chiarioni G, Prior M, Arosio E. Young adults with coeliac disease may be at increased risk of early atherosclerosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:162-169.

## Serebral palsi hastalarında iyatrojenik pes kalkaneus deformitesinin tedavisinin erken dönem sonuçları

*Treatment of iatrogenic pes calcaneus deformity in patients with cerebral palsy, short term results*

İlker Abdullah Sarıkaya, Ali Şeker, Ozan Ali Erdal, Murat Oto, Muharrem İnan

Gönderilme tarihi: 09.03.2018

Kabul tarihi: 18.04.2018

### Özet

**Amaç:** Serebral palside ekin kontraktürü çoğunlukla aşil tendonu uzatma prosedürleri ile tedavi edilmektedir. Bu işlemlerin en önemli komplikasyonu ise tendonun aşırı uzatılmasına bağlı gelişen ve yürümeyi olumsuz etkileyen pes kalkaneus deformitesidir. Bu çalışma ile serebral palsi tanılı hastalarda gelişen iyatrojenik pes kalkaneus deformitesinin tibialis anterior ve peroneus brevis tendon transferleri ile tedavisinin etkinliğini belirlemek amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya ortalama yaşları 11.5 olan 8 çocuk (14 ayak) dahil edilmiştir. Ameliyat öncesi ve sonrası kaba motor fonksiyon sınıflama sistemi (GMFCS) seviyeleri, ayak bileği eklem hareketleri ve kas gücü değerlendirmeleri yapılmıştır. Ameliyat sonrası ayrıca plantar fleksiyon tork gücü de bakılmıştır.

**Bulgular:** Ortalama 43 aylık (25-90 ay) takip sonunda ameliyat öncesinde plantar fleksiyonu olmayan hastalarda ortalama 10.1 derece aktif plantar fleksiyon elde edilmiştir. Tork değerleri ise 90°/sn ve 120°/sn açılmal hızlarda 14.6 ve 8.7 N/m olarak ölçülmüştür.

**Sonuç:** Serebral palsi hastası çocuklarda gastrocnemius-soleus kompleksinin aşırı uzatılmasına bağlı gelişen pes kalkaneus deformitesinin yeni bir teknik olarak tibialis anterior ve peroneus brevis tendonlarının aşil tendonuna transferleri ile plantar fleksiyon gücünde ve GMFCS seviyelerinde anlamlı iyileşme elde edilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Pes kalkaneus, serebral palsi, tendon transferi

Sarıkaya İA, Şeker A, Erdal OA, Oto M, İnan M. Serebral palsi hastalarında iyatrojenik pes kalkaneus deformitesinin tedavisinin erken dönem sonuçları. *Pam Tıp Derg* 2018;11(3):223-228.

### Abstract

**Purpose:** Heel cord/calcaneal tendon lengthening procedures are commonly performed to treat the equinus deformity in cerebral palsy. Although it is mostly successful, pes/talipes calcaneus deformity secondary to over lengthening can be considered to be the most significant complication. The purpose was to determine the effectiveness of tibialis anterior and peroneus brevis tendon transfers in the surgical reconstruction of iatrogenic pes calcaneus deformity in cerebral palsy patients.

**Materials and methods:** Fourteen feet of eight patients were included. The average age was 11.5 years. Gross functional capacity, range of motion and muscle strength evaluations were compared pre- and postoperatively. Besides, power of plantar-flexion torque was checked.

**Results:** The mean follow up was 43 (range: 25–90) months. None of the patients could perform measurable plantar flexion, preoperatively. The mean values for postoperative plantar flexion and dorsiflexion were 10.1° and 17.1°, respectively. Postoperatively, mean peak torques at 90°/sec and 120°/sec for plantar flexion were 14.6 and 8.7 N/m, respectively.

**Conclusion:** Significant improvement was observed in the plantar flexion power and GMFCS levels after using this technique to treat pes calcaneus foot deformity due to over-lengthening of the gastro-soleus muscle complex in CP patients.

**Key words:** Pes calcaneus, cerebral palsy, tendon transfer

Sarıkaya İA, Şeker A, Erdal OA, Oto M, İnan M. Treatment of iatrogenic pes calcaneus deformity in patients with cerebral palsy, short term results. *Pam Med J* 2018;11(3):223-228.

İlker Abdullah SARIKAYA, Op. Dr., Ortopediatri İstanbul, Çocuk Ortopedi Akademisi, İSTANBUL, e-posta: drsarikayailker@gmail.com (orcid.org/0000-0002-2659-173X)

Ali ŞEKER, Op. Dr., İstanbul Medipol Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, İSTANBUL, e-posta: aliseker@doctor.com (orcid.org/0000-0003-1259-6668)

Ozan Ali ERDAL, Op. Dr., Ortopediatri İstanbul, Çocuk Ortopedi Akademisi, İstanbul, e-posta: ozanaerdal@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-8557-4016) (Sorumlu yazar)

Murat OTO, Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, DENİZLİ, e-posta: muratoto@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-2071-5364)

Muharrem İNAN, Prof. Dr., Ortopediatri İstanbul, Çocuk Ortopedi Akademisi, İSTANBUL, e-posta: muharreminan@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-8760-8665)

## Giriş

Serebral palsy (SP) tanısı olan çocuklarda en sık görülen ayak ve ayak bileği deformitesi ayak bileğinin ekin kontraktürüdür [1, 2]. Bu durumun varlığında ise aşıl tendon uzatma prosedürleri güzel sonuçları nedeniyle esas tercih edilen tedavi yöntemidir. Ancak, bu tedavi sırasında yapılan aşırı uzatma sonrasında komplikasyonlarla karşılaşmakta ve bunların arasında en sık görüleni de pes kalkanus deformitesidir [3, 4].

Pes kalkanus deformitesi temel olarak gastroknemius-soleus kas grubunun güçsüzlüğü sonucunda oluşur ve çocukta tibianın stabilizasyonunu etkileyerek yürümede zorluk ve dengesizliğe yol açar [3, 5]. Bozulan dengeyi düzeltmek için ise yürümenin duruş fazında aşırı kalça ve diz fleksiyonu eşlik eder [6, 7]. Bu durumu düzeltmek için başvurulacak tedavi seçenekleri ise oldukça kısıtlıdır ve genellikle SP hastaları değil poliomiyelit hastalarında yapılan yayınlar kaynak alınarak tasarlanmışlardır [8, 9]. SP hastalarına özel bir tedavi belirlemek, daha kuvvetli plantar fleksiyon gücü ve daha dengeli bir yürüyüş elde etmek için aşıl tendonuna hem tibialis anterior hem de peroneus brevis tendonlarının kombine olarak transferi kliniğimizde yapılmaktadır. Bu yayında amacımız bu tedavi yönteminin SP hastası çocuklarda gelişen iyatrojenik pes kalkanusun tedavisinde etkinliğini belirlemektir.

## Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde 2008 ile 2014 yılları arasında iyatrojenik pes kalkanus nedeniyle aşıl tendonuna kombine tibialis anterior ve peroneus brevis tendon transferi yapılarak tedavi edilmiş SP hastalarının dosyaları etik kurul onayının alınmasının ardından geriye dönük olarak incelenmiştir. Toplamda sekiz hastanın 14 ayağının bu yöntemle opere edildiği ortaya çıkmıştır. Hastalar spastik SP tanısına sahip, daha önce aşiloplasti yapılmış ve sonrasında pes kalkanus gelişerek fizik muayenesinde plantar fleksiyon gücünde azalma tespit edilmiş hastalardı. Hastaların operasyon zamanındaki yaşları ile bu tedavi ile aynı anda aynı ekstremiteye yapılmış olan diğer işlemler de kayıt altına alınmıştır.

Ameliyat öncesinde ve takipleri süresince MRC (Medical Research Council) kas gücü sınıflamasına göre [10] hastaların ayak

bileği plantar fleksiyonları 0 ile 5 arasında derecelendirilmiştir. Hastaların ameliyat öncesi ve takiplerinde fonksiyonel kapasitelerinin değerlendirilmesinde kaba motor fonksiyon sınıflaması (GMFCS) [11] kullanılmıştır. Bunlara ek olarak ameliyat sonrasında kas güçlerinin ölçülmesinde Cybex NORM® izokinetik dinamometresi (Cybex International Inc., Medway, MA, ABD) kullanılmıştır. Bu cihaz kullanılırken hasta ayarlanabilir koltukta ve diz altında bir barın yardımı ile kalça 60 derece ve diz 45 derece fleksiyonda olacak şekilde oturtulur. Hastanın ayak bileği ve ayağı cihazın ayak kısmına bağlanır. Ayak bileğinin rotasyon merkezi cihazın rotasyon aksı ile hizalanır. Cihazın iki farklı açısal hız ayarında (saniyede 90° ve 120°) on beşer tekrar ile kas gücü analizleri yapılır.

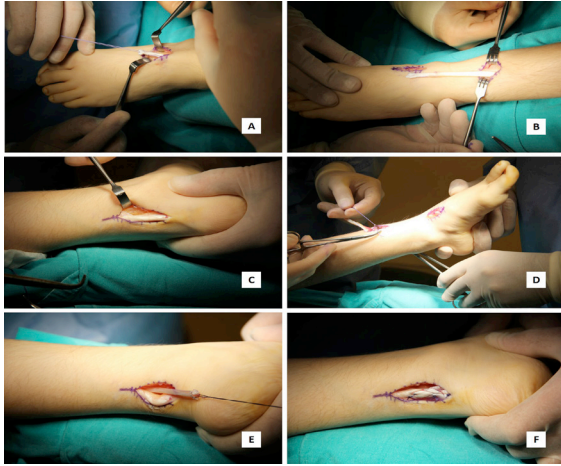
Cerrahi işlem aynı cerrah tarafından genel anestezi altında yapılmıştır. Ayak dorsumu medialinde yapılan longitudinal bir insizyon ile tibialis anterior tendonu yapışma yerinden serbestleştirilerek transfer edilmek üzere hazırlanır. İkinci bir insizyon ise tibia distali anteriorunda tibial anterior kenarın lateralinde yapılır. Bu keşide tibialis anterior tendon fasyası uzunlamasına açılır ve tendon serbestleştirilerek distalde serbestleştirilmiş ucu bu kesiye getirilir. Üçüncü kesi ise posteriora aşıl tendonu medial veya lateral kenarından uzunlamasına yapılır. İkinci kesiye alınmış olan tibialis anterior tendonu interosseöz membrandan geçirilerek posterioradaki bu kesiye getirilir. Ayak bileğine ekin verilirken serbest tibialis anterior tendon ucu tendon fasyası açılmış aşıl tendonuna yeterli gerginlikte suture edilir (Şekil 1).

Peroneus brevis tendonunun transferi için ise lateral malleol distal ucunun 2 cm distalinden anterior ve distale eğimli bir dördüncü kesi ile girilir. Peroneus brevis tendonu bulunarak tendon fasyası uzunlamasına açılır. Tendon distal yapışma yerinden kesilerek serbestleştirilir. Serbest ucu ise posterioradaki üçüncü insizyona alınır. Ayak bileği ekin pozisyonunda tutulmaya devam edilirken serbest peroneus brevis tendonu aşıl tendonuna dikilerek operasyona son verilir.

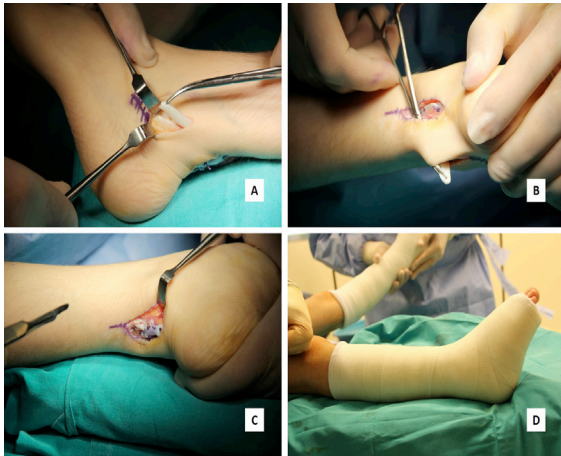
Ameliyat sonrasında hastalara ayak bileğini ekinde tutmak için bu pozisyonda bir kısa bacak alçı uygulanmıştır (Şekil 2) ve hastanede kalış sürecinde ağrı kontrolü amacıyla intravenöz hasta kontrollü anestezi (IV-HKA) uygulanmıştır.



Ameliyattan sonraki onuncu günde alçı sökülerek hastalara posteriorda kaması bulunan bir AFO (ayak ayak bileği ortezi; "ankle-foot-orthesis") ile yük vermeye izin verildi. Altıncı haftanın sonunda ise AFO ile ayak bileği 90 derece plantigrad pozisyona alınarak yük verilmeye devam edilmiştir. Takip süresince tespit edilmiş olan yara yeri enfeksiyonu, bası yarası gibi komplikasyonlar da kaydedilmiştir.



**Şekil 1.** A–F. Tibialis anterior tendon transferi aşamaları ile gösterilmiştir. Tibialis anterior tendonunu transfer için hazırlandıktan (A–B) sonra aşil tendonu ortaya koyulmuştur (C). Serbestleştirilen tibialis anterior tendonu posteriordaki insizyona taşınmış (D–E) ve aşil tendonuna suture edilmiştir (F).



**Şekil 2.** A–D. Peroneus brevis tendon transferi aşamaları ile gösterilmiştir. Peroneus brevis tendonunu transfer için hazırlandıktan (A) sonra serbest tendon posterior kesime taşınır (B) ve tendon aşil tendonuna suture edilir. Resimde tibialis anterior tendonu halihazırda transfer edilmiştir (C). Son aşamada ise ayak bileği plantar fleksiyonda kısa bacak alçı uygulanır (D).

İstatistiksel analiz sırasında SPSS 15 (SPSS Inc., Chicago, IL; ABD) programı kullanılmıştır. Verilerin kıyaslanmasında Mann Whitney-U testi, korelasyon analizlerinde ise Fisher testi ile Pearson testi kullanılmıştır. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir.

## Bulgular

Hastaların aşil tendon uzatma ameliyatlarını olma yaşının ortalama 5.3 (4-7 yıl) olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalarda pes kalkaneus gelişmesi sonrası tarif edilen teknik ile ameliyat edilmesi sırasındaki ortalama yaşlarının 11.5 (10-18 yıl) olduğu belirlenmiştir. Hastalar ortalama 43 ay (25-90 ay) takip edilmiştir.

Cerrahi sırasında aynı ekstremitede farklı hastalarda bir halluks valgus cerrahisi, iki hamstring tenotomi ve iki suprakondiler femur ekstansiyon osteotomisi yapılmıştır.

Ameliyat öncesi hastaların ayaklarının muayenelerinde medial longitudinal kavsin düzleştiği ve ön ayağın laterale yöneldiği tüm hastalarda görülmüştür. Hastaların çoğunda da ayak medialinde bir nasırlaşma gözlenmiştir (Şekil 3). Tüm hastalar ameliyat öncesinde orteز kullanmaktaydı.



**Şekil 3.** A–D. Pes kalkaneus deformitesi olan hastanın klinik görüntüleri sunulmuştur. Ameliyat öncesi görüntülerinde ayakta dururken ayak bileğindeki aşırı dorsifleksiyon dikkat çekmektedir (A, B). Tedavi sonrası düzelmiş klinik fotoğraflarında ise hasta ayakta iken ayağın nötral diziliminin sağlandığı görülmektedir (C, D).

Ameliyat öncesi ve sonrası kas güçleri ile GMFCS seviyeleri Tablo 1 de ayrıntıları ile verilmiştir. Tüm hastalarda kas gücünde iyileşme ve fonksiyonel kapasitede ilerleme gözlenmiştir. İki hasta dışında (hasta no. 7 ve 8) tüm hastalar bağımsız olarak hareket edebilmekteydi. Sekiz hastanın altısı ise ameliyat sonrasında hala ortez kullanımına ihtiyaç duymaya devam etmiştir.

Hastalar ameliyat öncesinde Cybex izokinetik dinamometresi ile değerlendirilmemiştir. Bu nedenle de eklem hareket açıklığı ve tepe tork değerleri gibi ölçümlere ulaşılamamıştır.

Ancak klinik muayenede hastaların plantar fleksiyon yapamadıkları dosyalarından tespit edilmiştir. Ameliyat sonrası dönemde ise ayak bileği pasif plantar fleksiyon ortalaması 10.1° ve dorsifleksiyonu 17.1° olarak ölçülmüştür. Kuvvet değerlendirmelerinde ise 90°/saniye ve 120°/saniye açısal hızlardaki tork ölçümleri yapılmıştır. Plantar fleksiyon için bunlar 14.6 N/m ve 8.7 N/m iken dorsifleksiyon için 8.2 N/m ve 7.8 N/m olarak ölçülmüştür.

Alçı uygulamasının sonlandırılması ardından iki hastada alçıya bağlı bası yaraları tespit edilmiş ve bunlar lokal bakım ile tedavi edilmiştir.

**Tablo 1:** Takipler sırasında MRC (Medical Research Council) kas gücü sınıflaması kullanılmıştır. İlk cerrahi ile aşıloplasti yapılan yaş belirtilmiştir. (PF: Plantar fleksiyon, GMFCS: kaba motor fonksiyon sınıflama sistemi)

Hasta	Taraf	İlk cerrahi	Ameliyat öncesi PF gücü	Ameliyat sonrası PF gücü	Ameliyat öncesi GMFCS seviyesi	Ameliyat sonrası GMFCS seviyesi
1. ASY	R	6.8	1	4	3	2
	L		1	4		
2. KT	R	4	1	4	4	3
	L		1	4		
3. ES	L	5.5	1	4	3	2
4. KB	R	4.4	1	3	3	2
5. FD	R	5	1	3	3	2
	L		1	4		
6. CK	R	6	1	4	3	2
	L		1	4		
7. ID	R	5.7	1	3	4	4
	L		1	3		
8. RA	R	5	1	3	4	4
	L		1	3		

## Tartışma

Ekin kontraktürü olan SP hastalarında yürümenin iyileştirilmesi için aşil tendonu uzatma işlemi gereklidir [12, 13]. Ancak, bu işlemler sonrası en önemli komplikasyon iyatrojenik pes kalkaneustur ve hastanın yürümesini belirgin biçimde kötüleştirecektir [3]. Bizler hastalarımızda karşılaştığımız bu durumu tibialis anterior ve peroneus brevis tendonlarını aşil tendonuna transfer ederek tedavi ettik. Çalışmaya dahil ettiğimiz hasta sayımız az olsa da sonuçlarımız işlemin etkinliğini göstermekte yeterli olmuştur.

Pes kalkaneusun tedavisi için birçok cerrahi prosedür tanımlanmıştır; ancak bunların çoğu orijinalinde poliomyelit hastalarındaki pes kalkaneus deformitesinin tedavisi için tasarlanmıştır [14, 15]. Bu tedavilerde amaç ayak bileğinin pasif dorsifleksiyonunu kısıtlamak, plantar fleksiyon gücünü kazandırmak ve dolayısı ile fonksiyonel iyileşme sağlamak olmuştur. Bunun için de özellikle peroneus brevis tendonu aşil tendonuna transfer edilerek deforme edici gücün önüne geçilmeye ve plantar fleksiyon kuvvetlendirilmeye çalışılmıştır [16, 17]. Biz ise plantar fleksiyon gücünü arttırmak için peroneus brevis ile birlikte tibialis anterioru



da aşil tendonuna transfer ederek izokinetik dinamometre testlerinde 90 derece/saniye açısal hızda 14.6 N/m plantar fleksiyon gücü ve 10.1 derece aktif plantar fleksiyon kazanmayı başardık. Ayrıca hastaların tamamına yakınında GMFCS seviyelerinde iyileşme kazanılmıştır.

Wenz ve ark. [18] çalışmalarında 8 paralitık pes kalkaneus deformitesinin düzeltilmesinde tibialis anterior ve posterior, peroneus brevis ve longus, ekstensor digitorum ve ekstensor hallucis longus tendonlarını aşil tendonuna transfer etmişler ve buna üçlü artrodezi de eklemişlerdir. Yazarlar ayrıca tendon transferinden önce kalkaneal deformitenin osteotomi ile düzeltilmesi önermişlerdir. Benzer şekilde Faraj ve ark. [15] polimiyelit sonrası gelişen kalkaneovalgus deformitesinin düzeltilerek kalkaneusun öne kaymasının düzeltilerek plantar fleksiyon için kaldıraç kolunu uzattıktan sonra pes kalkaneusa yönelik olarak tibialis anterior tendon transferini önermişlerdir [16, 19]. Bizim hastalarımızda ise deformite paralitık olmaktan ziyade spastik kaynaklı idi. Ek olarak hastalarımızın ayak deformiteleri esnek olduğu için kemik prosedürlerine ihtiyaç duyulmamıştır. Sonuç olarak kemik operasyonu yapmadan da tibialis anterior ve peroneus brevis transferi ile yeterli plantar fleksiyon gücü kazanılmıştır.

Segal ve ark. [3] diplejik serebral palsili 20 çocukta aşil tendonu uzatılmasının ardından gelişen pes kalkaneus yürüyüşünü araştırmışlardır. Çalışmaları sonucunda gastroknemius-soleus kas kompleksinin 6 yaşından önce uzatılması ile daha iyi yürüme verilerine ulaşıldığını tespit etmişlerdir. Bunun tersine bizim çalışmamızda ise pes kalkaneus gelişen hastaların aşil tendon uzatma işlemi geçirme yaşları ortalama 5.3 idi. Bulgularımızdan yola çıkarak gastroknemius-soleus kompleks uzatma işleminden sonra pes kalkaneus gelişme riskinin küçük çocuklarda daha yüksek olabileceği beklenebilir. Bu konuda daha net sonuçlara varmak için yürüme analizlerinin desteği ile karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Lofterod ve ark. [1] SP hastası 15 çocukta aşil tendon uzatılmasının lokal ve uzak etkileri üzerine çalışmışlardır. Kas kompleksinin aşırı uzatılması sonrasında pes kalkaneusun geliştiği ve bunun da çocuğu çömelme yürüyüşüne ("crouch gait") yatkın hale getirdiği gösterilmiştir.

Benzer şekilde bizim hastalarımızdan yedisinde diz fleksiyon kontraktürü tespit edilmişti. Bunların üçüne femur distal ekstansiyon osteotomisi de yapılırken kalan dördüne hamstring tenotomileri yapılmıştı. Bu hastalarda plantar fleksiyon sağlandıktan sonra takiplerde diz fleksiyon kontraktüründe nüks tespit edilmemiştir.

Çalışmamız yapısı gereği bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışma grubumuzun küçük olması, takip süresinin kısa olması ve takip sonunda hastaların çoğunun iskelet gelişiminin tamamlanmamış olması en belirgin olanlarıdır. Bunların temelinde ise Serebral palsy hastalarında iyatrojenik pes kalkaneus olgularının oldukça nadir rastlanması yatmaktadır. Bu nedenle az sayıda hastamızın yeterli görülmesi gerektiğini düşünüyoruz ve bu yeni cerrahi yaklaşımın sunulması amacıyla kısa dönem sonuçlarımızı sunma gereği duyduk. İleride uzun dönem takipli ve daha çok hasta sayısı ile yapılmış yayınlar daha kesin sonuçlar verecektir.

Sonuç olarak, SP hastası çocuklarda gastroknemius-soleus kompleksinin aşırı uzatılmasına bağlı gelişen pes kalkaneus deformitesinin yeni bir teknik olarak tibialis anterior ve peroneus brevis tendonlarının aşil tendonuna transferleri ile plantar fleksiyon gücünde ve GMFCS seviyelerinde anlamlı iyileşme elde edilebilmektedir.

**Çıkar İlişkisi:** Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### Kaynaklar

1. Lofterød B, Terjesen T. Local and distant effects of isolated calf muscle lengthening in children with cerebral palsy and equinus gait. J Child Orthop 2008;2:55-61.
2. Lyon R, Liu X, Schwab J, Harris G. Kinematic and kinetic evaluation of the ankle joint before and after tendo achilles lengthening in patients with spastic diplegia. J Pediatr Orthop 2005;25:479-483.
3. Segal LS, Thomas SE, Mazur JM, Mauterer M. Calcaneal gait in spastic diplegia after heel cord lengthening: a study with gait analysis. J Pediatr Orthop 1989;9:697-701.
4. Dillin W, Samilson RL. Calcaneus deformity in cerebral palsy. Foot Ankle 1983;4:167-170.
5. Rethlefsen SA, Blumstein G, Kay RM, Dorey F, Wren TA. Prevalence of specific gait abnormalities in children with cerebral palsy revisited: influence of age, prior surgery, and Gross Motor Function Classification System level. Dev Med Child Neurol 2017;59:79-88.

6. Kasser JR, MacEwen GD. Examination of the cerebral palsy patient with foot and ankle problems. *Foot Ankle* 1983;4:135-144.
7. Sutherland DH, Cooper L. The pathomechanics of progressive crouch gait in spastic diplegia. *Orthop Clin North Am* 1978;9:143-154.
8. Provelengios S, Papavasiliou KA, Kyrkos MJ, Kirkos JM, Kapetanos GA. The role of pantalar arthrodesis in the treatment of paralytic foot deformities. A long-term follow-up study. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:575-583.
9. Waugh TR, Wagner J, Stinchfield FE. An evaluation of pantalar arthrodesis. A follow-up study of one hundred and sixteen operations. *J Bone Joint Surg Am* 1965;47:1315-1322.
10. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. *Brain* 2010;133:2838-2844.
11. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214-223.
12. Borton DC, Walker K, Pirpiris M, Natrass GR, Graham HK. Isolated calf lengthening in cerebral palsy. Outcome analysis of risk factors. *J Bone Joint Surg (Br)* 2001;83:364-370.
13. Yngve DA, Chambers C. Vulpius and Z-lengthening. *J Pediatr Orthop* 1996;16:759-764.
14. Colmeley, JA. Elmslie's operation for the calcaneus foot. *J Bone Joint Surg (Br)* 1953;35:46-49.
15. Evans, D. Calcaneo-valgus deformity. *J Bone Joint Surg (Br)*, 1975;57:270-278.
16. Faraj AA. Review of Elmslie's triple arthrodesis for post-polio pes calcaneovalgus deformity. *J Foot Ankle Surg* 1995;34:319-321.
17. Sharrard WJW. Affection of the lower motor neuron. In: Sharrard WJW, editor. *Paediatric orthopaedics and fractures*. Oxford: Blackwell Scientific 3rd ed; 1993:880-881.
18. Wenz W, Bruckner T, Akbar M. Complete tendon transfer and inverse Lambrinudi arthrodesis: preliminary results of a new technique for the treatment of paralytic pes calcaneus. *Foot Ankle Int* 2008;29:683-689.
19. Pandey, AC, Pandey S, Vinod P. Calcaneal osteotomy and tendon sling for the management of calcaneus deformity. *J Bone Joint Surg* 1989;71:1192-1198.

## An Evaluation of the facet joint angle characteristics on the development of lumbar disc hernia in young patients

*Lomber disk hernisi olan genç hastalarda faset eklem açısı özelliklerinin lomber disk hernisi gelişimindeki rolünün araştırılması*

Ahmet Eroğlu, İlhan Yılmaz, Metehan Eseoğlu

Gönderilme tarihi: 20.03.2018

Kabul tarihi: 13.07.2018

### Abstract

**Purpose:** The aim of the current study was to investigate facet tropism in young patients with lumbar disc hernia (LDH) and the role of facet tropism in the development of LDH

**Materials and methods:** The study included 57 patients aged 20-32 years with a diagnosis of LDH and bilateral facet joint angles at L3-4, L4-5 and L5-S1 levels measured on lumbar magnetic resonance imaging (MRI) tests. In the comparison of the two facet joint angles, a difference of  $<7^\circ$  was classified as no tropism,  $7^\circ$ - $14^\circ$  as moderate tropism and  $>14^\circ$  as severe tropism. A control group was formed of 46 age-matched healthy individuals with no lumbar disc hernia.

**Results:** A total of 618 facet angles were measured, comprising 342 in the 57 patients in the LDH group and 276 in the 46 subjects of the control group. In the LDH group, at the L3-4 level, no tropism was determined in 46 (80.7%), moderate tropism in 9 (15.7%) and severe tropism in 2 (3.5%). At the L4-5 level, no tropism was determined in 36 (63.1%), moderate tropism in 17 (29.8%) and severe tropism in 4 (7%). At the L5-S1 level, no tropism was determined in 33 (57.9%), moderate tropism in 17 (29.8%) and severe tropism in 7 (12.2%). In the control group, at the L3-4 level, no tropism was determined in 40 (87%), moderate tropism in 5 (10.9%) and severe tropism in 1 (2.2%). At the L4-5 level, no tropism was determined in 37 (80.4%), moderate tropism in 8 (17.3%) and severe tropism in 1 (2.1%). At the L5-S1 level, no tropism was determined in 34 (73.9%), moderate tropism in 7 (15.2%) and severe tropism in 5 (10.9%).

In the LDH group, the mean facet angle values were  $40.4^\circ$  at L3-4,  $42.7^\circ$  at L4-5 and  $45.9^\circ$  at L5-S1 levels. In the control group, the mean facet angle values were  $39.2^\circ$  at L3-4,  $41.4^\circ$  at L4-5 and  $43.9^\circ$  at L5-S1 levels.

**Conclusion:** Although facet joint tropism was seen at a higher rate in the LDH patients than in the control group, the difference was not statistically significant ( $p>0.05$ ). The results of the study did not suggest that facet tropism is a factor in the etiology of LDH.

**Key words:** Lumbar disc hernia, facet joint tropism, young adults, facet joint

Eroğlu A, Yılmaz İ, Eseoğlu M. An evaluation of the facet joint angle characteristics on the development of lumbar disc hernia in young patients. *Pam Med J* 2018;11(3):229-235

### Özet

**Amaç:** Çalışmamızda lomber disk hernisi (LDH) olan genç hastalarda faset tropizmini ve faset tropizminin LDH gelişimindeki rolünü araştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** LDH'si olan 20- 32 yaş arasındaki 57 hasta ile lomber disk hernisi olmayan sağlam olarak kabul ettiğimiz 46 hastanın lomber Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tetkiklerinde L3-4, L4-5, L5-S1 mesafesinde bilateral faset eklem açıları aksiyal planda ölçüldü. Karşılıklı her iki faset eklem açısı arasında fark  $<7^\circ$  ise tropizm yok,  $7^\circ$ - $14^\circ$  arasında ise orta derece tropizm,  $>14^\circ$  ise ağır tropizm olarak sınıflandırıldı.

**Bulgular:** LDH'li 57 hastada 342, kontrol grubu 46 hastada 276 olmak üzere toplam 618 faset açısı ölçüldü. LDH grubunda L3-4 seviyesinde, %80.7'sinde (n=46) tropizm olmadığı, %15.7'sinde (n=9) orta derecede tropizm olduğu, %2'sinde (n=3.5) ağır derecede tropizm olduğu görüldü. L4-5 seviyesinde, % 63.1'inde (n=36) tropizm olmadığı, %29.8'inde (n=17) orta derecede tropizm olduğu, %7'sinde (n=4) ağır derecede tropizm olduğu görüldü. L5-S1 seviyesinde %57.9'unda (n=33) tropizm olmadığı, %29.8'inde (n=17) orta derece tropizm olduğu, %12.2'sinde (n=7) ağır tropizm olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda ise L3-4 seviyesinde, %87'sinde (n=40) tropizm olmadığı, %10.9'unda (n=5) orta derecede tropizm olduğu, %2.2'sinde (n=1) ağır tropizm olduğu tespit edildi. L4-5 seviyesinde, %80.4'ünde (n=37) tropizm olmadığı, %17.3'ünde (n=8) orta derecede tropizm olduğu, %2.1'inde (n=1) ağır tropizm olduğu görüldü. L5-S1 seviyesinde %73.9'unda (n=34) tropizm olmadığı, %15.2'sinde (n=7) orta derece tropizm olduğu, %10.9'unda (n=5) ağır tropizm olduğu tespit edildi. LDH'li grupta faset açısı ortalamaları L3-4'te  $40.4^\circ$ ; L4-5'te  $42.7^\circ$ ; L5-S1'de  $45.9^\circ$  idi. Kontrol grubu faset açısı ortalamaları L3-4'te  $39.2^\circ$ ; L4-5'te  $41.4^\circ$ ; L5-S1'de  $43.9^\circ$  derece idi.

**Sonuç:** Çalışmamızda faset eklem tropizmi, LDH'li hastalarda kontrol grubuna göre bir miktar yüksek oranda görülüyor olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirledik ( $p>0.05$ ). LDH etiolojisinde faset tropizminin predispozan bir faktör olarak rol oynamadığını düşünmekteyiz.

Ahmet Eroğlu, Op.Dr. Department of Neurosurgery, Haydarpaşa Sultan Abdülhamid Education and Research Hospital, ISTANBUL, e-posta: drahmeteroglu@gmail.com (orcid.org/0000-0001-7848-1551) (Sorumlu yazar)

İlhan Yılmaz, Op.Dr. Department of Neurosurgery, Şişli Hamidiye Etfal Education and Research Hospital, ISTANBUL, e-posta: ilhanyumit@gmail.com (orcid.org/0000-0001-5548-2228)

Metehan Eseoğlu, Dr. Öğr. Üyesi, Medipol University, Department of Neurosurgery, ISTANBUL, e-posta: metehaneseoglu@gmail.com (orcid.org/0000-0003-0260-1988) ESEOĞLU M.

**Anahtar sözcükler:** Lomber disk hernisi, faset eklem tropizmi, genç erişkin, faset eklem

Eroğlu A, Yılmaz İ, Eseoğlu M lomber disk hernisi olan genç hastalarda faset eklem açısı özelliklerinin lomber disk hernisi gelişimindeki rolünün araştırılması. *Pam Tıp Derg* 2018;11(3):229-235.

## Introduction

Degenerated lumbar disc hernia (LDH) is a table characterised by leg and lower back pain associated with spinal root entrapment [1]. It is commonly seen with increasing prevalence in adults aged >20 years and has been reported in literature at the high rate of 40% throughout the lifetime [2].

Facet joints are anatomic structures with an important role in the distribution of the load carried by the spine to the discs, ligaments and muscles. The lower lumbar facets bear a greater load compared to the higher levels [3]. Of the torsional forces in the spine, 30%-45% is borne by the bilateral facet joints [4]. The anatomic orientation of the lumbar facet joints has been shown to provide the basic function of these joints of the control and stabilisation of torsional forces [3,5]. Micro and macro trauma and postural causes formed by shear movements, flexion and rotational movements may play an important role in structural anomalies such as facet tropism.

Facet tropism was first described in 1967 by Farfan and Sullivan [6]. Facet joint tropism is defined as an asymmetry between the right and left facet joint angles in the vertebrae. The mean difference between the facet joint angles has been calculated in previous studies as a standard value (SV) and differences in the angles above the SV are classified as facet tropism [5, 7-10].

Lumbar degenerative spondylolisthesis, facet osteoarthritis and mechanical lower back pain have been stated as predisposing factors of facet tropism in previous studies [3, 11, 12]. The aim of this study was to investigate facet tropism in a young adult LDH patient group and to examine the role of facet tropism in LDH.

## Material and Method

### *Patient Group*

The study was approved by the Local Ethics Committee (17.10.2017/1723). The study included 57 patients with LDH, comprising 26 (45.6%) males and 31 (54.3%) females

with a mean age of 25.46 years and a control group of 46 healthy individuals, comprising 20 (43.5%) males and 26 (56.5%) females with a mean age of 24.63 years. The LDH group consisted of patients with lower back and leg pain ongoing for >3 months who had been determined with LDH at single level of L4-5 or L5-S1 on Magnetic Resonance Imaging (MRI) examination. LDH was determined at L4-5 level in 27 (47.3%) cases, and at L5-S1 level in 30 (52.7%) cases. Of these 17 (29.8%) were determined as extruded, 28 (49.1%) as protruded and 12 (21%) as sequestered. The control group consisted of patients who had undergone MRI because of lower back pain following mechanical loading, LDH was not determined and the pain had recovered within 3 weeks (Table 1). Patients were excluded from the study if there was a history of spondylolysis, spondylolisthesis, trauma, scoliosis, discitis or previous lumbar disc surgery.

### *Facet Angle Measurements*

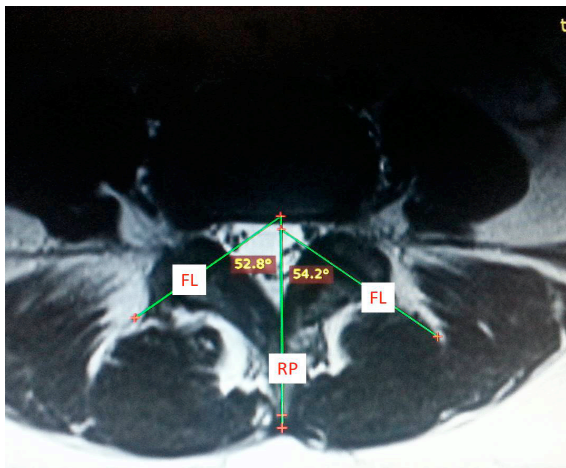
The patients in the LDH group and the control group were evaluated with MRI examination. Image data were obtained with 64-slice multi-slice MRI (Avanto 1.5 Tesla, Siemens, Germany). Slice thickness was 3 mm. The bilateral facet joint angles of the patients were measured on axial images at L3-4, L4-5 and L5-S1 levels using the method described by Kong et al. [13]. The reference plane (RP) was defined as the line drawn from the centre of the disc structure passing the centre of the spinous process base. The facet line (FL) was defined as the line drawn between the anteromedial and posteromedial edges of the bilateral superior articular facets. On both sides, the angle between the two lines was defined as the facet joint angle (*Figure 1*). In order to get rid of measurement bias, two observers measured the facet angles and they were blinded to each other. Consistency of the values were evaluated by 'The Intra Class Correlation Coefficient' (ICC) test. ICC was calculated as 0.912, that showed high consistency of the obtained two values. Therefore, arithmetic average of the results of the two observers were taken and the angle value was obtained.



**Table 1.** Demographic characteristics of LDH and control group

Characteristic	LDH (n=57)	Controls (n=46)
Average age	25.46 (20-30)	4.63 (21-32)
Gender (M/F)	26/31	20/26
DL (L4/5)	27	Absent
DL (L5/S1)	30	Absent
DL (L4/5 and L5/S1)	Absent	Absent

M: Man F:Female; DL: Disc Level



**Figure 1.** Reference plan (RP) is defined as the line passes in the midaxis of intervertebral disc and spinous process basis. Facet line (FL) is defined as the line passes between anteromedial and posteromedial border of the bilateral superior articular facet. Facet joint angle (FJA) is defined as the angle between RP and FL.

#### Statistical Analysis

The statistical analyses were conducted with SPSS version 15.0 statistics software. The power of the study was calculated using the online dss research calculator. Mean and standard deviation of all facet angles (342 measurements for the patient group and 276 for the control group) were calculated for the patient and control groups ( $43.06 \pm 5.96$  and  $41.55 \pm 5.58$  respectively). With an  $\alpha$  error level of 0.05, the power of the study was calculated as 98.8%.

Continuous variables were stated as mean value  $\pm$  standard deviation (SD) and categorical variables as number (n) and percentage (%). The Kolmogorov-Smirnov test was used to

assess conformity to normal distribution. Differences in continuous variables following normal distribution were examined using the t test and differences in continuous variables which did not conform to normal distribution were examined using the Mann Whitney-U test. Categorical variables were examined using the Chi-square test. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

#### Results

Both male and female subjects were included in the LDH and control groups. The mean age of patients was 25.46 years in the LDH group and 24.63 years in the control group with no statistically significant difference between the groups ( $p > 0.05$ ). A total of 618 facet angles were measured as 342 facet angles in 57 patients in the LDH group and 276 in 46 control group patients. The L3-4 measurements in the LDH group showed no tropism in 80.7% ( $n=46$ ), moderate tropism in 15.8% ( $n=9$ ) and severe tropism in 3.5% ( $n=2$ ) of the patients. The L4-5 measurements in the LDH group showed no tropism in 63.2% ( $n=36$ ), moderate tropism in 29.8% ( $n=17$ ) and severe tropism in 7.0% ( $n=4$ ) of the patients. The L5-S1 measurements in the LDH group showed no tropism in 57.9% ( $n=33$ ), moderate tropism in 29.8% ( $n=17$ ) and severe tropism in 12.3% ( $n=7$ ) of the patients. In the control group, the L3-4 measurements showed no tropism in 87.0% ( $n=40$ ), moderate tropism in 10.9% ( $n=5$ ) and severe tropism in 2.2% ( $n=1$ ) of the patients. The L4-5 measurements showed no tropism in 80.4% ( $n=37$ ), moderate tropism in 12.4% ( $n=8$ ) and severe tropism in 2.2% ( $n=1$ ) of the patients. The L5-S1 measurements showed no tropism in 73.9% ( $n=34$ ), moderate tropism in 15.2% ( $n=7$ ) and severe tropism in 10.9% ( $n=5$ ) of the patients (Table 2).

In the LDH group, the mean facet angle measurements were  $40.44^{\circ} \pm 5.38^{\circ}$  at the L3-4 level,  $42.82^{\circ} \pm 4.30^{\circ}$  at the L4-5 level and  $45.95^{\circ} \pm 4.94^{\circ}$  at the L5-S1 level.

In the control group, the mean facet angle measurements were  $33.27^{\circ} \pm 6.06^{\circ}$  at the L3-4 level,  $41.41^{\circ} \pm 4.38^{\circ}$  at the L4-5 level and  $43.98^{\circ} \pm 4.08^{\circ}$  at the L5-S1 level (Table 3). For the L3-4, L4-5 and L5-S1 levels of both groups, there was no difference between the right and left mean facet joint angles ( $p > 0.05$ ). The frequency of facet tropism and the difference between the right and left facet joint angles for all 3 levels (L3-4, L4-5 and L5-S1) were determined to be similar in all the groups ( $p > 0.05$ ). There was no significant change in facet joint angle differences at L3-4, L4-5 and L5-S1 levels ( $p > 0.05$ ). The mean facet joint angles increased significantly ( $p < 0.05$ ) at lower levels in both groups.

## Discussion

Disc herniation is defined as the exceeding of normal limits of the annulus fibrosus of the nucleus pulposus and other disc material (annulus fibrosus, end-plate) [15]. LDH is seen in the general population at the rate of 1% and is more often seen in males and in the 4<sup>th</sup>-5<sup>th</sup> decades of life. The viscous character of the nucleus pulposus and the elastic structure of the annulus fibrosus act as a functional unit and distribute the forces to which it is exposed along the axial skeleton [15].

Facet joints play a critical role in the stability and regulation of the movements of the vertebrae. Facet joint tropism is a difference in the angle between the right and left facet joints above the standard value (SV) [3, 8, 10]. When microtraumas occur in the lumbar region, structural anomalies such as facet tropism may play a significant role. Asymmetry which is

**Table 2.** Mean right and left facet angles, right and left facet angle differences and facet tropism in L3-4, L4-5 and L5-S1 level in LDH and control groups.

	LDH group (n:57)	Control group (n:46)	p
Right L 3-4 facet angle (in degrees)	40.55 ± 6.14	38.59 ± 7.20	0.138*
Left L 3-4 facet angle (in degrees)	40.32 ± 5.99	39.94 ± 5.70	0.744*
L 3-4 facet angle difference (in degrees)	4.48 ± 3.34	3.96 ± 2.71	0.399*
L 3-4 Tropism			0.695**
none (n)	46 (%80.7)	40 (%87.0)	
moderate (n)	9 (%15.8)	5 (%10.9)	
severe (n)	2 (%3.5)	1 (%2.2)	
Right L 4-5 facet angle (in degrees)	42.93 ± 6.08	41.22 ± 5.66	0.146*
Left L 4-5 facet angle (in degrees)	42.71 ± 7.25	41.61 ± 4.45	0.247*
L 4-5 facet angle difference (in degrees)	5.63 ± 4.06	4.27 ± 3.18	<b>0.036*</b>
L 4-5 Tropism			0.141**
none (n)	36 (%63.2)	37 (%80.4)	
moderate (n)	17 (%29.8)	8 (%12.4)	
severe (n)	4 (%7.0)	1 (%2.2)	
Right L5-S1 facet angle (in degrees)	45.81 ± 5.68	43.52 ± 5.45	0.181*
Left L5-S1 facet angle (in degrees)	46.09 ± 6.89	44.45 ± 5.06	0.166*
L5-S1 facet angle difference (in degrees)	6.17 ± 4.80	4.96 ± 4.43	0.192*
L5-S1 Topism			0.185**
none (n)	33 (%57.9)	34 (%73.9)	
moderate (n)	17 (%29.8)	7 (%15.2)	
severe (n)	7 (%12.3)	5 (%10.9)	

\*Independent t test, \*\* Pearson Chi-Square test  
Bold p values <0,05



**Table-3:** Mean angle measurements in LDH and control group by levels.

Level	LDH Group	Control Group	p value*
L3-4	40.44 ± 5.38 <sup>0</sup>	39.27 ± 6.06 <sup>0</sup>	0.301
L4-5	42.82 ± 4.30 <sup>0</sup>	41.41 ± 4.38 <sup>0</sup>	0.105
L5-S1	45.95 ± 4.94 <sup>0</sup>	43.98 ± 4.08 <sup>0</sup>	0.380

\*Student-T test

caused by facet tropism, causes an acceleration in lumbar degeneration and destruction of the disc structure by impairing the disc and facet structure with an increase in mechanical stress, and impairs balance and load distribution which is not homogenous, especially with repetitive movements in the lumbar region [16-18].

To determine facet tropism, the mean SV of the difference between the two facet joint angles is calculated and the SV difference has been shown in previous studies [8-10, 19]. In a study by Wang et al. [19], the SV was calculated as [10] and correspondingly, a difference of <10° between the 2 facet joint angles was accepted as no tropism and >10° as tropism. Ishihara et al. [9] reported that facet tropism could be accepted as a difference of >1°-10° or when the SV was >1. Noren et al. [10] accepted facet tropism as a difference of >5° between the facet angles of the two sides. Grogan et al. [8] classified facet joint tropism in 3 stages. The SV was found to be 7 and correspondingly a difference between the 2 facet joint angles of <7° (1SV) was classified as no tropism, 7°-15° as moderate tropism and >15° (2SV) as severe tropism. In the current study, 1 SV was calculated as 7° and thus <7° was defined as no tropism, 7°-14° as moderate tropism and >14° as severe tropism.

In theory, symmetrical facets distribute the load equally bilaterally. As the obliquity of facet joints increases, they become less resistant to rotational forces [19-21]. Tropism in the facet joints prevents the equal distribution of loads and the stress created in unequal load distribution causes herniation and degeneration by affecting the disc structure in a long process [16, 18, 22]. In the presence of facet tropism, abnormal torsional movements have been reported to cause the unequal distribution of the load on the spine and degeneration of the intervertebral disc [16].

In addition to some authors who have accepted that facet tropism is a significant predisposing factor in the development of lumbar disc hernia [5, 9, 10, 23] there are also authors who have reported that facet tropism is not related to lumbar disc hernia development [14, 16, 24].

Noren et al. [10] reported that there was a correlation between facet tropism and degeneration at all lumbar levels and the development of disc hernia. Karacan et al. [5] found a high rate of facet joint tropism in patients with lumbar disc hernia. In another study by Wang et al. [23] of 65 young LDH patients and a control group of 30 volunteers, a relationship was found between facet tropism and LDH development. The control group consisted of patients who had undergone MRI because of lower back pain following mechanical loading in our study. This is the major drawback of the study. Ishihara et al. [9] examined facet tropism at 29 levels in 25 patients aged 12-20 years and at 50 levels in 33 patients aged 30-49 years and reported a high rate of facet tropism in those with LDH and lumbar disc degeneration, but these results were not compared with a group with normal discs.

However, in a study by Hagg [16] and Cassidy [24], no strong relationship was found between facet tropism and LDH, Vanharanta et al. [14] studied 108 patients using CT measurements and reported that facet angles increased caudally and there was no relationship between facet tropism and LDH and degeneration. Lee [17] also reported no relationship between facet tropism and LDH development in a study which compared facet tropism in a group with LDH and a normal group. In the current study, the presence of facet tropism was examined by comparing the facet angles in a group with

LDH and a normal group. Although the rate of facet tropism was higher in the LDH patients, the difference between the two groups was not statistically significant ( $p>0.05$ ).

In literature, facet tropism and the morphological structure associated with coronal and sagittal positions of the facet angles have been shown to have a provocative role in LDH [21, 25-27]. Studies have shown that the coronalisation of the facet joint facilitates the formation of LDH and sagittalisation has been shown to have a limiting and protective mechanism in cases developing LDH [24, 28]. Kenesi [29] found a significant relationship between facet joint sagittalisation and the mechanism leading to disc protrusion only at the L5-S1 level. Farfan [6] and Cyron [30] showed that sagittal orientation of the facet discs could reduce the rotational forces which could be loaded on the disc, whereas coronal orientation could increase the loading of rotational forces on the disc.

Van Schaik [31] reported that L5-S1 with coronal location could cause more axial rotation of the facet joints and therefore could increase the amount of trauma to the disc. In the current study, it was found in both groups, that the facet joint angles increased towards the lower spaces, the facet joints came into a more coronal position and facet tropism was increased at the lower levels with the greatest coronalisation at L5-S1 related to the facet angulations. However, no statistically significant difference was determined when compared with other levels ( $p>0.05$ ).

In the majority of studies of tropism on LDH, the facet angles have been reported to increase at lower levels towards the inferior and the rate of facet tropism has been reported to be high at L4-5 and L5-S1 levels with LDH and a more coronal localisation of the facet joints. In the current study, the facet joint angles, the facet tropism rate and coronalisation increased at lumbar levels towards the inferior. Even if it is said that facet tropism plays a role in the formation of LDH because of a greater rate of facet tropism at the L5-S1 level, a more coronal localisation of the facet joint and that it is more affected by increasing the load on the vertebrae than by microtrauma, none of the statistical calculations made in the current

study showed that facet tropism played a role in the development of LDH. In contrast to some studies in literature, facet joint tropism was not considered to have a role in LDH development.

### Declaration of conflicting interests

The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

### Funding

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

### References

1. Postacchini F, Postacchini R. Operative management of lumbar disc herniation: the evolution of knowledge and surgical techniques in the last century. *Acta Neurochir Suppl* 2011;108:17-21.
2. Haidar R, Ghanem I, Saad S, Uthman I. Lumbar disc herniation in young children. *Acta Paediatr* 2010;99:19-23.
3. Duc HD, Cyrus ET, Winston F. The relationship between degree of facet tropism and amount of dynamic disc bulge in lumbar spine of patients symptomatic for low back pain. *Eur Spine J* 2011;20:71-78.
4. O'Neill C, Owens DK. Lumbar facet joint pain: time to hit the reset button. *Spine* 2009;9:619-622.
5. Karacan I, Aydin T, Sahin Z, et al. Facet angles in lumbar disc herniation: their relation to anthropometric features. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004;29:1132-1136.
6. Farfan H, Sullivan J. The relation of facet orientation to intervertebral disc failure. *Can J Surg* 1967;10:179-185.
7. Don AS, Robertson PA. Facet joint orientation in spondylolysis and isthmic spondylolisthesis. *J Spinal Disord Tech* 2008; 21:112-115.
8. Grogan J, Nowicki BH, Schmidt TA, Haughton VM. Lumbar facet joint tropism does not accelerate degeneration of the facet joints. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:1325-1329.
9. Ishihara H, Matsui H, Osada R, Ohshima H, Tsuji H. Facet joint asymmetry as a radiologic feature of lumbar intervertebral disc herniation in children and adolescents. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997;22:2001-2004.
10. Noren R, Trafimow J, Andersson GB, Huckman MS. The role of facet joint tropism and facet angle in disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 1991;16:530-532.
11. Matsuo Y, Kaito T, Iwasaki M, Sugiura T, Fujimori T, Nagamoto Y, et al. 3D morphometric analysis of laminae and facet joints in patients with degenerative spondylolisthesis. *Mod Rheumatol* 2015;25:756-760.

12. Poussa M, Schlenzka D, Seitsalo S, Ylikoski M, Hurri H, Österman K. Surgical treatment of severe isthmic spondylolisthesis in adolescents. *Spine* 1993;18:894-901.
13. Kong MH, He W, Tsai Y, Chen NF, Keorochana G, Do DH. Relationship of facet tropism with degeneration and stability of functional spinal unit. *Yonsei Med J* 2009;50: 624-629.
14. Vanharanta H, Floyd T, Ohnmeiss DD, Hochschuler SH, Guyer RD. The relationship of facet tropism to degenerative disc disease. *Spine (Phila Pa 1976)* 1993;15;18:1000-1005.
15. Donahue D, Whetsell W. Pathological considerations of the herniated nucleus pulposus. In :Camins and P. Oleary, *Lumbar Spine*. New York: Raven Press, 1987;427-437.
16. Hagg O, Wallner A. Facet joint asymmetry and protrusion of intervertebral disc. *Spine* 1990;15:356-359.
17. Lee DY, Ahn Y, Lee SH. The influence of facet tropism on herniation of the lumbar disc in adolescents and adults. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88:520-523.
18. Schleich C, Müller-Lutz A, Blum K, Boos J, Bittersohl B, Schmitt B. Facet tropism and facet joint orientation: risk factors for the development of early biochemical alterations of lumbar intervertebral discs. *Osteoarthritis Cartilage* 2016;24:1761-1768.
19. Wang H, Zhou Y. Facet tropism: possible role in the pathology of lumbar disc herniation in adolescents. *J Neurosurg Pediatr* 2016;4:1-5.
20. Adams MA, Hutton WC. The relevance of torsion to the mechanical derangement of the lumbar spine. *Spine* 1981;6:241-248.
21. Kim HJ, Kang KT, Son J, Lee CK, Chang BS, Yeom JS. The influence of facet joint orientation and tropism on the stress at the adjacent segment after lumbar fusion surgery: a biomechanical analysis. *Spine J* 2015;15(8):1841-1847.
22. Park JB, Chang H, Kim KW, Park SJ. Facet tropism: a comparison between far lateral and posterolateral lumbar disc herniations. *Spine* 2001;26:677-679.
23. Wang H, Zang Z, Zhou Y. Irregular alteration of facet orientation in lumbar segments: Possible role in pathology of lumbar disc herniation in adolescents. *World Neurosurg* 2016;86:321-327.
24. Cassidy JD, Loback D, Yong-Hing K, Tchang S. Lumbar facet joint asymmetry: intervertebral disc herniation. *Spine* 1992;17:570-574.
25. Dai LY. Orientation and tropism of lumbar facet joints in degenerative spondylolisthesis. *Int Orthopaedics* 2001;25:40-42.
26. Pichaisak W, Chotiyarnwong C, Chotiyarnwong P. Facet joint orientation and tropism in lumbar degenerative disc disease and spondylolisthesis. *J Med Assoc Thai* 2015;98:373-379.
27. Richard W, Jason C, Ben G, et al. An international multicenter study assessing the role of ethnicity on variation of lumbar facet joint orientation and the occurrence of degenerative spondylolisthesis in Asia Pacific: A study from the AOSpine Asia Pacific Research Collaboration Consortium. *Global Spine J* 2016;6:35.
28. Chadha M, Sharma G, Arora SS, Kochar V. Association of facet tropism with lumbar disc herniation. *Eur Spine J* 2013;22:1045-1052.
29. Kenesi C, Lesur E. Orientation of the articular processes at L4, L5 and S1. Possible role in pathology of the intervertebral disc. *Anat Clin* 1985;7:43-47.
30. Cyron BM, Hutton WC. Articular tropism and stability of the lumbar spine. *Spine* 1982;5:168-172.
31. Van Schaik JP, Van Pinxteren B. Curvature of the lower lumbar facet joints: variations at different levels and relationship with orientation. *J Spinal Disord* 1999;12:341-347.



# İnsan craniumlarında intrakranial hacim, basis cranii externa yüzey alanı ve foramen magnum kesitsel alanı arasındaki ilişki

## Relationship between intracranial volume, basis cranii externa surface area and foramen magnum cross-sectional area

Feyza Altındal, Şule Onur, Kemalettin Acar

Gönderilme tarihi:17.04.2018

Kabul tarihi:08.08.2018

### Özet

**Amaç:** Cranium tabanının inferior'u basis cranii externa (BCE) üzerinde foramen magnum (FM) mevcuttur. Palatum osseum'u (PO) maxilla'nın proc.palatinus'u ve os palatinum'un lamina horizontalis'i oluşturmaktadır. Literatürde intrakranial hacim (ICH), FM alanı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcutken, ICH ile BCE ve PO alanı arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Araştırmadaki amaç, craniumlarda ICH, BCE yüzey alanı, FM kesitsel alanı ve PO alanı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Gereç ve yöntem:** Araştırma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı laboratuvarındaki 25 insan kuru kemik cranium'unda yapılmıştır. BCE fotoğrafları çekilip, bilgisayar ekranında ölçüm ve sayımlar yapılmıştır. FM içinden cavitas cranii'ye poşet yerleştirip içine su doldurarak ICH ölçülmüştür. Fotoğraflar üzerinden stereolojik yöntemlerden Noktalı alan ölçüm cetveli metoduyla BCE, FM ve PO alanı hesaplanmıştır. Alan oranı (AO) yöntemiyle, BCE'de FM ve PO'nun kapladığı alan yüzde olarak hesaplanmıştır. Bütün yapılan ölçüm ve işlemler çift kör olarak yapılmıştır. Cranium'lar üzerinde adli tıpın 13 kriteri baz alınarak cinsiyet tahmini yapılmıştır.

**Bulgular:** ICH ortalaması erkeklerde  $1307.5 \pm 100.17 \text{ cm}^3$ , kadınlarda  $1289.29 \pm 151.97 \text{ cm}^3$  bulunmuştur. BCE alanı erkeklerde ortalama  $325.94 \pm 47.60 \text{ cm}^2$ , kadınlarda  $316.29 \pm 39.36 \text{ cm}^2$ , FM alanı erkeklerde ortalama  $18.28 \pm 4.23 \text{ cm}^2$ , kadınlarda  $17.14 \pm 2.61 \text{ cm}^2$ , PO alanı erkeklerde ortalama  $58.72 \pm 13.78 \text{ cm}^2$ , kadınlarda  $57.29 \pm 9.93 \text{ cm}^2$  bulunmuştur. AÖO göre erkeklerde BCE'nin %5.60'ını FM ve %18.01'ini PO alanı oluştururken, kadınlarda BCE'nin %5.52'ini FM ve %18.45'ini PO alanı oluşturmaktadır.

**Sonuç:** Çalışmamızda BCE ve FM alanı arasında, BCE ile PO alanı arasında, FM alanı ve PO alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Hipotez olarak ICH ile BCE alanı arasında bir ilişki olabileceği düşünülmüş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

**Anahtar sözcükler:** İntrakranial hacim, basis cranii externa, foramen magnum palatum osseum

Altındal F, Onur Ş, Acar K. İnsan craniumlarında intrakranial hacim, basis cranii externa yüzey alanı ve foramen magnum kesitsel alanı arasındaki ilişki. *Pam Tıp Derg* 2018;11(3);237-249.

### Abstract

**Purpose:** The inferior surface of the skull is called basis cranii externa (BCE). FM is on the BCE. Bony palate (BP) is formed by palate process of maxilla and horizontal lamina of palate bone. In literature there are a lot of studies about FM, ICV, but there isn't any study on BCE, BP. The purpose of our study was to explore the relation between ICV, BCE surface area, FM cross-sectional area and BP area.

**Materials and methods:** The present study was conducted on 25 dry human skulls in the laboratories of Pamukkale University, Faculty of Medicine Department of Anatomy. After taken photographs of skulls base, measurements were made on the computer screen. ICV measurements were done by filling water into the cranial cavity from the FM. Using point-counting (PC) method BCE, FM and BP area were estimated on photographs. In area fraction method (AF) how much amount of FM and BP spaced on BCE were estimated. All the measurements and process were made double-blind. Sex determination was performed based on 13 criteria in forensic for cranium.

**Results:** Mean of ICV for male  $1307.5 \pm 100.17 \text{ cm}^3$ , for female  $1289.29 \pm 151.97 \text{ cm}^3$  calculated. Mean of BCE area for male  $325.94 \pm 47.60 \text{ cm}^2$ , for female  $316.29 \pm 39.36 \text{ cm}^2$  estimated. Mean of FM area for male  $18.28 \pm 4.23 \text{ cm}^2$ , for female  $17.14 \pm 2.61 \text{ cm}^2$  estimated. Mean of BP area for male  $58.72 \pm 13.78 \text{ cm}^2$ , for female  $57.29 \pm 9.93 \text{ cm}^2$  estimated. In male, using AF method, FM had %5.60 area, BP had %18.01 area spaced on BCE. In female using AF method, FM had %5.52 area, BP had % 18.45 area spaced on BCE.

**Conclusion:** As a result there is statistically important relationship between BCE and FM, BCE and BP, FM and BP areas. As a hypothesis, it was thought that there could have been a relationship between ICH and BCE areas; however, statistically there was not a significant relationship.

Feyza Altındal, Dr., Devlet Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon DENİZLİ, e-posta: fztftz@gmail.com (orcid.org/0000-0001-7181-0906) (Sorumlu yazar)

Şule Onur, Dr.Öğr.Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi A.D. DENİZLİ, e-posta: sonur@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-0384-1089)

Kemalettin Acar, Prof. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp A.D. DENİZLİ, e-posta: kacar@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-0200-4764)

**Key words:** Intracranial volume, basis crania externa, foramen magnum, palatum osseum

Altındal F, Onur Ş, Acar K. Relationship between intracranial volume, basis crania externa surface area and foramen magnum cross-sectional area. *Pam Med J* 2018;11(3):237-249.

## Giriş

Foramen magnum(FM), cavitas cranii'yi canalis vertebralis'e bağlayan büyük oval bir delik olarak tanımlanır. FM büyüklüğüyle cerebellar-tonsillar herniasyon etyolojisi arasında yakın bağlantı olduğu bildirilmiştir. Akondroplazili hastalardaki FM küçük olması ciddi nörolojik problemlere yol açmaktadır [1]. FM'nin çapları, içinden vital yapıların geçmesi ve cranium'dan cinsiyet tayini yapılması sebebiyle önemlidir. İçinden geçen yapıların patolojik durumlarda kompresyona maruz kalabilmesi nedeniyle FM'nin boyutlarını klinik olarak önemli hale getirir [2]. Palatum osseum, cranium tabanından görülen maxilla'nın proc. palatinus'u ile os palatinum'un lamina horizontalis yapıları tarafından oluşur [3].

Yapılan çalışmalarda FM alanı değişik yöntemler kullanılarak hesaplanmıştır. Literatürde DICOM programında planimetri yöntemiyle hesaplandığı FM ile intracranial hacim (ICH) arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur [1]. Lucia software ile FM antero-posterior ve transvers çapı kullanılarak FM alanı hesaplanmıştır [4]. FM alanı kuru kemiklerin CT görüntüleri üzerinde cinsiyet farklılıklarını tespit ederek hesaplanmıştır [5]. Orta Avrupa bölgesindeki craniumlar üzerinde, FM alanı ve cranium hacimleri üzerinde antropometrik ölçümler yapılmıştır. Craniumların etnisite, coğrafi özellik ve cinsiyetlerinin FM ve cranium hacimlerini etkilediğini bulmuştur [6].

Cranium üzerinde yapılan hacimsel çalışmalarda pek çok çalışma çizgisel boyutlar, paketleme metodu kullanılarak, çok az kısmı da radyolojik metotlar kullanılarak yapılmıştır. Cranium ICH'ı için kuru kemiklerde cavitas cranii içini su ile doldurup ardından su silindirik ölçüm bardağında ölçerek hesaplanmıştır [1].

Stereoloji genel olarak, yapıların sayısı, uzunluk, alan ve hacim gibi sayısal değerleri ile uğraşan yöntem bilimidir. Kesit görüntülerinden ya da fotoğraflardan yüzey alanlarının ölçülmesi stereolojik yaklaşımlarla gerçekleştirilebilir. Yapılan çalışmalar kesit yüzey alanlarının ölçülmesinde, noktalı sayım tekniklerinin

planimetrik tekniklerden daha güvenilir ve etkin bir yaklaşım olduğunu göstermiştir. Stereolojide en sık kullanılan kesit yüzey alanı hesaplama yöntemi, noktalı alan ölçüm cetveli (NAÖC) kullanılmasıdır [7, 8].

Adli tıpta cinsiyet tayini ve kimliklendirme önemli konulardan biridir. FM'nin üzerinde bulunduğu os occipitale'nin pars basillaris kısmı anatomik pozisyonda iyi korunduğu için cranium'un diğer bölümlerine oranla Os occipitale kullanılarak cinsiyet belirleme üzerine yapılan çalışmalar bütünlüğü bozulmuş craniumlarda kimliklendirmede faydalı olabilir [9].

Bu literatürler ışığında, sadece FM morfolojisi ve alanı ile ICH ilişkisini araştıran çalışmalar bulunmasına rağmen literatürde ICH, BCE, FM ve PO alanı arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yine literatürde FM alanını çeşitli yöntemler kullanarak hesaplayan çalışmalar olmasına rağmen, stereolojik bir metot olan NAÖC tekniğiyle BCE, FM, PO arasında ilişki olup olmadığını araştıran ve bu cranium kısımlarının alan oranını cinsiyetlere göre hesaplayan çalışma yoktur.

Çalışmamızın amacı craniumlarda ICH, BCE yüzey alanı, FM kesitsel alanı ve PO alanı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Adli tıpta kullanılan kimliklendirme kriterlerine göre cinsiyetleri belirlenen craniumlar arasında cinsiyet farklılığı da araştırılacaktır.

## Gereç ve yöntem

Çalışmamız Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Laboratuvarı'na ait 25 adet erişkine ait cranium üzerinde yapılmıştır. Bu cranium'lar bütün, hasarsız, BCE, FM, PO kısımları sağlam olanlar, cinsiyeti belirlenebilenler, yetişkin craniumları (18 yaş üstü olanlar) çalışmaya dahil edilmiştir. Cranium'lardan anomalili, patolojili, kırık, hasarlı olanlar, bebek cranium'ları çalışma dışında tutulmuştur.

Adli Tıp Anabilim Dalı tarafından cranium'lardan cinsiyet tayini belli kriterler dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Çalışmadaki



ölçümler cinsiyetleri bilinmeden çift kör olarak yapılmıştır. Değerlendirilmeye alınan 25 cranium'un 7 tanesinin kadın, 18 tanesinin erkek cinsiyette olduğu saptanmıştır. Cranium'ların numaralarına göre cinsiyetleri not edilmiştir.

Çalışmamız 2015 güz ve bahar dönemlerinde, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Laboratuvarı'nda bulunan insan kuru kemik cranium'ları üzerinde yapılmıştır. Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30.12.2014 tarih ve 18 sayılı kurul toplantısının izin onayı ile gerçekleştirilmiştir

Araştırmada BCE alanını fotoğraflamak için Canon 650D profesyonel fotoğraf makinası kullanılmıştır. BCE alanını üstten 90 derecelik açıyla çekmek amacıyla tripod kullanılmıştır. Cranium'ların norma inferior'unu sabitleyebilmek için calvaria üstüne oyun hamuruyla sabitleme yapılmıştır. Cranium'ların yanına cetvel koyularak fotoğraflanmıştır. Fotoğraflanan görüntüleri bilgisayar ortamına taşımak için flash bellek kullanılmıştır. Tüm sayımlar için NAÖC metodu kullanılmıştır. Ölçümü için, satır ve sütunları arasında 1cm'lik mesafe bulunan, + işaretleri çizilmiş ızgara sistemi (grid) yapılmış, asetat kağıdı kullanılmıştır.

#### *Intrakranial Hacim Ölçümü*

Araştırmamızda craniumların ICH ölçmek için, FM'den cavitas cranii içine poşet yerleştirilmiştir. Poşet FM seviyesine kadar doldurulmuştur. Poşet içindeki su 1000 ml ve 500 ml'lik silindirik ölçüm kabına dökülerek ölçüm yapılmıştır. 25 tane cranium 3 kez ölçülerek, ölçümlerin ortalaması alınmıştır.

#### *Cranium'ların cinsiyet tahmini*

Cranium'ların cinsiyet tahminleri, Pamukkale Üniversitesi Adli Tıp Anabilim dalında görevli 2 öğretim üyesi tarafından belli kriterler dikkate alınarak yapılmıştır. Araştırmacılar cranium'ları, birbirinden bağımsız olarak çift kör olarak değerlendirmişlerdir.

Morfolojik olarak kafatasının cinsiyetler arası farklılık gösteren genel karakteristikleri şu şekildedir:

❖ *Genel görünüm:* Kadınlarda yuvarlak ve düzgün, erkeklerde kabadır.

❖ *Boyut:* Erkek kafatası daha geniştir, endokranial hacmi 200 ml'den daha fazladır.

❖ *Kas sırtları:* Erkeklerde geniş kasların tutunma yerleri daha belirgindir, özellikle oksipital ve temporal bölgelerdeki çıkıntılar barizdir.

❖ *Supraorbital kenar:* Erkek kafatasında daha belirgindir ve kadında olmayabilir.

❖ *Glabella:* Kadında; küçüktür ya da yoktur, erkekte ise belirgindir, ancak bu zayıf derecede bir ayırt edici özelliktir.

❖ *Processus mastoideus:* Erkek kafatasında daha geniştir.

❖ *Palate:* Erkeklerde daha büyüktür, "U" şekli daha düzenlidir. Daha küçük olan kadın damağı parabolik olma eğilimindedir.

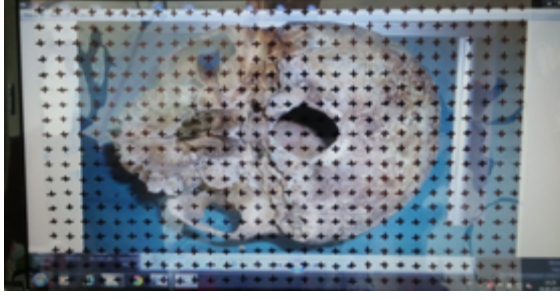
❖ *Orbitalar:* Erkek kafatasında yüzde daha alta yerleşmiştir. Kadınlara göre daha kare ve özellikle üst kenarı daha az keskin özelliğe sahiptir.

❖ *Burun açıklığı:* Erkek kafatasında daha yüksek ve daha dardır, kenarları keskindir. Burun kemikleri daha geniş ve kadınlarda daha dar açıdadır.

❖ *Alın:* Kadın kafatasında yüksek ve diktir. Erkeklerde daha yuvarlak bir infantil konturu vardır.

#### *Noktalı Alan Ölçüm Cetveli (Point-Counting Method =NAÖC)*

Bilgisayar ortamına aktarılan cranium resimleri üzerine ölçüm için hazırlanan 1x1cm'lik + işaretleri olan asetat kağıdı rastgele atılmıştır. Ekranı 20 inç olan bilgisayarda resmin altında ve kenarındaki cetvelle, kullanılan cetvelin aynı uzunlukta olmasına dikkat edilmiştir. BCE sınırları çizilerek, bu alanda bulunan + işaretleri sayılmıştır. Sayım işlemi her bir kesit görüntüsü için üç defa yapılmış ve bu sayımların ortalaması alınmıştır. Sayım esnasında NAÖC üzerinde bulunan ve noktayı temsil eden işaretin sağ üst köşesi kullanılmıştır.(Şekil 1)



**Şekil 1.** Noktalı alan ölçüm cetveli (NAÖC) uygulanması. Bilgisayar ekranı üzerinde NAÖC rastgele atılır ve + işaretleri sayılır. Ölçüm 3 kere tekrarlanır. 2 doğrunun keşişim yeri (+) işaretinin 2 kolunun keşiştiği köşe (okla gösterilen) nokta olarak kullanılır.

#### Area Fraction (Alan Oranı=AO)

İstenilen alanın tüm alandaki yüzde oranıdır. İsteddiğimiz parçanın tüm alanda ne kadar yer kapladığı hakkında bilgi vermektedir. Final verinin birimi yüzdendir. Referans alınan BCE

alanı iken, oranlamak istediğimiz alan PO ve FM alanıdır. Bu oranlama ayrı ayrı PO alanının BCE alanına oranı, FM alanının yine BCE alanına oranı şeklinde yüzde olarak verilmiştir. Çalışmamızda, Bulut ve Şahin [10]'da yaptıkları çalışmada kullandıkları formül, modifiye edilerek kullanılmıştır. PO'nun AO (area fraction'u) şu şekilde formüle edilebilir(Şekil 2).

$$AO_{PO} = \frac{PO}{BCE} \times 100$$

$AO_{PO}$  =palatum osseum'un alan oranı

PO=palatum osseum üzerindeki nokta sayısı

BCE=basis cranii externa üzerindeki nokta sayısı

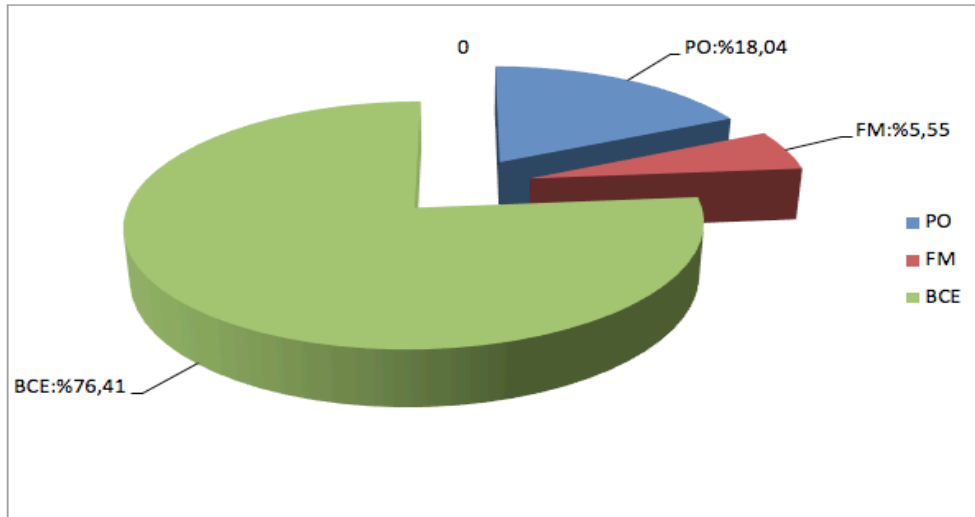
FM'un area fraction'u şu şekilde formülize edilir.

$$AO_{FM} = \frac{FM}{BCE} \times 100$$

$AO_{FM}$  =foramen magnum'un alan oranı

FM=foramen magnum üzerindeki nokta sayısı

BCE=basis cranii externa üzerindeki nokta sayısı



**Şekil 2.** Cranium'larda alan oranı(AO)

### Kaliperle Ölçüm

FM'ü anterior ve posteriorda en uzun mesafesi ve horizontal çaplarında en uzun mesafe dijital kaliper kullanarak ölçülmüştür. Çalışmamızda TorQ, marka, 0-150 mm ölçüm aralığına sahip, elektronik dijital kaliper kullanılmıştır. Ölçümler 3 kere tekrar edildikten sonra sonuçlar not edilmiş ve ortalamaları alınmıştır. Kaliperde mm cinsinden ölçülen değerler cm'ye dönüştürülmüştür.

Klasik yöntemle FM alanı, Routil formülü kullanılarak hesaplanmıştır [9].Bu formüle göre FM alanı= $1/4 \times FM$  transvers uzunluğu $\times FM$  en uzun anterior-posterior mesafesi şeklindedir. (Şekil 3 ve Şekil 4). Bizim ölçtüğümüz değerleri formülde yerine koyarak alan hesaplanmıştır.



**Şekil 3.** FM'nin anterior ve posterior uzunluk mesafesinin (basion-opisthion mesafesi) kaliperle ölçümü



**Şekil 4.** FM'nin transvers uzunluk mesafesinin (transvers düzlemde FM'un en uzun mesafesi) kaliperle ölçümü

ICH değerleri 3 kere tekrarlanarak ölçümü yapılmıştır. Ölçüm değerleri  $cm^3$  cinsinden not edilmiştir. FM ve PO yüzey alanı  $cm^2$  cinsinden hesaplanmıştır. Elde edilen bütün veriler not edilmiştir. Çalışma süresince elde edilen verilerin analizi bilgisayar ortamında SPSS 21 (Statistical Package for Social Sciences) programında yapılmıştır. Elde edilen tüm verilerin ortalamaları ve standart sapmaları bulunmuştur. Pearson korelasyon analizi yapılmıştır [11].

### Bulgular

Cranium'lardaki ICH, BCE, FM, NAÖC metoduyla ölçülen BCE, FM, PO alanı alan oranı yöntemiyle hesaplanan BCE, FM, PO ölçümleri tamamlanmış, standart sapmaları belirtilmiştir (Tablo 1).

Adli tıp anabilim dalındaki 2 öğretim görevlisi yukarıdaki kriterleri dikkate alarak craniumlarda cinsiyet tahmini yapmışlardır. Bu kriterlere göre 25 craniumun 18'i erkek, 7'si kadın cinsiyettedir.

Kadınların ve erkeklerin ICH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p=0.728$ ). Erkeklerin ICH değerleri kadınlar göre yüksek gözlenmiştir ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 2).

NAÖC usulüyle hesaplanan BCE ile FM alan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta derecede korelasyon bulunmuştur ( $p=0.005$ ;  $r=0.543$ ). BCE ile PO alan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta derecede korelasyon bulunmuştur ( $p=0.002$ ;  $r=0.587$ ). FM ile PO alan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta derecede korelasyon bulunmuştur ( $p=0.015$ ;  $r=0.482$ ).  $FM_T$  ile  $FM_{AP}$  uzunluk mesafesi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta derecede korelasyon bulunmuştur ( $p=0.002$ ;  $r=0.588$ ).  $FM_a$  ile BCE arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta derecede korelasyon bulunmuştur ( $p=0.009$ ;  $r=0.513$ ). Routil formülüne göre hesaplanan FM'nin alanı ile NAÖC'ye göre hesaplanan FM alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde kuvvetli derecede korelasyon bulunmuştur ( $p=0.0$ ;  $r=0.836$ ). (Tablo 3)

Erkeklerde BCE ile FM alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta derecede korelasyon bulunmuştur ( $p=0.047$ ;

$r=0.474$ ). Erkeklerde BCE ile PO alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta derecede korelasyon bulunmuştur ( $p=0.027$ ;  $r=0.521$ ). Erkeklerde BCE alanı ile  $FM_{AP}$  uzunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta derecede korelasyon bulunmuştur ( $p=0.034$ ;  $r=0.502$ ). Erkeklerde Routil formülüne göre hesaplanan FM alanı ile NAÖC kullanılarak hesaplanan FM alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde kuvvetli derecede korelasyon bulunmuştur ( $p=0.0$ ;  $r=0.858$ ) (Tablo 4).

Kadınlarda BCE ile FM alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde kuvvetli derecede korelasyon bulunmuştur ( $p=0.005$ ,  $r=0.903$ ). Kadınlarda BCE ile PO alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde kuvvetli derecede korelasyon bulunmuştur ( $p=0.006$ ;  $r=0.895$ ) (Tablo 5).

25 cranium'da yapılan ölçüm ve hesaplamalara göre BCE alanının %5.55'ini FM alanı ve %18.04'ünü PO alanı oluşturmaktadır.

Erkeklerde BCE alanının %5.60'ını FM alanı ve %18.01'ini PO alanı oluşturmaktadır. (Şekil 5)

Kadın cranium'larında BCE alanının %5.52'ini FM alanı ve %18.45'ini PO alanı oluşturmaktadır (Şekil 6).

Kadınların ve erkeklerin kaliperle ölçülen  $FM_{AP}$  uzunluk değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p=0.297$ ). Kadınların  $FM_T$  uzunluk değerleri erkeklere göre yüksek gözlenmiştir ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.

## Tartışma

İnsan cranium'larındaki BCE ve FM arasında ( $p=0.005$ ), BCE ile PO arasında ( $p=0.002$ ), FM ve PtO arasında anlamlı ilişki bulduk. FM ile FM%, FMa ile BCE, Routil formülüne göre hesaplanan FMa ile NAÖC'e göre hesaplanan FM alanı arasında anlamlı bir ilişki bulduk. Bu durum klasik yöntemlere göre NAÖC yönteminin güvenilirliğini kanıtlamaktadır. BCE'nin AO metoduna göre %5.55'ini FM, %18.04'ünü PO oluşturmaktadır. AO metoduna göre erkek ve kadın cinsiyetler arasında farklılıklar mevcutken, erkeklerde BCE alanı üzerinde FM alanı daha fazla yer kaplamaktayken, kadınlarda PO alanı

daha fazla yer kaplamaktadır.

Çalışmamızda kadın ve erkeklerin ICH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Literatürde ICH ölçümü, su doldurma yöntemi, antropometri, cephometri, planimetri gibi değişik yöntemlerle yapılmaktadır. Biz çalışmamızda ICH ölçümünü su sıvısı kullanılarak gerçekleştirdik. Literatürdeki diğer çalışmalarda su yerine pirinç, hardal, çavdar, millet tohumları gibi maddelerde kullanılmıştır. Paketleme yöntemlerinden olan su doldurma yöntemi ile yapılan ICH ölçümü en doğru in vitro yöntemdir [12]. Şahin ve ark. [12] antropometri, sefalometri, planimetri ve NAÖC tekniklerine karşılık altın standart olan su doldurma metodu kullanarak aynı cranium'lar üzerinde ICH ölçümü yaptığı çalışmada craniumların ICH değerlerinin farklı olduğunu hesaplamışlardır. Antropometri metoduyla yapılan ölçümlerin daha yüksek değerlerde olduğu, sefalometri, planimetri ve NAÖC teknikleriyle yapılan ölçüm sonuçlarının daha düşük değerlerde olduğunu belirtmiştir. Antropometri metodunun uygulanması kolay olmasına rağmen gerçek değerlerden sapma gösterebiliyorken, optimize sterolojik tekniklerden olan NAÖC metodu ile yapılan ICH ölçümlerinde yapılarıdaki 3. boyutu dikkate aldığından daha tarafsız sonuçlar ortaya çıkmıştır. Su doldurma yöntemiyle ölçtüğümüz ICH ortalamasını, Şahin ve ark. [13], Ali ve ark. [14], Lalwani ve ark. [15], Maina ve ark. [16] yaptıkları çalışmalardan farklı değerlerde bulduk.

Çalışmamızda FM alanını hesaplaması NAÖC metodu kullanılarak yapılmıştır [17, 18]. Literatürde Govsa ve ark. [19], Uthman ve ark. [20], Edwards ve ark. [21] çalışmalarından farklı sonuçlar elde etmemizin sebebi kullanılan yöntem farklılığı olabilir.

ICH ve FM ilişkisini araştıran çalışmalarla bizim çalışmamız arasındaki sonuç farklılıkları, kullanılan yöntem farklılıkları sebebiyle olabilir. Acer ve ark. [1] ICH su doldurma yöntemiyle ve FM yüzey alanını planimetri metoduyla ölçtükleri çalışmalarında, ICH ve FM alanı arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Biz çalışmamızda ICH ve FM arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.

PO alanını ölçen yöntemler ve bunların sonuçlarını bizim sonuçlarla karşılaştırdığımızda, Heiser ve ark. [22] 3 boyutlu (3D digitizer)

**Tablo 1.** Tüm cranium'lardan elde edilen verilerin ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerleri

Değişken	Cranium'lar (n=25)	
	Ortalama $\pm$ Std. Sapma(X $\pm$ SD)	Medyan (Min - Maks)
ICH (cm <sup>3</sup> )	1302.4 $\pm$ 113.8	1290 (1120-1545)
BCE (cm <sup>2</sup> )	323.24 $\pm$ 44.85	327 (236-407)
FM (cm <sup>2</sup> )	17.96 $\pm$ 3.82	18 (11-27)
FM <sub>AP</sub> (cm)	5.14 $\pm$ 0.53	5 (4-6)
FM <sub>T</sub> (cm)	4.66 $\pm$ 0.66	4.5 (3.5-6)
FM <sub>AP1</sub> (cm)	3.87 $\pm$ 0.53	3.72 (3.22-4.86)
FM <sub>T1</sub> (cm)	3.37 $\pm$ 0.52	3.11 (2.75-4.52)
FM <sub>A</sub> (cm <sup>2</sup> )	24.15 $\pm$ 5.07	24.75 (14-33)
PO (cm <sup>2</sup> )	58.32 $\pm$ 12.64	58 (40-82)
FM%	18.48 $\pm$ 3.25	18 (12.14-27.78)
PO%	5.69 $\pm$ 1.06	5.56 (4.26 $\pm$ 9.26)

ICH=İntracranial hacim, BCE=basis crania externa, FM=foramen magnum, FMap=foramen magnum anterior-posterior (basion-opisthion) uzunluğu, FMt= foramen magnum transvers uzunluğu (FM'nin transvers düzlemde en uzun mesafesi), FMap1= foramen magnum'un kaliperle ölçülen anterior-posterior uzunluğu, FMt1= foramen magnum'un kaliperle ölçülen transvers uzunluğu, FM<sub>A</sub>=Routal formülüne göre hesaplanan FM alanı PO=palatum osseum alanı, FM%=FM'un BCE üzerinde kapladığı alan yüzdesi, PO%= PO'nun BCE üzerinde kapladığı alan yüzdesi, Std. sapma=standart sapma, Min.=minimum, Maks.=maksimum, SD=Standart deviasyon

**Tablo 2.** Erkek ve kadın craniumlarından elde edilen verilerin ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerler

Değişken	Erkek (n=18)		Kadın (n=7)		p
	Ortalama $\pm$ Std.	Medyan	Ortalama $\pm$ Std.	Medyan (Min - Maks)	
	Sapma(X $\pm$ SD)	(Min - Maks)	Sapma(X $\pm$ SD)		
ICH (cm <sup>3</sup> )	1307.5 $\pm$ 100.17	1302.5 (1155-1500)	1289.29 $\pm$ 151.97	1270 (1120-1545)	0.728
BCE (cm <sup>2</sup> )	325.94 $\pm$ 47.60	327.5 (239-407)	316.29 $\pm$ 39.36	325 (236-356)	0.639
FM (cm <sup>2</sup> )	18.28 $\pm$ 4.23	18 (11-27)	17.14 $\pm$ 2.61	18 (12-20)	0.517
FM <sub>AP</sub> (cm)	5.14 $\pm$ 0.56	5 (4-6)	5.14 $\pm$ 0.48	5 (4.5-6)	0.79
FM <sub>T</sub> (cm)	4.72 $\pm$ 0.73	4.75 (3.5-6)	4.5 $\pm$ 0.41	4.5 (4-5)	0.349
FM <sub>AP1</sub> (cm)	3.84 $\pm$ 0.58	3.57 (3.22-4.86)	3.96 $\pm$ 0.36	3.85 (3.59-4.64)	0.297
FM <sub>T1</sub> (cm)	3.37 $\pm$ 0.56	3.09 (2.75-4.52)	3.37 $\pm$ 0.46	3.29 (2.93-4.27)	0.701
FM <sub>A</sub> (cm <sup>2</sup> )	24.5 $\pm$ 5.52	26.13 (14-33)	23.25 $\pm$ 3.88	22.5 (18-30)	0.591
PO (cm <sup>2</sup> )	58.72 $\pm$ 13.78	57 (42-82)	57.29 $\pm$ 9.93	58 (40-67)	0.805
FM%	18.46 $\pm$ 3.78	17.84 (12.14-27.78)	18.55 $\pm$ 1.28	18.10 (16.7-20.5)	0.948
PO%	5.74 $\pm$ 1.23	5.34 (4.26-9.26)	5.57 $\pm$ 0.44	5.58 (4.85-6.02)	0.976

ICH=İntracranial hacim, BCE=basis crania externa, FM=foramen magnum, FMap=foramen magnum anterior-posterior (basion-opisthion) uzunluğu, FMt= foramen magnum transvers uzunluğu (FM'nin transvers düzlemde en uzun mesafesi), FMap1=foramen magnum'un kaliperle ölçülen anterior-posterior uzunluğu, FMt1= foramen magnum'un kaliperle ölçülen transvers uzunluğu, FM<sub>A</sub>=Routal formülüne göre hesaplanan FM alanı PO=palatum osseum alanı, FM %=FM'un BCE üzerinde kapladığı alan yüzdesi, PO%= PO'nun BCE üzerinde kapladığı alan yüzdesi, Std. sapma=standart sapma, Min.=minimum, Maks.=maksimum, SD=Standart deviasyon Mann Whitney U testi yapılmıştır



**Tablo 3.** Cranium'lardaki ölçüm sonuçları (Craniumların ICH, BCE , FM, FMap, FMt, FMap1, FMt1, FMA , PO, FM%, PO% arasındaki ilişkiler)

Toplam (n=25)	ICH	BCE	FM	PO	FMap	FMt	FMA	FMap1	FMt1	FM%	PO%	
<b>ICH</b>	r	1	-.006	.120	.003	.001	-.003	-.021	.165	.236	-.139	-.032
	p		.976	.568	.988	.997	.990	.922	.430	.257	.507	.880
<b>BCE</b>	r	1	<b>.543**</b>	<b>.587**</b>	<b>.440*</b>	<b>.453*</b>	<b>.513**</b>	-.135	-.333	.135	.005	
	p		<b>.005</b>	<b>.002</b>	<b>.028</b>	<b>.023</b>	<b>.009</b>	.520	.104	.521	.980	
<b>FM</b>	r		1	<b>.482*</b>	<b>.732**</b>	<b>.724**</b>	<b>.836**</b>	-.111	-.102	<b>-.737**</b>	-.022	
	p			<b>.015</b>	<b>.000</b>	<b>.000</b>	<b>.000</b>	.596	.628	<b>.000</b>	.916	
<b>PO</b>	r			1	.363	.202	.295	.172	-.065	-.134	<b>-.764**</b>	
	p				.074	.333	.152	.410	.757	.523	<b>.000</b>	
<b>FMap</b>	r				1	<b>.588**</b>	<b>.798**</b>	-.165	-.222	<b>-.594**</b>	-.021	
	p					<b>.002</b>	<b>.000</b>	.432	.285	<b>.002</b>	.922	
<b>FMt</b>	r					1	<b>.922**</b>	.021	.033	<b>-.505*</b>	.238	
	p						<b>.000</b>	.921	.875	<b>.010</b>	.252	
<b>FMA</b>	r						1	-.044	-.064	<b>-.584**</b>	.149	
	p							.834	.761	<b>.002</b>	.479	
<b>FMap1</b>	r							1	<b>.808**</b>	-.030	-.256	
	p								<b>.000</b>	.887	.217	
<b>FMt1</b>	r								1	-.105	-.092	
	p									.619	.661	
<b>FM%</b>	r									1	-.015	
	p										.945	
<b>PO%</b>	r										1	
	p											

ICH=İntracranial hacim, BCE=basis crania externa, FM=foramen magnum, FMap=foramen magnum anterior-posterior (basion-opisthion) uzunluğu, FMt= foramen magnum transvers uzunluğu (FM'nin transvers düzlemde en uzun mesafesi), FMap1=foramen magnum'un kaliperle ölçülen anterior-posterior uzunluğu , FMt1= foramen magnum'un kaliperle ölçülen transvers uzunluğu, FM<sub>r</sub>=Routal formülüne göre hesaplanan FM alanı PO=palatum osseum alanı, FM % =FM'un BCE üzerinde kapladığı alan yüzdesi, PO%= PO'nun BCE üzerinde kapladığı alan yüzdesi, Std. sapma=standart sapma, Min.=minimum, Maks.=maksimum, SD=Standart deviasyon r=Pearson korelasyon katsayısı



**Tablo 4.** Erkek cranium'larında ölçüm sonuçları (Erkek craniumlarının ICH, BCE , FM, FMap, FMt, FMap1, FMt1, FMA , PO, FM%, PO% arasındaki ilişki)

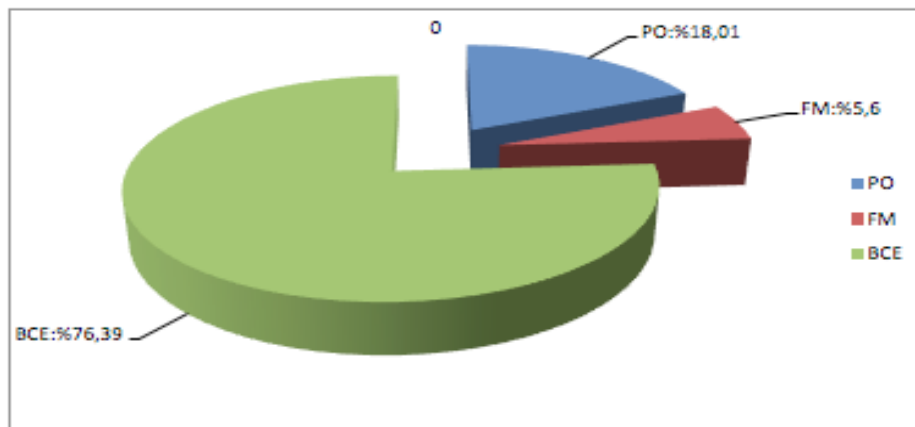
Erkek (n=18)		ICH	BCE	FM	PO	FMap	FMt	FMA	FMap1	FMt1	FM%	PO%
<b>ICH</b>	r	1	-.241	-.034	-.207	-.141	-.144	-.165	.202	.294	-.117	.052
	p		.335	.894	.410	.576	.568	.512	.421	.236	.645	.839
<b>BCE</b>	r		1	<b>.474*</b>	<b>.521*</b>	<b>.502*</b>	.442	<b>.526*</b>	-.094	-.266	.182	.026
	p			<b>.047</b>	<b>.027</b>	<b>.034</b>	.066	<b>.025</b>	.711	.285	.471	.919
<b>FM</b>	r			1	.434	<b>.801**</b>	<b>.720**</b>	<b>.858**</b>	.000	-.023	<b>-.759**</b>	-.077
	p				.072	<b>.000</b>	<b>.001</b>	<b>.000</b>	1.000	.928	<b>.000</b>	.761
<b>PO</b>	r				1	.395	.205	.315	.264	.056	-.132	<b>-.797**</b>
	p					.104	.415	.203	.289	.826	.602	<b>.000</b>
<b>FMap</b>	r					1	<b>.536*</b>	<b>.768**</b>	-.102	-.195	<b>-.611**</b>	-.115
	p						<b>.022</b>	<b>.000</b>	.687	.437	<b>.007</b>	.649
<b>FMt</b>	r						1	.928**	.121	.062	<b>-.502*</b>	.194
	p							.000	.633	.807	<b>.034</b>	.440
<b>FMA</b>	r							1	.059	-.047	<b>-.582*</b>	.060
	p								.818	.853	<b>.011</b>	.814
<b>FMap1</b>	r								1	<b>.880**</b>	-.104	-.272
	p									<b>.000</b>	.681	.276
<b>FMt1</b>	r									1	-.127	-.137
	p										.616	.587
<b>FM%</b>	r										1	.050
	p											.845
<b>PO%</b>	r											1
	p											

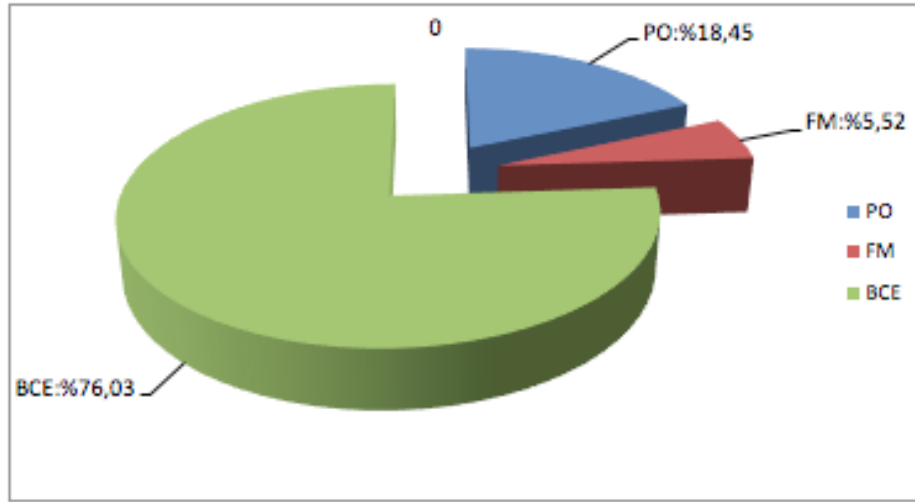
ICH=İntracranial hacim, BCE=basis crania externa, FM=foramen magnum, FMap=foramen magnum anterior-posterior (basion-opisthion) uzunluğu, FMt= foramen magnum transvers uzunluğu (FM'nin transvers düzlemde en uzun mesafesi), FMap1=foramen magnum'un kaliperle ölçülen anterior-posterior uzunluğu, FMt1= foramen magnum'un kaliperle ölçülen transvers uzunluğu, FMA=Routal formülüne göre hesaplanan FM alanı PO=palatum osseum alanı, FM %=FM'un BCE üzerinde kapladığı alan yüzdesi, PO%=PO'nun BCE üzerinde kapladığı alan yüzdesi, Std. sapma=standart sapma, Min.=minimum, Maks.=maksimum, SD=Standart deviasyon r=Pearson korelasyon katsayısı

**Tablo 5.** Kadınlar cranium'larında ölçüm sonuçları (Kadın craniumlarının ICH, BCE , FM, FMap, FMt, FMap1, FMt1, FMA , PO, FM%, PO% arasındaki ilişki)

Kadın (n=7)		ICH	BCE	FM	PO	FMap	FMt	FMA	FMap1	FMt1	FM%	PO%
ICH	r	1	.498	.584	.534	.209	.416	.326	.295	.058	-.405	-.390
	p		.255	.168	.217	.653	.353	.475	.521	.902	.367	.387
BCE	r		1	<b>.903**</b>	<b>.895**</b>	.345	.498	.422	-.601	-.729	-.263	-.455
	p			<b>.005</b>	<b>.006</b>	.449	.256	.345	.153	.063	.568	.305
FM	r			1	.783*	.585	.704	.680	-.472	-.678	-.651	-.359
	p				.037	.168	.077	.093	.285	.094	.113	.428
PO	r				1	.219	.144	.162	-.494	-.727	-.190	<b>-.804*</b>
	p					.637	.758	.728	.260	.064	.683	<b>.029</b>
FMap	r					1	.644	<b>.916**</b>	-.487	-.495	-.721	.050
	p						.119	<b>.004</b>	.268	.259	.068	.915
FMt	r						1	<b>.895**</b>	-.193	-.191	-.681	.383
	p							<b>.006</b>	.679	.682	.092	.397
FMA	r							1	-.356	-.353	<b>-.778*</b>	.259
	p								.433	.437	<b>.039</b>	.575
FMap1	r								1	<b>.902**</b>	.031	.179
	p									<b>.005</b>	.948	.701
FMt1	r									1	.270	.482
	p										.558	.274
FM%	r										1	.027
	p											.955
AD%	r											1
	p											

ICH=İntracranial hacim, BCE=basis crania externa, FM=foramen magnum, FMap=foramen magnum anterior-posterior (basion-opisthion) uzunluğu, FMt= foramen magnum transvers uzunluğu (FM'nin transvers düzlemde en uzun mesafesi), FMap1=foramen magnum'un kaliperle ölçülen anterior-posterior uzunluğu, FMt1=foramen magnum'un kaliperle ölçülen transvers uzunluğu, FMA=Routal formülüne göre hesaplanan FM alanı PO=palatum osseum alanı, FM%=FM'un BCE üzerinde kapladığı alan yüzdesi, PO%= PO'nun BCE üzerinde kapladığı alan yüzdesi, Std. sapma=standart sapma, Min.=minimum, Maks.=maksimum, SD=Standart deviasyon r=Pearson korelasyon katsayısı

**Şekil 5.** Erkek cranium'larında alan oranı (AO). BCE üzerinde PO ve FM yüzde olarak kapladığı alanının hesaplanması



**Şekil 6.** Kadın cranium'larında alan oranı (AO). BCE üzerinde PO ve FM yüzde olarak kapladığı alanının hesaplanması

ölçüm cihazı ile ölçüm yaptıklarında, PO'nun alanını çalışmamızda bulduğumuz değerlerden yüksek bulmuşlardır. Bunun sebebi Heiser ve ark.'ın[22], PO sınırı olarak çizdiği alanının, bizim sınır olarak çizdiğimiz alandan farklı olması olabilir.

Raghavendra Babu ve ark. [23] yaptığı çalışmada Hindistan'daki Hintli populasyonda FM alanından cinsiyet tayinini, Routil ve Teixeira formülünü kullanarak hesaplamışlardır. Çalışmamızda bulduğumuz değerler Babu ve ark. [23] bulduğu değerlerden yüksek olarak hesaplanma sebebi, farklı etnik kökenli cranium'larda yapılmış çalışma olabilir.

Kadınların ve erkeklerin kaliperle ölçülen  $FM_{AP}$  uzunluk değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Literatürde ölçülen  $FM_{AP}$  uzunluk mesafesinde baz alınan noktalarda farklılıklar mevcuttur. Çalışmamızdaki ölçüm yaptığımız noktalar, FM'un sagittal ekseninde anterior-posterior yönde uzanan en uzun mesafedir. Antropometrik olarak Basion-Opisthion noktalarına denk gelmektedir. Kadın ve erkek cranium'ları arasında ölçülen  $FM_{AP}$  uzunluk değerinin istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamasının nedeni olgu(cranium) sayısındaki kısıtlılık olabilir.

Çalışmamızda BCE alanı ve FM alanı arasında, BCE alanı ile PO alanı arasında, FM alanı ve PO alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduk. ICH-BCE alanı arasında bir ilişki olabileceğini düşünüyor iken bir ilişki bulunmadı. ICH ile FM alanı arasında da

istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamadık. Aynı zamanda ICH ile PO alanı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Literatürde kadın ve erkek ICH'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki varken, erkeklerde daha yüksek ICH değerleri bulunmaktadır [24-26]. Bizim çalışmamızda da, erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek ICH ve BCE değerlerine rastladık, fakat istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda hesapladığımız BCE alanı, erkeklerde kadınlara oranla yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. Sonuçlar olgu (cranium) sayısındaki kısıtlılıktan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda hesapladığımız FM ve PO alanı erkeklerde kadınlara oranla yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamaktadır. FM alanının Routil formülüne göre hesaplanmış hali (klasik yöntem) ve bizim yöntemimizle hesaplanmış hali (NAÖC) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki hesaplanmıştır. Bu durum klasik yöntemle göre NAÖC yönteminin güvenilirliğini kanıtlamaktadır. BCE'nin AO metoduyla cinsiyete göre çalışıldığında, kadınlarda BCE'nin %5.52'ini FM, %18.45'ini PO oluşturmakta iken, erkeklerde BCE'nin %5.60'ını FM, %18.01'ini PO'nun oluşturduğu hesaplanmıştır.

Çalışmamız toplam 25 insan cranium'u üzerinde yapılmış olduğu için örneklem sayısı çalışma için önemli bir limitasyondur. Literatürde FM alanı ile kimliklendirme üzerinde durulmuştur fakat farklı kısımlar (PO) ve yöntemler (AO) ile kimliklendirme çalışmaları

sınırlıdır. Çalışmamızda yer alan AO ile cinsiyetlere göre yapılan kimliklendirmenin toplu facialar, kazalar, doğal afetler sonrası kimlik tesbitinde kalan cranium parçaları üzerinde kimliklendirmede anatomist, diş hekimleri ve adli tıp uzmanlarına kolaylık sağlayabileceğini düşünmekteyiz. AO yöntemiyle desteklenmiş olan farklı cranium bölümlerinin, kimliklendirme çalışmaları DNA testlerini mümkün kılmayan ciddi yıkıcı olaylarda (yüksek ısıyla yanma gibi) rahatlıkla uygulanabilir. Çalıştığımız craniumlar sadece Batı Ege'den Denizli ili ve çevresinden köken almaktadır. Türk halkı için bir standardizasyon geliştirmek için İç Anadolu, Marmara, Doğu Anadolu, Güney Doğu Anadolu, Karadeniz bölgelerine ait çıkan cranium'lar üzerinde çalışmalara ihtiyaç vardır. Klasik yöntemle göre hesaplanan cranium'daki alanların NAÖC metoduyla hesaplanan alanlardan istatistiksel anlamlı fark olması, NAÖC metodunu önemli kılmaktadır. Klasik yöntemde cranium alanlarının hesaplanması için CT, MRI görüntüleri gerekmektedir, NAÖC metodunda ise daha az maliyetli, direk fotoğraflar üzerinden ölçüm yapılabildiğinden daha pratik bir yöntemdir. Bu durum klinisyenler için ölçümlerde daha pratik ve uygulanabilirliği daha kolay olduğu için, aynı sonuçlar (Routal formülüne göre) elde edildiğinden dolayı daha pratik bir şekilde uygulanabilir.

Sonuç olarak bu çalışmadan yola çıkarak farklı alanlarda çalışan klinisyenlere özgü cranium kısımlarının cinsiyetlere göre standardizasyonu yapılabilir. Buradan çıkan sonuçlar farklı klinik alanlara fayda sağlayabilir. Sterolojik yöntemlerden farklı tekniklerin NAÖC göre BCE, FM, PO üzerinde hesaplanması, diğer tekniklerin NÖAC'e göre avantaj ya da dezavantajlarını ortaya koyacaktır.

Sterolojik yöntemlerden olan noktali alan ölçüm cetveli (NAÖC) tekniği anatomi, diş hekimliği ve adli tıp birimlerinin yaptığı araştırmalarda güvenle kullanılabilir. Alan oranı (AO) yöntemi ile adli tıpta toplu felaket, deprem, uçak kazaları gibi durumlarda geride kalan cranium kısımlarından kimlik tespitinde kullanılabilir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Acer N, Şahin B, Ekinci N, Ergür H, Basaloğlu H. Relation between intracranial volume and the surface area of foramen magnum. *J Craniofac Surg* 2006;17:326-330.
2. Shepur P, Magi M, Nanjundappa B, Havaladar P, Gogi P, Saheb H S. Morphometric analysis of foramen magnum. *Int J Anat and Res* 2014;2:249-255.
3. Elhan A, Kaplan A. *Anatomi 1.cilt. Kemikler, eklemler, kaslar, iç organlar.* 4.Baskı Ankara: Güneş Tıp Kitabevi,2005;225.
4. Tubs RS, Griessenauer C, Loukas M, Shoja M, Cohen-Gadol A. Morphometric analysis of the foramen magnum;an anatomic study. *Neurosurg* 2010;66:385-388.
5. Burdan F, Szumito J, Walocha J et.al. Morphology of the foramen magnum in young eastern european adults. *Folia Morphol* 2012;71:205-216.
6. Gruber P, Henneberg M, Böni T, Rühli F. Variability of human foramen magnum size. *The Anat Record* 2009;292:1713-1719.
7. Arslan S. Şant yerleştirilmiş hidrosefalili yeni doğanlarda beyin ventrikül hacimlerini stereolojik metotla hesaplanması (Y.lisans tezi). Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Kayseri, 2007;22-31.
8. Çolakoğlu S. Boyun omurlarının (C3-C7) gövde hacimlerinin stereolojik yöntemlerle hesaplanması. (Doktora tezi). Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Elazığ 2006;5-51.
9. Gapert R, Black S, Last J. Sex determination from the foramen magnum: Discriminant function analysis in an eighteenth and nineteenth century British sample. *Int J Legal Med* 2009;123:25-33.
10. Bulut E, Sahin B. A new method of assessing the size of mandibular cysts on orthopantomograms: Projection area fraction. *J Craniofac Surg* 2009;20:2020-2023.
11. Aksakoğlu G. Sağlıkta araştırma teknikleri ve analiz yöntemleri. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi yayınları, 2001;306-318.
12. Manjunath KY. Estimation of cranial volume-An overview of methodologies. *J Anat Soc India* 2002;51:85-91.
13. Şahin B, Acer N, Sonmez O.F, ve ark. Comparison of four methods for the estimation of intracranial volume: A gold standart study. *Clinical Anatomy* 2007;20:766-773.
14. Ali S, Sinha A.P, Jethans S.L, Rohatgi R.K, Amanika K. Study of cranial capacity of adult north indian human skulls&its sexual dimorphism. *Int J Sci Study* 2014;1:5.

15. Lalwani M, Yadav J, Arora A, Dubey BP. Sex identification from cranial capacity of adult human skulls. *J Indian Acad Forensic Med* 2012;34:2 .
16. Maina M.B, Shapur Y.C, Garba S.H, Assessments of cranial capacities in a north-eastern adult nigerian population. *J.Applied Sci* 2011;11:2662-2665.
17. Canan S, Şahin B, Odacı E, ve ark. Toplam hacim, hacim yoğunluğu ve hacim oranlarının hesaplanmasında kullanılan bir stereolojik yöntem: Cavalieri prensibi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2002; 22:7-14.
18. Şahin B, Aslan H, Unal B, Canan S, Bılgıç S, Kaplan S, Tumkaya L. Brain volumes of the lamb, rat and bird do not show hemispheric asymmetry: A stereological study. *Imagine Anal Stereol* 2001;20:9-13.
19. Govsa F, Ozer M A, Celik S, Ozmutaf N M. Three-dimensional anatomic landmarks of the foramen magnum for the craniovertebral junction. *J Craniofac Surg* 2011;22:1073-1076.
20. Uthman A T, Al-Ravi N H, Al-Timimi. Evaluation of foramen magnum in gender determination using helical CT scanning. *Dentomaxillofac Radiol* 2012;41:197-202.
21. Erwards K, Viner M D, Schweitzer W, Thali M J. Sex determination from the foramen magnum. *J Forensic Radiol İmag* 2013;1:186-192.
22. Heiser W, Niedervanger A, Bancher B, Bittermann G, Neunteufel N, Kulmer S. Three-dimentional dental arch and palatal form changes after extraction and non-extraction treatment part1. Arch length and are. *Am J Orthodont Dentofacial Orthop* 2004;126:71-81.
23. Raghavendra Babu YP, KanchanT, Attiku Y, Dixit P.N, Kotian M S. Sex estimation from foramen magnum dimensions in an Indian population. *J Forensic Leg Med* 2012;19:162-167.
24. Nooranipour M, Farahani RM. Estimation of cranial capacity and brain weight in 18-22-year-old Iranian adults. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:997-1002.
25. Gohiya, VK, Shrivatava S, Gohiya S. Estimation of cranial capacity in 20–25 year old population of Madhya Pradesh, a state of India. *Int J Morphol* 2010;28:1211-1214.
26. Hwang YI, Lee KH, Choi BY, et al. Study on the Korean adult cranial capacity. *J Korean Med Sci* 1995; 10:239-242.

## **Teşekkür**

Çalışmamızda bilgi, katkı ve desteklerinden dolayı PAÜ Biyoistatistik bölümü öğretim görevlisi Hande Şenol'a teşekkürlerimi sunarım.





## Bendamustin ile indüklenen HL60 hücre serisinde apoptozun ve hücre döngüsünde görevli genlerin ekspresyon değişimlerinin belirlenmesi

*Determination of apoptosis and changes on cell cycle genes expressions in HL60 cell line induced with bendamustine*

Sezgi Kıpçak, Nur Selvi Günel

Gönderilme tarihi: 18.04.2018

Kabul tarihi: 08.08.2018

### Özet

**Amaç:** Akut miyeloid lösemi (AML), hematopoetik öncül hücrelerin heterojen klonal bir hastalığıdır. Akut promiyelositer lösemi (APL), bir AML alt tipidir ve morfolojik olarak anormal promiyelositler ile karakterize edilir. APL'de görülen en belirgin kromozom düzensizliği ise 15. kromozomdaki promiyelositik lösemi (PML) geni ile 17. kromozomdaki retinoik asit reseptör (RAR) alfa geninin translokasyonu sonucu bir füzyon proteini oluşturmasıdır. Bendamustin suda çözünebilen, beyaz, nitrojen hardal grubu ve bütirik asit yan zinciri bulundurması nedeniyle amfoterik özellik gösteren mikrokristalin tozudur. Alkileyici ajan olan bendamustin aynı zamanda pürin analogu özelliği gösterir ve diğer alkileyici ajanlara göre toksisite profili daha ılımlıdır. Bu çalışmada, bendamustinin APL hücre serisi olan HL60 hücreleri üzerindeki sitotoksik, sitostatik ve apoptotik etkileri incelenmiş ve hücre döngüsü, mitotik katastrof ve apoptoz ile ilişkili genlerinin ilaç ile muamele sonrasındaki ekspresyon değişimleri belirlenmiştir.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamızda bendamustinin APL'ye model oluşturan HL60 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisini WST-1 testi ile, apoptotik etkisini Annexin V ve Apo Direct Tunnel methoduyla, sitostatik etkisini ise Cycletest Plus DNA Reagent Kit ile değerlendirilmiştir. Ayrıca bendamustinin HL60 hücre serilerindeki hücre döngüsü, mitotik katastrof ve apoptoz ile ilişkili genlerinin mRNA ekspresyonlarına etkisi kantitatif RT-PCR ile rölatif olarak belirlenmiştir.

**Bulgular:** Bendamustinin sitotoksik etkisinin HL60 hücre serisi üzerinde yüksek dozlarda etkili olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, apoptotik etkisinin her iki yöntem ile de doza bağımlı olarak anlamlı bir şekilde arttığı belirlenmiştir. Bendamustin ile 48 saat muamele sonrasında HL-60 hücrelerinde apoptoz ile ilişkili olduğu bilinen *CASP3*, *CASP8*, *CASP9* ekspresyonlarını sırasıyla 2.4, 5.7, 6.8 kat arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca mitotik katastrofi ile ilişkili olduğu bilinen *Plk1* ekspresyonunun 2.5 kat azaldığını ve tümör supresör olduğu bilinen *Plk2* ekspresyonunda ise 17 katlık bir artma belirlenmiştir.

**Sonuç:** Bulgularımız, bendamustinin apoptoz ve mitotik katastrof gibi hücre ölüm mekanizmaları üzerinde etkili olduğunu ve APL'nin tamamlayıcı tedavisinde alternatif bir tedavi olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

**Anahtar sözcükler:** AML, APL, Bendamustin, apoptozis

Kıpçak S, Günel NS. Bendamustin ile indüklenen HL60 hücre serisinde apoptozun ve hücre döngüsünde görevli genlerin ekspresyon değişimlerinin belirlenmesi. *Pam Tıp Derg* 2018;11(3):251-260.

### Abstract

**Purpose:** Acute myeloid leukemia (AML), is a heterogeneous clonal disorder of hematopoietic progenitor cells. Acute promyelocytic leukemia (APL), is a subtype of AML and characterized by aberrant morphology of promyelocytes. The most specific chromosomal disorder that occurs in APL patients is (15;17) translocation. This translocation the promyelocytic leukemia (PML) gene on chromosome 15 and the retinoic acid receptor (RAR) alpha gene on chromosome 17 fuse and produce a PML-RAR $\alpha$  fusion protein. Bendamustine is a water soluble, white, microcrystalline powder with amphoteric properties due to a nitrogen mustard group and a butyric acid side chain. Bendamustine acts as an alkylating agent and also has purine analog activity. Bendamustine has more moderate toxicity profile than the other alkylating agents. In our study, it is aimed to investigate cytotoxic, cytostatic and apoptotic effects of bendamustine on APL cell line HL60. Also we aimed to evaluate the effect of bendamustine on HL60 cells according to the expression of genes including several signal transduction pathways such as; cell cycle, mitotic catastrophe and apoptosis.

**Materials and methods:** Cytotoxic effect of bendamustine on HL60 cell line was assessed by WST-1 assay, apoptotic effect by Annexin V and Apodirect Tunnel assay and cytostatic effect by Cycletest Plus DNA Reagent Kit. Also the effect of bendamustine on expression levels of several cell cycle, mitotic catastrophe and apoptosis related genes in HL60 was determined by quantitative RT-PCR relatively.

Sezgi Kıpçak, Doktora Öğrencisi Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilimdalı, İZMİR, e-posta: kipcaksezgi@gmail.com (orcid.org/0000-0003-0615-3844)

Nur Selvi Günel, Dr. Öğr. Üyesi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilimdalı Bornova/İZMİR, e-posta: selvi.nur@gmail.com (orcid.org/0000-0003-0612-2263) (Sorumlu yazar)

**Results:** We determined that bendamustine has cytotoxic effect on HL60 cell line with high-dose treatment. Also we found that Bendamustine significantly induces apoptosis in dose dependent manner and has no cytostatic effects on HL60 cells. After the 48 hours treatment with bendamustine, expression levels of apoptosis related *CASP7*, *CASP8*, *CASP9* genes were upregulated 2.4, 5.7, 6.8 fold in HL60 cells, relatively. Also expressions of mitotic catastrophe related genes *Plk1* downregulated 2.5 fold and *Plk2* which as known as tumor suppressor gene, upregulated 17 fold.

**Conclusion:** Our data suggest that Bendamustine is effective on cell death mechanisms such as apoptosis ve mitotic catastrophe and can be used in supplement as a alternative treatment.

**Key words:** AML; APL; apoptosis, Bendamustin

Kıpçak S, Günel NS. Determination of apoptosis and changes on cell cycle genes expressions in HL60 cell line Induced with bendamustine. *Pam Med J* 2018;11(3):251-260.

## Giriş

Erişkinlerdeki akut lösemilerin çoğunu (yaklaşık %70-80) akut miyeloid lösemi (AML) oluşturmaktadır. Akut promiyelosit lösemi (APL) ise AML'lerin %10-15'ini oluşturmaktadır. APL, AML'nin French-American-British (FAB) sınıflandırmasında M3 olarak belirtilen alt tipidir. APL oluşumunda farklı birçok faktörün etkili olduğu bilinmektedir. En karakteristik olanı, 15. kromozomdaki promiyelositik lösemi (PML) geni ile 17. kromozomdaki retinoik asit reseptör (RAR) alfa geninin translokasyonu sonucu bir füzyon proteini oluşturmasıdır.

Bendamustin ilk olarak 1963 yılında Ozegowski ve Krebs tarafından doğu Almanya'da sentezlenmiştir. Suda çözülebilen, beyaz renkli, mikrokristalli toz formundadır ve azot hardal grubu ve bütirik asit yan zincirleri nedeniyle amfoterik özellik göstermektedir. Kimyasal formülü "4-{5-[bis(2-kloroetil)amino]-1-metil-2-benzimidazolil}butirik asit"dir. Bir azot hardal bölgesi, bir benzimidazol halkası ve bir alkan karboksilik asit yan zinciri içermektedir bu yapıların tümünün ilacın sitotoksik aktivitesinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir [1, 2]. Bendamustin, iki DNA zinciri arasında veya tek bir DNA zinciri içindeki bazlar arasında çapraz bağ oluşumuna neden olan bir alkilleyici ajan olarak rol oynamaktadır [3]. Diğer alkilleyici ajanlarla karşılaştırıldığında, bendamustin daha fazla çapraz bağa neden olmakta, daha da önemlisi bendamustinin oluşturduğu çapraz bağlar carmustine ve siklofosfamidinin oluşturduğu çapraz bağlara kıyasla daha dayanıklı ve tamir edilmesi daha güç olmaktadır [4]. Henüz in vivo olarak kanıtlanmış olmasa da, benzimidazol halkası bendamustinin pürin analog aktivitesinden sorumlu olabilir. Bendamustin diğer alkilleyici ajanlardan farklı bir etki mekanizmasına sahiptir; DNA hasar

stres yanıtının ve apoptozun aktivasyonu, mitotik kontrol noktalarının inhibisyonu ve mitotik katastrofun indüklenmesidir [5].

Çalışmada alkilleyici bir ajan olan aynı zamanda pürin analogu özelliği gösteren bendamustinin akut promiyeloid lösemi hücre hattı HL60 ile muamelesi sonrası apoptotik, sitotoksik etkileri incelenecektir. Ayrıca lösemi oluşumunda önemli olduğu bilinen mitotik katastrofi, hücre döngüsü, apoptozda görevli genlerin ekspresyon profil değişimleri üzerindeki etkisi belirlenmiştir.

## Gereç ve yöntem

### Hücre Kültürü

Çalışmamızda akut promiyeloid lösemiye model olan HL60 hücre serisi (Sigma Aldrich) kullanılmıştır. Akut promiyeloid lösemi hücre dizisi, uygulanacak işlemlere hazırlamak için 25 cm<sup>2</sup>lik flasklar içerisine ekilmiştir. Kültür ortamı olarak RPMI 1640 (Biological Industries), %10 Fetal Sığır Serumumu (FBS), %1 L-glutamin (2 mM), %1 Penisilin/Streptomisin kullanılmıştır. Hücrelerden yeterli üreme elde edilene kadar 37°C'de %95 nem ve %5 CO<sub>2</sub>'li etüvde inkübe edilmiştir. Hücrelerin proliferasyonu ve pasajları inverted mikroskop kullanılarak düzenli olarak takip edilmiştir. Hücrelere 10, 30, 50, 100 µg/ml konsantrasyonlarda bendamustin (Cat no #0272M4731V, Sigma Aldrich), etken maddesi uygulanmıştır ve etken madde verilmeyen hücre grubu, kontrol grubu olarak değerlendirmeye alınmıştır. Bendamustin konsantrasyonu, 13 mM olacak şekilde DMSO'da çözülmüştür.

### Sitotoksikite analizi

Ticari olarak temin edilen etken maddenin hücre serisi üzerindeki sitotoksik etkisini belirlemek üzere WST-1 (WST-1 Cell Proliferation

Reagent, Roche) yöntemi uygulanmıştır. Model lösemi hücreleri her kuyucukta  $3 \times 10^4$  hücre olacak şekilde 96-kuyucuklu plakalara dağıtılmıştır. Ardından hücreler üzerine 10 µg/ml - 100 µg/ml aralığında etken madde eklenmiştir. Etken madde eklenmeyen örnek kontrol olarak kabul edilmiştir.

#### Apoptoz analizleri

HL60 hücre serisi, bendamustinin farklı konsantrasyonları ile muamele edilmiş ve 24, 48. ve 72. saat sonunda hücreler üzerindeki apoptotik etkileri Annexin V EGFP Apoptosis Detection Kiti (Biovision) ve ApoDirect In Situ DNA Fragmentation Assay Kit'i (Becton Dickinson) ile araştırılmıştır. Etken madde ile muamele edilmeyen grup kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. Her bir gün için ayrı kontrol örneği ile çalışılmıştır. Apoptoz analizleri, iki farklı yöntem ile üç tekrar yapılarak çalışılmıştır.

#### Real Time PCR ve Gen Ekspresyon Analizi

100 µg/ml bendamustin uygulanan ve ilaç uygulanmayan kontrol hücrelerinden 48 saat sonra mirVana™ miRNA Isolation Kit'i (Ambion) kullanılarak total RNA'ları elde edilmiştir. Elde edilen total RNA örneklerinden Transcriptor High Fidelity cDNA Synthesis Kit'i kullanılarak cDNA'lar sentezlenmiştir. Sentezlenen cDNA'lar kalıp olarak kullanılarak hücre döngüsü, apoptoz çalışmaları yapılmış ve mitotik katastrofide görev alan genlere ait ekspresyon analizleri real-time PCR cihazı (ABI-7500

fast Real-Time PCR Applied Biosystems) ile gerçekleştirilmiştir. Yapılan bütün real-time PCR amplifikasyonlarında dört farklı kontrol (18S-GAPDH-HPRT-GUSB) kullanılmıştır. İstatistiksel analizler  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  metodu aracılığıyla, çoklu kontrol gen ekspresyonu temel alınarak hesaplanmıştır.

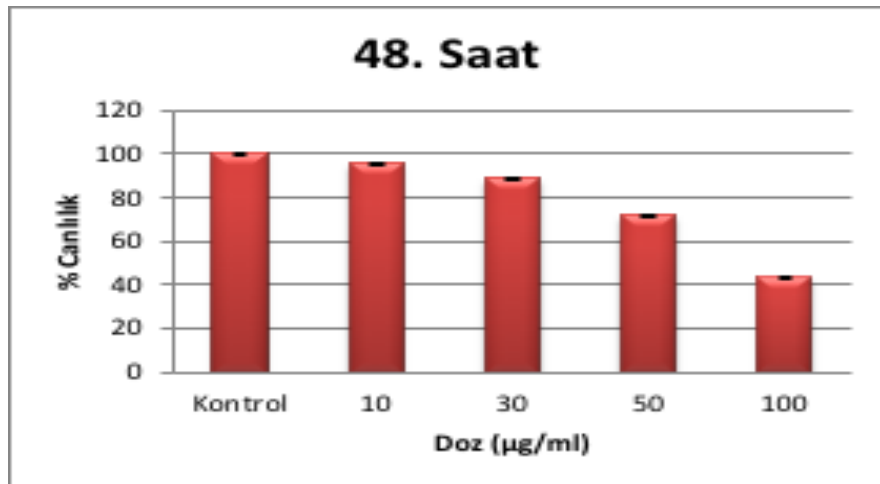
#### Bulgular

##### *Bendamustinin hücre canlılığı üzerine etkilerinin değerlendirilmesi*

Bendamustinin hücreler üzerindeki sitotoksik etkisini belirlemek amacıyla 10, 30, 50 ve 100 µg/ml'lik konsantrasyonları 48. saatte WST-1 testi ile değerlendirilmiştir (Grafik 1).

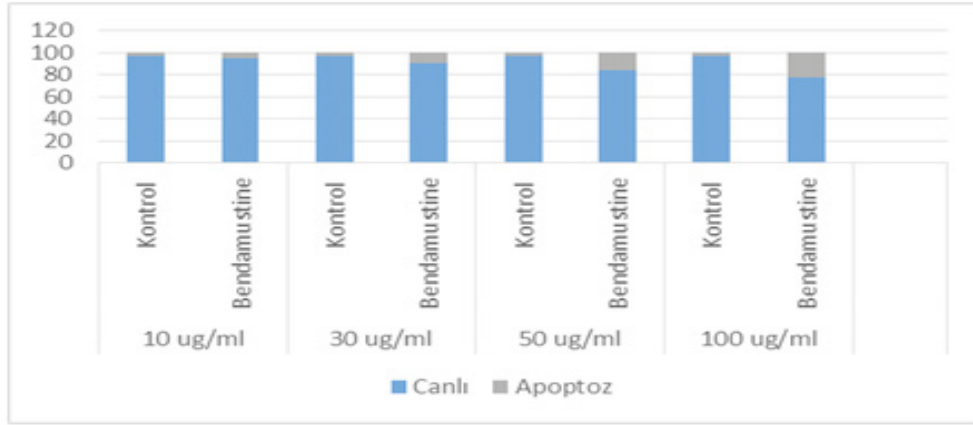
##### *Bendamustinin HL60 hücre serisi üzerindeki apoptotik etkisinin değerlendirilmesi*

Bendamustinin 10, 30, 50, 100 µg/ml'lik konsantrasyonları kullanılarak 24., 48. ve 72. saatlerde HL60 hücreleri üzerindeki apoptotik etkileri, Annexin V ve Apo Direct Tunnel yöntemleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm apoptoz deneyleri başlangıçta  $3 \times 10^5$  hücre/ml olacak şekilde hazırlanmış ve 3 tekrarlı olarak çalışılmıştır. Etken madde ile muamele edilmeyen hücreler kontrol grubu olarak kullanılmış ve çalışma grubu ile karşılaştırarak bendamustinin tetiklediği apoptoz düzeyindeki artış belirlenmiştir. Her iki yöntemde de apoptotik hücre sayısı artan konsantrasyonlara bağlı olarak yükselmiştir (Grafik 2), (Grafik 3).

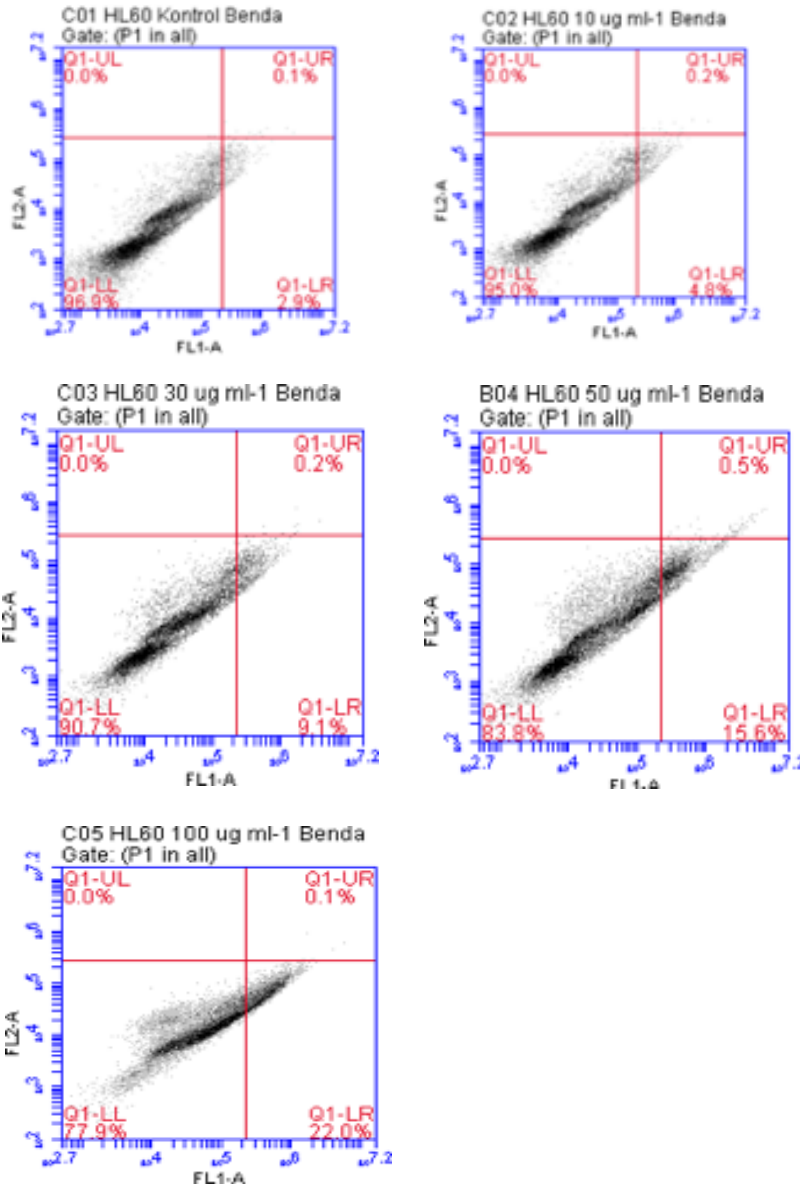


**Grafik 1.** HL60 hücrelerinde bendamustinin sitotoksitesisi

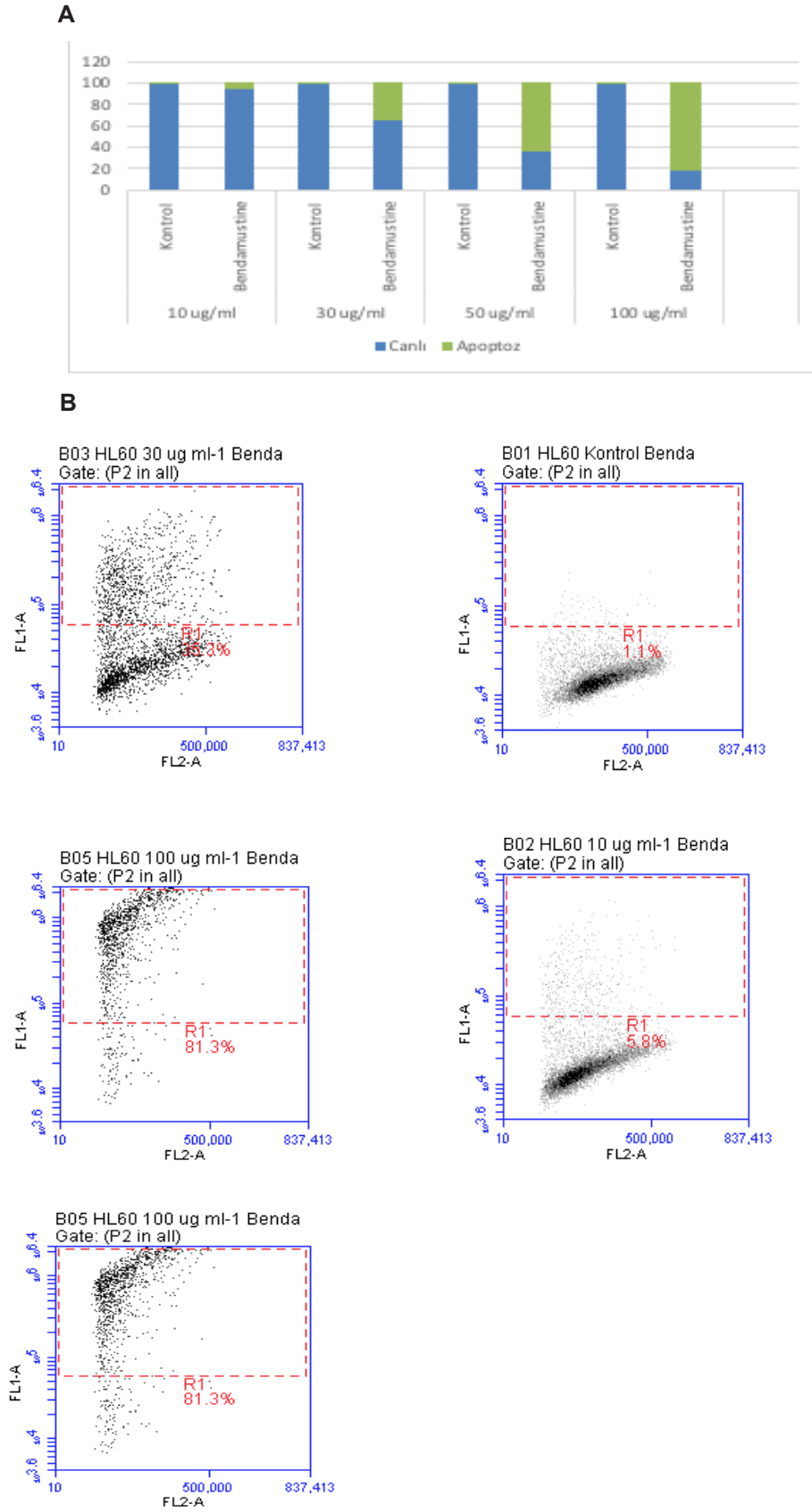
A



B



**Grafik 2.** Bendamustinin HL60 hücre serisindeki apoptotik etkisinin; A: Annexin V testi ile değerlendirilmesi B: Akım sitometri görüntüleri. Sol alt: canlı, sağ alt: erken apoptotik sağ üst: geç apoptotik, sol üst: nekrotik hücrelerin yüzdesini göstermektedir.



**Grafik 3.** Bendamustinin HL60 hücre serisindeki apoptotik etkisinin; A: Apo Direct Tunnel yöntemiyle değerlendirilmesi. B: Akım sitometri görüntüleri. Alt: canlı, üst: apoptotik hücrelerin yüzdesi göstermektedir..

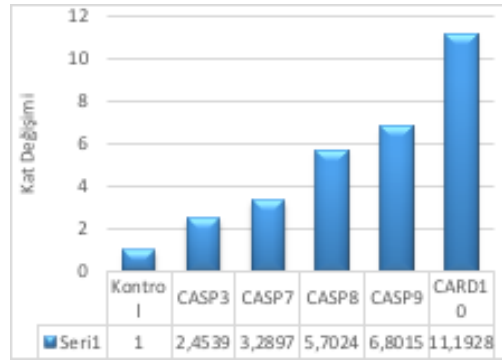
### HL60 Hücre Dizisinde Bendamustinin Gen Ekspresyon Düzeyleri Üzerindeki Etkisi

Bendamustinin etken konsantrasyonu olan 100 µg/ml'nin oluşturduğu ve apoptoz, hücre döngüsü, mitotik katastrofi ile ilişkili

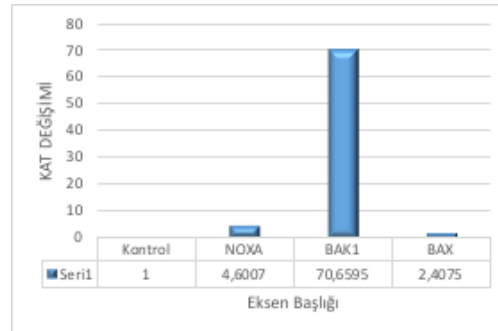
genlerin ekspresyon değişimleri 48. saatte değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna göre bendamustinin oluşturduğu gen ekspresyon değişimleri belirlenmiştir. Gen ekspresyon analizleri 3 tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Bendamustin ile muamele edilmiş HL60 hücre serisinde ekspresyonları anlamlı olarak artan veya azalan genlerin kat değişimleri ve p değerleri

Gen	Kat	p değeri
CASP3	2.4539	0.000586
CASP7	3.2897	0.00012
CASP8	5.7024	0.000447
CASP9	6.8015	0.006723
CARD10	11.1928	0.000024

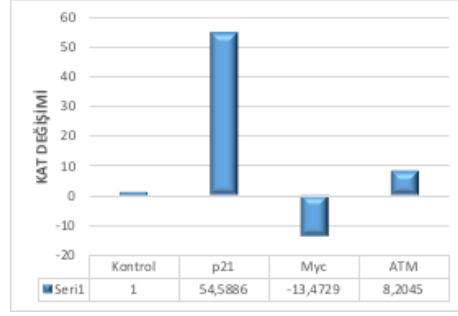


Gen	Kat Değişimi	p değeri
NOXA	4.6007	0.000152
BAK1	70.6595	0.018842
BAX	2.4075	0.001674

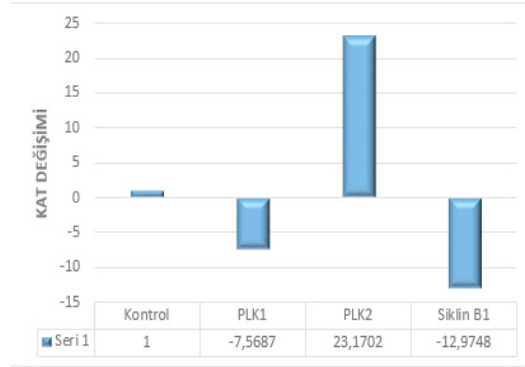


Gen	Kat Değişimi	p değeri
P21	54,5886	0,00066
Myc	-13,4729	0,002178
ATM	8,2045	0,000167





Gen	Kat Değişimi	p değeri
PLK1	-7.5687	0
PLK2	23.1702	0
Siklin B1	-12.9748	0.040014



**Tablo 1 (devamı).** Bendamustin ile muamele edilmiş HL60 hücre serisinde ekspresyonları anlamlı olarak artan veya azalan genlerin kat değişimleri ve p değerleri

## Tartışma

Yapılan çalışmalarda; alkilleyici bir ajan olan bendamustinin aynı zamanda pürin analogu özelliği gösterdiği ve çeşitli kanser hücrelerine karşı sitotoksik etkisi olduğu bildirilmiştir. Nitrojen hardal kısmına, benzimidazol halkasına ve alkan karboksilik asit yan zincirine sahip olmasının sitotoksik aktivitesine etkisinin olabileceği düşünülmektedir [6, 7]. Bendamustin alkilleyici ajan olarak, DNA bazları arasında çapraz bağ oluşumunda rol oynamaktadır [8]. Bendamustin, insan tümör hücre kültürleri üzerinde diğer alkilleyici ajanlardan farklı bir aktivite profili göstermektedir. Aktif madde en azından kısmen kalıcı DNA etkileşimine bağlı olarak, farklı direnç mekanizmaları olan insan tümör kültür hücrelerinde çapraz direnç oluşturmamış veya oldukça düşük çapraz direnç oluşturmuştur. Bendamustin, kronik lenfositik

lösemi ve non-Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır [9].

Bu çalışmada amacımız ilk adımda; APL için model oluşturan HL60 hücre serisinde bendamustin kullanımına bağlı olarak olası sitotoksik, apoptotik ve sitostatik etkiyi belirlemektir. İkinci adımda ise; ilacın sitotoksik etkisinin anlamlı bulunduğu saat diliminde mikroarray olarak tasarlanan apoptoz, hücre döngüsü ve mitotik katastrofi ile ilişkili olduğu bilinen genlerin ekspresyonları üzerindeki etkisini göstermektir.

Öncelikle, bendamustinin hücreler üzerindeki olası sitotoksik etkisi araştırılmıştır. Çalışmamızın sonucunda bendamustinin HL60 hücreleri üzerinde ancak yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik etki yarattığı saptanmıştır. Bendamustinin sitotoksik etkisini

araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak hepsinin sonunda varılan genel yargı, ilacın yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik özellik gösterdiği'dir. Gaul ve ark. [10] multiple miyeloma hücre serileri ile yaptıkları çalışmada bendamustinin 35-65 µg/ml konsantrasyonlarının sitotoksik etki gösterdiğini saptamışlardır. Roue ve ark. [11] mantle hücreli lenfoma ve kronik lenfositik lösemi hücreleri ile yapmış oldukları çalışmada bendamustinin tek başına düşük konsantrasyonlarda sitotoksik etki göstermediğini ancak fludarabin ile kombine olarak kullanımı sonucunda sitotoksik etkinin oluştuğunu bildirmişlerdir. Hiraoka ve ark. [5] 2014'te yayınladıkları çalışmalarında bendamustinin 100 µM'in üzerindeki konsantrasyonlarında IC<sub>50</sub> değerine ulaştıklarını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde bendamustin ancak yüksek konsantrasyonda sitotoksik etki göstermiştir.

Çalışmanın devamında bendamustinin hücreler üzerindeki apoptotik etkisi, Annexin V ve Apo Direct Tunnel olmak üzere iki farklı yöntem ile araştırılmıştır. Buradaki amaç, apoptozu çeşitli sinyal yolları aracılığıyla tetiklediği bilinen bendamustinin HL60 hücreleri üzerindeki apoptotik etki düzeyini saptamaktır. Her iki yöntem ile bendamustinin kontrole oranla konsantrasyona bağımlı bir şekilde apoptozu tetiklediği belirlenmiştir. Apo Direct Tunnel yöntemiyle yapılan apoptoz deneyi ile Annexin V yöntemiyle yapılan apoptoz deneyini kıyasladığımızda, DNA kırık oluşumunu tespit eden Apo Direct Tunnel yönteminde konsantrasyonla orantılı olarak daha yüksek oranda apoptotik hücre bulunduğu saptanmıştır. Bu farklılığın nedeninin DNA hasarına neden olan bendamustinin etki mekanizmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Schwanen ve ark. [12] kronik lenfositik lösemi hücre serileriyle yaptıkları çalışmalarındaki bendamustinin apoptotik etkisi ilgili ile sonuçları bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Bendamustinin apoptozu tetiklediği belirlenmiştir. Literatürlerdeki veriler bu durumun birçok sinyal yolağı ile ilişkili olabileceğini vurgulamaktadır. Bu nedenle çalışmada 48 saat boyunca bendamustinin 100 µg/ml'lik konsantrasyonu ile muamele edilen HL60 hücre serisindeki gen ekspresyonları ile bendamustinle muamele edilmeyen kontrol grubu karşılaştırıldığında, apoptoz, hücre

döngüsü ve mitotik katastrofi ile ilgili genlerin önemli bir kısmında anlamlı değişimler söz konusudur.

Hücre proliferasyonunda önemli bir rolü olduğu bilinen myc proteininin ekspresyonu lösemi ve lenfoma hücrelerinde artmış durumdadır. Yapılan çalışmada HL60 hücre serisinde bendamustin ile 48 saat muamele sonrasında myc ekspresyonunun 13,4 kat azaldığı saptanmıştır. Bu azalma bendamustinin myc onkogeninin ekspresyonunu baskılayarak proliferasyon-apoptoz arası regülasyonu sağladığını düşündürmektedir. Çalışmamıza benzer şekilde, Yang ve ark. [13] mantle hücreli lenfoma hücre hattına pim kinaz inhibitörü olan SGI-1776 ile bendamustini kombine olarak uygulamışlar ve myc ekspresyonunda önemli bir azalma kaydetmişlerdir.

Çalışmada; intrinsik apoptotik yolda DNA hasarına yanıt olarak ifadesi artan noxa geninin ekspresyonunun HL60 hücrelerinin bendamustin ile 48 saat muamelesi sonrasında 4,6 kat arttığı belirlenmiştir. Bendamustin'in iki etki mekanizması göz önüne alındığında; alkilleyici ajan olan bendamustin DNA hasarı oluşturarak kanser hücrelerinin proliferasyonunu önler ve bir antimetabolit gibi görev yaparak hızlı bir şekilde yeni DNA sentezini sağlar. Sonuçlar bu mekanizmayı desteklemektedir. Leoni ve ark. [14] lenfoma hücre serisi olan SU-DHL-1 hücrelerini bendamustin ile muamele ettiklerinde, NOXA geninin ekspresyonu üzerinde çalışmamızla korele sonuçlar elde etmişlerdir [15]. Yine intrinsik apoptotik yolağı sinyalizasyonunda görev aldığı bilinen sitokrom c'nin mitokondri dış membranında salınımını indükleyen bax ve bak genlerinin ekspresyonlarının sırasıyla 2.4 kat ve 70 kat artmış olduğu belirlenmiştir. Roue ve ark. [11] p53 defektli KLL ve mantle hücreli lenfoma hücre serilerinin bendamustin ile muamele edilmesi sonucunda BAX ve BAK ekspresyonlarında artış saptadıklarını belirtmişlerdir. Bu sonuçlar, bendamustin'in HL60 hücrelerini apoptozu götürdüğünü göstermektedir.

Intrinsik apoptotik yoldağı sitokrom c ile apoptozom kompleksi oluşturduğu bilinen ve kaspaz 3'ün aktivasyonunu sağlayan kaspaz 9 ekspresyonu 6.8 kat artmıştır. Hem ekstrinsik hem de intrinsik yolağı ile aktive edilebilen kaspaz 3 ekspresyonu ise 2.4 kat artmıştır. Ekstrinsik apoptotik yoldağı, hücre ölüm alanları

aracılığıyla aktiveleşen kaspaz 8'in, kaspaz kaskadını başlattığı bilinmektedir. Çalışma sonucunda kaspaz 8 ekspresyonu 5,7 kat artmıştır. Cai ve ark. [15] HDAC inhibitörü olan etinostat ve bendamustinin sinerjistik etkisini multiple miyeloma hücre hatlarında araştırdıkları çalışmalarında, kaspaz 8 ve kaspaz 3' ün ekspresyonlarının arttığını saptamışlardır. Elde edilen sonuçlara göre, bendamustinin kaspaz bağımlı apoptotik yolak ile apoptozu indüklediğini söyleyebiliriz.

HL60 hücrelerinin bendamustin ile muamele edilmesi sonrasında siklin bağımlı kinaz inhibitörü olarak tanımlanan, apoptoz ve hücre döngüsü kontrolünde önemli role sahip olduğu bilinen p21 geninin ekspresyonunda 54 katlık bir artış olduğunu tespit ettik. p21 geni tarafından regüle edilen ve DNA hasarı sonucunda tetiklenen sinyal ileti kaskadında aktif bir role sahip olan atm geninin ekspresyonu ise 8,2 kat artmıştır. Gaul ve ark. [10] 4 miyeloma hücre serisi ile yapmış oldukları çalışmada p21 ve atm gen ekspresyonlarındaki değişimlerde çalışmamız ile benzer sonuçlar belirlemişlerdir. Ayrıca elde edilen sonuçlar doğrultusunda bendamustinin atm-p53-p21 sinyal yolu aracılığı ile hücre döngüsünün G2 evresinde arreste neden olduğunu bildirmişlerdir.

Hatalı mitoz sırasında veya hemen sonrasında gerçekleşen hücre ölüm şekli olan mitotik katastrofi, hücre döngüsünün hatalı kontrol noktalarının bir kombinasyonu sonucunda meydana gelir. Mitotik katastrofi siklin B1 bağımlı kinaz, polo-like kinaz, Aurora kinaz, kaspazlar ve Bcl-2 ailesi gibi pek çok moleküler sistemle kontrol edilmektedir. Çalışma sonucunda kaspaz 3, kaspaz 9 ve kaspaz 8'in ekspresyonlarının arttığını yine mitotik katastrofi ile ilişkili olduğu bilinen Bcl-2 ailesi genlerinden olan BAX, BAK ve NOXA'nın da ekspresyonlarının arttığı belirlenmiştir. Çalışmada ayrıca mitotik katastrofide anahtar bir rol oynadığı bilinen polo-like kinaz ailesinin bendamustin ile muamele sonrasında ekspresyon profillerindeki değişimi incelenmiştir. Tümör hücrelerinde aşırı ifade edildiği bilinen ve onkogenik özellik gösteren *polo-like kinaz 1 (Plk1)* ekspresyonunun ilaç ile muamele sonrasında 7.5 kat azaldığı ve tümör supresör özellik gösterdiği bilinen *Plk2* geninin ekspresyonunun ise 23.1 kat artış gösterdiği belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara

göre bendamustinin HL60 hücrelerinde mitotik katastrofide anahtar rolü olan genler üzerinde etkili olduğu ve ilacın apoptotik etkisinin yanında mitotik katastrofide de etkili olabileceği belirlenmiştir. Leoni ve ark. [14] lenfoma hücre serisi olan SU-DHL-1 hücrelerinin bendamustin ile muamelesi sonucu *plk1* ekspresyon profilinde önemli düzeyde azalış saptamışlardır.

Bulgularımıza göre, alkilleyici bir ajan olan ve pürin analogu özelliği gösteren bendamustinin HL60 hücreleriyle muamelesi sonrasında, ilacın hücrelere yüksek konsantrasyonda sitotoksik etkisinin bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca KLL ve mantle hücreli lenfoma hücrelerinde apoptotik etkisi olduğu bilinen bendamustinin HL60 hücreleri üzerinde de apoptotik etkisi bulunduğu Annexin V ve Apo Direct Tunnel yöntemleri ile belirlenmiştir.

Sonuç olarak; bendamustinin apoptozda intrinsik ve ekstrinsik yollar ile ilişkili olduğu bilinen kaspaz 8, kaspaz 3, kaspaz 9, NOXA, BAX, BAK genlerinin ekspresyon profilinde anlamlı değişikliklere neden olduğu saptanmıştır ve bu değişimler doğrultusunda hücreleri apoptozu yönlendirdiği düşünülmektedir. Buna ek olarak bendamustinin, mitotik katastrofide önemli role sahip olan ve son dönemde kanser ilaçlarının geliştirilmesinde alternatif hedef olarak sıkça bahsedilen *plk1* geninin ekspresyon profilinde anlamlı bir değişikliğe sebep olduğu gösterilmiştir. Yine aynı kinaz ailesinin üyesi olan, AML de tümör supresör özelliği gösteren *plk2* ekspresyonunda artışa sebep olduğu belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, bendamustinin HL60 hücrelerini hem apoptozu yönlendirmesi hem de apoptozdan kaçabilen hücreleri mitotik katastrofa yönlendirme potansiyelinin bulunmasının klinik açıdan umut verici olduğu düşünülmektedir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Ozegowski W, Krebs D. w-[bis-(chloroethyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-propionic or butyric acids as potential cytostatic agents. *J Prakt Chem* 1963; 20:178-186.
2. Hartmann M, Zimmer CH. Investigation of cross-link formation in DNA by the alkylating cytostatica IMET 3106, 3393 and 3943. *Biochim Biophys Acta* 1972;287:386-389.
3. Strumberg D, Harstrick A, Doll K, Hoffmann B, Seeber S. Bendamustine hydrochloride activity against doxorubicine-resistant human breast cancer cell lines. *Anti-cancer Drugs* 1996;7:415-421.
4. Koenigsman M, Knauf W, Herold M, et al. Fludarabine and Bendamustine in Refractory and Relapsed Indolent Lymphoma—a Multicenter Phase I/II Trial of the East German Society of Hematology and Oncology (OSHO). *Leuk Lymphoma* 2004;45:1821-1827.
5. Hiraoka N, Kikuchi J, Yamauchi T, et al. Purine analog-like properties of bendamustine underlie rapid activation of DNA damage response and synergistic effects with pyrimidine analogues in lymphoid malignancies. *PLoS One* 2014;9:e90675.
6. Kost SE, Bouchard ED, LaBossière É, et al. Cross-resistance and synergy with bendamustine in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2016;50:63-71.
7. Scutaru AM, Wenzel M, Scheffler H, Wolber G, Gust R. Optimization of the N-lost drugs melphalan and bendamustine: synthesis and cytotoxicity of a new set of dendrimer-drug conjugates as tumor therapeutic agents. *Bioconjug Chem* 2010;21:1728-1743.
8. Inoue M, Honma Y, Urano T, Suzumiya J. Japanese apricot extract (MK615) potentiates bendamustine-induced apoptosis via impairment of the DNA damage response in lymphoma cells. *Oncol Lett* 2017;14:792-800.
9. Palombi M, Niscola P, Tendas A, et al. Simultaneous occurrence of large B-cell non-Hodgkin lymphoma and acute myeloid leukaemia in an elderly patient: complete remissions of both diseases by rituximab-bendamustine regimen combined to hypomethylating therapy. *J Chemother* 2013;25:247-249.
10. Gaul L, Weber S, Bauman P, Emmerich B, Schmidmaier R. Bendamustine induces G2 cell cycle arrest and apoptosis in myeloma cells: the role of ATM-Chk2-Cdc25A and ATM-p53-21 pathways. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:245-253.
11. Roue G, Lopez M, Milpied P, et al. Bendamustine is effective in p53-deficient B-cell neoplasms and requires oxidative stress and caspase-independent signaling. *Clin Cancer Res* 2008;14:6907-6915.
12. Schwanen C, Hecker T, Huabinger G, et al. In vitro evaluation of bendamustine induced apoptosis in B-chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002;16:2096-2105.
13. Yang Q, Chen L S, Neelapu S S, Gandhi V. Combination of Pim kinase inhibitor, SGI-1776 and bendamustine in B-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13:355-362.
14. Leoni LM, Bailey B, Reifert J, et al. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin Cancer Res* 2008;14:309-317.
15. Cai B, Lyu H, Huang J, et al. Combination of bendamustine and entinostat synergistically inhibits proliferation of multiple myeloma cells via induction of apoptosis and DNA damage response. *Cancer Lett* 2013;335:343-350.

## Obez çocuk ve adolesanlarda vücut kitle indeksi ve biyoelektrik impedans yöntemi ile ölçülen vücut yağ oranının lipid düzeyleri ve metabolik parametrelerle ilişkisi

*The relationship of body mass index and body fat ratio (measured using bioelectric impedans) with lipid levels and metabolic parameters in obese children and adolescents*

Rıza Taner Baran

Gönderilme tarihi: 05.04.2018

Kabul tarihi: 13.07.2018

### Özet

**Amaç:**Bu çalışma ile obez çocuklarda biyoelektrik impedans yöntemi ile saptanan vücut yağ oranının (VYO), vücut kitle indeksi standart sapma (VKİ-SDS) ve bel kalça oranına (BKO) kıyasla istenmeyen lipid profili ve metabolik parametreleri öngörmeye etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışmaya 57 obez, 35 sağlıklı çocuk dahil edilmiş olup, boy standart sapma skoru (B SDS), ağırlık standart sapma skoru (ASDS), VKİ-SDS, BKO hesaplandı. Biyoelektrik impedans yöntemi ile VYO saptandı. Hastaların kan basınçları, glukoz, insülin, total kolesterol (TK), trigliserid (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve homeostatik model değerlendirme insülin direnci (HOMA-IR) seviyeleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Obez çocuk grubunda, VKİ-SDS, BKO, VYO, sistolik ve diyastolik kan basıncı, TG, TK, LDL, insülin ve HOMA-IR değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ( $p \leq 0.05$ ). HDL ve glukoz değerleri yönünden gruplar arasında fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Pearson korelasyon analizinde VKİ-SDS, VYO, BKO ile sistolik ve diyastolik kan basıncı, insülin, HOMA-IR, TK, TG, LDL arasında pozitif ilişki varken, HDL ve glukoz ile arasında ilişki gözlenmedi.

**Sonuç:**Metabolik bozukluk ve dislipidemi öngörmek açısından BIA yöntemi ile tespit edilen VYO'nun, VKİ-SDS'ye göre daha üstün olmadığı, VKİ-SDS'nin ise BKO'na göre daha iyi olduğu saptandı. VKİ-SDS ve VYO'nun beraber kullanımının obeziteye bağlı gelişebilecek hipertansiyon, metabolik bozukluk ve kardiyovasküler komplikasyonları önlemek açısından çok daha önemli olabileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar sözcükler:** Lipid düzeyi, çocuk ve adolesan, vücut kitle indeksi, vücut yağ oranı, biyoelektrik impedans

Baran RT. Obez çocuk ve adolesanlarda vücut kitle indeksi ve biyoelektrik impedans yöntemi ile ölçülen vücut yağ oranının lipid düzeyleri ve metabolik parametrelerle ilişkisi. *Pam Tıp Derg* 2018;11(3):261-267.

### Abstract

**Purpose:** To assess the predictive values of body fat ratio (BFR) in comparison to the body mass index (BMI)-SDS and waist-to-hip ratio (WHR) in the evaluation of dyslipidemia and metabolic parameters in obese children and adolescents.

**Materials and methods:** Study included 57 obese and 35 healthy controls. Height standard deviation score (HSDS), weight standard deviation score (WSDS), WHR and BMI-SDS were calculated. Body fat ratio was measured using bioelectrical impedance. Blood pressure, plasma fasting glucose, fasting insulin, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL) and HOMA-IR were evaluated.

**Results:** The BMI-SDS, WHR, BFR, systolic and diastolic blood pressure, TG, TC, LDL, fasting plasma insulin and HOMA IR was higher in obese group compared to controls ( $p < 0.05$ ). There was no statistically significant difference between the HDL and plasma fasting glucose level of obese and control group ( $p > 0.05$ ). Correlation analysis revealed a positive correlation between BMI-SDS, BFR, WHR and TG, TC, LDL, insulin, and systolic and diastolic blood pressure, while there was no correlation with HDL and glucose.

**Conclusion:** There is no superiority of BFR to the BMI and WHR in predicting metabolic parameters and dyslipidemia of obese children and adolescents. BMI-SDS was found more predictive than WHR for dyslipidemia. However, using a combination of BMI and BFR might be much more useful in the evaluation of obesity and related complications including hypertension, cardiovascular and metabolic parameters.

**Key words:** Dyslipidemia, children and adolescent, body mass index, body fat ratio, bioelectrical impedance

Baran RT. The relationship of body mass index and body fat ratio (measured using bioelectric impedans) with lipid levels and metabolic parameters in obese children and adolescents. *Pam Med J* 2018;11(3):261-267.



## Giriş

Obezite, vücut yağ dokusunun aşırı miktarda artması olarak tanımlanır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda hem çocuklarda hem de erişkinlerde sıklığının artmakta olduğu gösterilmiştir. Dünya çapında yaklaşık %10 çocuğun fazla kilolu, 5 yaş altı 22 milyon çocuğun da obez olduğu tahmin edilmektedir [1]. Adolesan dönemde obez olan bireylerin hayatları boyunca obez olma olasılığının yüksek olduğu gösterilmiştir [2]. Obezite, kişiyi fiziksel ve psikolojik olarak etkilediği gibi ileri yaşlarda lipid metabolizması bozukluğu, arteriyel hipertansiyon, ateroskleroz, karaciğer yağlanması, hipertansiyon ve diyabet gelişme riskini de artırır [1].

Obezitenin değerlendirilmesinde kullanılan en yaygın yöntem vücut kitle indeksidir. Dünya Sağlık Örgütü, fazla kilonun sınıflandırılmasında vücut kitle indeksinin (VKİ) kullanılmasını önermektedir [3]. Ayrıca deri kıvrım kalınlığı, bel kalça oranı (BKO) ve bel çevresinin (BÇ) ölçülmesi ve bunların birinin veya birden fazlasının kullanılmasının, kardiyovasküler riski öngörebilmek açısından önemli olduğu bildirilmiştir [4, 5].

VKİ, kardiyovasküler risk açısından önemli olan vücut yağ kitlesi, yağ yüzdesi ve yağ dağılımı hakkında bilgi vermez. Bazı çalışmalarda BKO'nun kardiyovasküler ve metabolik risk açısından daha önemli olduğu belirtilse de, çalışmalar arasındaki farklılıklar daha ileri araştırma yapmayı gerektirmektedir [6-9].

Biyoelektrik impedans analiz (BİA) yöntemi, hem yetişkinler hem de çocuklarda kullanılabilir. Uygulama kolaylığı, tekrar edilebilir olması, hızlı, güvenilir, ucuz ve girişimsel olmaması nedeniyle vücut bileşiminin değerlendirilmesinde kullanılan en etkin yöntemler arasındadır [10]. Farklı dokular farklı iletkenliğe sahiptir. BİA vücuda verilen akımdaki voltaj düşmelerini kaydederek vücut yapısının rezistansını ölçer. Bu yöntemle vücuttan geçen elektrik akımlarının hızı ve gücü ölçülür. Elektrik akımları kan, idrar, kaslar gibi su miktarı fazla olan dokulardan kemik, yağlar ve hava gibi diğer dokulara nazaran daha kolay geçer. Böylece kişilerin yağ miktarı ve oranı ile ilgili değerlendirme yapılmasını sağlar [11]. Ancak, vücut yağ oranının (VYO) klinik kullanımının önemi ayrıntılı olarak çalışılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, obez çocuk ve adolesanlarda BİA yöntemiyle ölçülen VYO'nun klinik önemini ve VKİ-SDS, BKO gibi antropometrik parametrelere göre istenmeyen lipid profili, kan basıncı, HOMA-IR gibi metabolik parametreleri öngörmeye daha etkin olup olmayacağını araştırmaktır.

## Gereç ve yöntem

Bu çalışmaya, Ocak-Haziran 2016 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi pediatrik endokrinoloji polikliniğine başvuran 57 obez ve 35 sağlıklı çocuk dahil edildi. Diyabet, inflamatuvar hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları gibi kronik hastalıkları olan ve oral antidiyabetik ilaç, insülin, antihipertansif ilaç ve lipid düşürücü ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma Helsinki Deklarasyon ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiş olup Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulundan etik onay alınmıştır. Orijinal ölçümleri yapmak ve tıbbi kayıtlarını gözden geçirmek için tüm hastalardan ve ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onamlar alınmıştır.

Hastaların boy ve ağırlıkları hafif kıyafetli ve ayakkabısız olarak Harpenden stadiometer ile ölçüldü. VKİ, vücut ağırlığı boyun karesine bölünerek hesaplandı ( $\text{kg/m}^2$ ). BSDS, ASDS, VKİ-SDS Türk çocukları için oluşturulan standartlara göre hesaplandı [12]. Sağlıklı kontrol grubuna VKİ 5 persantil ile 85 persantil arası (VKİ-SDS -1,+1 arası) olanlar, obez grubuna 95 persantil ve üstü (VKİ-SDS +2 ve üstü) olanlar alındı. Pubertal değerlendirme Tanner evrelemesine göre yapıldı [13]. Bel çevresi elastik olmayan mezura ile ayakta son kostanın alt sınırı ve leğen kemiğinin üst noktası ortasından ekspirom sonunda ölçüldü.

Vücut kompozisyonunu belirlemek için yapılan biyoelektrik impedans analiz Tanita body composition analyzer MC-180MA 8- contact electrode system (Tanita Corp., Tokyo, Japonya) cihazı kullanılarak üretici firmanın standardize edilmiş değerlerine göre sabah 8.00-10.00 arasında yapıldı. Katılımcılardan ölçümden 12 saat öncesine kadar ağır egzersiz yapmaması istendi. Yağ oranları (%) yaş, cins, boy ve kilo bilgilerine göre hesaplandı. Kan basıncı en az 5 dakikalık istirahat sonrası oturur vaziyette ve üç ölçümün ortalaması olarak alındı.



Laboratuvar değerlendirmede, glukoz seviyeleri, ticari olarak temin edilebilen bir kit (Beckman AU5800; Beckman Coulter Diagnostics, Brea, CA, ABD) kullanılarak heksokinaz yöntemiyle ölçüldü. İnsülin seviyeleri kemilüminesan analizi (AccessDxl800; Beckman Coulter Inc., Brea, CA, ABD) kullanılarak belirlendi. Glüközile hemoglobin (HbA1c) seviyeleri ticari olarak temin edilebilen kitler ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (Tosoh HLC 723 G8, Tosoh Bioscience, Tokyo, Japonya) kullanılarak belirlendi. Serum TG, TK, HDL ve LDL, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve kreatinin düzeyleri bir otoanalizör (Beckman AU5800; Beckman Coulter Diagnostics, Brea, CA, ABD) kullanılarak belirlendi. HOMA-IR açlık kan şekeri (mmol /L) açlık insülini (IU/mL)/22,5 formülü ile hesaplandı.

İstatistiksel analiz, SPSS Statistics for Windows yazılım sürümü 18,0 (SPSS Inc. Chicago, IL, ABD) tarafından gerçekleştirilmiştir. Varyansların eşitliği için Levene testi ve verilerin normallik dağılımı için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için yüzde ve sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum olarak ifade edildi. Grup karşılaştırmasında verilerin dağılımı normal olmadığı için Mann Whitney U testi yapıldı. Korelasyon analizinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

Bu çalışmaya 57 obez ve 35 kontrol olmak üzere 92 çocuk ve adolesan dahil edildi. Obez grubun yaş aralığı 10.28-18 yıl, yaş ortalaması  $14.67 \pm 1.91$  yıl iken kontrol grubunun yaş aralığı 9.8-17.6 yıl, yaş ortalaması  $15.5 \pm 1.8$  yıldır. Obez hasta grubunun VKİ-SDS:  $3.1 \pm 0.43$ , kontrol grubunun VKİ-SDS  $0.00 \pm 0,72$  idi.

Erkek/kız oranı obez grupta %34/%66, kontrol grubunda %43/%57 idi ve gruplar arasında fark yoktu ( $p > 0.358$ ). VKİ-SDS, BKO, VYO, sistolik ve diyastolik kan basıncı, TG, TK, LDL, insülin ve HOMA-IR değerleri obez grupta daha yüksekti ( $p \leq 0.05$ ). HDL ve glukoz değerleri yönünden gruplar arasında fark yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1).

Pearson korelasyon analizinde VKİ-SDS, VYO, BKO ile sistolik ve diyastolik kan basıncı,

insülin, HOMA-IR, TK, TG, LDL arasında pozitif ilişki varken, HDL ve glukoz arasında ilişki yoktu.

VKİ-SDS ile sistolik kan basıncı, HbA1c, TK, TG arasında zayıf ( $r: 0.2-0.4$ ), insülin, HOMA-IR, LDL, diyastolik kan basıncı ve BKO arasında orta ( $r: 0.4-0.6$ ), VYO ile arasında güçlü bir ilişki vardı ( $r > 0.8$ ).

BKO ile sistolik kan basıncı arasında çok zayıf ( $r < 0,2$ ), diyastolik kan basıncı, insülin, HbA1c, TK, TG, LDL, HbA1c, VYO arasında zayıf ( $r: 0.2-0.4$ ) ilişki vardı.

VYO ile sistolik ve diyastolik kan basıncı, HbA1c, TK, TG, BKO arasında zayıf ( $r: 0.2-0.4$ ), insülin, HOMA-IR, LDL arasında orta ( $r: 0.4-0.6$ ), VKİ-SDS arasında güçlü ( $r > 0.8$ ) bir ilişki vardı (Tablo 2).

## Tartışma

Bu çalışmada, obez çocuk ve adolesanlarda BİA yöntemi ile saptanan VYO'nun lipid profili ve metabolik bozukluğu öngörmek açısından önemi ve VKİ-SDS'ye göre üstün olup olmadığı araştırıldı. VYO ve VKİ-SDS'nin lipid profili (HDL, glukoz hariç) ve metabolik parametrelerle (sistolik ve diyastolik kan basıncı, insülin, HOMA-IR) pozitif ilişkisi olduğunu saptandı. Ancak, bu iki parametrenin birbirine üstünlüğü olmadığı ve beraber değerlendirilmelerinin obeziteye bağlı ileride olabilecek muhtemel komplikasyonları önlemek açısından daha faydalı olabileceği düşünüldü.

Obezite, yağın vücuda fazla depolanmasıdır ve hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, diabetes mellitus, hepatobilier hastalık, arteriel hipertansiyon ve insülin ile ilişkisi gösterilmiştir [14].

Çocuk ve adolesanlarda obezitenin lipid bozukluğu ile ilişkisini araştıran çalışmalar vardır [15-24]. Obez bireylerde dislipideminin sebebi yağ dokusunun lipolizinden sorumlu bir enzim olan hormon duyarlı lipazın, insülin tarafından inhibe edilmesidir [25]. Brezilya'da 1234 çocuk ve adolesanda yapılan bir çalışmada, lipid bozukluğunun fazla kilolu ve obez çocuklarda daha sık olduğu gösterilmiştir [15]. Bir çalışmada obez çocuklarda kolesterol hariç, belirgin şekilde lipid düzeylerinde bozulma olduğu bildirilmişken [16], morbid obez erişkinlerde yapılan bir başka çalışmada VKİ'nin TG ile pozitif, HDL ile negatif ilişkisi olduğu gösterilmiştir [21]. Onis ve ark. [22],

**Tablo 1.** Obez ve kontrol grubunun klinik ve biyokimyasal verileri

	Obez	Kontrol	p
<b>Sayı (n)</b>	57	35	
<b>Erkek / kız (%)</b>	34/66	43/57	.358
<b>Yaş (yıl)</b>	14.67±1.91	15.45±1.81	.275
<b>Antropometrik ölçümler</b>			
<b>BSDS</b>	0.37±0.96	-0.03±1.04	.037
<b>ASDS</b>	3.18±0.75	-0.15±0.89	.000
<b>VKİ-SDS</b>	3.10±0.43	0.00±0.72	.000
<b>BKO</b>	0.85±0.10	0.75±0.04	.000
<b>SKB (mmHg)</b>	118.79±10.84	112.60±7.48	.005
<b>DKB (mmHg)</b>	77.26±7.87	69.25±6.43	.000
<b>Laboratuvar Değerleri</b>			
<b>Glükoz (mg/dL)</b>	89.87±9.25	88.11±10.49	.202
<b>İnsülin (mlu/mL)</b>	17.90±9.32	7.18±3.81	.000
<b>HOMAIR</b>	4.10±2.06	1.74±1.32	.000
<b>HbA1c (%)</b>	5.44±0.45	5.23±0.29	.023
<b>TK (mg/dL)</b>	161.81±37.	136.20±21.37	.000
<b>TG (mg/dL)</b>	125.95±69.15	80.98±39.51	.001
<b>HDL (mg/dL)</b>	45.53±7.72	48.28±12.87	.193
<b>LDL (mg/dL)</b>	94.49±26.36	65.43±19.02	.000
<b>VYO (%)</b>	38.89±6.69	19.43±6.34	.000

BSDS: boy standart sapma skoru; ASDS: kilo standart sapma skoru; VKİ: vücut kitle indeksi, SDS: standart sapma skoru; BKO: bel kalça oranı; SKB: sistolik kan basıncı; DKB: diastolik kan basıncı, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, HOMA: homeostasis model değerlendirme, IR: insülin direnci; VYO: vücut yağ oranı

**Tablo 2.** Metabolik parametrelerle vücut yağ oranı, VKİ-SDS ve bel kalça oranının korelasyon analizi

	VKİ-SDS r (P)	BKO r (P)	VYO r (P)
<b>SKB (mmHg)</b>	0.301 (0.003)	0.155 (0.145)	0.252 (.012)
<b>DKB (mmHg)</b>	0.422 (0.000)	0.250 (0.017)	0.368 (0.00)
<b>Glükoz (mg/dL)</b>	0.077 (0.451)	0.182 (0.086)	0.005 (0.96)
<b>İnsülin (mlu/mL)</b>	0.551 (0.000)	0.339 (0.001)	0.471 (0.00)
<b>HOMA-IR</b>	0.516 (0.000)	0.362 (0.000)	0.453 (0.00)
<b>HbA1c (%)</b>	0.263 (0.009)	0.244 (.020)	0.220 (0.03)
<b>TK (mg/dL)</b>	0.353 (0.000)	0.266 (0.011)	0.398 (0.00)
<b>TG (mg/dL)</b>	0.332 (0.001)	0.351 (0.001)	0.296 (0.00)
<b>HDL (mg/dL)</b>	-0.128 (0.210)	-0.170 (0.11)	-0.072 (0.48)
<b>LDL(mg/dL)</b>	0.504 (0.000)	0.387 (0.000)	0.452 (0.00)
<b>VKİ-SDS</b>		0.573 (0.000)	0.814 (0.00)
<b>VYO (%)</b>	0.828 (0.000)	0.395 (0.000)	
<b>BKO</b>	0.569 (0.000)		0.395 (0.00)

SKB: sistolik kan basıncı; DKB: diastolik kan basıncı, HOMA: Homeostasis model değerlendirme, IR: insülin direnci; TK: total kolesterol; TG: trigliserid HDL: yüksek dansiteli lipoprotein LDL: düşük dansiteli lipoprotein VKİ: vücut kitle indeksi, SDS: standart sapma skoru; VYO: vücut yağ oranı BKO: bel kalça oranı

VKİ artışının HDL'de düşme ve plazma insülin, HOMA-IR, TG, ve LDL seviyesinde artışla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, literatürde aksi çalışmalar da vardır [17, 18, 20, 23, 24]. Ricco ve ark.'nın [17] 6-18 yaş arası 37 fazla kilolu ve 50 obez hastada yaptıkları bir çalışmada kan basıncı, açlık glükuzu, 2. saat glükuzu, TK, HDL ve TG'yi karşılaştırmışlar ve hafif HDL yüksekliği dışında fark bulamamışlardır. Lima ve ark. [18], obez ve fazla kilolu çocuklar arasında lipid profili açısından fark gösterememişlerdir. Brezilya'da 1134 çocuk ve adolesanda yapılan bir çalışmada da VKİ, deri kıvrım kalınlığı ve kalça boy oranının lipid profili ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir [20].

Bizim çalışmamızda, sistolik ve diyastolik kan basıncı, TG, TK, LDL, insülin ve HOMA-IR değerleri obez grupta anlamlı şekilde yüksek bulunurken, HDL ve glükoz yönünden fark bulunamadı. Ayrıca korelasyon analizinde VYO ve VKİ-SDS ile sistolik ve diyastolik kan basıncı, insülin, HOMA-IR, TK, TG, LDL arasında pozitif korelasyon varken, HDL ve glükoz ile arasında korelasyon olmadığı görüldü.

VKİ, BKO hesaplanmasının kolay olması ve çok yaygın kullanılmasına rağmen yağ ağırlığı ve yağ olmayan doku ağırlığı hakkında bilgiler vermez. Biyoelektrik impedans analiz yöntemi ise vücut yağ ve kas miktarını daha iyi değerlendirmemizi sağlar. İstenmeyen lipid düzeylerini öngörmek açısından VYO, VKİ-SDS ve BKO'nun hangisinin daha iyi bir parametre olabileceği ve birbirleriyle ilişkisini araştıran çalışmalar vardır [26-33]. Kobayashi ve ark.'nın [30], erişkin hasta grubuyla yaptıkları büyük ölçekli bir çalışmada VYO'nun, VKİ'ye göre lipid profili ile daha güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Olios ve ark.'nın [32] yaptığı bir çalışmada VYO'nun istenmeyen lipid profilini tahmin etmede VKİ ve bel/boy oranından daha iyi olduğu bildirilmiştir. Rubira ve ark.'nın [33] genç erişkin kadınlarda yaptıkları bir çalışmada, obez grupta VKİ ve VYO'nun, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve lipid düzeyleriyle güçlü pozitif ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, VKİ-SDS ile sistolik kan basıncı, HbA1c, TK, TG arasında zayıf ( $r:0.2-0.4$ ), insülin, HOMA-IR, LDL, diyastolik kan basıncı, BKO arasında orta ( $r:0.4-0.6$ ), VYO arasında güçlü bir ilişki ( $r>0.8$ ) vardı. Ayrıca VYO ile sistolik ve diyastolik kan basıncı, HbA1c, TK, TG arasında zayıf ( $r:0.2-0.4$ ), insülin, HOMA-IR, LDL arasında

orta ( $r:0.4-0.6$ ), VKİ-SDS arasında güçlü bir ilişki ( $r>0.8$ ) vardı. Bu durum iki parametrenin de lipid düzeyi ve metabolik durumla pozitif ilişkisi olduğunu ve birbirlerine üstünlüklerinin olmadığını göstermektedir.

Bazı çalışmalar BKO'nun VYO'yu yüksek oranda yansıttığı ve koroner kalp hastalığı riskini VKİ'ye oranla daha iyi öngördüğünü bildirirken [26, 27], bir çalışmada çok etkili olmadığı belirtilmiştir [28]. Ketel ve ark. [29] erişkinlerde yaptıkları çalışmada, bel çevresi ölçümü ve deri kıvrım kalınlığının, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) ile tespit edilen vücut yağ kütlesini belirlemede en iyi yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Yine bu çalışmada VYO'nun VKİ'ye nazaran bel çevresi ile daha yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir [30]. Özhan ve Ersoy [34], obez çocuk ve adolesanlarda metabolik sendrom öngörülmesinde, VKİ-SDS, BKO, bel çevresi, bel boy oranı ve boya göre ağırlığın hangisinin daha iyi bir parametre olabileceğini araştırmışlar ve boya göre ağırlığın metabolik sendromu öngörmek açısından en iyi parametre olabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda, VKİ-SDS'nin BKO'ya göre TK, TG, LDL, sistolik ve diyastolik kan basıncı, insülin, HOMA-IR ve VYO arasında daha güçlü pozitif ilişki gösterdiği görüldü.

Sonuç olarak, obez çocuk ve adolesanlarda metabolik bozukluk ve dislipidemi öngörmek açısından, BIA ile tespit edilen VYO'nun, VKİ-SDS'ye göre daha üstün olmadığını, VKİ-SDS'nin ise BKO'ya göre lipid bozukluğunu öngörmek açısından daha iyi olduğunu düşünüyoruz. VKİ-SDS ve VYO'nun beraber kullanımının ise obeziteye bağlı gelişebilecek hipertansiyon, metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler komplikasyonları önlemek açısından çok daha önemli olabileceği sonucuna vardık. İleride daha büyük hasta gruplarıyla yapılacak çalışmaların bu konuya ışık tutacağına inanmaktayız.

**Çıkar İlişkisi:** Yazarların çıkar ilişkisi olmadığını beyan ederim.

#### Kaynaklar

1. Kosti RI, Panagiotakos DB. The epidemic of obesity in children and adolescents in the world. Cent Eur J Public Health 2006;14:151-159.
2. Reichert FF, Baptista Menezes AM, Wells JC, et al. Physical activity as a predictor of adolescent body fatness: a systematic review. Sports Med 2009;39:279-294.

3. WHO Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series no.854, 1995.
4. De Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2007;28:850–856.
5. Krakauer NY, Krakauer JC. Dynamic association of mortality hazard with body shape. *Plos One* 2014;9:e88793.
6. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2012;13:275-286.
7. Mc Carthy HD, Ashwell M. A study of central fatness using waist-to-height ratios in UK children and adolescents over two decades supports the simple message 'keep your waist circumference to less than half your height. *Int J Obesity* 2006;30:988-992.
8. Kahn HS, Imperatore G, Cheng YJ. A population based comparison of BMI percentiles and waist to height ratio for identifying cardiovascular risk in youth. *J Pediatrics* 2005;146:482-488.
9. Savva SC, Lamnisis D, Kafatos AG. Predicting cardiometabolic risk: waist to height ratio or BMI. A meta analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:403-419.
10. Kaya H, Özçelik O. Vücut bileşimlerinin değerlendirilmesinde vücut kitle indeksi ve biyoelektrik impedans analiz metodlarının etkinliğinin yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması. *FÜ Sağ Bil Tıp Derg* 2009;23:1-5.
11. Webber J, Donaldson M, Allison S, MacDonald I. A comparison of skinfold thickness, body mass index, bioelectrical impedance analysis and dual energy X-ray absorptiometry in assessing body composition in obese subjects before and after weight loss. *Clin Nutr* 1994;38:299-306.
12. Neyzi O, Bundak R, Gokcay G, et al. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7:280–293
13. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976;51:170– 179.
14. Huang XB, Hu R, Liu JL, et al. Relationship between body mass index, waist circumference and blood pressure among 5246 residents in Chongqing area. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2007;35:655-658.
15. Reuter CP, da Silva PT, Renner JD, De Mello ED, Valim AR, Pasa L, et al. Dyslipidemia is associated with unfit and overweight obese children and adolescents. *Arq Bras Cardiol* 2016;106:188-193.
16. Ding W, Cheng H, Yan Y, Zhao X, Chen F, Huang G. 10-year trends in serum lipid levels and dyslipidemia among children and adolescents from several schools in Beijing, China. *J Epidemiol* 2016;26:637-645.
17. Ricco RC, Ricco RG, Almeida CA, Ramos APP. Estudo comparativo de fatores de risco em crianças e adolescentes com diagnóstico antropométrico de sobrepeso ou obesidade. *Rev Paul Ped* 2010;28:320-325.
18. Lima SC, Arrais RF, Almeida MG, Souza ZM, Pedrosa LF. Plasma lipid profile and lipid peroxidation in overweight or obese children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80:23-28.
19. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk a review of the literature. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:16-22.
20. Quadros TM, Gordia AP, Silva RC, Silva LR. Predictive capacity of anthropometric indicators for dyslipidemia screening in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2015;91:455-463.
21. Shamaï L, Lurix E, Shen M, Novaro GM, Szomstein S, Rosenthal R. Association of body mass index and lipid profiles: evaluation of a broad spectrum of body mass index patients including the morbidly obese. *Obes Surg* 2011;21:42-47.
22. Onis M, Martínez Costa C, Núñez F, Nguefack-Tsague G, Montal A, Brines J. Association between WHO cut offs for childhood overweight and obesity and cardiometabolic risk. *Pub Health Nut* 2013;6:625-630.
23. Burcu Doğan, Can Öner. Obez bireylerde iki farklı yöntemle hesaplanan vücut yağ oranının antropometrik değerler ve lipid parametreleri ile ilişkisi. *FNG & Bilim Tıp Dergisi* 2015;1:124-128.
24. Weinbrenner T, Schröder H, Escuriol V, Fito M, Elosua R, Vila J, et al. Circulating oxidized LDL is associated with increased waist circumference independent of body mass index in men and women. *Am J Clin Nutr* 2006;83:30-35.
25. Haemmerle G, Lass A, Zimmermann R, Gorkiewicz G, Meyer C, Rozman J. Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase. *Science* 2006;312:734-737.
26. Nambiar S, Hughes I, Davies PS. Developing waist to height ratio cut offs to define overweight and obesity in children and adolescents. *Public Health Nutr* 2010;26:1-9.
27. Siavash M, Sadeghi M, Salarifar F. Comparison of body mass index and waist/height ratio in predicting definite coronary artery disease. *Ann Nutr Metab* 2008;53:162-6.
28. Freedman DS, Katzmarzyk PT, Dietz WH, et al. Relation of body mass index and skinfold thicknesses to cardiovascular disease risk factors in children: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2009;90:210-216.

29. Ketel IJ, Volman MN, Seidell JC, et al. Superiority of skinfold measurements and waist over waist to hip ratio for determination of body fat distribution in a population-based cohort of Caucasian Dutch adults. *Eur J Endocrinol* 2007;156:655-661.
30. Kobayashi J, Murano S, Kawamura I, Nakamura F, Murase Y, Kawashiri MA. The relationship of percent body fat by bioelectrical impedance analysis with blood pressure, and glucose and lipid parameters. *J Atheroscler Thromb* 2006;13:221-226.
31. Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Matsuda Y, Kawai M. Body mass index (weight/height<sup>2</sup>) or percentage body fat by bioelectrical impedance analysis: which variable better reflects serum lipid profile? *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:771-774.
32. Olios PR, Zaniqueli D, Alvim RO, Barbosa MCR, Mill JG. Body fat percentage is better than indicators of weight status to identify children and adolescents with unfavorable lipid profile. *J Pediatr (Rio J)* 2018 Jan 5 pii: S0021-7557(17)30758-1.
33. Rubira MC, Rubira AP, Rubira LA, Lima MC, Franco RJ, Colombo FM. Blood pressure and lipid profile in young women: the role of anthropometric measurement. *Rev Bras Educ Fís Esporte, (São Paulo)* 2014;28:553-560.
34. Özhan B, Ersoy B. The importance of weight for height in prediction of metabolic syndrome in obese children and adolescents: impact of gender and puberty. *Pam Med J* 2017;10:23-32.





# Predictive ability of Liver-Fatty Acid Binding Protein for all-cause mortality in patients with hepatic encephalopathy: A prospective observational study

*Liver-Fatty Acid Binding Proteinin hepatic ensefalopatili hastalarda mortalite öngörme kabiliyeti: Bir prospektif gözlemsel çalışma*

Özlem Ozer Çakır, Aysun Toker, Hüseyin Ataseven, Ali Demir, Hakkı Polat, Gökhan Güngör, Murat Bıyık

Gönderilme tarihi: 19.05.2018

Kabul tarihi: 05.07.2018

## Abstract

**Purpose:** We investigated the ability of serum and urine Liver-Fatty Acid Binding Protein levels to predict mortality in patients with hepatic encephalopathy and/or compensated cirrhosis.

**Materials and methods:** We enrolled 48 patients with cirrhosis (19 hepatic encephalopathy, 29 compensated cirrhosis) and 20 control individuals. Serum and urine Liver-Fatty Acid Binding Protein levels were determined. Patients were prospectively followed for three months.

**Results:** Cox regression analyses showed that urine liver- fatty acid binding protein levels, Model for End-Stage Liver Disease-Sodium scores, and Child-Turcot-Pugh scores were independent predictors of mortality. Receiver operating characteristic curve analyses showed that serum levels of liver- fatty acid binding protein (>8057.5 ng/L), urine liver-fatty acid binding protein (>9892.5 ng/L), and ammonia (>65.5 µg/dL), as well as the Model for End-Stage Liver Disease-Sodium (>21.5) and Child-Turcot-Pugh (>10.5) scores, predict mortality in patients with hepatic encephalopathy. Similarly, the areas under the curve for serum liver-fatty acid binding protein (AUC, 0.701), urine liver- fatty acid binding protein (0.692), and serum ammonia (0.898) levels, as well as Model for End-Stage Liver Disease-Sodium (0.934) and Child-Turcot-Pugh (0.966) scores predicted mortality in patients with hepatic encephalopathy.

**Conclusion:** Liver-Fatty Acid Binding Protein levels predict mortality in patients with hepatic encephalopathy.

**Key words:** Liver-Fatty Acid Binding Protein, hepatic encephalopathy, cirrhosis, mortality

Ozer-Cakir O, Toker A, Ataseven H, Demir A, Polat H, Gungor G, Biyik M. Predictive ability of Liver-Fatty Acid Binding Protein for all-cause mortality in patients with hepatic encephalopathy: A prospective observational study. *Pam Med J* 2018;11(3):269-279.

## Özet

**Amaç:** Hepatik ensefalopati ve/veya kompanze sirozu olan hastalarda serum ve idrar Liver- Fatty Acid Binding Protein seviyelerinin mortaliteyi öngörme kabiliyetini araştırdık.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışmaya 48 siroz hastası (19 hepatic ensefalopati, 29 kompanze siroz) ve kontrol grubuna ise 20 kişi dahil edildi. Serum ve idrar Liver-Fatty Acid Binding Protein seviyeleri ölçüldü. Hastalar prospektif olarak üç ay takip edildi.

**Bulgular:** Cox regresyon analizi, idrar Liver-Fatty Acid Binding Protein seviyeleri, Model for End-Stage Liver Disease-Sodium skoru, and Child-Turcot-Pugh skoru mortalitenin bağımsız belirleyicileri olduğunu gösterdi. "Receiver operating characteristic curve" analizleri, serum liver-fatty acid binding protein (>8057.5 ng/L), idrar liver- fatty acid binding protein (>9892.5 ng/L), and serum amonyak seviyeleri (>65.5 µg/dL), Model for End-Stage Liver Disease-Sodium (>21.5) ve Child-Turcot-Pugh (>10.5) skorları hepatic ensefalopatili hastalarda mortaliteyi öngördüğü gösterildi. Benzer olarak, eğri altında kalan alana bakıldığında, serum liver-fatty acid binding protein (AUC, 0.701), idrar liver- fatty acid binding protein (0.692), and serum amonyak (0.898) seviyeleri, ek olarak

Ozlem Ozer Cakir, Dr., Alanya Alaaddin Keykubat University, School of Medicine, Department of Gastroenterology and Hepatology, ANTALYA, e-posta: tansozlem@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-5916-8049) (Sorumlu yazar)

Aysun Toker, Doktora Öğrencisi, Necmettin Erbakan University, Meram school of Medicine, Department of Biochemistry KONYA, e-posta: aysuntoker@gmail.com (orcid.org/0000-0002-7495-9105)

Huseyin Ataseven, Prof.Dr., Necmettin Erbakan University, Meram school of Medicine, Department of Gastroenterology and Hepatology, KONYA, e-posta: drhuseyinatasseven@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-8515-8760)

Ali Demir, Prof.Dr., Necmettin Erbakan University, Meram school of Medicine, Department of Gastroenterology and Hepatology, KONYA, e-posta: dralidemir@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-2113-4484)

Hakkı Polat, Prof.Dr., Necmettin Erbakan University, Meram school of Medicine, Department of Gastroenterology and Hepatology, KONYA, e-posta: polat1358@gmail.com (orcid.org/0000-0002-8532-237X)

Gokhan Güngör, Doç.Dr., Konya Education and Research Hospital, Department of Gastroenterology and Hepatology, KONYA, e-posta: drgokhangungor@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-1598-4474)

Murat Bıyık, Dr.Öğr.Üyesi, Necmettin Erbakan University, Meram school of Medicine, Department of Gastroenterology and Hepatology, KONYA e-posta: drmuratbiyik@gmail.com (orcid.org/0000-0003-0558-2882)

Model for End-Stage Liver Disease-Sodium (0.934) ve Child-Turcot-Pugh (0.966) skorları hepatic ensefalopatili hastalarda mortaliteyi öngördüğü gösterildi.

**Sonuç:** Liver-Fatty Acid Binding Protein seviyeleri hepatic ensefalopatili hastalarda mortaliteyi predikte eder.

**Anahtar sözcükler:** Liver-Fatty Acid Binding Protein, hepatic ensefalopati, siroz, mortalite

Ozer-Cakir O, Toker A, Ataseven H, Demir A, Polat H, Gungor G, Biyik M. Liver-Fatty Acid Binding Proteinin hepatic ensefalopatili hastalarda mortalite öngörme kabiliyeti: Bir prospektif gözlemsel çalışma. *Pam Tıp Derg* 2018;11(3);269-279.

## Introduction

Hepatic encephalopathy (HE) is a serious complication of cirrhosis that also leads to increased socioeconomic burden, morbidity, and mortality [1]. HE shows variable clinical findings that include mental or/and motor dysfunction in patients with decompensated cirrhosis [2]. In patients with cirrhosis, HE is associated with short survival. The expected survival of these patients, after liver transplantation, is lower than that for other liver transplant patients. The development of HE in patients with cirrhosis negatively impacts survival. A previous study showed that HE in patients with cirrhosis is associated with 1- and 3-year survival probabilities of 42% and 23%, respectively [3]. Another study suggested a 30% mortality rate if overt HE occurs in patients with end-stage liver disease [4].

Fatty acid protein binding proteins (FABPs) are a family of 15-kDa cytoplasmic proteins that are involved in the intracellular transport of long-chain fatty acids [5, 6], and have tissue-specific expression profiles. L-FABP occurs mainly in the liver, but is also present, in small quantities, in the kidney and small intestine [7, 8].

Serum and urine L-FABP levels were recently demonstrated to predict acute kidney injury, liver injury, and mortality [9, 10]. Previous studies showed that the prognostic markers associated with HE were age; elevated levels of serum bilirubin, alkaline phosphatase, potassium, blood urea nitrogen, and creatinine; elevated international normalized ratios (INR) and prothrombin activity; high Child-Turcot-Pugh (CTP) and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) scores; and decreased levels of serum albumin and sodium [11, 12]. However, there is no literature suggesting L-FABP as a prognostic marker of mortality in patients with HE.

This study investigated the ability of serum and urine L-FABP levels to predict all-cause mortality in patients with HE with cirrhosis and compensated cirrhosis relative to control individuals without neurologic, psychiatric, or liver disease diagnoses.

## Patients and Methods

### Study Design

The study was a prospective observational cohort study, approved by our local Ethics Committee. All patients, or a first-degree relative, and control individuals signed informed consent forms. The exclusion criteria included the presence of malignancy, hepatocellular carcinoma (HCC), an active cerebrovascular event, shock, trauma, active infection, inflammatory disease, renal disease, use of nephrotoxic drugs and/or diuretics, intoxication, metabolic disorders, brain disorders, psychiatric diseases, and use of sedatives or psychiatric drugs. Between March 2012 and March 2013, consecutive patients with HE and compensated cirrhosis, admitted to the gastroenterology polyclinic without demonstrating any of the exclusion criteria, were enrolled into this study. We recorded all mortalities and their causes. We also determined the 3-month mortality for all participants; for discharged patients, mortality determinations were determined by telephone calls to family. The endpoint of the study was to investigate the ability of serum and urine L-FABP levels to predict short-term all-cause mortality in patients with HE.

### Participants

This study involved three groups of patients. Group 1 comprised the control individuals who were consecutively enrolled upon presentation to the check-up polyclinic. Group 2 comprised patients with compensated cirrhosis. These

patients were diagnosed with cirrhosis resulting from different causes. They did not have serious cirrhosis complications, such as HE, hepatorenal syndrome, bleeding varices, or hepatopulmonary syndrome. Group 3 patients had overt HE as well as being diagnosed with cirrhosis. HE grades were evaluated according to the West Haven Criteria for Semiquantitative Grading of Mental State. Grade 1 HE involves a trivial lack of awareness, euphoria or anxiety, a shortened attention span, and impaired performance of addition. Grade 2 patients demonstrate lethargy or apathy, minimal time or place disorientation, subtle personality changes, inappropriate behavior, and impaired performance of subtraction, Grade 3 HE describes patients in a state of somnolence to semi-stupor, but who are responsive to verbal stimuli, and who demonstrate confusion and gross disorientation, Grade 4 HE patients are comatose (unresponsive to verbal or noxious stimuli) [2].

Each patient underwent an ultrasonographic evaluation to determine ascites severity (mild, moderate, or severe). Mild ascites (grade 1) is only detectable by ultrasound examination, moderate (grade 2) ascites is manifest by moderate symmetrical distension of the abdomen, and severe (grade 3) ascites is characterized by marked abdominal distension [13].

#### *Clinicodemographic data and collection of blood samples*

Blood and urine samples were provided for analysis by all of the individuals in the three groups. Each patient determined to be suitable for inclusion in the study underwent a physical examination, and detailed medical histories were recorded. Serum and urine L-FABP levels were analysed from samples collected at baseline.

Serum and urine samples were centrifuged (1000×g), at 4°C, for 15 min, and stored at -80°C until analysis. Blood and urine samples were analysed using the Human L-FABP enzyme-linked immunosorbent assay kit (L-FABP, E91566Hu, USCN Life Science, Houston, TX, USA). Samples (100 µL) of serum or urine were added to microtitre plate wells, coated with a monoclonal antibody against human L-FABP, and incubated for 1 h at 37°

C. After removing the liquid, each well was incubated with a 100-µL aliquot of biotinylated monoclonal antibody and incubated for 1 h at 37° C. The solution was removed by aspiration and the wells were washed 3 times, followed by the addition of 100 µL of avidin-conjugated horse radish peroxidase and incubation for 1 h at 37° C. After aspirating the liquid and washing the wells 5 times, 100 µL of tetramethylbenzidine substrate was added to the wells to allow for color development, in a dark room. After developing for 10–30 min, the wells were read using a plate reader (Benchmark Plus, BioRad, Hercules, CA, USA) at 450 nm.

#### *Statistical analysis*

Data analyses were performed using SPSS for Windows, version SPSS 11.5. The descriptive statistics are shown as means ± standard deviations (SDs) for continuous variables or as numbers and percentages for categorical data. Between-group statistical significance was determined using one-way analysis of variance. The differences in non-normally distributed data (between the compensated cirrhosis and HE groups) were compared using the Mann-Whitney *U*-test; the Kruskal-Wallis test was applied for comparisons among more than two independent groups. When statistically significant *p*-values were obtained in one-way analysis of variance or Kruskal-Wallis test, post-hoc tests were performed using Tukey's honest significant difference test or Conover's multiple comparison test to determine where the significant difference occurred. Categorical data were analyzed using Pearson's chi-square test. Degrees of association between continuous variables were evaluated using Spearman's rank correlation analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve analyses were performed to determine the sensitivity and specificity of cut-off values for the serum and urinary L-FABP levels, ammonia level, CTP score, and MELD-sodium (MELD-NA) score predicting mortality. Diagnostic performance (i.e., sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values) for each clinical measurement were also calculated.

Overall survival time was defined as the time between study entry and death or loss of contact. Based on serum and urine L-FABP categorical variables (above and below 8057.5 for serum L-FABP, above and below 9892.5 for

urine L-FABP), estimated survival times were calculated for each variable using the Kaplan–Meier and log-rank tests. Whether serum or urine L-FABP levels were significantly related to overall survival was evaluated using multiple Cox proportional hazards regression analyses, after adjusting for several potential risk factors. Relative risks, 95% confidence intervals, and Wald statistics were also calculated for each independent variable. A  $p$ -value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

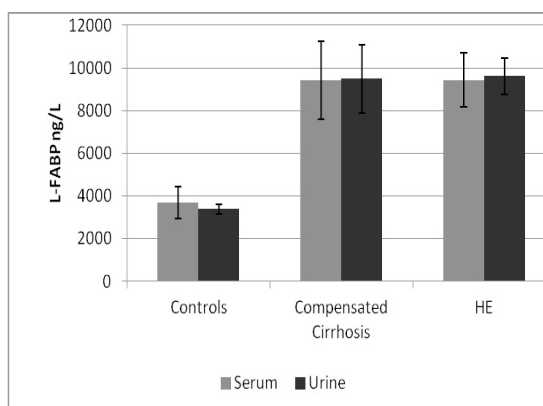
### Baseline characteristics

A total of 48 patients with cirrhosis (19 with HE, 29 with compensated cirrhosis) and 20 control individuals were enrolled in this study.

Baseline demographic and clinical features are shown in Table 1. The underlying etiologies for liver disease included hepatitis B (11 patients, 22.9%), hepatitis C (7, 14.5%), primary biliary cirrhosis (2, 4.1%), and cryptogenic cirrhosis (28, 58.3%). The encephalopathy grades were 3 (18 patients with HE) and 4 (1 patient with HE). The ascites severity (grade) was significantly higher in patients with HE than in those with compensated cirrhosis ( $p=0.010$ ). There was no statistically significant difference between groups in terms of gender ( $p=0.173$ ).

Patients with HE had significantly higher serum L-FABP levels than control individuals had ( $p<0.001$ , Table 1). There was a statistically significant difference between the groups in terms of median serum L-FABP levels ( $p<0.001$ ). Serum L-FABP levels were higher in patients with HE or compensated cirrhosis than in control individuals (both,  $p<0.001$ ).

Urine L-FABP levels in patients with HE were higher than in control individuals ( $p<0.001$ ). Figure 1 shows the levels of serum and urine L-FABP in the three groups.



**Figure 1.** Serum and urine liver fatty acid binding protein levels. The mean level for the control group is compared to the levels for the groups comprised of patients with compensated cirrhosis ( $p<0.05$ ) and hepatic encephalopathy (HE,  $p<0.001$ ).

### Correlations

Serum and urine L-FABP levels in the three groups showed significant positive correlations with serum ammonia levels. Serum and urine L-FABP levels in the groups showed significant positive correlations with serum creatinine levels. There was a significant positive correlation between both serum and urine L-FABP levels and INR. There was a significant negative correlation between serum and urine L-FABP levels and hemoglobin levels. There was no significant correlation between serum and urine L-FABP levels and the MELD-Na and CTP scores. The results of the correlation analyses are shown in Table 2.

### All-cause mortality

In total, 11 patients (22.9%) died during the 3-month follow-up period. Eight patients died during hospitalization, and 3 died after discharge; all 11 were patients with HE. The mortality rate was much higher in patients with HE than in patients with stable cirrhosis ( $p<0.001$ ).

Among the included patients, there were no statistically significant differences between survivors and nonsurvivors in terms of age or gender, respectively (Table 3).

As shown in Table 3, the mean serum L-FABP level in surviving patients was

**Table 1.** Demographic features and laboratory parameters. Patients with HE had significantly higher serum L-FABP levels than did control individuals ( $p < 0.001$ ).

	Controls (n=20)	Stable Cirrhosis (n=29)	HE (n=19)	p-value
Age (years)	42.7±16.9 <sup>a,b</sup>	63.0±12.9 <sup>a</sup>	65.3±14.0 <sup>b</sup>	<0.001†
Female factor*	12 (60.0%)	10 (34.5%)	7 (36.8%)	0.173‡
HB (g/dL)	14.0±1.1 <sup>a,b</sup>	10.2±1.7 <sup>a,c</sup>	9.1±1.6 <sup>b,c</sup>	<0.001†
PLT x10 <sup>3</sup> (/mm <sup>3</sup> )	268 ±52 <sup>a,b</sup>	92.6± 65 <sup>a</sup>	58±32 <sup>b</sup>	<0.001§
INR	1.0 ±0.1 <sup>a,b</sup>	1.5 ±1.2 <sup>a,c</sup>	2.1 ±1.5 <sup>b,c</sup>	<0.001§
AST (U/L)	15±5.5 <sup>a,b</sup>	47±28.5 <sup>a</sup>	67 ±60 <sup>b</sup>	<0.001§
ALT (U/L)	14.5 ±9 <sup>a,b</sup>	29±19 <sup>a</sup>	44±36 <sup>b</sup>	<0.001§
Total Bilirubin (mg/dL)	0.7±0.2 <sup>a,b</sup>	1.7 ±0.5 <sup>a,c</sup>	3.9±1.1 <sup>b,c</sup>	<0.001§
Albumin (g/dL)	3.9±0.2 <sup>a,b</sup>	3.1 ±1.3 <sup>a,c</sup>	2.6 ±1.4 <sup>b,c</sup>	<0.001§
Creatinine (mg/dL)	0.6±0.2 <sup>a,b</sup>	0.8±0.4 <sup>a,c</sup>	1.2±0.5 <sup>b,c</sup>	<0.001§
Aside grade *				0.010¶
0	-	26 (89.7%)	11 (57.9%)	
1	-	2 (6.9%)	4 (21.1%)	
2	-	1 (3.4%)	4 (21.1%)	
MELD-Na score	-	13±8	24±15	<0.001¶
CTP score	-	7 ±3	11±3	<0.001¶
Serum L-FABP	3672±982.5 <sup>a,b</sup>	9715±2462.5 <sup>a</sup>	9410±1355 <sup>b</sup>	<0.001§
Urine L-FABP	3391.5±312.5 <sup>a,b</sup>	9350±854 <sup>a</sup>	9896 ±1108 <sup>b</sup>	<0.001§
Follow-up time (days)	90±0 <sup>a</sup>	90±0 <sup>c</sup>	13±10 <sup>a,c</sup>	<0.001§

\*n (%), †One-Way ANOVA, ‡ Pearson's Chi-square test, ¶ Mann Whitney U test, § Kruskal Wallis test, a: Control vs Stable Cirrhosis ( $p < 0.05$ ), b: Control vs HE ( $p < 0.001$ ), c: Stable Cirrhosis vs HE ( $p < 0.05$ ).

HB: Haemoglobin, PLT: Platelet, INR: International ratio, AST: Aspartat aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, MELD-Na: Model for end-stage liver disease- sodium, CTP: Child-Turcot-Pugh, L-FABP: Liver fatty acid binding protein

**Table 2.** The results of correlation analyses. There was no significant correlation between serum and urine L-FABP levels and the MELD-Na and CTP scores.

	Serum L-FABP		Urine L-FABP	
	r	P	r	P
Haemoglobin	-0.571	<0.001	-0.548	<0.001
INR	0.621	<0.001	0.694	<0.001
Total Bilirubin	0.372	0.002	0.409	<0.001
Albumin	-0.608	<0.001	-0.674	<0.001
Creatinine	0.429	<0.001	0.290	0.016
Ammonia	0.471	<0.001	0.030	<0.001
MELD-Na score	-0.085	0.566	0.036	0.807
CTP score	-0.058	0.696	0.078	0.600

† Spearman's rank correlation test.



**Table 3.** The results of univariate Cox's proportional hazards regression analyses. There was a significant difference in the mean serum ammonia level between patients who did and did not die. Similarly, there were significant differences between these groups with respect to their CTP and MELD-Na scores (both,  $p < 0.001$ ).

	Survivors (n=37)	Non-survivors (n=11)	p-value †	RR (95% CI)
Age (years)	57.1±17.8	60.8±14.9	0.520	1.012 (0.976-1.048)
Female factor*	12 (32.4)	5 (45.5)	0.824	1.145 (0.349-3.752)
PLT x10 <sup>3</sup>	141±65	52.8±21	<b>0.005</b>	0.999990 (0.999980-0.999999)
INR	1.4±0.7	2.4±1.3	<b>0.038</b>	1.920 (1.419-2.599)
Total Bilirubin (mg/dL)	1.0±0.8	4.8 ±3.7	0.283	1.016 (0.987-1.045)
Albumin (g/dL)	3.4±1.2	2.6± 0.5	<b>0.004</b>	0.240 (0.091-0.632)
Creatinine (mg/dL)	0.8±0.5	1.5±1.2	<b>&lt;0.001</b>	1.872 (1.455-2.409)
Ammonia (µg/dl)	44.5±37	102±42	<b>&lt;0.001</b>	1.034 (1.017-1.052)
Ammonia>65.5(µg/dl)*	10 (27%)	11 (100%)	0.067	162.767 (0.706-37509.340)
MELD-Na score	14±8	26±12	<b>&lt;0.001</b>	1.165 (1.090-1.245)
MELD-Na>21.5*	3 (8.1%)	10 (90.9%)	<b>&lt;0.001</b>	47.650 (6.018-377.263)
CTP score	7±3	12±3	<b>&lt;0.001</b>	2.771 (1.731-4.435)
CTP>10.5**	1 (2.7%)	10 (90.9%)	<b>&lt;0.001</b>	75.361 (9.377-605.658)
Serum L-FABP	9715±2065	9840±1210	<b>0.043</b>	1.0003 (1.00001-1.00005)
Serum L-FABP >8057.5*	18 (48.6%)	10 (90.9)	<b>0.040</b>	8.642 (1.106-67.544)
Urine L-FABP	9045±1254	9895±985	<b>0.044</b>	1.0002 (1.00001-1.00004)
Urine L-FABP >9892.5*	8 (21.6)	7 (63.6)	<b>0.007</b>	5.399 (1.578-18.475)

\* n (%), † Univariate Cox's proportional hazards regression analysis, RR: Relative risk, CI: Confidence interval.

9384.6±1723.4 ng/L and was 9554.1±1238.8 ng/L in those who did not survive. There was no statistically significant difference between patients who survived or died in terms of serum L-FABP levels.

Similarly, there was no significant difference in urine L-FABP levels between patients who survived or died during the 3-month follow-up (Table 3).

There was a significant difference in the mean serum ammonia level between patients who did and did not die. Similarly, there were significant differences between these groups with respect to their CTP and MELD-Na scores (both,  $p < 0.001$ ) (Table 3).

Multivariable Cox regression analyses showed that urine L-FABP ( $p=0.034$ ), serum creatinine ( $p=0.050$ ), and MELD-Na scores ( $p=0.002$ ) independently predict mortality. Multivariable Cox regression models determined

the best predictors of mortality, based on overall survival (Table 4).

Patients with serum L-FABP levels>8057.5 ng/L survived for a shorter period than those with serum L-FABP levels<8057.5 ng/L (Figure 2, log-rank test).

#### ROC analysis

The cut-off values for the serum L-FABP level (AUC=0.701), urine L-FABP level (0.692), serum ammonia level (0.898), MELD-Na score (0.934), and CTP score (0.966) that predict the risk of all-cause mortality were determined using an ROC curve analysis (Table 5). The ROC curve plots for serum and urine L-FABP levels are shown in Figure 3.

#### Discussion

This study showed that serum and urine L-FABP levels are significantly higher in patients



**Table 4.** Multiple Cox's proportional hazards regression models determining the best predictor(s) affect on overall survival. Multivariable Cox regression analyses showed that urine L-FABP ( $p=0.034$ ), serum creatinine ( $p=0.050$ ), and MELD-Na scores ( $p=0.002$ ) independently predict mortality.

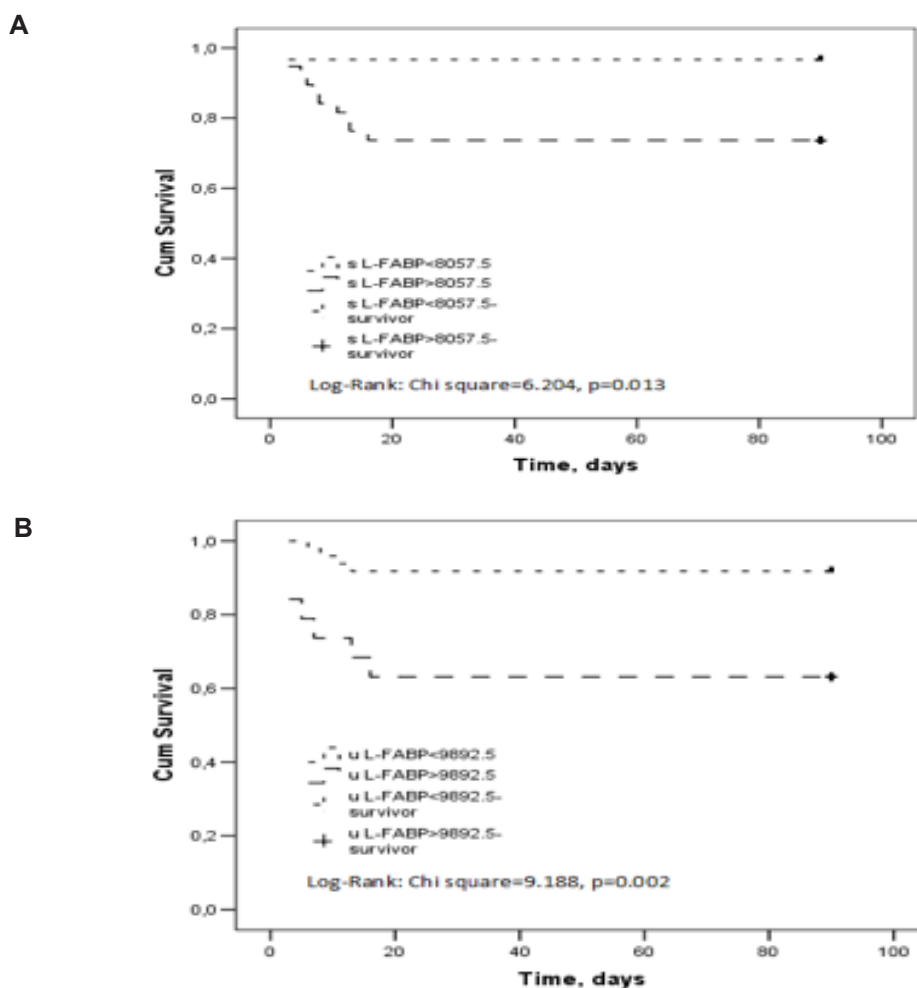
	<b>B</b>	<b>SE</b>	<b>Exp (B)</b>	<b>95% CI</b>	<b>Wald</b>	<b>p-value</b>
<b>Model 1</b>						
<i>Serum L-FABP &gt;8057.5</i>	1.374	1.082	3.950	0.473-32.953	1.611	0.204
<i>Urine L-FABP &gt;9892.5</i>	0.622	0.667	1.863	0.504-6.889	0.870	0.351
<i>CTP&gt;10.5</i>	4.238	1.075	69.264	8.422-569.635	15.540	<b>&lt;0.001</b>
<b>Model 2</b>						
<i>Serum L-FABP &gt;8057.5</i>	1.604	1.061	4.974	0.622-39.790	2.286	0.131
<i>Urine L-FABP &gt;9892.5</i>	1.084	0.641	2.957	0.842-10.382	2.862	0.091
<i>MELD-Na&gt;21.5</i>	3.949	1.061	51.887	6.479-415.516	13.841	<b>&lt;0.001</b>
<b>Model 3</b>						
<i>CTP&gt;10.5</i>	4.421	1.151	83.158	8.716-793.416	14.756	<b>&lt;0.001</b>
<i>PLT</i>	0.000	0.000	1.000	1.000-1.000	2.146	0.143
<i>INR</i>	0.457	0.212	1.580	1.043-2.392	4.669	<b>0.031</b>
<i>Serum L-FABP &gt;8057.5</i>	1.566	1.118	4.788	0.536-42.807	1.963	0.161
<b>Model 4</b>						
<i>CTP&gt;10.5</i>	4.414	1.160	82.633	8.507-802.644	14.483	<b>&lt;0.001</b>
<i>PLT</i>	0.000	0.000	1.000	1.000-1.000	2.898	0.089
<i>INR</i>	0.351	0.200	1.420	0.960-2.101	3.089	0.079
<i>Urine L-FABP &gt;9892.5</i>	0.243	0.701	1.275	0.322-5.040	0.120	0.729
<b>Model 5</b>						
<i>MELD-Na&gt;21.5</i>	3.696	1.118	40.269	4.505-359.947	10.935	<b>&lt;0.001</b>
<i>ALB</i>	-0.531	0.715	0.588	0.145-2.388	0.552	0.458
<i>CRE</i>	0.126	0.158	1.134	0.832-1.546	0.632	0.427
<i>Serum L-FABP &gt;8057.5</i>	1.389	1.163	4.009	0.410-39.197	1.425	0.233
<b>Model 6</b>						
<i>MELD-Na&gt;21.5</i>	3.555	1.138	35.000	3.759-325.898	9.754	<b>0.002</b>
<i>ALB</i>	0.327	0.629	1.386	0.404-4.757	0.270	0.604
<i>CRE</i>	0.371	0.189	1.450	1.001-2.100	3.855	<b>0.050</b>
<i>Urine L-FABP &gt;9892.5</i>	1.851	0.873	6.363	1.149-35.243	4.490	<b>0.034</b>

B: Coefficient of regression, SE: Standard error, Exp (B): Relative risk, CI: Confidence interval.

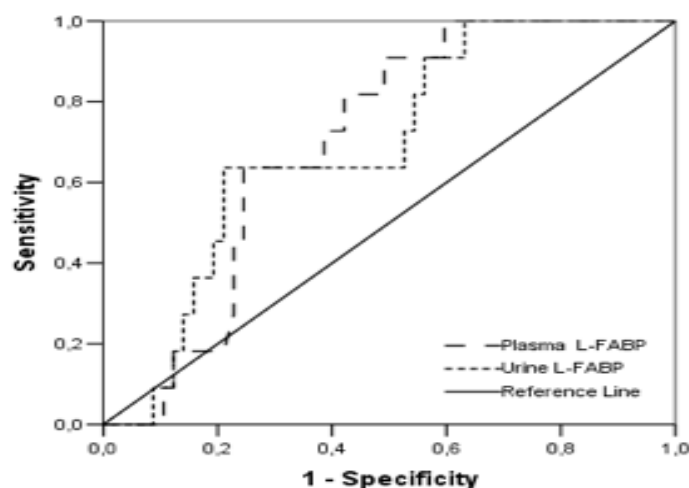
**Table 5.** Comparison of ROC curves among MELD-Na scores, CTP scores, ammonia, serum L-FABP and urine L-FABP in prediction of mortality. The cut-off values for the serum L-FABP level (AUC = 0.701), urine L-FABP level (0.692), serum ammonia level (0.898), MELD-Na score (0.934), and CTP score (0.966) that predict the risk of all-cause mortality were determined using an ROC curve analysis.

	<b>Cut-off</b>	<b>AUC (95% CI)</b>	<b>p</b>	<b>Sens.%</b>	<b>Spec.%</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>
<b>MELD-Na *</b>	>21.5	0.934(0.863-1.000)	<b>&lt;0.001</b>	90.9%	91.9%	76.9%	97.1%
<b>CTP *</b>	>10.5	0.966(0.914-1.000)	<b>&lt;0.001</b>	90.9%	97.3%	90.9%	97.3%
<b>Ammonia</b>	>65.5	0.898(0.821-0.975)	<b>&lt;0.001</b>	100%	73.2%	42.3%	100%
<b>Serum L-FABP</b>	>8057.5	0.701(0.572-0.830)	<b>0.036</b>	90.9%	50.9%	26.3%	96.7%
<b>Urine L-FABP</b>	>9892.5	0.692(0.546-0.839)	<b>0.045</b>	63.6%	78.9%	36.8%	91.8%

AUC: Area under the curve, CI: Confidence interval, Se: Sensitivity, Sp: Specificity, PPV: Positive predictive value, NPV: Negative predictive value, \* Upper bound of 95% CI is higher than 1.000.



**Figure 2.** Kaplan-Meier survival curves showing survival times for survivors and nonsurvivors having fatty acid binding protein (L-FABP) levels above and below the cut-off values for serum (A) and urine (B) L-FABP. Patients with serum L-FABP levels >8057.5 survived for a shorter period than did those with serum L-FABP levels <8057.5.



**Figure 3.** Receiver operating characteristic curves for serum and urine L-FABP in the prediction of survival. ROC curve analysis showed that the cut-off values for the serum L-FABP level (AUC = 0.701), urine L-FABP level (0.692) could predict the risk of all-cause mortality in patients with hepatic encephalopathy.

with HE than in patients with compensated cirrhosis and control individuals.

A previous study showed that MELD scores were correlated with poor prognoses in patients with HE [14]. Another study showed that MELD scores predicted 3-month mortality rates in patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure [15]. The MELD-Na score was a prognostic indicator of 30- and 90-day mortality in patients with end-stage liver disease, following the creation of transjugular intrahepatic portosystemic shunts [16].

Prothrombin time, serum bilirubin levels, use of vasopressors, HE, and systemic inflammatory response syndrome have been suggested to be strongly correlated with the 3-month prognosis for patients with cirrhosis [17]. Bilirubin levels and INRs were significantly associated with transplant-free survival in patients with acute liver failure [18]. Another study showed that the presence of hepatorenal syndrome, MELD scores, CTP scores, and serum creatinine and potassium levels were significant predictors of all-cause mortality in patients with cirrhosis [19].

Previous studies suggested that HE is significantly associated with mortality and post-liver transplantation survival [20-22]. One study showed that acute kidney injury, septic shock, and MELD-Na scores were significantly correlated with 50-day in-hospital mortality rates in patients with decompensated cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis [23].

To date, some studies have been published describing the relationship between L-FABP levels and patient mortality. One showed that urine L-FABP levels predicted mortality in 5-year-old children with sepsis [24]. Another suggested that urine L-FABP levels predicted mortality in patients with acute kidney injuries [25]. A third study showed that urine L-FABP levels were associated with all-cause mortality in women with HIV infections [26]. Serum and intestinal L-FABP levels in patients dying due to sepsis were also shown to be higher than in patients surviving sepsis [27]. Finally, another study suggested that urine L-FABP levels are independent predictors of 90-day mortality in patients in intensive care units [28].

However, no published study has shown a relationship between serum and urine L-FABP levels and mortality in patients with HE. Two

studies reported on FABP levels and mortality rates in patients with cirrhosis. One showed that MELD scores, Child-Pugh scores, presence of ascites, serum interleukin-6 levels, and intestinal FABP levels were predictors of infection-free survival in patients with cirrhosis [29]. The other suggested that urine L-FABP levels were markers of acute kidney injury, and predicted mortality in patients with cirrhosis [30].

MELD, MELD-Na, and CTP scores have been shown to predict mortality in patients with cirrhosis and HE. We investigated the ability of serum and urine L-FABP levels to predict the 3-month mortality of patients with HE. Serum L-FABP levels > 8057.5 ng/L, in patients with HE, correlated with all-cause-mortality. A ROC analysis showed that areas under the curve and plots of the levels of serum L-FABP (AUC, 0.701; level, 8057.5 ng/L), urine L-FABP (0.692, 9892.5 ng/L), ammonia (0.898, 65.5 µg/dL), and of the MELD-Na (0.934, 21.5) and CTP (0.966, 10.5) scores predicted 3-month mortality in patients with HE. The serum L-FABP level showed a 90.9% sensitivity and 50.9% specificity for predicting mortality. The positive and negative predictive values for serum L-FABP levels predicting mortality were 26.3% and 96.7%, respectively.

Serum and urine L-FABP levels correlated with the INR, total bilirubin, creatinine, and albumin values, but did not correlate with the MELD-Na and CTP scores. The reason for this interesting issue may be associated with the proportional calculation of the MELD-Na scores. These results may suggest that L-FABP levels should predict mortality in patients demonstrating kidney injury and/or severe inflammation, such as sepsis. In such cases, L-FABP levels may be poor predictors of mortality in the absence of kidney injury and/or inflammation in patients with compensated cirrhosis and/or HE. Previous studies have also suggested that L-FABP levels are predictive of mortality in patients with kidney injury and/or severe inflammation, such as sepsis. Otherwise, the small numbers of patients in our study (a study limitation) may have caused these results.

Neither the serum or urine L-FABP levels were significantly different between surviving and dying patients. This may be because the patients who died were only those in the HE group. L-FABP levels should predict mortality in

patients with cirrhosis, not only in those with HE. Cox multivariate regression analyses showed that urine L-FABP levels, MELD-Na scores, and CTP scores were independent predictors of all-cause mortality in patients with HE. These results suggested that urine L-FABP levels may be more important than serum L-FABP levels for predicting mortality in patients with HE. Urine L-FABP levels should be more predictive than serum L-FABP levels for predicting mortality in patients with HE because urine L-FABP levels should correlate with tubulointerstitial damage and progression.

There were some limitations in our study. First, the number of patients in our study was small and reduced the statistical power of the study. Second, the follow-up period may need to be longer to allow mortality predictions in patients with compensated cirrhosis. The only patients who died, in our study, were in the HE group. Third, there was a broad age range for individuals in the control group and there was a statistical difference between the control group and the other groups relative to age. This was due to the control group including consecutive volunteers during check-ups at the polyclinic. The age difference should be considered to possibly impact L-FABP levels.

There is no study about serum/ urine L-FABP levels and mortality in patients with hepatic encephalopathy. Despite of some limitations, our study showed that urine L-FABP independently predict mortality in patients with hepatic encephalopathy. In addition, larger studies, with longer follow-up times, are needed to clarify the ability of serum and urine L-FABP levels to predict mortality in patients with compensated cirrhosis and/or HE.

### Acknowledgements

This study was presented as a poster at World Congress of Gastroenterology (ACG2017) in Orlando.

Financial Support: This study was supported by University Scientific Research Projects Fund (Project No: 131218016).

**Conflict of interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

### References

1. Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. *Med Clin North Am* 2009;93:787-799.
2. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-721.
3. Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol* 2014;60:275-281.
4. Saunders JB, Walters JR, Davies AP, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:263-266.
5. Wang G, Gong Y, Anderson J, et al. Antioxidative function of L-FABP in L-FABP stably transfected Chang liver cells. *Hepatology* 2005;42:871-879.
6. Ek-Von Mentzer BA, Zhang F, Hamilton JA. Binding of 13-HODE and 15-HETE to phospholipid bilayers, albumin, and intracellular fatty acid binding proteins. Implications for transmembrane and intracellular transport and for protection from lipid peroxidation. *J Biol Chem* 2001;276:15575-15580.
7. Oyama Y, Takeda T, Hama H, et al. Evidence for megalin-mediated proximal tubular uptake of L-FABP, a carrier of potentially nephrotoxic molecules. *Lab Invest* 2005;85:522-531.
8. Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, et al. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2894-2902.
9. Doi K, Noiri E, Maeda-Mamiya R, et al. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new biomarker of sepsis complicated with acute kidney injury. *Crit Care Med* 2010;38:2037-2042.
10. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Hara M, et al. Clinical significance of tubular and podocyte biomarkers in acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:220-225.
11. Zhang Q, Guo X, Zhao S, et al. Prognostic performance of clinical indices and model scorings for acute-on-chronic liver failure: A study of 164 patients. *Exp Ther Med* 2016;11:1348-1354.
12. Wlodzimirow KA, Eslami S, Abu-Hanna A, Nieuwoudt M, Chamuleau RA. A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality. *Liver Int* 2013;33:40-52.
13. Wong F. Management of ascites in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:11-20.
14. Khurram M, Qayyum W, Umar M, ulAbedin Z, Bushra HT. Evaluation of model for end-stage liver disease score cut off values in patients with hepatic encephalopathy. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2015;27:886-889.

15. Fan YC, Wang N, Sun YY, Xiao XY, Wang K. TIPE2 mRNA Level in PBMCs serves as a novel biomarker for predicting short-term mortality of acute-on-chronic Hepatitis B liver failure: A prospective single-center study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:1638.
16. Ahmed R, Santhanam P, Rayyan Y. MELD-Na as a prognostic indicator of 30- and 90-day mortality in patients with end-stage liver disease after creation of transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:1226-1227.
17. Bao Q, Wang B, Yu L, Weng H, Ge J, Li L. A modified prognostic score for critically ill patients with cirrhosis: An observational study. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:450-458.
18. Koch DG, Tillman H, Durkalski V, Lee WM, Reuben A. Development of a model to predict transplant-free survival of patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1199-1206.
19. Uslan I, Olt S, Eminler AT. Which factors are predictive for mortality among hospitalized patients with cirrhosis? *Hepatogastroenterology* 2015;62:1023-1026.
20. Amarapurkar D, Dharod MV, Chandnani M, et al. Acute-on-chronic liver failure: a prospective study to determine the clinical profile, outcome, and factors predicting mortality. *Indian J Gastroenterol* 2015;34:216-224.
21. Lee GH. Hepatic encephalopathy in acute-on-chronic liver failure. *Hepatol Int* 2015;9:520-526.
22. Wong RJ, Aguilar M, Gish RG, Cheung R, Ahmed A. The impact of pretransplant hepatic encephalopathy on survival following liver transplantation. *Liver Transpl* 2015;21:873-880.
23. Bal CK, Daman R, Bhatia V. Predictors of fifty days in-hospital mortality in decompensated cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis. *World J Hepatol* 2016;8:566-572.
24. Yoshimatsu S, Sugaya T, Hossain MI, et al. Urinary L-FABP as a mortality predictor in <5-year-old children with sepsis in Bangladesh. *Pediatr Int* 2016;58:185-191.
25. Hiruma T, Asada T, Yamamoto M, et al. Mortality prediction by acute kidney injury biomarkers in comparison with serum creatinine. *Biomarkers* 2014;19:646-651.
26. Peralta C, Scherzer R, Grunfeld C, et al. Urinary biomarkers of kidney injury are associated with all-cause mortality in the Women's Interagency HIV Study (WIHS). *HIV Med* 2014;15:291-300.
27. Derikx JP, Poeze M, van Bijnen AA, Buurman WA, Heineman E. Evidence for intestinal and liver epithelial cell injury in the early phase of sepsis. *Shock* 2007;28:544-548.
28. Cho E, Yang HN, Jo SK, Cho WY, Kim HK. The role of urinary liver-type fatty acid-binding protein in critically ill patients. *J Korean Med Sci* 2013;28:100-105.
29. Vogt A, Reuken PA, Stengel S, Stallmach A, Bruns T. Dual-sugar tests of small intestinal permeability are poor predictors of bacterial infections and mortality in cirrhosis: A prospective study. *World J Gastroenterol* 2016;22:3275-3284.
30. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, et al. Urinary biomarkers and progression of AKI in patients with cirrhosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1857-1867.





# IL28B polymorphism To predict the response to chronic hepatitis C treatment

## Kronik hepatit C tedavisine yanıtı tahmin etmede IL28B gen polimorfizmi

Altay Kandemir, Belkıs Ünsal

Gönderilme tarihi: 30.05.2018

Kabul tarihi: 05.07.2018

### Abstract

**Purpose:** Hepatitis C is an important medical problem which causes chronic liver disease. 170 million people are believed to be infected throughout the world. While spontaneous hepatitis C virus (HCV) clearance occurs in almost 30% of patients with hepatitis C, it becomes chronic in 70% which may progress to cirrhosis or hepatocellular carcinoma (HCC). In recent years, *IL28B* polymorphism on chromosome 19q13 has been suggested as the most important predictor among the host factors for sustained virologic response (SVR). In the present study, we aimed to evaluate the effect of *IL28B* gene polymorphism on conventional treatment response.

**Materials and methods:** Totally 95 patients treated with a combination of peginterferon and ribavirin during 48 weeks were included the study. Age, gender, AST and ALT levels, insulin and fasting glucose levels, BMI, fibrosis levels on liver biopsy and 0-4-12-24-48-72-week HCV RNA values were recorded.

**Results:** In the study group of 95 HCV-infected patients, the mean age was 52.4±11 years. SVR was observed in 54 (56.8%) of patients at the follow up. Demographical and laboratory variables were similar in SVR and non-SVR groups. *IL28B SNP rs12979860* was positive in CC 26 (47.2%), CT 25 (45.4%) and TT 4 (7.2%) patients with SVR group and in CC 4 (10%), CT 23 (57.5%), TT 13 (32.5%) patients with non-SVR group.

**Conclusion:** SVR was achieved more likely in HCV genotype 1 *rs12979860*, and treatment decision may be changed based on the degree of liver disorder. In this regard, new studies involving larger patient population from our country are needed.

**Key words:** Hepatitis C, interleukin-28B, genetic variation

Kandemir A, Ünsal B, *IL28B* Polymorphism predict the response to chronic hepatitis C treatment. *Pam Med J* 2018;11(3):281-285.

### Özet

**Amaç:** Hepatit C, kronik karaciğer hastalığına neden olan büyük bir sağlık sorunudur. Dünya'da 170 milyon insanın enfekte olduğu düşünülmektedir. Hepatit C'li hastaların yaklaşık %30'unda spontan viral klirens meydana gelirken, %70'inde hastalık kronikleşmekte, bir kısmında siroz ve hepatosellüler kanser gelişebilmektedir. Konak faktörleri içinde kalıcı viral yanıtın en iyi belirleyicisi, son yıllarda ortaya konan kromozom 19q13 üzerindeki *IL28B* polimorfizmidir. Çalışmadaki amacımız bölgemizdeki hasta popülasyonunda *IL28B* gen polimorfizminin tedaviye yanıtı olan etkisini ortaya koymaktır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya 48 haftalık peginterferon ve ribavirin tedavisi ve sonrasında 24. haftada kontrole gelen 95 hasta alındı. Hastaların tedavi öncesi yaş, cinsiyet, AST, ALT değerleri, insülin ve açlık glukozu, karaciğer biyopsisinde fibrozis düzeyleri, 0-4-12-24-48-72. hafta HCV RNA değerleri kaydedildi.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 52,4±11 idi. Çalışma sonunda hastaların 54'ünde (%56.8) kalıcı viral yanıt gözlemlendi. Tedaviye yanıtı etki eden demografik ve laboratuvar özellikleri kalıcı viral yanıt ve kalıcı olmayan viral yanıt gruplarında benzerdi. Kalıcı viral yanıt olan hastalarda *IL 28B SNP rs12979860* polimorfizmine bakıldığında; CC 26 (%47.2), CT 25 (%45.4), TT 4 (%7.2) hastada saptandı. Kalıcı viral yanıt olmayan hastalarda *IL 28B SNP rs12979860* polimorfizmi; CC 4 (%10) ,CT 23 (%57.5), TT 13 (%32.5) hastada saptandı.

**Sonuç:** HCV genotip 1 *rs12979860* CC genotipte kalıcı viral yanıt oranının yüksek olması nedeniyle karaciğer hastalığının şiddetine dayalı tedavi kararını değiştirebilir. Bu konuda ülkemizde daha büyük hasta popülasyonlarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit C, interlökin-28B, gene polimorfizmi

Kandemir A, Ünsal B. Kronik hepatit C tedavisine yanıtı tahmin etmede *IL28b* gen polimorfizmi. *Pam Tıp Derg* 2018;11(3):281-285.

Altay Kandemir, Dr.Öğr.Üyesi, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, AYDIN, e-posta: altaykandemir@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-2918-3811) ( Sorumlu yazar)

Belkıs Ünsal, Prof. Dr., Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İZMİR, e-posta: belkis.unsal@ikc.edu.tr (orcid.org/0000-0003-2816-9214)

## Introduction

Hepatitis C virus (HCV) infection is considered as a global health problem. World Health Organization (WHO) reported that 130-170 million people are chronically infected with HCV worldwide and that 3-4 million people are newly infected per year [1]. Anti-HCV seropositive was detected in 1% in Turkey. [2]. While spontaneous hepatitis C virus (HCV) clearance occurs in almost 30% of patients with hepatitis C, it becomes chronic in 70% which may progress to cirrhosis or hepatocellular carcinoma (HCC) [3].

Hepatitis C is associated with mortality and morbidity related to cirrhosis and HCC. These complications can prevent with hepatitis C-oriented curative antiviral treatment. Genotype 1b is frequently seen in Turkey [4]. Sustained virologic response (SVR) can be provided in only half of the patients with genotype 1 HCV by peginterferon/ribavirin treatment. Several factors, viral or host, such as HCV genotypes, baseline viral load, age, gender, BMI, insulin resistance, hepatic steatosis and hepatic fibrosis have been reported to be linked to obtain sustained response. In recent years, IL28B polymorphism on chromosome 19q13 has been suggested as the most important predictor among the host factors for SVR. Although these factors inform about the degree of SVR possibility, their utilization is controversial for treatment decision [5-7]. The cure rate is up to 40% with standard therapy in patients with genotype 1 [7]. HCV RNA negativity defined as rapid virologic response and early virologic response has significant predictive value for outcome after 4 weeks of treatment [8-9].

Genetic identification studies were performed to establish the treatment response in genotype 1 hepatitis C patients treated with peginterferon and ribavirin combination [3]. A single nucleotide polymorphism coded IFN-lambda-3 near the *IL28B* gene on chromosome 19 has been described and it was associated to 2-fold increased sustained viral response in Caucasians, Afro Americans and Hispanics [3]. The importance of such generic region on the treatment response was demonstrated in two genome-related studies. It was shown that IL28B polymorphism is associated with spontaneous clearance of HCV infection [10, 11]. IL28B codes a protein known as interferon-

lambda-3 (IFN $\lambda$ -3). IFN $\lambda$  is thought to play an important role in innate immunity and viral clearance. Although IFN $\lambda$  and IFN $\lambda$ -3 receptors are different, their intracellular pathways (jak/STAT) are similar and both of them express various IFN-stimulated gene [10]. *rs12979860* and *rs8099917* are single nucleotide polymorphism (SNP) variants of *IL28B* showing strongest relation with treatment response. *IL28B rs12979860* is the well-known and most-investigated variant. There are more six SNPs showing correlation with SVR in IFN lambda gene cluster apart from *IL28B rs12979860*. However, their efficiency disappears after presence of *rs12979860* is adjusted. Following these, another variant is *rs8099917* which correlates with SVR following the adjustment about *rs12979860* association. Although there are SNP variations between studies, strong association between these SNPs and SVR indicated the close association between IFN response and genomic region contained *IL28B* and its potential regulatory sequences [3, 5, 10]. In the present study, we aimed to evaluate the effect of *IL28B* gene polymorphism on conventional treatment response.

## Material and methods

Totally 95 patients treated with a combination of peginterferon and ribavirin during 48 weeks and after followed for 24 weeks in İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital, Department of Gastroenterology between 2009-2011 were included the study. Age, gender, AST and ALT levels, insulin and fasting glucose levels, BMI, fibrosis levels on liver biopsy and 0-4-12-24-48-72-week HCV RNA values were recorded.

We knew that obtained results would show both allele T and allele C because our positive control was a heterozygote DNA. It allowed us to compare the samples and control with melting peaks from positive control. For real time PCR, an operational kit with primer and mixed probes included control DNA was used.

Primary and probe mix was prepared according to the manufacturer's instructions. 3 mM of Mg<sup>+2</sup> concentration, concentration of enzyme mix of LightCycler® FastStart DNA Master HybProbe (03003248001) and 20 ul of final reaction volume was prepared. Because of a Hotstart enzyme is used according to

LightCycler Protocol, amplification was applied at 95°C for 5 seconds, 60°C for 10 seconds and 72°C for 15 seconds during 45 cycles following pre-incubation at 95°C for 10 minutes. Single fluometric reading was performed at 60°C. Then, continuous reading was performed at 95°C for 30 sec, 40°C for 120 sec and 85°C for 0 sec during 1 cycle but 3 readings were performed if any temperature increase would occur. Finally, device was cooled at 40°C for 30 sec to protect the device. Mutation analyse was performed using hybridisation probe method. Sequences contained T nucleotide and C nucleotide were decided to compare the control DNA and melting results of samples. Since our probe is C nucleotide-specific, cases were termed as those with C nucleotide or T nucleotide if high or lower peak was observed, respectively.

**Statistical analysis:** Wilcoxon test and Man-Whitney U test for non-normally distributed data and chi-square test for categorical data were used to compare the groups.  $P < 0.005$  was considered as significant. Treatment response was evaluated using logistic regression. All analysis was performed by SPSS 15.0 for Windows.

## Results

In the study group of 95 HCV-infected patients, the mean age was  $52.4 \pm 11$  years. The mean baseline viral load was  $2809163 \pm 575348.6$  IU/ml and 66.8% ( $n=56$ ) of patients had high viral load ( $>400000$  IU/ml). Sustained virologic response (SVR) was observed in 54 of patients at the end of the study. When demographic and laboratory characteristics which effect the treatment response were compared with SVR and non-SVR groups, the mean age was  $51.2 \pm 11.2$  years for SVR group and  $53.9 \pm 10.6$  years for non-SVR group and there was no significant difference ( $p=0.2$ ). No gender difference was found between SVR and non-SVR groups (35.1% vs. 28.7%,  $p=0.15$ ). Also, number of patients with AST  $>40$  IU/ml (34.9% vs. 30.2%,  $p=0.49$ ) were comparable in both groups. SVR and non-SVR groups were statistically similar for baseline viral load ( $2600989 \pm 766270.8$  IU/ml vs.  $3086730 \pm 881197.1$  IU/ml,  $p=0.6$ ). 33% of patients had high viral load ( $>400000$  IU/ml) in both groups. In terms of histological stage, 9.7% of patients were pre-cirrhotic, 4.2% were cirrhotic in SVR group and 6.9% were pre-cirrhotic, 1.4% were cirrhotic in non-SVR group.

Demographical, biochemical, histological and genetic characteristics of patients are summarized in Table 1.

*IL28B* SNP *rs12979860* was positive in CC 26 (47.2%), CT 25 (45.4%) and TT 4 (7.2%) patients with SVR group and in CC 4 (10%), CT 23 (57.5%), TT 13 (32.5%) patients with non-SVR group.

When treatment response was assessed for genotype subgroups, 66% of patients with CC genotype showed early virologic response (EVR) and 66.7% showed sustained virologic response (SVR). Early virologic response rate was 23.5% and sustained virologic response rate was 23.5 in patients with TT genotype (Table 2). Odds ratio was estimated for responders and non-responders; SVR was obtained in 26 of 30 patients with CC genotype (OR:8.06,  $p < 0.001$ ) No significant effect of CC genotype was determined on the treatment response. SVR was seen in 13 of 17 patients with TT genotype (OR:6.14,  $p=0.002$  (Table 3). Genotypes of *IL28B* gene *rs12979860* single nucleotide polymorphisms (SNPs) were analyzed. CC genotype was associated with SVR and EVR; SVR and EVR were seen in 86.7% and 66.7% of patients with CC genotype, respectively. SVR and EVR were seen in 23.5% patients with TT genotype. For SVR, odds ratio was 8.06 ( $p < 0.001$ ) in patients with CC genotype and 6.14 ( $p=0.002$ ) in patients with TT genotype.

## Discussion

*IL28B* SNPs, *rs129479860* and *rs8099917* are known to be associated with treatment response. *IL28B rs12979860* is the well-known and most investigated variant. There are 6 more SNPs into IFN-lambda gene cluster related to SVR apart from *IL28B rs12979860*. However, their efficiency disappears after presence of *rs12979860* is adjusted. Following these, another variant is *rs8099917* which correlates with SVR following the adjustment about *rs12979860* association. There are SNP differences among the studies. In a study using multiple platform by Suppiah et al. [5] have reported that *rs8099917* (TT genotype) showed strongest association with SVR. Another independent genome-wide association study

**Table 1.** Demographic, biochemical, histological and genetic characteristics.

	SVR (n=55)	non-SVR (n=40)	p
Age	51.2±11.2	53.9±10.6	0.2
BMI	26.5±4.23	27.8±4.58	0.15
Female	35.1%	28.7%	0.66
AST>48 IU/ml	19.8%	22.1%	0.13
ALT>40 IU/ml	34.9%	30.2%	0.49
Baseline viral load (IU/ml)	2600989±766270.8	3086730±881197.8	0.6
High viral load (>400000 IU/ml)	33.3%	33.3%	1
METAVIR stage %			0.55
*pre-cirrhotic	9.7%	6.9%	
*cirrhotic	4,2%	1.4%	

**Table 2.** *IL28B* polymorphisms predict the response to treatment

	n	RVR	EVR	SVR
CC	30 (31.5%)	8 (26.7%)	20 (66.7%)	26 (86.7%)
C/T	48 (50.5%)	3 (6.3%)	18 (37.6%)	25 (37.6%)
TT	17 (18.0%)	3 (17.6%)	4 (23.5%)	4 (23.5%)

**Table 3.** Odds ratio of patients for treatment response

Allele frequency	responder	non-responder	OR	%95 CI	p
C	51 (65.3%)	27 (34.7%)	6.14	1.9-19.6	0.002
T	29 (52.7%)	26(47.3%)	8.09	2.7-24.6	<0.001
Genotype frequency	responder	non-responder	OR	%95 CI	p
CC	26(47.2%)	4(10%)	8.06	2.6-24.6	<0.001
CT (responder)	25(45.4%)	23(57.5%)	0.62	0.27-1.4	0.24
(non-responder)			1.62	0.72-3.7	0.30
TT	4 (7.2%)	13(32.5%)	6.14	1.9-19.6	0.002

(GWAS) by Ge et al. [3] reported the strongest association of *rs12979860* (CC genotype) SNP with SVR. Tanaka et al. [6] was reported that no *rs12979860* but *rs8099917* and *rs12980275* correlated with SVR. Ultimately, numerous studies have been shown an association between SNPs and SVR. Also, genomic area consisted of *IL28B* and its potential regulatory sequences had been associated with IFN response [12]. A study which compared two SNPs, *rs12979860* and *rs8099917* showed that individuals with *rs12979860* C allele were more likely to achieve SVR than those who carried the T allele and individuals with *rs8099917* T allele were more likely to achieve SVR than those who carried the G allele. In addition, the positive predictive value (PPV) was found lower for *rs8099917*

[12]. In IDEAL study included patients with HCV genotype 1 treated with peginterferon/ribavirin, SVR was achieved in 69% of patients who carry two positive allele (CC genotype), in 33% of patients with CT genotype and in 27% of patients with TT genotype for *rs12979860* [3]. In another study assessed HCV genotype 1 patients, SVR was reported as 85% in CC carriers, 45% in CT carriers and 41% in TT carriers for *rs12979860* [12]. Various studies were performed to compose a local guideline in many countries [13-15].

Our results were comparable with previous studies. *IL28B* polymorphism may be important for deciding to wait new antiviral drugs but it shouldn't be considered alone for treatment decision because of waiting new antiviral drugs



but it shouldn't be considered alone for treatment decision because of lower positive and negative predictive values. Since, SVR was achieved more likely in HCV genotype 1 *rs12979860*, treatment decision may be changed based on the degree of liver disorder. In this regard, new studies involving larger patient population from our country are needed.

**Conflicts of interest:** No conflicts of interest exist.

## References

1. Mohamed AA, Elbedewy TA, El-Serafy M, El-Toukhy N, Ahmed W, Ali El Din Z. Hepatitis C virus: A global view. *World J Hepatol* 2015;7:2676-2680.
2. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:1020-1026.
3. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
4. Altuglu I, Soyler I, Ozacar T, Erensoy S. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in Western Turkey. *Int J Infect Dis* 2008;12:239-244.
5. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. *IL28B* is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009;41:1100-1104.
6. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of *IL28B* with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41:1105-1109.
7. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010;139:120-129.
8. Yu JW, Wang GQ, Sun LJ, Li XG, Li SC. Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:832-836.
9. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006;43:954-60.
10. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in *IL28B* and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461:798-801.
11. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, et al. Genetic variation in *IL28B* is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010;138:1338-1345.
12. Stattermayer AF, Stauber R, Hofer H, et al. Impact of *IL28B* genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:344-350.
13. Echeverría N, Chiodi D, López P, et al. IL28B gene polymorphism *rs12979860*, but not *rs8099917*, contributes to the occurrence of chronic HCV infection in Uruguayan patients. *Virol J* 2018;15:40.
14. Ramos JA, Ramos AL, Hoffmann L, et al. A single nucleotide polymorphism, *rs129679860*, in the *IL28B* locus is associated with the viral kinetics and a sustained virological response in a chronic, mono-infected hepatitis C virus genotype-1 Brazilian population treated with pegylated interferon-ribavirin. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012;107:888-892.
15. Świątek-Kościelna B, Kaluźna E, Strauss E, et al. Prevalence of IFNL3 *rs4803217* single nucleotide polymorphism and clinical course of chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2017;23:3815-3824.























## Comparison of dynamic hip screw and proximal femoral nail in intertrochanteric femur fractures and cost analysis

### İntertrokanterik femur kırıklarında dinamik kalça çivisi ile proksimal femoral çivisi karşılaştırılması ve maliyet analizi

Mehmet Veysel Başkan, Ali Çağdaş Yörükoğlu, Ahmet Nadir Aydemir, Nihal Buker, Nusret Ök, Ahmet Fahir Demirkan

Gönderilme tarihi: 18.12.2017

Kabul tarihi: 26.03.2018

#### Abstract

**Purpose:** The study was planned to compare the results of dynamic hip screw (DHS) and proximal femoral nail antirodation (PFNA) applications to femur intertrochanteric fractures and to implement a cost analysis.

**Materials and methods:** A retrospective evaluation was made of 75 patients who were treated for intertrochanteric femur fracture between May 2009 and December 2012. Evaluation was made of differences between the groups in reduction quality, mean duration of hospitalization, complication rates, functional outcomes and treatment costs.

**Results:** Thirty patients were treated with DHS and forty five patients with PFNA. The average follow-up period was 21.5 (12-49) months. Functional outcomes were similar, with no significant difference between the groups. Length of hospital stay was shorter in the PFNA group, the treatment and care costs were lower compared to the DHS group.

**Conclusion:** Although PFNA is a much more expensive implant than DHS, there is no significant difference between total hospital costs. Nevertheless, as DHS has similar functional results, it is still a preferable treatment method for intertrochanteric femur fractures.

**Key words:** Intertrochanteric, dynamic hip screw, proximal femoral nail

Başkan MV, Yörükoğlu AÇ, Aydemir AN, Buker N, Ök N, Demirkan AF. Comparison of dynamic hip screw and proximal femoral nail in intertrochanteric femur fractures and cost analysis. *Pam Med J* 2018;11(3):287-292.

#### Özet

**Amaç:** Çalışmamız femur intertrokanterik kırıklarında dinamik kalça vidası (DHS) – proksimal femoral çivi antirotasyon (PFNA) uygulamalarının sonuçlarının karşılaştırılması ve bu konuda maliyet analizinin yapılması için planlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Mayıs-2009 Aralık-2012 tarihleri arasında intertrokanterik femur kırığı nedeniyle ameliyat olmuş 75 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Gruplar arasında redüksiyon kalitesi, ortalama yatış süresi, komplikasyon oranları, fonksiyonel sonuçlar ve tedavi masrafları açısından fark olup olmadığı değerlendirildi.

**Bulgular:** Otuz hastaya DHS, kırk beş hastaya PFNA uygulandı. Çalışmamızda takip süresi ortalama 21.55 (6-49) aydır. Fonksiyonel sonuçlar gruplar arasında anlamlı fark olmayacak şekilde birbirine yakındır. PFNA uygulanan hastaların DHS uygulanan hastalara göre hastanede yatış sürelerinin kısa; tedavi ve bakım masraflarının daha düşük olduğu görülmektedir.

**Sonuç:**PFNA; DHS'ye oranla pahalı bir implant olsa da hastane toplam maliyeti değerlendirildiğinde aralarında anlamlı bir farklılık görülmemektedir. Bunun yanında benzer fonksiyonel sonuçları ile DHS intertrokanterik femur kırıklarında tercih edilebilir bir tedavi yöntemidir.

**Anahtar sözcükler:**İntertrokanterik, dinamik kalça vidası, proksimal femoral çivi

Başkan MV, Yörükoğlu AÇ, Aydemir AN, Buker N, Ök N, Demirkan AF. İntertrokanterik femur kırıklarında dinamik kalça çivisi ile proksimal femoral çivisi karşılaştırılması ve maliyet analizi. *Pam Tıp Derg* 2018;11(3):287-292.

Mehmet Veysel Başkan, Uzm Dr., Kars Kağızman Devlet Hastanesi Ortopedi Kliniği, KARS, e-posta: veysel.baskan@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-8507-134X)

Ali Çağdaş Yörükoğlu, Dr.Öğr.Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilimdalı, DENİZLİ, e-posta: acagdasypau.edu.tr ( orcid.org/0000-0001-8903-3578)

Ahmet Nadir Aydemir, Dr.Öğr.Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilimdalı, DENİZLİ, e-posta: anaydemir@yahoo.co.uk (orcid.org/0000-0002-3095-4935) (Sorumlu yazar)

Nihal Buker, Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, DENİZLİ, e-posta: nasuk@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0001-7259-7983)

Nusret Ök, Dr.Öğr.Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilimdalı, DENİZLİ, e-posta: oknusret@gmail.com (orcid.org/0000-0003-3811-1884)

Ahmet Fahir Demirkan, Prof. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilimdalı, DENİZLİ, e-posta: fahirdemirkan@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-1393-7068)

## Introduction

Intertrochanteric hip fractures generally occur as a result of low-energy trauma in elderly osteoporotic patients. The incidence of intertrochanteric fractures has been increasing progressively due to the increased incidence of osteoporosis and rate of the geriatric population [1]. Mortality and morbidity rates are comparatively high as these fractures are often observed at an advanced age. Therefore, the aim of the treatment is to achieve sufficient reduction and rigid fixation to provide early recovery and mobility.

Intertrochanteric fractures are fractures that occur between the trochanter minor and major and can extend to the subtrochanteric region. For patients with adequate bone quality, osteosynthesis is the preferred method of treatment. The objective of the treatment is to preserve the bone structure of the patient and ensure a rapid return to daily social life [2]. Historically, dynamic hip screw has been used as the gold standard in the treatment of intertrochanteric fractures. Since the first use of proximal femoral nail in the early 1990s, with the advances in implant technology, the use of proximal femoral nail (PFN) is becoming more widespread. Although there are publications in the literature that compare the results of PFN and DHS [3], we have not found a study of cost analysis.

The aim of this study was to compare the radiological and functional outcomes of patients treated with PFNA and DHS and to evaluate cost analysis.

## Patients and methods

A retrospective evaluation was made of a total of 75 patients who were surgically treated for an intertrochanteric femoral fracture between May 2009 and December 2012. The fractures were classified according to the AO-ASIF classification. DHS (Hipokrat Inc., Izmir, Turkey) was applied to 30 of 75 patients (40%) and PFNA (Synthes, Hertfordshire, UK) was applied to 45 (60%) patients. The patients comprised 39 (52%) females and 36 (48%) males with an average age of 72.85 years (range, 21-94 years). Postoperatively, the patients were followed-up for 12-49 months.

Surgery was performed in the supine position on a traction table. The mean time from trauma to surgery was 2.8 days (range, 1-7 days). Postoperative evaluation was made of fracture displacement (mm), position of reduction, ideal implant position, (anterior-posterior-lateral radiography), and tip apex distance (anterior-posterior-lateral radiography). Displacement of  $\leq 2$ mm on post-operative radiographs was considered good, and  $> 2$  mm displacement was considered unfavorable. If the implant position is in the centre of the femoral head or in the inferior position on anterior-posterior radiographs and in a central position on lateral radiographs were evaluated as ideal [4]. Tip-apex distances were evaluated on anterior-posterior-lateral radiographs as described by Baumgartner et al. [5] The radiological bone healing period and mobilization period of the patients were also evaluated in respect of complications, revision and mortality.

For pain evaluation, a Visual Analogue Scale (VAS) was used. Functional assessment was made using the clinically modified Harris Hip Scale (HHS) and Jergesen Functional Scale (JFS).

Statistical analyses of categorical data were made using the Chi-Square test and Fisher's Exact Test, and for measured values, the Kruskal Wallis test and the Mann Whitney U-test. When the Kruskal Wallis test result was significant, multiple comparison tests were applied to determine which groups were different from each other. Categorical data were stated as frequency and percentage, data acquired via measurements as median (min.-max.) values.

## Results

When the patients were evaluated in terms of age distribution, the patients operated on with PFNA were in a more advanced age group than the DHS group ( $p=0.003$ ) (Table 1). The average age was  $66.2 \pm 17.3$  years in the DHS group and  $77.2 \pm 12.8$  years in the PFNA group. The fracture was the result of low-energy trauma in 62 patients and of high-energy trauma in 13 patients. Multiple fractures were determined in six (8%) patients, isolated fractures in 69 (92%), pathological fractures in two (2.7%) and chronic diseases in 62 (82.7%) patients.

**Table 1.** Descriptive information of the pathology

Variables	DHS (n=30)		PFNA (n=45)		p
	n	%	n	%	
<b>Trauma</b>					
High Energy	8	26.7	5	11.1	0.077
Low Energy	22	73.3	40	88.9	
<b>Fracture</b>					
Multiple	4	13.3	3	6.7	0.357
Isolated	26	86.7	42	93.3	
Pathological	0	0	2	4.4	
<b>Chronic Diseases</b>					
Present	24	80	38	84.4	
N/A	6	20	7	15.6	
<b>AO Classification</b>					
A1	12	40	8	17.7	
A2	13	43.3	35	77.7	
A3	5	16.7	2	4.4	
Full Mobilization	3-9	5.0±3.35	2-8	3.9±2.18	0.166
Duration (Months)					
Hospitalization (days)	5-58	15.30±12.2	4-23	8.93±4.47	<b>0.005</b>

Mortality during the follow-up period was observed in 11 of 30 patients (36.7%) treated with DHS and in 14 of 45 patients (31.1%) treated with PFNA. A statistically significant effect on mortality was determined of advanced age and postoperative follow-up in intensive care unit ( $p=0.001$ ,  $p=0.019$ , respectively).

Reasons for mortality during the postoperative hospitalization period or after discharge were determined as pulmonary thromboembolism in 12 patients, heart failure in eight patients, chronic diseases in two, gastrointestinal system bleeding due to cirrhosis in one, gastric bleeding in one and malignancy in one patient.

The time to mortality of patients was grouped as during the first 12 months postoperatively and after 12 months. Of the 22 patients who died in the first 12 months, 14 were treated with PFNA and eight with DHS. The three patients who died after the first 12 months were treated with DHS.

Classification of the patients with intertrochanteric femoral fractures was made according to AO-ASIF classification. Fracture distribution of the 30 DHS patients were 12 (40%) AO Ttype A1, 13 (43.3%) AO Ttype A2, and 5 (16.7%) AO Ttype A3. Fracture distribution of

the 45 PFNA patients were 8 (17.7%) AO Ttype A1, 35 (77.7%) AO Ttype A2, and 2 (4.4%) AO Ttype.

Of the 30 patients treated with DHS, reduction degree was evaluated as good in 23 (77%) and unacceptable in seven patients (23%). Of the 45 patients treated with PFNA, reduction degree was evaluated as good in 28 (62.2%) and unacceptable in 17 (37.8%). No statistically significant difference was determined between the two groups in terms of reduction degree. On anterior-posterior and lateral radiographs of the hip taken during postoperative or control examinations, the implant position was evaluated as acceptable or unacceptable. In the 30 DHS patients, implant position was evaluated as acceptable in 21 (70%) and unacceptable in 9 (30%). In the 45 PFNA patients, implant position was evaluated as good in 40 (88.9%) and unacceptable in five patients (11.1%). The difference between the groups was statistically significant ( $p=0.004$ ).

The median tip-apex distance was 28 mm (10-54 mm) in patients treated with DHS and 17.4 mm (3-48 mm) in the PFNA group. No statistically significant difference was determined between the two groups ( $p<0.001$ ).

Revision surgery was applied to two of the 30 patients (6.7%) treated with DHS and two of the 45 patients (4.5%) treated with PFNA. No statistically significant difference was determined between the two groups.

The total average hospitalization period was 15.3 (5-58) days for patients treated with DHS and 8.9 (4-23) days for the patients treated with PFNA. The hospitalization period of PFNA patients was statistically significantly shorter than that of the DHS group ( $p=0.005$ ).

Postoperative complications were observed in two (6.7%) patients treated with DHS; in one patient, non-union was revised with PFNA and in one, a periprosthetic fracture observed on postoperative day 20 was revised with a long DHS plate. Postoperative complications were observed in two (4.5%) patients treated with

PFNA; both patients had periprosthetic fracture during follow-up and were revised with PFNA Long. No statistically significant differences were determined between the groups in terms of postoperative complications.

The results of the Harris Hip Score, Jergesen Functional Score and VAS scores were very approximate to each other-with no statistically significant differences, although the Harris Hip Scores and Jergesen Functional Scores of the PFNA patients were seen to be better. Functional status and pain scores are presented in Table 2.

The costs of the 75 patients who underwent surgery for an intertrochanteric femoral fracture are shown in Table 3. Although the average implant cost of the PFNA patients were 63.6% more than the average implant cost of DHS patients, the revision and treatment costs of

**Table 2.** Comparison of functional status and pain scores of the patients

Variables	DHS (n=30)		PFNA (n=45)		p
	Min-Max	$\bar{x}\pm Ss$	Min-Max	$\bar{x}\pm Ss$	
HHS	30-96	60.25±30.66	20-100	66.20±25.95	0.950
JFS	0-84	35.50±38.37	0-100	52.27±33.35	0.670
VAS					
Activity	0-7	3.00±2.94	0-7	2.72±2.19	0.973
Resting	0-5	1.50±2.38	0-5	2.08±1.90	0.555

**Table 3.** Costs related to the implants

	Implant cost	Treatment cost	Total cost
PFNA	3830 TL	2594 TL	6424 TL
DHS	2340 TL	3834 TL	6174 TL

DHS patients were 47.8% more than those of the PFNA patients, which resulted in a total cost difference of 4%.

## Discussion

Intertrochanteric hip fractures generally occur as a result of low-energy trauma in females aged >60 years [6-8]. The population aged over 65 years old was 323 million in 1990, and it is estimated that this will reach up to 1.5 billion by 2050. With extrapolation of this same ratio, it can be estimated that the 1.5 million hip fracture incidence will rise to 6.3 million [9]. The expected cost of hip fracture treatments in the USA, in 2040, is estimated to be 240

billion dollars and this leads to the necessity of developing cheaper implant materials and products [1].

Many implant models have been developed for the surgical treatment of intertrochanteric fractures. Although dynamic hip screws have maintained priority for stable hip fractures, there is controversy concerning the implants to be used on unstable fractures [8, 10]. Previous studies have shown that PFNA is a good choice for both stable and unstable fractures and PFNA is a simple operation with fewer postoperative complications and full postoperative mobilization of patients [11-13]. Meredy et al. [14] stated that the usage of PFNA is important especially on



unstable fractures and for osteoporotic patients, and the results are good.

Different outcomes are encountered in literature when the cut-out ratio and the difference in the tip-apex distance are considered [15, 16]. No cut-out was encountered in any of the current study patients, and the tip-apex distance was observed to be much shorter in the PFNA group than in the DHS group.

In a large patient series study by Radcliff et al, 1013 proximal femur nails and 1013 DHS were compared and no difference was determined in mortality rates between the two groups. [17], In the current study, no statistically significant difference was observed in terms of mortality between the DHS and PFNA groups.

The most important advantage of intramedullary nailing versus plating is early mobilization and rehabilitation. Mansukhani SA et al. [18], compared DHS and PFN in respect of functional status and no significant differences were determined at the end of the 12 months follow-up. In the current study, the two groups were evaluated according to the Harris Hip Score and the Jergesen Functional Score and no significant differences were observed.

Peri-implant femoral fracture is another complication encountered in intertrochanteric femur fracture treatment. Müller et al. [19] examined peri-implant femoral fractures in 705 cases of proximal femoral nail and 597 cases of dynamic hip screw and reported that the risk was more than three times higher with the use of PFN compared to DHS. In the current study, periprosthetic femur fracture was observed in 2 patients in the PFN group and in 1 patient in the DHS group. However, the patient series was not large enough to make any statistical evaluation in this respect.

Differences in mortality rates of PFN and DHS have been reported in literature. Guerra MT et al. [20] observed a higher mortality rate in the DHS group and Kumar R et al. [21] found similar mortality rates in their prospective study. In the current study the mortality rate in the PFN group was higher, but not statistically significant. This could be attributed to the factor of older average in the PFN group compared to the DHS group.

In a study by Jonnes C et al. [22] the average hospital stay was 12.4 days in the DHS group and 7.8 days in the PFN group ( $p=0.001$ ). In the current study the duration of hospitalization of the patients treated with PFNA compared to patients treated with DHS was statistically significantly shorter ( $p=0.005$ ). That may have been related to early mobilization and rehabilitation of the PFN group patients who required less intensive care and nursing services.

It's widely known that DHS is an older implant with lower application costs compared to PFNA. When a cost analysis was conducted in this study, it was observed that the difference between the hospital invoice costs of DHS patients and PFNA were close to each other. The reasons for the small difference between the costs were the shorter postoperative duration of hospitalisation, fewer hematological and biochemical tests at postoperative follow-up examinations, reduced treatment need in postoperative intensive care unit, and lower medical treatment costs. When both groups were compared in terms of non-union, revision surgery, complications and mortality, no statistically significant differences were observed.

When DHS is compared with PFNA in terms of functional results there is no significant difference. The costs of DHS were slightly lower and the complication, revision surgery and mortality rates of the two groups were identical. Therefore, DHS is still a preferable surgical method of treatment for intertrochanteric femur fractures.

**Disclosure of interest:** The authors declare that they have no competing interest.

## References

1. Cummings SR, Rubin SM, Black D. The future of hip fractures in United States: Numbers, costs and potential effects of postmenopausal estrogen. *Clin Orthop Relat Res* 1990;252:163-166.
2. Koval JK, Sala DA, Kummer FJ, Zuckerman JD. Postoperative weight-bearing after a fracture of the femoral neck or an intertrochanteric fracture. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:352-356.
3. Jonnes C, Sm S, Najimudeen S. Type II intertrochanteric fractures: proximal femoral nailing (PFN) versus dynamic hip screw (DHS). *Arch Bone Jt Surg* 2016;4:23-28.

4. Parker MJ. Cutting-out of the dynamic hip screw related to its position. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74:625.
5. Baumgaertner MR, Curtin SL, Lindskog DM, Keggi JM. The value of the tip-apex distance in predicting failure of fixation of peritrochanteric fractures of the hip. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77:1058-1064.
6. DeLee JC. Fractures and dislocations of the hip. Rockwood's and Green's fractures in adults. 3<sup>rd</sup>. J.B.Lippincott Company: Phil 1996:1481-1555.
7. Lorich DG, Geller DS, Nielson JH. Osteoporotic peritrochanteric hip fractures management and current controversies. *Instr Course Lect* 2004;53:441-54.
8. Browner DB, Jupiter JB, Levine AM, Trafton PG. Skeletal trauma. V:2, WB Saunders Company 1996:1833-1926.
9. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporosis Int* 1992;2:285-289.
10. Davidson TI, Bodey WN. Factors influencing survival following fractures of the upper end of the femur. *Injury* 1986;17:12-14.
11. Kristek D, Lovric I, Kristek J, Biljan M, Kristek G, Sakić K. The proximal femoral nail antirotation (PFNA) in the treatment of proximal femoral fractures. *Coll Antropol* 2010;34:937-940.
12. Gadegone WM, Salphale YS. Short proximal femoral nail fixation for trochanteric fractures. *J Orthop Surg* 2010;18:39-44.
13. Xu YZ, Geng DC, Mao HQ, Zhu XS, Yang HL. A Comparison of the proximal femoral nail antirotation device and dynamic hip screw in the treatment of unstable peritrochanteric fracture. *J Int Med Res* 2010;38:1266-1275.
14. Mereddy P, Kamath S, Ramakrishnan M, Malik H, Donnachie N. The AO/ASIF proximal femoral nail antirotation (PFNA): a new design for the treatment of unstable proximal femoral fractures. *Injury* 2009;40:428-432.
15. Stem R, Lübbecke A, Suva D, Miozzari H, Hoffmeyer P. Prospective randomized study comparing screw versus helical blade in the treatment of low-energy trochanteric fractures. *Int Orthop* 2011;35:1855-1861.
16. Bruijn K.D, Hartog D, Tuinebreijer W, Roukema G. Reliability of predictors for screw cutout in intertrochanteric hip fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94:1266-1272.
17. Radcliff T.A, Regan E, Ripley D.C.C, Hutt E. Increased use of intramedullary nails for intertrochanteric proximal femoral fractures in veterans affairs hospitals: a comparative effectiveness study. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94:833-840.
18. Mansukhani SA, Tuteja SV, Kasodekar VB, Mukhi SR. A comparative study of the dynamic hip screw, the cemented bipolar hemiarthroplasty and the proximal femoral nail for the treatment of unstable intertrochanteric fractures. *J Clin Diagn Res.* 2017;11:14-19.
19. Müller F, Galler M, Zellner M, Bäuml C, Marzouk A, Füchtmeier B. Peri-implant femoral fractures: the risk is more than three times higher within PFN compared with DHS. *Injury.* 2016;47:2189-2194.
20. Guerra MT, Pasqualin S, Souza MP, Lenz R. Functional recovery of elderly patients with surgically-treated intertrochanteric fractures: preliminary results of a randomised trial comparing the dynamic hip screw and proximal femoral nail techniques. *Injury.* 2014;45:26-31.
21. Kumar R, Singh RN, Singh BN. Comparative prospective study of proximal femoral nail and dynamic hip screw in treatment of intertrochanteric fracture femur. *J Clin Orthop Trauma.* 2012;3:28-36.
22. Jonnes C, Sm S, Najimudeen S. Type II Intertrochanteric Fractures: Proximal femoral nailing (PFN) versus dynamic hip screw (DHS). *Arch Bone Jt Surg.* 2016;4:23-28.

**Funding:** The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

## Endoskopi eğitiminin hastalardaki kaygı düzeyine etkisi

### *Effect of anxiety level of education in patients of endoscopy*

Özlem Ceyhan, Pınar Tekinsoy Kartın, Sultan Taşcı

Gönderilme tarihi: 25.12.2017

Kabul tarihi: 26.03.2018

#### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada üst endoskopi uygulanacak bireylere verilen eğitimin bireylerin kaygı düzeyine etkisini belirlemek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırma bir üniversite hastanesinin endoskopi ünitesinde ilk kez üst endoskopik işlem uygulanacak, 40'ı çalışma, 40'ı kontrol, 80 birey üzerinde yürütülmüştür.

**Bulgular:** Araştırma kapsamına alınan bireylerin yaş ortalaması  $43.5 \pm 11.7$  olup, %60.0'ı kadın, %45.0'i ilköğretim mezunu, %56.3'ü daha önce hastanede yatmış, %43.8'i cerrahi işlem geçirmiş vakalardı. İşlem öncesi eğitim verilen gruptaki bireylerin işlem sonrasında durumluk kaygılarının işlem öncesine göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Eğitim verilmeyen gruptaki bireylerde ise durumluk kaygı puanı işlem sonrasında işlem öncesine göre azaldığı, fakat bu azalmanın anlamlılık gösterecek düzeyde olmadığı belirlenmiştir ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Çalışmada hastalara işlem öncesi verilen eğitimin durumluk kaygıyı azaltmada etkili olduğu saptanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Endoskopi, eğitim, kaygı

Ceyhan Ö, Tekinsoy-Kartın P, Taşcı S. Endoskopi eğitiminin hastalardaki kaygı düzeyine etkisi. *Pam Tıp Derg* 2018;11(3):293-300.

#### Abstract

**Purpose:** In this study, it was aimed to determine the effect of education given to the individuals who would be given upper endoscopy on the level of anxiety of the individuals.

**Materials and methods:** The study was conducted on an endoscopy unit of a university hospital for the first time to perform upper endoscopic procedure, 40 studies, 40 controls, 80 individuals.

**Results:** The average age of the subjects included in the study was  $43.5 \pm 11.7$ , 60.0% were female, 45.0% were primary school graduates, 56.3% were previously hospitalized and 43.8% had undergone surgical procedures. It was found that the state anxiety of the individuals in the pre-treatment group decreased significantly after the procedure ( $p < 0.001$ ). In the uneducated group, the state anxiety score decreased after the procedure compared to the pre-treatment, but it was determined that this decrease was not significant enough ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** It was determined that pre-treatment training in the study was effective in decreasing the state anxiety.

**Key words:** Endoscopy, education, anxiety

Ceyhan Ö, Tekinsoy-Kartın P, Taşcı S. Effect of anxiety evel of education in Patients of Endoscopy. *Pam Med J* 2018;11(3):293-300.

Özlem Ceyhan, Dr.Öğr.Üyesi, Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, KAYSERİ, e-posta:ozlemceyhan06@gmail.com (orcid.org/0000-0002-1869-8713) (Sorumlu yazar)

Pınar Tekinsoy Kartın, Dr.Öğr.Üyesi, Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, KAYSERİ, e-posta:ptekinsoy@erciyes.edu.tr (orcid.org/0000-0002-9977-158X)

Sultan Taşcı, Prof.Dr., Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, KAYSERİ, sultant@erciyes.edu.tr (orcid.org/0000-0002-8039-1966)

## Giriş

İç boş organların ya da kanal şeklindeki yapıların içlerinin özel aletler yardımıyla incelenmesine endoskopi adı verilir. Günümüzde en sık uygulanan endoskopik prosedürlerden birisi üst Gastro İntestinal Sistem (GİS) endoskopisidir. Üst GİS endoskopisi ile özefagus, mide ve duodenum incelenir ve bu alanlara yönelik gereken diagnostik ve terapötik işlemler yapılabilir [1, 2].

Gelişen teknoloji ile birlikte tanı ve tedavide önemi giderek artan endoskopi işleminde komplikasyon görülme yüzdesi de oldukça düşüktür. Bu gelişmeler sayesinde, günümüzde gastroenteroloji kliniklerine başvuran hastalara tanısal ya da tedaviye yönelik olarak giderek artan sayıda endoskopik girişimler uygulanmaktadır [3-7].

Endoskopi, hastaya yönelik girişimsel bir işlem olduğu için, işlem sırasında öğürme, bulantı hissi, karında şişkinlik ve ağrı şeklinde şikayetler olabilmektedir [8-9]. Bunun için endoskopi uygulanacak hastaların işlem öncesi endoskopiye hazırlanması önemlidir. Bunda amaç hasta ve endoskopi ekibi için güvenli, rahat, efektif bir işlem gerçekleştirmektir [10].

Endoskopi yapılma endikasyonu saptanan hastalarda endoskopi planlanırken öncelikle öykü ve fizik muayenesi ile iyi bir şekilde gözden geçirilmelidir. Öyküde işlem performansını etkileyebilecek daha önce geçirilen gastrointestinal cerrahi varlığı, ilaç alerjisi varlığı, kardiyak ve solunumsal yakınmaların olup olmadığı, koagülasyon bozukluğu varlığı, antikoagülan veya antitrombosit tedavi alıp almadıkları özellikle sorgulanmalıdır [1, 8].

İşlem öncesinde hastalara endoskopi ve riskleri hakkında bilgi verilmeli, sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiş rızaları alınmalıdır [11]. Endoskopik işlemler hakkında yeterli bilgi verilmemesi kişide anksiyete, korku, endişe gibi durumlar oluşturmakta ve hastanın uyumunu güçleştirmekte, toleransını azaltmaktadır. Bu durum hasta ile endoskopi ekibi arasındaki iletişimi zedelemekte, işlemin konforunu azaltmakta ve ekibin rahat çalışmasını engellemektedir. İşleme bağlı oluşabilecek anksiyete, ağrı ve korkular uygun bir yaklaşım, yeterli bilgilendirme, uygun bir ortam ve işlem öncesi uygulanacak sakinleştirici ilaçlarla giderilebilmektedir [8, 12].

Bu çalışma ile endoskopi yapılacak kişilerin işlem hakkında planlı olarak bilgilendirilmeleri sonucu kaygı düzeylerindeki değişiklikler saptanarak, elde edilen sonuçlar ile hasta eğitiminin önemine dikkat çekmek amaçlanmaktadır.

## Gereç ve Yöntem

Araştırma bir üniversite hastanesinin Endoskopi Ünitesi'nde yapılmıştır. Çalışmaya ilk kez üst endoskopik işlem uygulanacak, 40'ı çalışma, 40'ı kontrol, 80 birey alınmıştır. Her iki grupta cinsiyet, yaş ve eğitim durumu özellikleri benzer tutulmuştur. Çalışmada bireylerin sosyo-demografik özelliklerini ve önceden bilgi alma durumlarını belirleyen 21 sorudan oluşan anket formu ve durumluk (işleme ilişkin)-sürekli kaygı düzeylerini ölçen Spielberg ve arkadaşları tarafından geliştirilen, Türkiye'deki geçerlilik ve güvenilirliği Le Compte ve Öner tarafından yapılan Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri (DSKE) kullanılmıştır [13]. DSKE her biri 20 madde içeren iki ölçekten oluşmaktadır. Durumluk Kaygı Ölçeği, bireyin belirli bir anda ve belirli koşullarda kendini nasıl hissettiğini belirler ve her madde için "hiç", "biraz", "çok" ve "tamamıyla" şıklarından biri işaretlenir. Sürekli Kaygı Ölçeği ise; bireyin içinde bulunduğu durum ve koşullardan bağımsız olarak genellikle kendini nasıl hissettiğini belirler ve her madde için "hemen hiçbir zaman", "bazen", "çoğu zaman" ve "hemen her zaman" şıklarından birinin işaretlenmesi istenir. Ölçeklerde doğrudan ve tersine çevrilmiş sorular yer almaktadır. Durumluk Kaygı Ölçeğinde 10 tane, Sürekli Kaygı Ölçeğinde 7 tane tersine çevrilmiş soru bulunmaktadır. İki ölçekten de alınan puanlar 20-80 arasında değişmektedir. Puanın artması kaygının arttığını gösterir ve 60 puan üzeri patolojik kaygıyı ifade etmektedir.

Çalışma grubundaki bireylere işlemden önce üniteye çalışan hemşireler tarafından işlemi açıklayıcı yazılı eğitim materyali ile bire bir eğitim verilmiştir. İşlemden önce ve sonra DSKE bireylere birebir hemşireler tarafından uygulanmıştır. Kontrol grubuna ise eğitim verilmeden işlem öncesi ve sonrası DSKE ile kaygı düzeyleri değerlendirilmiştir.

Elde edilen veriler SPSS 22.0 paket programı yardımıyla değerlendirilmiş, istatistiksel değerlendirmede bağımsız iki örnek t testi, bağımlı iki örnek t testi ve tek yönlü varyans

analizi uygulanmıştır. Fark çıkan gruplarda çoklu karşılaştırmalar Tukey ve Holm Sidak testleri ile yapılmıştır. Değerlendirmelerde  $p < 0.05$  düzeyi anlamlı olarak alınmıştır.

Çalışma 2008'de Helsinki bildirgesinin ilkelerine (World Medical Associations Declaration of Helsinki, 2008) uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmanın yapılabilmesi için akademik kurul izni, kurum izni ve katılımcılarda yazılı sözlü onam formu alınmıştır.

### Bulgular

Araştırma kapsamına alınan bireylerin, yaş grupları, öğretim durumu, çalışma ve gelir durumuna göre dağılımında, araştırma kapsamına alınan 80 bireyin yaş ortalaması  $43.51 \pm 11.69$  'dur. Bireylerin %60.0'ı kadın, %42.5'i 40-49 yaş grubunda, %45.0'ı ilköğretim

mezunu, %88.8'i evli , %53.8'i çalışan, %57.5'i yeşil kartlı ve %83.8'i orta gelir düzeyindedir (Tablo 1).

Araştırma kapsamına alınan bireylerin, hastalık ve bilgi durumlarına bakıldığında, deney grubundaki bireylerin %42.5'inin Gastrit, kontrol grubundakilerin ise %40.0'ının Peptik Ösefajit ön tanısı ile başvurdukları ve deney grubundaki bireylerin %47.5'inin, kontrol grubundakilerin %65.0'ünün daha önce hastane deneyimi yaşadıkları saptanmıştır. Ayrıca deney ve kontrol grubundaki bireylerin yaklaşık yarısının daha önce girişimsel işlem deneyimleri olduğu bulunmuştur. Çalışmada deney grubundaki bireylerin %35.0'ünün, kontrol grubundakilerin ise %37.5'inin daha önce işleme ilişkin bilgi aldıkları, her ki grupta da bilgi alan kişilerin çoğunluğunun bilgiyi doktorlardan aldıkları tespit edilmiştir (Tablo 2).

**Tablo 1.** Bireylerin tanımlayıcı özellikleri

ÖZELLİKLER	Sayı	%
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	48	60
Erkek	32	40
<b>Yaş Grupları</b>		
20-29	8	10.0
30-39	10	12.5
40-49	34	42.5
50 +	28	35.0
<b>Eğitim Durumu</b>		
Okuma yazma bilmiyor	10	12.5
İlköğretim	36	45.0
Lise ve üzeri	34	42.5
<b>Medeni durumu</b>		
Bekar	9	11.3
Evli	71	88.7
<b>Çalışma Durumu</b>		
Çalışan	43	53.8
Çalışmayan	37	46.2
<b>Sosyal Güvence Durumu</b>		
Emekli Sandığı	6	7.5
SSK-Bağ-kur	28	35.0
Yeşil Kart	46	57.5
<b>Gelir Durumu</b>		
İyi	13	16.3
Orta	67	83.7



**Tablo 2.** Deney ve kontrol grubundaki bireylerin hastalık ve bilgi durumları

Hastalıkla ilgili özellikler	Gruplar			
	Deney		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
Ön tanı				
Gastrit	17	42.5	4	10.0
Mide Ağrısı	10	25.0	7	17.5
Peptik Ösefajit	10	25.0	16	40.0
Diğer	3	7.5	13	32.5
<b>Daha önce hastaneye yatma durumu</b>				
Yatan	19	47.5	26	65.0
Yatmayan	21	52.5	14	35.0
<b>Daha önce girişimsel işlem geçirme durumu</b>				
Olan	16	40.0	19	47.5
Olmayan	24	60.0	21	52.5
<b>Daha önce bilgi alma durumu</b>				
Alan	14	35.0	15	37.5
Almayan	26	65.0	25	62.5
Bilgi aldığı kişi	<b>n:14</b>		<b>n:15</b>	
Doktor	10	71.5	8	53.3
Hemşire	-	-	4	26.7
Arkadaş-komşu	4	28.5	3	20.0

Araştırma kapsamına alınan deney ve kontrol grubundaki bireylerin durumluluk kaygı düzeylerinde, deney grubundaki bireylerin işlem öncesi durumluluk kaygılarının eğitimle birlikte işlem sonrasında ileri derecede anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ( $p<0.01$ ). Eğitim verilmeyen kontrol grubundaki bireylerin ise işlem sonrasında durumluluk kaygıları işlem öncesi ile minimal düzeyde azalma göstermiştir ( $p>0.05$ ). Deney ve kontrol grubundaki bireylerin sürekli kaygı düzeylerinde, deney grubunun işlem sonrası sürekli kaygıları işlem öncesine göre azalmış, kontrol grubunda ise işlem sonrasında işlem öncesine göre minimal düzeyde azalma gözlenmiştir. İşlem öncesi ve sonrası sürekli kaygı puan ortalamaları arasındaki bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildir ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

Araştırma kapsamına alınan deney ve kontrol grubundaki bireylerin, cinsiyetlerine göre işlem öncesi ve sonrası durumluluk-sürekli kaygı puan ortalamalarına bakıldığında; erkeklerin kaygı puanlarının kadınlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Deney grubunda işlem

sonrası durumluluk-sürekli kaygı puanları her iki cinsiyette de azalırken, kontrol grubundaki erkeklerde işlem sonrasında durumluluk kaygı, kadınlarda ise sürekli kaygı puanı artmıştır ( $p>0.05$ ). Araştırma kapsamındaki deney ve kontrol gruplarında işlem öncesi ve sonrası durumluluk ve sürekli kaygılarına yaş gruplarına göre bakıldığında, her iki grupta da 20-29 yaş grubundaki bireylerin kaygıları diğer yaş gruplarına göre yüksek bulunmuştur ( $p>0.05$ ).

Deney ve kontrol grubundaki bireylerin eğitim durumuna göre işlem öncesi ve sonrası durumluluk-sürekli kaygı puanlarına bakıldığında, durumluluk kaygılarının tüm gruplarda işlem sonrasında azalma gösterdiği saptanmıştır ( $p>0.05$ ). Sürekli kaygıda ise hem çalışma hem de kontrol grubundaki bireylerin işlem sonrasında kaygıları azalırken, deney grubundaki bu azalmanın lise ve üzeri eğitime sahip olan gruptan kaynaklandığı saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Sadece kontrol grubundaki okuma yazma bilmeyen bireylerin işlem sonrasında sürekli kaygıları artmıştır (Tablo 4).



**Tablo 3.** Deney ve kontrol grubundaki bireylerin işlem öncesi ve sonrası durumluk/Süreklilik kaygı puan ortalamaları

Gruplar	n	Durumluk Kaygı		p
		İşlem Öncesi (C ±SD)	İşlem Sonrası (C ±SD)	
Deney	40	51.67 ± 7.64	45.25 ± 6.53	<b>0.00</b>
Kontrol	40	47.75 ± 10.85	47.25 ± 7.13	>0.05
Süreklilik Kaygı				
Deney	40	49.20 ± 6.02	47.85 ± 6.16	>0.05
Kontrol	40	46.65 ± 7.45	46.30 ± 7.79	>0.05

**Tablo 4.** Deney ve kontrol grubundaki bireylerin eğitim durumlarına göre süreklilik kaygı puan ortalamaları

Eğitim Durumu	n	Süreklilik Kaygı			
		Deney Grubu		Kontrol Grubu	
		İşlem Öncesi (C ±SD)	İşlem Sonrası (C ±SD)	İşlem Öncesi (C ±SD)	İşlem Sonrası (C ±SD)
Okuma yazma bilmiyor	5	52.00 ± 3.53	49.60 ± 5.31	48.60 ± 6.54	50.40 ± 4.66
İlköğretim	18	51.61 ± 5.44	50.77 ± 5.96	47.61 ± 6.23	46.27 ± 6.82
Lise ve üzeri	17	45.82 ± 5.72	44.23 ± 4.82	45.05 ± 8.85	45.01 ± 9.30
<b>p</b>		<b>&lt;0.01</b>	<b>&lt;0.05</b>	>0.05	>0.05

Araştırma kapsamına alınan deney grubundaki bireylerin işlem için başvuru ön tanılarında mide ağrısı ile gelenlerin durumluk kaygısı diğer tanıya sahip gruplara göre yüksek bulunurken, kontrol grubundaki bireylerde gastrit tanısı alanların süreklilik kaygıları daha yüksek bulunmuştur ( $p>0.05$ ). Deney ve kontrol grubundaki bireylerin daha önce işleme yönelik bilgi alma durumlarına göre kaygı düzeylerine bakıldığında, her iki grupta da durumluk-süreklilik kaygı işlem sonrasında azalma gösterirken, aralarındaki fark anlamlılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ). Deney grubunda bilgi alan bireylerin işlem öncesi durumluk kaygıları daha yüksek düzeyde bulunmuştur.

### Tartışma

Anksiyete, hastalık ya da hastanede bulunma durumunda ortaya çıkan korku ve endişe durumudur. Tanı aşamasında yapılan testler de hastalar için anksiyete(kaygı) kaynaklarından

biridir. Endoskopik inceleme yapılacak hastaların da işlemle ilgili gereksinimlerinin karşılanmaması nedeniyle, yoğun anksiyete ve korku yaşadıkları bilinmektedir [14]. Hasta bilgilendirme, hastanın anksiyete ve stresini azaltmada en önemli ve etkili uygulamadır. Yapılan çalışmalar tanı işlemleri öncesinde hasta bilgilendirmenin girişime bağlı oluşan anksiyete düzeyini düşürdüğünü göstermektedir. Bu nedenle çalışmamızda, üst gastrointestinal endoskopi işleminde bilgilendirmenin hastaların anksiyete düzeyine etkisi incelenmiştir.

Endoskopi tanı amacıyla yaygın olarak kullanılan anksiyeteyi artıran bir işlemdir ve Jones ve arkadaşlarının [15] yaptığı çalışmada endoskopi işlemi öncesi anksiyete düzeyinin anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Durumluk kaygı puanı o anki işlem ya da duruma ilişkin kaygıyı göstermektedir. Araştırmada eğitim verilen deney grubundaki bireylerin işlem sonrasında anlamlı derecede durumluk

kaygılarında azalma gözlemlenirken ( $p<0.05$ ), eğitim verilmeyen kontrol grubundaki bireylerde işlem sonrasındaki kaygıları işlem öncesi ile benzer düzeyde görülmektedir ( $p>0.05$ ) (Tablo 3). Bu farkın deney grubuna işlem öncesi verilen eğitimden kaynaklandığı, bu da verilen eğitimin hastaların kaygılarını azaltmada etkili olduğunu bize göstermektedir. Pornthawee ve Nuthapong [16], Ratanalert ve arkadaşlarının [17] yaptığı çalışmalarda da bulgularımızla benzer şekilde işlem öncesi verilen hasta eğitiminin bireylerin durumluk kaygısını azaltmada etkili olduğu görülmüştür. Endoskopi dışında farklı tanı işlemlerinde de hastaların farklı nedenlerle kaygı yaşadığı ve eğitimle birlikte bu kaygılarında azalma olduğu saptanmıştır. Ekiz ve Göz'ün [18] koroner anjiyografi uygulanacak hastaları bilgilendirmenin kaygı düzeyine etkisini belirlemek için yaptığı çalışmada, bilgilendirilen gruptaki hastaların kontrol grubundaki hastalara göre kaygı puan ortalamasının anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir. Yine Tel ve arkadaşlarının [19] manyetik rezonans görüntüleme uygulanacak hastalara yapılan sözlü bilgilendirmenin kaygı düzeyine etkisini belirlemek için yaptıkları çalışmada da, bilgilendirilen gruptaki hastaların kaygı düzeyinin kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Sürekli kaygı düzeyi bireyin sadece mevcut durumundan değil, yaşam şekli, kişilik özelliği gibi koşullardan da etkilenir. Araştırmada sürekli kaygı düzeyleri incelendiğinde, deney grubundakilerin işlem sonrası sürekli kaygı puanları, işlem öncesine göre azalmıştır. Kontrol grubunda ise, işlem sonrasında işlem öncesine göre minimal düzeyde azalma gözlenmiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 3). Deney grubunda verilen eğitimin o anki işleme yönelik olması nedeniyle bireyin sürekli kaygı düzeyinde belirgin değişiklik oluşturmaması beklenen bir sonuçtur [20]. Hem deney hem kontrol grubundaki minimal azalmanın işlemin bitiminden kaynaklanan rahatlamaya bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ertem ve ark.'nın [21] ile Ceyhan ve ark.'nın [22] yaptığı çalışmalarda da işlem öncesi verilen eğitimin durumluk kaygı düzeylerini azalttığı, sürekli kaygı düzeylerinde önemli değişiklik oluşturmadığı belirlenmiştir ( $p>0.05$ ).

Araştırma kapsamındaki deney ve kontrol grubunun cinsiyete göre işlem öncesi ve sonrası durumluk-sürekli kaygı puanları incelendiğinde;

işlem öncesi ve sonrası durumluk-sürekli kaygı düzeyinde anlamlı bir fark bulunmazken ( $p>0.05$ ), her iki grupta da erkeklerin kaygı düzeyi daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular kadınların bağımsızlıklarını kaybetme duyguları, hastalıklarıyla ilgili olumsuz düşünceleri, ailesine bakma sorumlulukları göz önüne alındığında erkeklerden daha fazla kaygı yaşamalarına neden olduğunu düşündürmektedir. Bulgularımızla benzer şekilde Trevisani ve ark.'nın [23], Bal'ın [24], Marakoğlu ve ark.'nın [25] ve Karabulut ve ark.'nın [26] yaptığı çalışmalarda da, endoskopi işlemi öncesi kadınların anksiyete puan ortalamalarının erkeklere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmamız literatürle benzerlik göstermektedir.

Anksiyete her yaşta görülebildiği gibi, her yaş grubunda da farklı nedenlerle, farklı düzeylerde görülen bir durumdur. Araştırma kapsamına alınan bireylerin yaş grupları ile işlem öncesi ve sonrası durumluk-sürekli kaygı puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Ancak 20-29 yaş grubundaki bireylerin kaygılarının diğer yaş gruplarından daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Ölüm korkusu, endoskopi işleminin sonucunun ne çıkacağı endişesi, hayatta kaybedecek çok şeyinin olduğunun düşünülmesi bu yaşlarda anksiyetesinin yüksek olması beklenen bir sonuçtur. Bu sonuçlar, Chuah ve ark.'nın [27] "Gastroskopi, kolonoskopi ve ERCP uygulanan hastaların genel anksiyete düzeyleri" adlı çalışmasında anksiyetesini yüksek olan grubun yaş ortalamasının düşük olduğu verisiyle benzerlik göstermektedir.

Bireyin eğitim durumu ne olursa olsun, yaşamını tehdit eden herhangi bir durum karşısında kaygı yaşayabilmektedir. Çalışmada deney ve kontrol grubundaki bireylerin eğitim durumlarıyla işlem öncesi ve sonrası durumluk kaygı düzeylerine bakıldığında durumluk kaygılarında anlamlı bir fark bulunmazken, deney grubundaki bireylerin sürekli kaygılarında işlem sonrasında anlamlı bir düşüş görülmüştür ( $p<0.05$ ). Bu anlamlılığı diğer eğitim seviyelerine göre işlem öncesi ve sonrası en düşük kaygı seviyesine sahip olan lise ve üzeri eğitim seviyesindeki kişilerden kaynaklandığı saptanmıştır. Benzer şekilde Bal'ın çalışmasında da [24], bireylerin işlem öncesi anksiyete puanlarına bakıldığında,

yüksekokul ve üniversite mezunlarının en düşük anksiyeteye sahip oldukları görülmüştür. Bal, eğitim düzeyi ve anksiyetenin ters orantılı oluşunu; yüksek eğitilmiş hastaların anksiyete ve başatma mekanizmalarını kullanmada daha ilgili, yeni bilgilere daha açık ve uyumlu olmaları şeklinde açıklamıştır.

Deney grubundaki bireylerin mide ağrısı ön tanısıyla gelenlerin durumluk kaygıları, kontrol grubundaki bireylerde ise gastrit tanısı alanların sürekli kaygıları daha yüksek gözlenmiştir. Ancak ön tanılarıyla kaygı düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ). Mide ağrısı şikâyeti henüz kesinleşmemiş bir ön tanı olduğu için birçok hastalığın belirtisi olabileceğinden durumluk kaygıyı artırdığı düşünülebilir. Gastrit tanısı bireyin uzun süreli onunla yaşamasını gerektiren bir durum olduğu ve gastrite stresli yaşam–kişilik özelliğinin etki ettiği düşünülürse sürekli kaygılarının yüksek olması beklendik bir sonuçtur.

Bireylerin daha önceden işlem hakkında bilgi almaları, kimi zaman var olan durumla karşılaştıklarında etkin olarak baş edebilmelerini sağlayabildiği gibi, önceki bilgileri nedeniyle korku ve kaygı yaşamalarına da neden olabilir. Çalışmada deney ve kontrol grubunda işlem hakkında bilgi alan bireylerin durumluk kaygı düzeyleri işlem öncesinde bilgi almayanlara göre daha yüksek bulunurken, her iki grupta da işlem sonrasında durumluk-sürekli kaygı azalma göstermiştir ( $p>0.05$ ). Bireylerin işlem hakkında bilgilerinin olması kendi yaşantılarında oluşturabilecekleri değişiklikleri ve hastalığın ciddiyetini kavrayarak işlem öncesi kaygı düzeylerinin artmasına neden olabilir. Sidar ve ark.'nın [28] yaptığı çalışmada ise, hastalıkları hakkında bilgi alan bireylerin kaygı puan ortalamalarının daha düşük olduğu, fakat aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak, çalışmada hastalara işlem öncesi verilen eğitimin durumluk kaygıyı azaltmada etkili olduğu saptanmıştır. Bu da bize eğitimin kaygı düzeyi üzerine olumlu etki yaptığını göstermektedir. Bunun için hastaların kaygılarını azaltmak, bireye yapılacak her işleme uyumunu artırmak ve oluşabilecek komplikasyonları önlemek için işlem öncesi hastalara eğitimlerin verilmesi, mümkünse görsel materyallerle eğitimlerin desteklenmesi önerilebilir.

**Çıkar İlişkisi:** Çalışmada yazarlar ile ilgili her hangi bir çıkar ilişkisi ve çatışması bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Tuncer MM. Diagnostik ve terapötik üst gastrointestinal endoskopi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2004;38:77-87.
2. İltter T. Gastrointestinal sistem endoskopisi. In: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. edit. İç Hastalıkları Kitabı. Cilt 1. 2.baskı. Güneş Kitabevi, 2003;1487-1491.
3. Azap A, Sözen TH. Endoskopik girişimler ve enfeksiyon. Özden A, Sahin B, Yılmaz U, Soykan İ. edit. Gastroenteroloji. 1.Baskı. Fersa Matbaacılık Ltd. Şti, 2002;869-873.
4. Karahan Ö. Cingi A. Gastrointestinal sistem endoskopisi. Pelin Ofset Tipo Matbaacılık ve Tic. Ltd. Şti,2016;35-41.
5. Hülagu S. Gastroenteroloji kliniğinin Kuruluşu. SKOP Gastrointestinal Endoskopi Dünyası 2011;6:6-12.
6. Jalocha L, Wojtun S, Gil J. Complications of endoscopic procedures. Pol Merkur Lekarski 2004;17:87-89.
7. Eissen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. Gastrointest Endosc 2002;55:775-779.
8. Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein FE, Hasler WL. Endoskopi. Gastroenteroloji El Kitabında. Dursun AN (çeviri editörü).1. Baskı. İstanbul: AND Danışmanlık ve Yayıncılık, 2002;667-679.
9. Classen M. Informed consent for gastroenterological endoscopy. In: Classen M, Tytgat GNJ, Lightdale CJ. eds. Gastroenterological Endoscopy. Thieme: New York,2002;72-79.
10. Faigel DO, Eisen GM, Baron TH, et al. American society for gastrointestinal endoscopy. Preparation of patients for GI endoscopy. Gastrointest Endosc. 2003;57:446-450.
11. Cohen J, Safdi MA, Deal SE, et al. Quality indicators for esophago gastroduodenoscopy. Am J Gastroenterol 2006;101:886-891.
12. Abuksis G, Mor M, Segal N, et al. A patient education program is cost-effective for preventing failure of endoscopic procedures in a gastroenterology department. Am J Gastroenterol 2001;96:1786-1790.
13. Öner N, LE Compte A. Süreksiz Durumluk/Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı.1.baskı. Bogaziçi Üniversitesi Yayınları, İstanbul 1983.
14. Uçan Ö, Ovayolu N, Savaş CM. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi işleminde dinletilen müziğin hastaların bazı değerlerine, memnuniyetine ve işlemin başarısına etkisi. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2007;10:16-26.

15. Jones MP, Ebert CC, Sloan T, et al. Patient anxiety and elective gastrointestinal endoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:35-40.
16. Riddhiputra P, Ukarapol N. Effect of systematic psychological preparation using visual illustration prior to gastrointestinal endoscopy on the anxiety of both pediatric patients and parents. *J Med Assoc Thai* 2006;89:231-235.
17. Ratanalert S, Soontrapornchai P, Ovartlarnporn B. Preoperative education improves quality of patient care for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterol Nurs.* 2003;26:21-25.
18. Ekiz S, Göz F. Koroner anjiyografi öncesi hastaları bilgilendirmenin anksiyete düzeyi üzerine etkisinin değerlendirilmesi. *Atatürk Üniv. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2005;8:20-30.
19. Tel H, Tel H, Alp F, Öztoprak İ. Manyetik rezonans görüntüleme (mrg) uygulanan bireylere yapılan bilgilendirmenin işlem öncesi ve işlem sonrası anksiyete düzeyine etkisi. *Hacettepe Üniversitesi Hemsirelik Yüksekokulu Dergisi* 2004;11:65-73.
20. Öner N. Durumluluk ve Sürekli Kaygı Envanterinin Türk Toplumunda Güvenilirliği ve Geçerliliği. Doçentlik Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü;1997,Ankara.
21. Ertem A, Yava A, Demirkılıç U. Kardiyak cerrahi yapılan hastaların ameliyat öncesi verilen aydınlatılmış onam hakkındaki görüş ve önerilerinin belirlenmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2013;21:378-391.
22. Ceyhan Ö, Taşçı S, Tokmakçı M. Modeling the effects of education with artificial neural networks on anxiety level of coronary angiography patients: A randomized controlled trial. *Asian Pac. J Health Sci.* 2017;4:67-72.
23. Trevisani L, Sartory S, Putinati S. et al. Assessment of anxiety levels in patients during diagnostic endoscopy. *Recenti Prog Med.* 2002;93:240-244.
24. Bal V. Şok dalgaları ile taş kırma (Ekstracorporeal shock wave lithotripsy-ESWL) işleminde ağrı ve anksiyete düzeyi üzerine müziğin etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Genel Kurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,2002,Ankara.
25. Marakoğlu İ, Özdemir D, Demirer S, Sezer H. Periodontal tedavi öncesi durumluk ve sürekli kaygı düzeyi. *C.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2003;6:73-79.
26. Karabulut N, Kılıç D, Köse S. Hipertansiyonlu bireylerde öfke ve anksiyete düzeyleri. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi* 2004;1303:1-8.
27. Chuah S.Y, Goh K.L, Wong N.W. Common anxieties of patients undergoing oesophago-gastro-duodenoscopy, colonoscopy and endoscopic retrograde cholangio-pancreatography. *Med J Malaysia* 1999;54:216-224.
28. Sidar A, Dedeli Ö, İşkesen Aİ. Açık kalp cerrahisi öncesi ve sonrası hastaların kaygı ve ağrı distressi: ağrı düzeyi ile ilişkisinin incelenmesi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2013;4:1-8.

#### **Teşekkür**

Çalışmanın yapılması için verilerin toplanmasında ve hasta uygunluğunda desteğinden dolayı servis hekimlerine ve hemşirelerine teşekkür ederiz

## Bevacizumab-treated pregnant rats may constitute an experimental model for studying preeclampsia

*Gebe sıçanlara bevacizumab uygulayarak preeklampsia çalışmalarında kullanılabilir deneysel hayvan modeli oluşturulabilir*

Abdullah Boztosun, Şafak Olgan, Hatice Ozer, Remzi Atilgan, Sehmus Pala

Gönderilme tarihi: 01.11.2017

Kabul tarihi: 26.03.2018

### Abstract

**Purpose:** To develop a rat model of preeclampsia by administering bevacizumab, an angiogenesis inhibitor.

**Materials and methods:** Sixteen pregnant rats were randomly allocated to intraperitoneal injection of 10 mg/kg bevacizumab or 0.1 cc intraperitoneal serum physiologic on the 4th and 8th days of gestation. Blood pressure, body weight, and proteinuria were measured on both day 0 (D0) and day 20 (D20). Blood samples were collected on D20 for analysis, including for determining vascular endothelial growth factor (VEGF) and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) levels. On the same day, the mice were euthanized, the placentas and pups were weighted, and the angiogenesis markers and microvessel density were evaluated using immunohistochemical methods.

**Results:** Lower serum VEGF ( $p=0.038$ ) and higher sFlt-1 ( $p=0.015$ ) levels were observed in bevacizumab-treated pregnant rats. Bevacizumab-treated pregnant rats had significantly higher systolic ( $p=0.050$ ) and diastolic ( $p=0.046$ ) blood pressures compared to the controls. Additionally, the bevacizumab group showed a significant increase in proteinuria on D20 compared to that on D0 ( $p=0.026$ ). Although higher serum AST, ALT, BUN, and creatinine levels and renal glomerular endotheliosis scores as well as lower placental VEGF and microvessel density were noted in bevacizumab-treated rats, these differences were not statistically significant ( $p > 0.05$  for each).

**Conclusion:** The promising results of this trial show that bevacizumab treatment in pregnant rats might provide a model to study human preeclampsia.

**Key words:** Bevacizumab, preeclampsia, rat model

Boztosun A, Olgan Ş, Ozer H, Atilgan R, Pala S. Bevacizumab-treated pregnant rats may constitute an experimental model for studying preeclampsia. Pam Med J 2018;11(3):301-308.

### Özet

**Amaç:** Bir anjiogenez inhibitörü olan bevacizumab uygulayarak sıçanlarda preeklampsia modeli oluşturmak.

**Gereç ve Yöntem:** Toplam 16 gebe sıçana intraperitoneal 10 mg/kg bevacizumab ya da 0.1 cc serum fizyolojik 4 ve 8. günlerde uygulandı. Sıçanların kan basınçları, ağırlıkları ve proteinüri miktarları 0 ve 20. günlerde değerlendirildi. 20. günde sıçanlardan kan örnekleri alınarak vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve çözülebilir Fms benzeri protein kinaz (sFlt-1) seviyeleri ölçüldü. Aynı gün ötenazi uygulanarak placentas ve yavruların ağırlıkları değerlendirildi. İmmünohistokimyasal olarak anjiogenez belirteçleri ve mikro damar yoğunluğu incelendi.

**Bulgular:** Bevacizumab uygulanan grupta daha düşük VEGF ( $p=0.038$ ) ve daha yüksek sFlt-1 ( $p=0.015$ ) seviyeleri saptandı. Benzer şekilde bevacizumab uygulanan sıçanların sistolik ( $p=0.050$ ) ve diastolik ( $p=0.046$ ) kan basınçları daha yüksek bulundu. Bevacizumab uygulanan sıçanlarda 20. günde proteinüri miktarları 0. güne göre belirgin olarak daha yüksekti ( $p=0.026$ ). Her ne kadar daha yüksek AST, ALT, BUN, kreatinin, böbrek glomerüler endoteliosis skorları ile daha düşük plasental VEGF ve mikro damar yoğunluğu gözlenmiş olsa da, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda gebe sıçanlara bevacizumab uygulayarak preeklampsia modeli oluşturulabileceğine dair olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Bevacizumab, preeklampsia, sıçan modeli

Boztosun A, Olgan Ş, Ozer H, Atilgan R, Pala S. Gebe sıçanlara bevacizumab uygulayarak preeklampsia çalışmalarında kullanılabilir deneysel hayvan modeli oluşturulabilir. Pam Tıp Derg 2018;11(3):301-308.

Abdullah Boztosun, Doç.Dr., Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Akdeniz University, ANTALYA, e-posta:abdullahboztosun@akdeniz.edu.tr (orcid.org/0000-0002-1934-7106)

Safak Olgan, Dr.Öğr.Üyesi, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Akdeniz University, ANTALYA, e-posta: safakolgan@gmail.com (orcid.org/0000-0001-6479-3626) (Sorumlu yazar)

Hatice Ozer, Doç.Dr., Department of Pathology, Faculty of Medicine, Cumhuriyet University, SIVAS, e-posta: haticeozergmail.com (orcid.org/0000-0003-2635-7158)

Remzi Atilgan, Dr.Öğr.Üyesi, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Fırat University, ELAZIG, e-posta: remzi\_atilgan@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-2635-7158)

Sehmus Pala, Dr.Öğr.Üyesi, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Fırat University, ELAZIG, e-posta: sehmuspala@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-2376-4244)



## Introduction

Preeclampsia complicates 3%–5% of pregnancies and remains one of the major causes of maternal and neonatal morbidities [1]. The precise pathophysiologic mechanisms of preeclampsia remain unknown; therefore, effective preventive strategies remain elusive, and delivery remains the main approach for preventing maternal morbidity and mortality [2-5]. A disruption in the balance between angiogenic factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF) or placental growth factor (PlGF) and antiangiogenic factors such as soluble Fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sEng) is believed to precede preeclampsia [6, 7].

It is known that VEGF plays a major role in angiogenesis [8, 9]. VEGF-A, the major type of VEGF, is known to potentiate the vascular permeability and induce vasodilatation [10]. Additionally, it regulates the vascular tonus; suppresses endothelial apoptosis; and inhibits vascular adhesion, platelet aggregation, and thrombosis [11]. Several studies have evaluated the effect of anti-VEGF treatment in nonpregnant rats. It was observed that anti-VEGF treatment in adult animals causes proteinuria with glomerular endothelial damage [12]. Moreover, studies of anti-VEGF treatment in the context of antiangiogenic cancer treatment established proteinuria, hypertension, and loss of glomerular endothelial pores [12, 13]. Impaired placental vasculogenesis and early embryo mortality might also occur owing to the absence of the VEGF gene that plays the key role in angiogenesis [14]. Additionally, it was hypothesized that the inhibition of angiogenesis during early placentation would create hypertension concomitant with placental and fetal dysfunction. Suramin, a potent VEGF inhibitor, was studied to mimic preeclampsia in early gestational weeks in pregnant rats [15, 16]. These studies have shown that the inhibition of uterine angiogenesis with suramin increases maternal blood pressure and compromises the development of the fetus and placenta. Similarly, Ahmed [17] proposed that sFlt-1, an alternative mRNA splice variant of the sFlt-1 gene, might be a key factor responsible for the clinical manifestation of preeclampsia because of the loss of circulating free VEGF.

The development of an animal model that replicates this complex pregnancy-related disorder may help to expand our understanding and may hold great potential for the design and implementation of an effective treatment. Although bevacizumab is the first antiangiogenic agent that has been used systemically, its effects on pregnant rats have not yet been studied. Therefore, in this study, we aimed to investigate the effect of bevacizumab on pregnant rats and to generate a maternal and fetal condition resembling human preeclampsia with the goal of developing a useful animal model of this disorder.

## Materials and Methods

### *Obtaining Pregnant Rats*

Sixteen Wistar albino rats weighing 200-250 g (12-16 weeks old) were obtained from the Animal Laboratory of Cumhuriyet University, Sivas, Turkey. Consent for using and studying the animals was obtained from the Institutional Test Animal Ethic Committee. Care was taken to select animals of similar age and weight. The animals were maintained with 8-mm standard rat pellets in special cages under standard conditions (12-h light-dark cycle, air conditioned, stable temperature). Each female rat was mated with male rats between 5:00 PM and 9:00 AM at 22°C. The next day, vaginal smear tests were performed to seek sperm. Day 0 (D0) of gestation was defined as the day when spermatozoa were found in the vaginal smear. Then, the rats were randomized into two groups (control and bevacizumab groups), with an equal number of rats in each group.

### *Study Groups*

(1) Control group: Eight pregnant rats received intraperitoneal 0.1 cc serum physiologic on the 4<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> days.

(2) Bevacizumab group: Eight pregnant rats received intraperitoneal 10 mg/kg (0.1 cc) bevacizumab on the 4<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> days.

### *Experimental Procedure*

The rats were killed using 40 mg/kg intraperitoneal ketamine HCl and 1 mg/kg xylazine hydrochloride on day 20 (D20) of gestation after performing a cesarean section under combined general anesthesia (ketamine



HCl 75 mg/kg and xylazine hydrochloride 1 mg/kg). The placentas and pups were removed by Cesarean section. The number and weight of the pups and placentas were recorded, and the placentas were placed in formalin for histopathologic examination after being washed with saline.

#### *Measurement of Weight and Blood Pressure and Collection of Urine Sample*

The weight and blood pressure of the rats were measured and urine samples were collected on D0 and D20 of gestation. Blood pressure was measured by using the tail-cuff blood pressure monitoring system (BPHR 9610 Blood Pressure System; Commat, Ankara, Turkey) [18]. The tails of anaesthetized rats were heated to dilate the tail vessels in a closed environment with a constant temperature of 39–40°C.

#### *Protein Measurement in Urine Samples of Rats*

The protein quantity in the urine samples obtained on D0 and D20 of gestation was measured by the dipstick method (006T250; Ulti Med Products GmbH, Ahrensburg, Germany). Proteinuria was identified by dropping the urine samples onto colorimetric strips. Proteinuria was graded as “j,” “1+,” “2+,” “3+,” or “4+” by comparing the color reaction to the color scale: “j” to “2+” indicates mild proteinuria (30–100 mg/dL) and “3+” and “4+” indicate severe proteinuria (300–2000 mg/dL)

#### *Measurement of VEGF, sFlt-1, and Other Biochemical Markers*

On D20, intracardiac blood samples were taken and all rats were sacrificed. The serum in the rat blood samples was separated and stored at -80°C until it was studied. According to the manufacturer’s advice (Ray Biotech, Inc., Norcross GA, USA, and Cusabio Biotech Co., Ltd., Hubei, PRC), VEGF and sFlt-1 serum concentrations were determined two times with Elisa kept on serum. Moreover, ALT, AST, BUN, and creatinine levels in the serum samples were measured using an otoanalyser (Advia 1800 Autoanalyser; Bayer Diagnostic, Leverkusen, Germany).

#### *Light Microscopy and Immunohistochemical Evaluation*

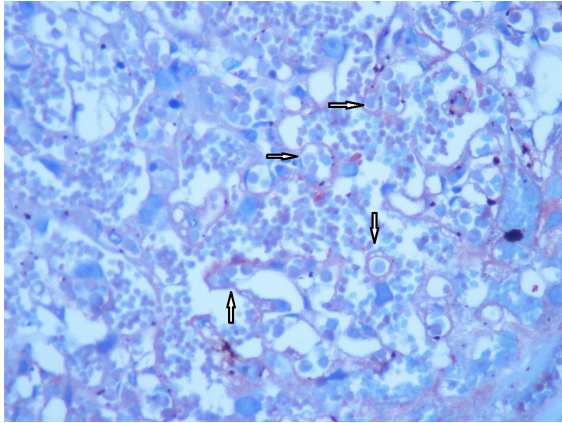
The placental sections were paraffinized in xylene and dehydrated by migration through

80°, 90°, 96° +ethanol. Then, the endogen peroxidase activity was blocked by incubation in hydrogen peroxide for 15 min, and the sections were heated in ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) solution of pH 8.1 in a microwave pressure cooker for 20 min. Next, the slides were left in the same solutions for 20 min at room temperature, following which they were incubated by UV blockage for 20 min. The sections were incubated for another 2 h with CD31 antibodies (rabbit polyclonal, Cat. #RB-10333-R7, Thermo Scientific, USA), CD105 antibodies (mouse monoclonal clone HZ52, Neomarkers, USA), VEGF (mouse monoclonal clone 2D2, Neomarkers, USA), and sFlt-1 (mouse monoclonal clone 8C8, Neomarkers, USA) at room temperature under damp conditions. Then, the sections were incubated in order for 20 min using a binding solution (link), for 20 min in streptavidin peroxidase, and for 20 min in AEC chromogen. Finally, Mayer hematoxylin was used for counterstaining for 1 min. All sections were rinsed with phosphate buffered saline (PBS) solution after each step.

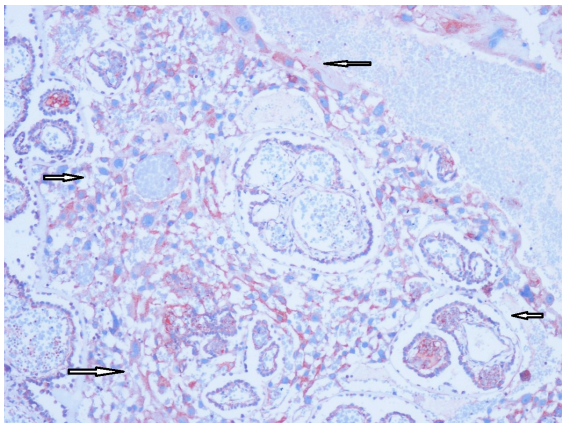
The microvessel density was determined by counting the number of microvessels stained with CD31 and CD105 (Figure 1) in an entire 1-mm core. In addition to capillaries and venules stained with CD31 and CD105+, accumulated endothelial cells without lumen and individually spreading endothelial cells were also counted. VEGF (Figure 2) and sFlt-1 (Figure 3) expressions were semiquantitatively evaluated by measuring the histological score (H score) according to the method described by Donnez et al. [19]. The histological scores were calculated using the intensity and percentage of staining. The intensity of staining was scored from 0 (-) to 3 (intensely stained cells). The percentage of staining was scored as 1 (<15%), 2 (15%–50%), 3 (50%–85%), 4 (>85%), and 5 (100%). The H score is obtained as the product of these two scores.

All sections were examined by the same pathologist (HO), and the pathologist was not aware of what group the sections belonged to. Renal sections were stained with H&E and PAS, and glomerular endotheliosis was semiquantitatively analyzed under a microscope. For this evaluation, 100 randomly chosen glomerules were used, and histopathological changes such as endothelial swelling (ES), capillary loop occlusion (CO), and protein

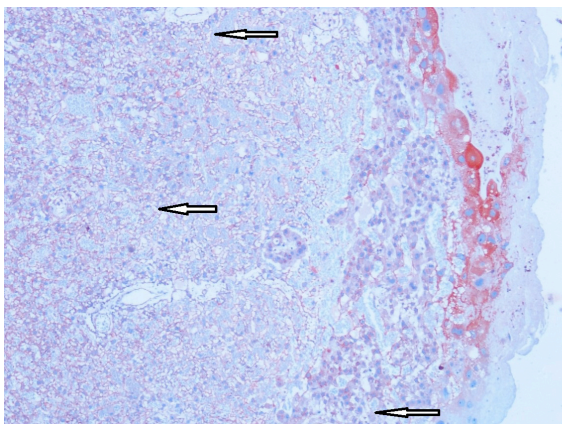
droplets (PD) were graded, as shown in Figure 4 [20]. The following grading was used: grade 0=normal; grade 1=mild CO, no PD; grade 2=mild CO, <25% PD; grade 3=severe CO, <50% PD; and grade 4=tremendous CO, >50% PD.



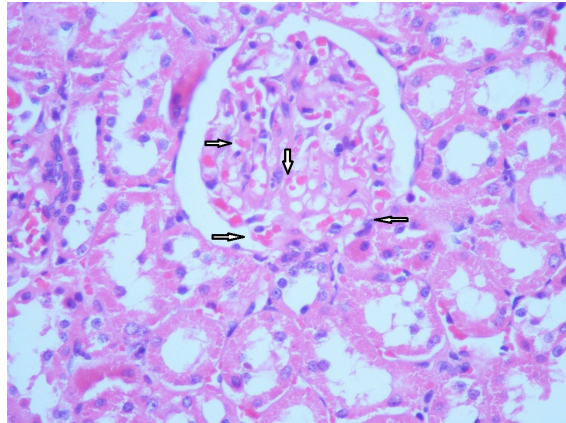
**Figure 1.** CD105 immunostaining, 400 x magnification



**Figure 2.** VEGF immunostaining, 100 x magnification



**Figure 3.** sFlt-1 immunostaining, 40 x magnification



**Figure 4.** Protein droplets, image of renal glomerular endotheliosis. H&E staining, 400 X

The data were analyzed using Microsoft Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows version 22.0. The Mann–Whitney U test was conducted to analyze continuous and discrete ordinal variables. A Wilcoxon signed rank test was used to compare continuous variables measured on two different occasions.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Cumhuriyet University, Sivas, Turkey

**Informed Consent:** N/A.

## Results

VEGF was significantly lower in bevacizumab-treated pregnant rats than in the controls ( $p = 0.038$ ) (Table 1). By contrast, the sFlt-1 concentration was found to be significantly higher in bevacizumab-treated pregnant rats than in the controls ( $p=0.015$ ). With regard to the biochemical parameters, there were no differences in AST, ALT, BUN, creatinine, and proteinuria levels between the two groups ( $p > 0.05$ ). Although the blood pressures on D0 were similar between the bevacizumab-treated and control groups ( $p > 0.05$ ), both systolic ( $p=0.050$ ) and diastolic ( $p=0.046$ ) blood pressures were found to be significantly higher in bevacizumab-treated pregnant rats than in the controls. With regard to the systolic and diastolic blood pressures and the proteinuria levels measured on D0 and D20, the Wilcoxon signed rank test did not reveal a statistically significant difference on two occasions in the control group. Similarly, the maternal blood pressures of the bevacizumab-treated pregnant rats on D0 and

D20 were found to be comparable. However, bevacizumab-treated pregnant rats showed a statistically significant increase in proteinuria on D20 compared to that on D0 ( $p=0.026$ ) (Table 1).

The maternal weight and weight gain on D0 and D20 were comparable between the bevacizumab-treated pregnant rats and the controls ( $p>0.05$ ) (Table 2). Similarly, there were no significant differences in the number of pups per litter and the mean fetal weight between the two groups ( $p>0.05$ ). The immunohistochemical evaluation of the placental sections revealed that the microvessel density was comparable between the bevacizumab-treated pregnant rats and the controls ( $p>0.05$ ). Moreover, the glomerular endotheliosis scores obtained from the histopathological evaluation were found to be similar between the two groups ( $p>0.05$ ). Although there was no significant difference in placental VEGF ( $p > 0.05$ ), placental sFlt-1 expression was significantly higher in the bevacizumab-treated pregnant rats than in the controls ( $p=0.050$ ) (Table 2).

## Discussion

Because preeclampsia occurs only in humans and primates, no appropriate rodent model is available for this disease.

Therefore, understanding the pathogenesis of preeclampsia remains challenging [21]. The imbalance of angiogenesis (elevated sFlt-1 and decreased PlGF and VEGF) owing to genetic, immunologic, and undefined factors might cause placental hypoxia, thereby starting a vicious cycle that results in preeclampsia [22]. The spontaneous or induced therapeutic effects of VEGF on hypertension and renal dysfunction have been reported previously [20, 23]. Thus, VEGF, which plays a crucial role in angiogenesis, might be the main pathophysiologic mechanism for this disease. It is known that invasive cytotrophoblasts secrete VEGF, PlGF, and sFlt-1. Zhou et al. found that the excretion of these proteins is impaired in preeclampsia [24]. Insufficient invasion of cytotrophoblasts might disrupt this pathway in the early gestational weeks of preeclamptic women [25]. Suramin, an angiogenesis inhibitor, has been used to realize a preeclampsia model for 10 years [15, 16, 26]. In this model, endothelial dysfunction, the major factor in the physiopathology of preeclampsia, was demonstrated [27]. Although bevacizumab is the first antiangiogenic agent that has been used systemically, its effects on pregnant rats have not yet been studied. This model might be advantageous in that there was no direct intervention to VEGF receptors. When compared with the model in which the sFlt-

**Table 1.** Comparison of blood pressures, proteinuria and biochemical parameters between bevacizumab-treated pregnant rats and the control group

		Control Group (n=8)	Bevacizumab Group (n=8)	p value
Blood VEGF (pg/ml)		28.84±13.83	15.31±17.62	<b>0.038</b>
Blood Sflt-1 (pg/ml)		108.11±26.50	168.47±59.87	<b>0.015</b>
AST (U/L)		146.87±29.31	162.25±22.48	0.382
ALT (U/L)		76.75±22.46	83.87±10.92	0.328
BUN (mg/dl)		18.75±4.92	21.00±3.77	0.382
Creatinine (mg/dl)		0.31±0.04	0.36±0.06	0.105
Systolic blood pressure (mm Hg)	D <sub>0</sub>	120.87±6.89 <sup>a</sup>	126.25±6.94 <sup>a</sup>	0.130
	D <sub>20</sub>	120.62±11.09	132.37±14.16	<b>0.050</b>
Diastolic blood pressure (mm Hg)	D <sub>0</sub>	78.62±5.04 <sup>a</sup>	83.37±6.69 <sup>a</sup>	0.195
	D <sub>20</sub>	78.00±3.81	84.75±7.62	<b>0.046</b>
Proteinuria	D <sub>0</sub>	0.13±0.23 <sup>a</sup>	0.13±0.23 <sup>b</sup>	1.000
	D <sub>20</sub>	0.50±0.46	0.88±0.64	0.084

VEGF, vascular endothelial growth factor; Sflt-1, soluble fms-like tyrosine kinase 1, AST, aspartate aminotransferase, ALT, alanine transaminase, BUN, blood urea nitrogen. Mann-Whitney U test and Wilcoxon Signed Rank Tests were used for analysis. Data are presented as mean ± SD. Boldface data indicates statistical significance ( $p<0.05$ ).

<sup>a</sup>  $p > 0.05$ , D<sub>0</sub> vs. D<sub>20</sub>, <sup>b</sup>  $p = 0.026$ , D<sub>0</sub> vs. D<sub>20</sub>



**Table 2.** Comparison of fetal-maternal weight, histopathology and immunohistochemical results between bevacizumab-treated pregnant rats and the control group.

		Control Group (n=8)	Bevacizumab Group (n=8)	p value
Maternal weight (gr)	D <sub>0</sub>	213.38±6.93 <sup>a</sup>	213.50±5.71 <sup>a</sup>	0.959
	D <sub>20</sub>	242.50±7.65	240.25±10.36	0.878
Maternal weight gain (gr) (D <sub>20</sub> -D <sub>0</sub> )		29.13±4.73	26.75±7.30	0.505
Number of pups per litter		7.5±0.92	7.37±0.74	0.878
Mean fetal weight (gr)		2.19±0.19	2.00±0.17	0.274
Placental VEGF		6.31±4.54	5.55±3.64	0.328
Placental Sflt-1		5.62±4.14	8.12±4.82	<b>0.050</b>
Placental CD31		85.31±5.96	81.93±4.55	0.328
Placental CD105		83.81±6.48	80.56±5.80	0.234
Glomerular endotheliosis		1.75±0.71	1.88±0.84	0.798

VEGF, vascular endothelial growth factor; Sflt-1, soluble fms-like tyrosine kinase 1. Mann-Whitney U test and Wilcoxon Signed Rank Tests were used for analysis. Data are presented as mean ± SD.

Boldface data indicates statistical significance ( $p < 0.05$ ).

<sup>a</sup>  $p = 0.012$ , D<sub>0</sub> vs. D<sub>20</sub>

1 level is elevated by indirect VEGF inhibition owing to adenoviral transfer, it seems much easier and more specific.

In our study, lower serum VEGF as well as higher sFlt-1 levels were observed in bevacizumab-treated pregnant rats. We also found that bevacizumab-treated pregnant rats had significantly higher systolic and diastolic blood pressures compared to the controls. Additionally, the bevacizumab-treated group showed a significant increase in proteinuria on D20 compared to that on D0. Although higher serum AST, ALT, BUN, and creatinine levels and renal glomerular endotheliosis scores as well as lower placental VEGF and microvessel density were noted in bevacizumab-treated rats, these differences were not statistically significant in our study. Consequently, a post hoc, two-sided sample size calculation was performed. The results show that a sample size of 12-16 rats in each group is needed to realize a power of 80% with alpha error level of 5% for biochemical parameters, glomerular endotheliosis, and microvessel density. Thus, the present sample size might not be enough to demonstrate small differences in these variables. As the implantation of the hatched rat blastocyst was previously shown to occur on the 5<sup>th</sup> day of pregnancy [28], in our study,

the initial bevacizumab dose was administered on the 4<sup>th</sup> day just before implantation. With regard to dose assignment, a few recent studies have investigated the intraperitoneal use of bevacizumab [29-32]. In a previous study, healthy rabbits underwent a standardized procedure of debulking surgery and were randomized to receive intraperitoneal bevacizumab (25 mg/kg) or placebo [30]. It was found that the plasma concentration of bevacizumab increased to a peak level at 24 h post-administration. However, interestingly, bevacizumab was not detected in the plasma of animals in which surgery was not performed. Pavlidis et al. evaluated the effect of intraperitoneal 5 mg/kg bevacizumab on an abdominal wound healing model in rats. They did not observe any significant effect when evaluating this low dosage [32]. In contrast, a much lower dose of bevacizumab (2.5mg/kg) was demonstrated to be effective in cecal abrasion and uterine horn models for evaluating postoperative bands [29, 31]. Consequently, the results of previous studies on the effectiveness of intraperitoneal usage of bevacizumab are considered conflicting. Therefore, we considered previous studies' outcomes and decided to use a higher dose than that used in the adhesion [29] and a lower dose than that used in debulking surgery models [30]. Furthermore, bevacizumab was administered

two times, as in previous adhesion models. Despite these measures, the bevacizumab (10 mg/kg) administered two times might still be insufficient to realize a complete model mimicking the maternal and fetal condition of preeclampsia. This might be because our rats had no peritoneal defects that prevented efficient absorption and adequate concentrations of the drug in rats' serum. To solve this problem, higher doses (e.g., 25 mg/kg) or alternative drug administration routes could be used. Measuring the serum bevacizumab concentrations could justify the adequate dose as well.

This study demonstrates that bevacizumab treatment reduces the circulating levels of VEGF and increases those of sFlt-1. This is followed by proteinuria and hypertension, in turn resulting in a maternal condition in pregnant rats that resembles human preeclampsia. Dose response studies and the evaluation of alternative administration routes for bevacizumab are still required to clarify all the key features of the disorder.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

## References

1. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002;99:159-167.
2. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2008;112:359-372.
3. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003402.
4. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med* 2010;362:1282-1291.
5. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, et al. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:1-10.
6. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-683.
7. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355:992-1005.
8. Tischer E, Mitchell R, Hartman T, et al. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem* 1991;266:11947-11954.
9. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669-676.
10. Ku DD, Zaleski JK, Liu S, Brock TA. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries. *Am J Physiol* 1993;265:586-592.
11. Zachary I. Signaling mechanisms mediating vascular protective actions of vascular endothelial growth factor. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280:1375-1386.
12. Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem* 2003;278:12605-12608.
13. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:186-193.
14. Claesson-Welsh L. *Vascular Endothelial Growth Factors*. Springer 1999:123.
15. Waltenberger J, Mayr U, Frank H, Hombach V. Suramin is a potent inhibitor of vascular endothelial growth factor. A contribution to the molecular basis of its antiangiogenic action. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:1523-1529.
16. Nash P, Wentzel P, Lindeberg S, et al. Placental dysfunction in Suramin-treated rats--a new model for pre-eclampsia. *Placenta* 2005;26:410-418.
17. Ahmed A. Heparin-binding angiogenic growth factors in pregnancy. *Trophoblast Res* 1997;18:215-58.
18. Buñag RD, Butterfield J. Tail-cuff blood pressure measurement without external preheating in awake rats. *Hypertension* 1982;4:898-903.
19. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 1998;13:1686-1690.
20. Li Z, Zhang Y, Ying Ma J, et al. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 attenuates hypertension and improves kidney damage in a rat model of preeclampsia. *Hypertension* 2007;50:686-692.
21. Podjarny E, Baylis C, Losonczy G. Animal models of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999;23:2-13.
22. Ddolah Y, Karumanchi SA, Sachs BP. Recent advances in understanding of preeclampsia. *Croat Med J* 2005;46:728-736.
23. Yang R, Ogasawara AK, Zioncheck TF, et al. Exaggerated hypotensive effect of vascular endothelial growth factor in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2002;39:815-820.

24. Zhou Y, McMaster M, Woo K, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002;160:1405-1423.
25. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)* 2009;24:147-158.
26. Carlström M, Wentzel P, Skøtt O, Persson AE, Eriksson UJ. Angiogenesis inhibition causes hypertension and placental dysfunction in a rat model of preeclampsia. *J Hypertens* 2009;27:829-837.
27. Turgut NH, Temiz TK, Bağcivan I, Turgut B, Gulturk S, Karadas B. The effect of sildenafil on the altered thoracic aorta smooth muscle responses in rat pre-eclampsia model. *Eur J Pharmacol* 2008;589:180-187.
28. Maeda K, Ohkura S, Tsukamura H. Physiology of reproduction. In: Krinke GJ, editor. *The Laboratory Rat*, New York: Academic Press, 2000;145-176.
29. Ignjatovic D, Aasland K, Pettersen M, et al. Intra-abdominal administration of bevacizumab diminishes intra-peritoneal adhesions. *Am J Surg* 2010;200:270-275.
30. Passot G, Dupré A, Rivoire M, Mohamed F, Bakrin N, Glehen O. Intraperitoneal bevacizumab combined with cytoreductive surgery: a pre-clinical study of tolerance and pharmacokinetics in an animal model. *Clin Transl Oncol* 2012;14:931-936.
31. Moraloglu O, Işık H, Kiliç S, et al. Effect of bevacizumab on postoperative adhesion formation in a rat uterine horn adhesion model and the correlation with vascular endothelial growth factor and Ki-67 immunopositivity. *Fertil Steril* 2011;95:2638-2641.
32. Pavlidis ET, Ballas KD, Psarras K, et al. Intraperitoneal administration of bevacizumab intraoperatively does not affect abdominal wound healing in rats. *Eur Surg Res* 2011;47:45-51.



# Lomber diskopatili hastalarda lomber spinal MR incelemede görülen rastlantısal lezyonlar

## *Incidental lesions of lumbar spinal MR Imaging in lumbar discopathy patients*

Ahmet Eroğlu, İlhan Yılmaz

Gönderilme tarihi: 21.12.2017

Kabul tarihi: 26.03.2018

### Özet

**Amaç:**Bu çalışma lomber diskopatisi olan, lomber spinal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) uygulanan hastalarda görülen rastlantısal bulguların prevalansını ve tipini araştırmaya yönelik yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Lomber diskopatisi olduğu düşünülerek Lomber MRG yapılan 613 hasta değerlendirildi. Lomber MRG'ler kas iskelet sistemi radyologları tarafından raporlandı. Vertebral hemanjiyom, tarlov kisti, böbrek kisti, schmorl nodülü, karaciğer kisti çalışmaya dahil edildi.

**Bulgular:** Toplam 613 hasta (erkek-kadın oranı, 354: 259; yaş aralığı, 16-79 yıl) değerlendirildi. Hastaların % 5.7' sinde (n=35) vertebra hemanjiomu, % 3.5'inde (n=22) tarlov kisti, % 2.2'sinde (n=14) böbrek kisti, % 1.4'ünde (n=9) schmorl nodülü, % 0.3'ünde (n=2) karaciğer kisti saptandı.

**Sonuç:**Tespit edilen bulgular, lomber diskopatili hastaların MRG tetkiklerinde oldukça yaygın görülmektedir. Lomber omurganın MRG' tespit edilen rastlantısal bulguların çoğu benign bulgular olmasına rağmen, prevalansının farkındalığı, semptomlarla ilgili olmayan lezyonların teşhisinde yardımcı olur.

**Anahtar sözcükler:**Lomber, MRI, diskopati, tarlov kisti

Eroğlu A, Yılmaz İ. Lomber diskopatili hastalarda lomber spinal Mr incelemede görülen rastlantısal lezyonlar. *Pam Tıp Derg* 2018;11(3):309-313.

### Abstract

**Purpose:** This study was carried out to investigate the prevalence and type of randomized findings in patients who were treated with Lumbar spinal Magnetic Resonance Imaging (MRI).

**Materials and methods:** We evaluated 613 patients who underwent Lumbar MRI in consideration of Lumbar discopathy. Lumbar MRI were reported by musculoskeletal radiologists. Vertebral hemangiomas, tarlov cysts, kidney cysts, schmorl nodules, liver cysts were included in the study.

**Results:** A total of 613 patients (male to female ratio, 354: 259; age range, 16-79 years). Vertebral hemangiomas were found in 5.7% (n = 35), tarlov cysts in 3.5% (n = 22), renal cyst in 2.2% (n = 14), schmorl nodule in 1.4% 0.3 (n = 2) liver cysts were detected.

**Conclusion:** Incidental findings are very common in MRI examinations of patients with lumbar discopathies. Although most of the incidental findings of the Lumbar Spinal Cord MRI are benign findings, the awareness of prevalence helps to diagnose lesions not related to the symptoms.

**Key words:** Lumbar, MRI, discopathy, tarlov cyst

Eroğlu A, Yılmaz İ. Incidental lesions of lumbar spinal MR imaging in lumbar discopathy patients. *Pam Med J* 2018;11(3):309-313.

## Giriş

Lomber diskopatiler, günümüzde toplumda görülen bel ağrısı ve maluliyetin sık karşılaşılan nedenlerinden birisi olup, yetişkinlerin yaklaşık yüzde 60 ila 80'i yaşamları boyunca bel ağrısı ile karşılaşmaktadır [1, 2]. Lomber disk hernisi bel ağrısının ana nedenleri arasında üst sıralarda yer almaktadır. Bu hastalığa disk bileşenleri olan Nükleus Pulposus ve Anulus Fibrosus'un aşamalı olarak dejenerasyonu zemin hazırlamaktadır. Zamanla yaş ve çevresel faktörlere bağlı olarak dejenere olan disk, herniasyon eğilimi gösterir [2].

Lomber disk hernisi tanısı, radyolojik tetkiklerle desteklenen klinik semptomlar ve bulgular ışığında konur [2]. MRG ile Lomber anatomisinin farklı boyutlarda görüntülenmesi, yumuşak dokunun yüksek çözünürlüklü görüntüsü ve farklı MRG sekanslarının kullanılması ile lomber disk ve komşuluğundaki anatomik yapılar ayrıntılı bir şekilde görüntülenmektedir [3].

Bu çalışmada bel ağrısı nedeni ile lomber MRG' si yapılan hastaların görüntü alanına giren ana şikayetten bağımsız lezyonları ve bu lezyonların dağılımını araştırmayı amaçladık.

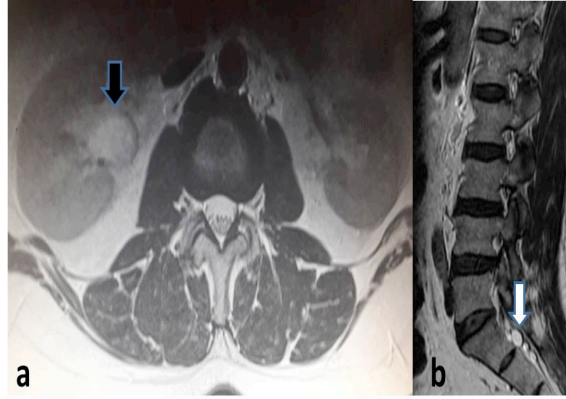
## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada lomber diskopati öntanısı ile Lomber MRG uygulanan 613 hastanın radyolojik incelemesi değerlendirildi. MRG tetkikleri, spinal lomber MRG alanında yeterli tecrübeye sahip kas iskelet sistemi radyologları tarafından incelendi. Rastlantısal bulgu, ana şikayet ile ilişkili olmayan görüntüleme alanına giren herhangi bir anormal bulgu olarak tanımlandı.

Vertebral hemanjiyom, tarlov kisti, böbrek kisti, schmorl nodülü, karaciğer kisti çalışmaya dahil edildi. Görüntü verileri aynı MR cihazı (Avanto 1,5 Tesla, Siemens, Almanya) ile elde edildi.

## Bulgular

354 (%57.7) hasta erkek, 259 (%42.3) hasta kadındı. 82 hastada rastlantısal bulgular saptadı. Hastaların %5.7'sinde ( $n=35$ ) vertebra hemanjiomu, %3.5'inde ( $n=22$ ) tarlov kisti, %2.2'sinde ( $n=14$ ) böbrek kisti, %1.4'ünde ( $n=9$ ) schmorl nodülü, %0.3'ünde ( $n=2$ ) karaciğer kisti saptandı. Aynı anda vertebral hemanjiom+ Tarlov kisti olan 4, vertebral hemanjiom+renal kisti olan 3 hasta vardı (Resim 1a,b). 531 hastada rastlantısal lezyon yoktu (Tablo 1). Hastalar 16-79 yaş aralığındaydı ve ortalama yaş 47.6 idi.



**Resim 1a,b:** (a) Lomber MRG (T2) ağırlıklı aksiyal kesitte sağ renal kalikte kistik lezyon görülmekte (siyah ok), (b) Lomber MRG (T2) ağırlıklı sagittal kesitte sakral bölgede araknoid kist (tarlov kisti) görülmekte (beyaz ok).

**Tablo 1.** Rastlantısal lezyonların dağılımı

Vertebral hemanjiom	35
Tarlov kisti	22
Böbrek kisti	14
Schmourl nodülü	9
Karaciğer kisti	2
Vertebral hemanjiom+ tarlov kisti	4
Vertebral hemanjiom+ renal Kist	3
Lezyon saptanmayan	531

## Tartışma

Lomber disk hernisi düşünölen hastaların değerdendirilmesinde, Lomber MRG yaygın olarak kullanılan görüntöleme tetkikidir. Çoğu sağıık merkezinde görüntü değerdendirmesi yapılabilmesi için kurulan resim arşivleme ve iletişim sisteminin faaliyete geçmesinden sonra Lomber MRG'lerde artmış sayıda bulgu gözlemlenmiştir [1, 4]. Radyologların günlük pratiklerinde Lomber MRG tetkiklerinde rastlantısal saptanan lezyonların çok fazla olduğu bildirilmektedir [3, 5].

Rastlantısal bulgular; lomber diskopati öntanısı ile Lomber MRG yapılan hastalarda saptanan asemptomatik bulgular olarak değerdendirilir [1]. Bu rastlantısal bulguların büyük bir kısmı benignidir [1]. Benign olarak düşünölen lezyonlar üzerinde çoğu zaman durulmasada, insan sağıığı üzerindeki etkileri net olarak belli değildir [4, 5]. Bu lezyonların bir kısmı bazı hastalıkların başlangıç aşamasındaki lezyonları olabilmekte ve bu nedenle sistematik olarak değerdendirilmeleri gerekmektedir. Hemanjiom, tarlov kisti gibi bulgular sonraki dönemde asemptomatik olarak kalsada, renal ve karaciğer kistlerinin takip gerekebileceği, hatta önemli sağıık sorunlarına yol açabileceği bildirilmiştir [6, 7].

Lomber MRG tetkiklerinde saptanan rastlantısal bulgular ile ilgili literatürde yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Wagner ve ark. [5] inceledikleri 2500 MRG raporunda 183 hastada 202 rastlantısal bulguya rastladıklarını, Park ve ark. [1] lomber disk hernisi olduğu düşünölen 1268 hastada 107 rastlantısal bulgu saptamışlardır. Green ve ark. ise 300 MRG raporunu incelemişler ve 25 rastlantısal bulgu saptadıklarını bildirmişlerdir [8]. Bizim çalışmamızda 613 hastaya ait MRG tetkikinde 82 (%13.3) rastlantısal bulgu mevcuttu. Diğer yapılan çalışmalar ile karşılaştırdığımızda rastlantısal lezyon oranı bir miktar yüksek olduğunu görmekte, bunuda hasta yaş ortalamamızın (ort. yaş; 47.6) yüksek olmasına bağlamaktayız.

Vertebra hemanjiomları iyi huylu olup tüm spinal tümörlerin %4 kadarını oluştururlar [9]. Vertebral hemanjiomlar vücudun benign vasküler tümörüdür ve radyolojik görüntölemelerde çok sıklıkla karşılaşılır [10]. Vertebralarda sık görölen lezyon olmasına rağmen %1'inden

daha azı nörolojik bulgu verir [11, 12]. Barzin ve Maleki tarafından yapılan çalışmada otopsi raporlarında vertebra hemanjiyomu sıklığı %9.5 olarak saptanmıştır [9]. Bizim çalışmamızda lomber MRG raporlarında %5.7 oranında saptadık.

Rastlantısal olarak saptadığımız diğer lezyonlardan schmorl nodülleri 1930 yılında Christian George Schmorl tarafından tanımlanmıştır. Schmorl nodülleri, nükleus pulposusun kartilaj plaklardaki çatlaklardan, vertebranın spongios bölümüne doğru herniye olması ile gelişir. Etrafında reaktif skleroz gelişerek görünür hale gelir. Doğumsal olabileceği gibi dejenerasyona bağlı olarak disk basıncının kartilaj yapıyı geçerek vertebra korpusna doğru göç etmesi sonucunda da oluşabilir [13]. Schmorl nodüllerinin disk hacmini vertebra korpus yapısına doğru yaydığından, disk hernisi riskini azalttığı yönünde görüşler vardır [14].

Çalışmamızda hemanjiomlardan sonra 2. sıklıkla saptadığımız sakral perinöral kistler olarakta adlandırılan tarlov kistleri, genellikle sakral bölge yerleşimlidirler, rastlantısal olarak görülürler. Tarlov kistleri dorsal kök gangliyonu ile sinir kökünün birleşme noktasından kaynaklanmakta olup subaraknoid boşluğa bağlı vertebranın dorsal tabanındaki kılıfın meningeal dilatasyonudur [15]. Genellikle konjenital olduğu kabul edilir. Genellikle asemptomatikler ve herhangi bir nörolojik bulguya yol açmazlar [16]. Fakat literatürde bazı olgularda nadir olarak görölse de tarlov kisti köken aldığı sinir kökünü yada komşu sinir köklerine bası etkisi oluşturması sonucu radikülopati gibi klinik bulgulara neden olabilirler [16]. Nabors ve ark.ı [17] sakral perinöral kist sıklığını %1 olarak saptamışlar. Paulsen ve ark.ı [18] sakral perinöral kistlerin %1'inden azının semptomatik olduğunu bildirmişti. Tarlov kistlerinin çalışmamızda görölme oranı %3.5 idi ve tamamı asemptomatikti.

Karaciğer kisti, genellikle tek olarak oluşan, basit kist olarak tanımlanan karaciğerdeki sıvı içerikli iyi huylu tümörlerdir. Etyoloji net olarak ortaya konulmasada, çoğunluğunun doğuştan oluştuğu düşünölür [19]. Genellikle kontroller sırasında ya da herhangi bir şekilde yapılan radyolojik tetkiklerde tespit edilirler. Basit kistler genellikle fazla belirti vermez. Fakat büyüme meyili olan kistler sağ üst karı ağırsı,

distansiyon, safra yollarının tıkanmasına bağlı sarılık şikayetlerine sebep olabilirler [20]. Tuncel ve ark. bu kistlerin sıklığını %0.15 olarak bildirmiştir [21]. Quattrocchi ve ark.'nın [6] yaptığı çalışmada karaciğer kistlerinin sıklığı %0.2 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda karaciğer kisti oranı %0.3'tü ve her 2 olgu da asemptomatikti.

Basit böbrek kistleri, böbrekte en sık görülen lezyonlardır. İleri yaşta sıklığı artmakla birlikte genç grup popülasyonda daha az oranda görülmektedir [22]. Genellikle klinik bulgu vermeyen basit kistler, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve MRG gibi radyolojik tetkikler sonucu rastlantısal olarak görülmektedir. Nadiren tedavi gerektirirler. Bazı hastalarda nadir de olsa ağrı, hipertansiyon, hematüri, kist rüptürü gibi semptomlara neden olabilir [23]. 18 yaş altında görülme oranı %0,10-0,45 arasında olup yaş ilerledikçe bu oran %20'lere kadar artmaktadır [24, 25]. Cieszanowski ve ark.'nın [3] yaptığı çalışmada böbrek kist prevalansı %2.9 bulunmuş, Tuncel ve ark.'nın [21] yaptığı çalışmada \*böbrek kist prevalansı %6.4 olarak saptamışlar. Bizim çalışmamızda ise bu oran %2.2 idi. Rastlantısal saptanan renal kistlerin bazıları böbrekte bası yapması ve hidronefroz gibi bulgulara neden olması nedeniyle önemli derecede klinik önem taşımaktadır ve böbrek hasarının uzun vadeli riskini önlemek için kısa sürede tedavi gerektirmektedir [3, 22]. Konnak ve ark. [26] rastlantısal \*saptanan renal karsinomlu hastalarda, semptomlarla başvurarak tanı konulan renal karsinomlu hastalara oranla sağkalım oranlarının fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bu da rastlantısal renal lezyonların belkide renal karsinom erken evre olabileceğini göstermekte ve erken konulan teşhis nedeniyle sağkalımın arttırdığını düşündürmektedir.

Lomber MRG 'de rastlantısal olarak saptanan lezyonlar her ne kadar ana şikayetten bağımsız olsa da klinik açıdan önem taşıyabilmektedir. Bu nedenle, Lomber MRG'de spinal ve non-spinal yapıların sistematik olarak değerlendirilmesi günlük pratikte önemlidir. Rastlantısal lezyonların sıklığı hakkında bilgi edinmek, bunları yönetmek ve hastaların yaşamları üzerindeki etkileri ve hastaların bu konuda bilgilendirilmesinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

**Çıkar İlişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

1. Park HJ, Jeon YH, Rho MH, et al. Incidental findings of the lumbar spine at MRI during herniated intervertebral disk disease evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:1151-1155.
2. Suri P, Hunter DJ, Jouve C, et al. Inciting events associated with lumbar disc herniation. *Spine J* 2010;10:388-395.
3. Cieszanowski A, Maj E, Kulisiewicz P, et al. Non-contrast-enhanced whole-body magnetic resonance imaging in the general population: the incidence of abnormal findings in patients 50 years old and younger compared to older subjects. *PLoS One* 2014;9:e107840.
4. Kamath S, Jain N, Goyal N, Mansour R, Mukherjee K. Incidental findings on MRI of the spine. *Clin Radiol* 2009;64:353-361.
5. Wagner SC, Morrison WB, Carrino JA, Schweitzer ME, Nothnagel H. Picture archiving and communication system: effect on reporting of incidental findings. *Radiology* 2002;225:500-505.
6. Quattrocchi CC, Giona A, Di Martino AC, et al. Extra-spinal incidental findings at lumbar spine MRI in the general population: a large cohort study. *Insights Imaging* 2013;4:301-308.
7. Sobhan M, Samiee M, Asgari Y, Ahmadi M. Incidental Findings of the Lumbar Spine at MRI in Patients Diagnosed with Discopathy *Int J Med Imaging* 2016;4:44-47.
8. Green L. PACS: Effect on incidental findings. *Radiol Manage* 2004;26:26-29.
9. Barzin M, Maleki I. Incidence of vertebral hemangioma on spinal magnetic resonance imaging in Northern Iran. *Pak J Biol Sci.* 2009;12:542-544.
10. Kulshrestha M, Byrne P. Multiple primary haemangiomas of bone mimicking vertebral metastases. *J R Soc Med* 1997;90:632-634.
11. Templin CR, Stambough JB, Stambough JL. Acute spinal cord compression caused by vertebral hemangioma. *Spine J* 2004;4:595-600.
12. Hadjipavlou A, Tosounidis T, Gaitanis I, Kakavelakis K, Katonis P. Balloon kyphoplasty as a single or as an adjunct procedure for the management of symptomatic vertebral haemangiomas. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:495-502.
13. Fukuta S, Miyamoto K, Iwata A. et al. Unusual back pain caused by intervertebral disc degeneration associated with schmorl node at Th11/12 in a young athlete, successfully treated by anterior interbody fusion: a case report. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009;34:E195-198.

14. Zehra U, Flower L, Robson-Brown K, Adams MA, Dolan P. Defects of the vertebral end plate: implications for disc degeneration depend on size. *Spine J*. 2017;17:727-737.
15. Park HJ, Kim S, Lee SW, Son BC. Two cases of symptomatic perineural cysts (Tarlov Cysts) in one family: A case report. *J Korean Neurosurg Soc* 2008;44:174-177.
16. Mitra R, Kirpalani D, Wedemeyer M. Conservative management of perineural cysts. *Spine* 2008;33:E565-568.
17. Nabors MW, Pait TG, Byrd EB, et al. Updated assessment and current classification of spinal meningeal cysts. *J Neurosurg* 1988;68:366-377.
18. Paulsen RD, Call GA, Mertagh FR. Prevalence and percutaneous drainage of cysts of the sacral nerve root sheath (Tarlov cysts). *AJNR* 1994;15:293-297.
19. Mortelet KJ, Ros PR. Cystic focal liver lesions in the adult: differential CT and MR imaging features. *Radiographics* 2001;21:895-910.
20. Macedo FI. Current management of noninfectious hepatic cystic lesions: A review of the literature. *World J Hepatol* 2013;5:462-469.
21. Tuncel SA, Cagli B, Tekatas A, et al. Extraplural incidental findings on MRI routine of lumbar spine: prevalence and reporting rates in 1278 Patients. *Korean J Radiol* 2015;16:866-873.
22. Lee SY, Landis MS, Ross IG, Goela A, Leung AE. Extraplural findings at lumbar spine CT examinations: prevalence and clinical importance. *Radiology* 2012;263:502-509.
23. Terada N, Arai Y, Kinukawa N, Terai A. The 10-year natural history of simple renal cysts. *Urology* 2008;71:7-12.
24. McHugh K, Stringer DA, Hebert D, Babiak CA. Simple renal cysts in children: diagnosis and follow-up with US. *Radiology* 1991;178:383-385.
25. Laucks SP Jr, McLachlan MS. Aging and simple renal cysts of the kidney. *Br J Radiol* 1981;54:12-14.
26. Konnak JW, Grossman HB. Renal cell carcinoma as an incidental finding. *J Urol* 1985;134:1094-1096





## Serebral palsili hastalarda suprakondiler femur ekstansiyon osteotomisi ve patellar tendon ilerletme sonuçları

### Results of supracondylar femoral extension osteotomy and patellar tendon advancement in patients with cerebral palsy

İlker Abdullah Sarıkaya, Murat Oto, Ozan Ali Erdal, Ali Şeker, Barış Görgün, Muharrem İnan

Gönderilme tarihi: 27.11.2017

Kabul tarihi: 13.03.2018

#### Özet

**Amaç:**Diz fleksiyon kontraktürü ve patella alta serebral palsy (SP) hastalarında yaygın görülen ve yürüme fonksiyonunu önemli ölçüde bozan patolojilerdir. Suprakondiler femur ekstansiyon osteotomisi (SFEO) ve patellar tendon ilerletme (PTİ) ameliyatları SP kaynaklı diz fleksiyon kontraktürünün ve patella altanın tedavisinde uygulanan yöntemler arasındadır.

Bu çalışmanın amacı SP kaynaklı diz fleksiyon kontraktürünün ve patella altanın tedavisinde uygulanan SFEO ve PTİ ameliyatlarının etkinliğinin incelenmesidir.

**Gereç ve yöntem:** Bu retrospektif çalışmaya 2013 ve 2015 yılları arasında SP tanısı olan ve diz fleksiyon kontraktürü için SFEO ve patella alta için PTİ ameliyatı yapılan on bir hasta (22 diz) dâhil edildi. Ameliyat edildiklerinde hastaların ortalama yaşı 13; ortalama takip süresi 31 aydı. Hastalar klinik olarak kaba motor fonksiyon sınıflama sistemi (KMFSS) ve diz fleksiyon kontraktürünün nüksü ile radyografik olarak ameliyat öncesi, ameliyat sonrası, takip anterior-posterior ve lateral diz grafileri ile değerlendirildi. Koshino-Sugimoto indeksi (KS), komplikasyonlar kaydedildi.

**Bulgular:** KMFSS değerleri yedi hastada yükselmiştir. Takipler sırasında bir olguda diz fleksiyon deformitesinin nüksü saptandı ve SFEO ile tedavi edildi. Ameliyat öncesi KS indeksi ortalaması 1.37 iken ameliyat sonrasında 1.07 ve son takipte 1.24 ölçüldü ( $p=0.004$ ). İki olguda takiplerde serklaj teli iritasyonu saptandı ve ilave cerrahi ile teller çıkarıldı.

**Sonuç:**SP'ye bağlı diz fleksiyon kontraktürünün ve patella altanın SFEO ve PTİ ile başarılı radyolojik ve klinik sonuçlara ulaşılarak tedavi edildiği görülmüştür.

**Anahtar sözcükler:**Serebral palsy, diz fleksiyon kontraktürü, patella alta, suprakondiler femur ekstansiyon osteotomisi, patellar tendon ilerletme

Sarıkaya İA, Oto M, Erdal OA, Şeker A, Görgün B, İnan M. Serebral palsili hastalarda suprakondiler femur ekstansiyon osteotomisi ve patellar tendon ilerletme sonuçları. *Pam Tıp Derg* 2018;11(3);315-320.

#### Abstract

**Purpose:** Knee flexion contracture and patella alta are common problems in cerebral palsy (CP) patients and disrupts gait function significantly. Supracondylar femur extension osteotomy (SFEO) and patellar tendon advancement (PTA) are among the leading treatment methods.

We reviewed the efficacy of SFEO and PTA in the treatment of knee flexion contracture and patella alta of CP patients.

**Materials and methods:** In this retrospective study 22 hips of 11 CP patients who were operated between 2013 and 2015 were reviewed. The mean age was 13 years when the patients were operated and the mean follow-up period was 31 months. SFEO and PTA were performed in all cases. Patients were evaluated clinically with gross motor function classification system (GMFCS) and recurrence of knee flexion contracture and radiologically with knee radiograph. The Koshino-Sugimoto index (KS) was recorded.

**Results:** GMFCS scores were improved in seven patients. Recurrence of knee flexion contracture was detected in one case who was treated with revision SFEO. The mean preoperatively KS was 1.37; postoperatively KS was 1.07 and follow-up 1.24 ( $p=0.004$ ). Cerclage wire irritation was detected in two cases and extracted with additionally surgical procedures.

İlker Abdullah Sarıkaya, Op.Dr., Ortopediatri İstanbul Ortopedi Ve Travmatoloji Bölümü, İSTANBUL, e-posta: drsarikayailker@gmail.com (orcid.org/0000-0002-2659-173X) (Sorumlu yazar)

Murat Oto, Prof. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Bölümü, DENİZLİ, e-posta: muratoto@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-2071-5364)

Ozan Ali Erdal, Op.Dr. Ortopediatri İstanbul Ortopedi Ve Travmatoloji Bölümü, İSTANBUL, e-posta: ozanaerdal@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-8557-4016)

Ali Şeker, Medipol Mega Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL, e-posta: aliseker@doctor.com (orcid.org/0000-0003-1259-6668)

Barış Görgün, Uzm. Dr., Patnos Devlet Hastanesi Ortopedi Ve Travmatoloji Bölümü, AĞRI, e-posta: barsgorgun@gmail.com (orcid.org/0000-0003-4536-4070)

Muharrem İnan, Prof.Dr., Ortopediatri İstanbul Ortopedi Ve Travmatoloji Bölümü, İSTANBUL, e-posta: muharreminan@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-8760-8665)

**Conclusion:** Reconstruction of knee flexion contracture and patella alta in CP patients with SFEO and PTA provides successful clinical and radiological results.

**Key words:** Cerebral palsy, knee flexion contracture, patella alta, supracondylar femoral extension osteotomy, patellar advancement

Sarıkaya İA, Oto M, Erdal OA, Şeker A, Görgün B, İnan M. Results of supracondylar femoral extension osteotomy and patellar tendon advancement in patients with cerebral palsy. Pam Med J 2018;11(3):315-320.

## Giriş

Diz fleksiyon kontraktürü serebral palsi (SP) hastalarında sıkça görülen ve yürüme fonksiyonunda bozulmaya yol açan bir patolojidir [1-2]. Bu patolojinin temel komponentleri artmış kalça ve ayak bileği fleksiyonu, azalmış diz ekstansiyonu ve patella alta olarak sıralanabilir [3-4]. Patella alta klinik olarak diz ağrısı, patella ya da tibial tüberkül kırığı ve sonuç olarak yürüme fonksiyonunda bozulma ile karşımıza çıkar. Suprakondiler femur ekstansiyon osteotomisi (SFEO) ve patellar tendon ilerletme (PTİ) ameliyatları SP kaynaklı diz fleksiyon kontraktürünün ve patella altanın tedavisinde uygulanan yöntemler arasında gelmekteyse de klinik etkinlikleri konusunda literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır [5-7].

Bu çalışmanın amacı SP kaynaklı diz fleksiyon kontraktürünün ve patella altanın tedavisinde uygulanan SFEO ve PTİ ameliyatlarının klinik ve radyolojik etkinliğinin incelenmesidir.

## Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya, etik kurul onayı alınmasını takiben 2013 ve 2015 yılları arasında SP tanısı olan ve 10° ve daha fazla diz fleksiyon kontraktürü için SFEO ve ameliyat esnasında osteotomi sonrasında gerçekleştirilen floroskopik görüntüleme neticesinde patella alta için PTİ ameliyatı yapılan hastalar dâhil edildi. Diz bölgesinden daha önce osteotomi geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı.

11 hastanın 22 dizi opere edildi. Ameliyat edildiklerinde hastaların ortalama yaşı 13±2,8 (8-17), ortalama takip süresi 31±4.4 ay (25-40) olarak kaydedildi.

Genel anestezi altında distal femurda lateral insizyon ile cerrahiye başlandı. Fleksiyon kontraktürünü düzelterek miktarda açıklığı anteriora bakan üçgen şeklinde kemik parça femur distal metafizoepifizer bölgeden eksize edildi. Bu esnada femur posterior korteksi

sağlam bırakıldı ve osteotomi hattı komprese edildi. Klinik olarak yeterli diz ekstansiyonunun sağlanmasını takiben bir adet pediatrik kondiler 120° plak (TST, İstanbul, Türkiye) vasıtasıyla tespit gerçekleştirildi.

PTİ diz önünde konumlanan longitudinal insizyon vasıtasıyla gerçekleştirildi. Tespit için serklaj teli kullanıldı. Tel tuberositas tibiadan geçirildikten sonra patella kenarına paralel şekilde proksimale ilerletildi ve patella üst kutbundan geçirildikten sonra diz tam ekstansiyonda iken patella alt kutbu femoro-tibial eklem seviyesine gelene kadar aşağı ilerletildi ve serklaj teli Zuggurtung metodu ile tespit edildi.

Ameliyat sonrası diz 5° kadar fleksiyona izin verecek şekilde breys ile immobilizasyon sağlandı. Kalça eklemi siyatik sinirde gerilmeyi azaltmak amacıyla ekstansiyona alınarak pozisyonlandı. Ameliyat sonrası birinci günde pasif diz ekstansiyon egzersizlerine başlanırken diz fleksiyonu üç hafta süre ile kısıtlandı. Üçüncü hafta kontrolünde diz fleksiyon hareketi serbest bırakıldı ve yük verilmeye başlandı.

Hastalar klinik olarak ameliyat öncesinde ve ameliyat sonrası takipte kaba motor fonksiyon sınıflama sistemine (KMFSS) göre sınıflandı ve diz fleksiyon kontraktürünün nüsxü takip edildi. Ayrıca hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası takiplerdeki diz fleksiyon ve ekstansiyon dereceleri gonyometre yardımı ile ölçülerek kaydedildi. Radyografik incelemede ameliyat öncesi (Şekil 1), ameliyat sonrası (Şekil 2) ve takip anterior-posterior ve lateral diz grafileri değerlendirildi (Şekil 3). Koshino-Sugimoto indeksi (KS) ölçüldü [8].

Serklaj teli iritasyonu, kaynama gecikmesi, implant yetersizliği gibi komplikasyonlar kaydedildi. Altı ayın sonunda kaynamanın tamamlanmamış olması kaynama yetersizliği olarak değerlendirildi.



**Şekil 1.** Diz fleksiyon kontraktürü sebebiyle bilateral SFEO uygulanan hastanın preoperatif grafileri

**Şekil 2.** Diz fleksiyon kontraktürü sebebiyle bilateral SFEO uygulanan hastanın postoperatif grafileri.

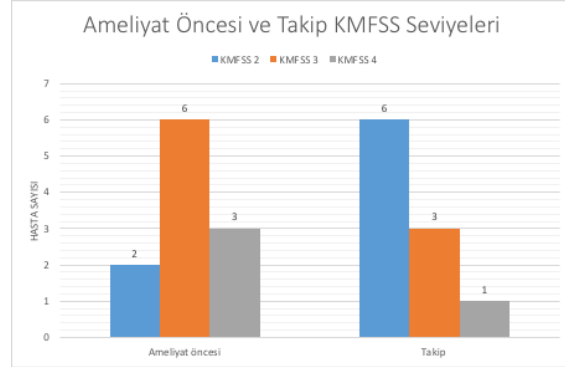


**Şekil 3.** Diz fleksiyon kontraktürü sebebiyle bilateral SFEO uygulanan hastanın takip grafileri.

İstatistiksel ilişki ortaya konurken SPSS 15 (SPSS Inc., Chicago, ABD) programından yararlanıldı. Grupların karşılaştırıldığı analizlerde kategorik değişkenler için Fisher exact test ve sürekli değişkenlerin farklı zamanlardaki değerlerinin karşılaştırılması için Friedman testi uygulandı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Ameliyat öncesi ve takip KMFSS değerleri şekil 4'de bildirilmiştir: Takiplerde ameliyat öncesi seviye 4 olarak değerlendirilen iki hasta seviye 3'e, ameliyat öncesi seviye 3 olarak değerlendirilen beş hasta ise seviye 2'ye yükselmiştir. Takipler sırasında bir olguda diz fleksiyon deformitesinin nüksü (birinci yıl sonunda) saptandı ve SFEO revizyon ameliyatı ile tedavi edildi.



**Şekil 4.** Ameliyat öncesi ve sonrası hastaların kaba motor fonksiyonel sınıflama skalası (KMFSS).

Ameliyat öncesi KS indeksi ortalaması 1,37 iken ameliyat sonrasında 1.07 ve son takipte 1.24 olarak ölçüldü; ameliyat sonrası ve takip KS indeks değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.004$ ). Ayrıca ameliyat öncesi ortalama -14 derece olan diz ekstansiyon açıklığının son takipte ortalama -4 dereceye düştüğü; fleksiyon açıklığının ise ameliyat öncesi ortalama 146 dereceden son takipte ortalama 131 dereceye indiği gözlemlendi ve bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

İki olguda altıncı ay takiplerde serklaj teli iritasyonu saptandı ve ilave cerrahi ile teller çıkarıldı. Bir hastada ameliyat sonrası erken dönemde ayak tabanında hiperestezi yakınması tespit edildi. Breys içinde diz fleksiyonu ( $30^\circ$ ) artırıldı, ve üç hafta içinde şikayetlerin azalmasıyla tedrici olarak diz tekrar tam ekstansiyona alındı. Hastanın şikayetleri üç ay içinde tamamen ortadan kayboldu. Yara yeri enfeksiyonu, kaynama gecikmesi ya da kaynamama gibi bir komplikasyona rastlanmadı.

## Tartışma

Diz fleksiyon kontraktürünün sebebiyet verdiği diz bükük yürüyüş, spastik tip SP hastalarında özellikle basma fazına etki ederek yürümeyi güçleştirmektedir [9-16]. Ayrıca diz fleksiyon kontraktürü patella altaya yol açmakta ve bu yolla patellofemoral eklem uyumunu bozarak diz eklemının anormal yüklerle maruz kalmasına sebebiyet vermektedir [1, 14, 17-21]. Bu noktada diz eklemının sagittal dengesinin yeniden tesis edilmesi SP hastalarında yürüme fonksiyonunun iyileştirilmesi konusunda büyük önem kazanmaktadır [22-25]. Biz çalışmamız sonucunda SP hastalarında diz fleksiyon kontraktürünün ve patella altanın cerrahi tedavisinde SFEO ve PTİ ile erken dönemde fizyoterapiye olanak sağlayarak başarılı klinik ve radyolojik sonuçlar elde edildiğini tespit ettik.

KMFSS, SP hastalarında klinik düzelme değerlendirilmede etkin şekilde kullanılan bir ölçüm yöntemidir [26, 27]. Biz de SP'li hastalarda diz fleksiyon kontraktürünün tedavisinde kullanılan SFEO uygulaması sonucunda KMFSS'de iyileşme tespit ettik: İki hasta seviye 4'den seviye 3'e, beş hasta seviye 3'den seviye 2'ye yükselmiştir. Literatürde SFEO yardımı ile diz fleksiyon kontraktüründe elde edilen düzelmenin zaman içinde bozulduğu; vakaların yaklaşık %30'unda diz fleksiyon kontraktürünün nüks ettiği saptanmıştır [4, 28]. Biz ise çalışmamız sonucunda klinik olarak vakaların tamamında fleksiyon deformitesinin ve patella altanın düzeltilmiş olduğunu ve ortalama 31 aylık takip sonucunda yalnızca bir vakada deformitenin nüks ettiğini tespit ettik.

Diz bükük yürüyüşün zaman içinde dize binen yüklenmeyi artırdığı, ekstansör mekanizmada yetersizliğe sebebiyet verdiği ve patella altaya yol açtığı bilinmektedir [14, 17-19]. Her ne kadar SFEO, patella yüksekliği üzerinde müspet bir etkiye sahip olsa da şiddetli patella alta olgularında SFEO'ya PTİ girişiminin eklenmesi ve bu yolla ekstansör mekanizmanın fonksiyonelliğinin yeniden tesis edilmesini öneren çalışmalar da mevcuttur [8, 29]. Çalışmamızda patella yüksekliği lateral diz grafilerinde KS indeksi vasıtasıyla değerlendirildi. KS indeksi patella orta noktasının proksimal tibia fizisinin orta noktasına olan uzaklığının proksimal tibia fizisi orta noktasının distal femur fizisi orta noktasına

olan uzaklığına bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Biz de SFEO ve PTİ sonrasında KS indeksinde düzelme olduğunu ve bu düzelmenin klinik sonuçlara yansıdığını tespit ettik. Bu noktada KS'deki düzelmenin takip sürecinde akamete uğradığını; ancak bu olumsuz durumun klinik sonuçları etkilemediğini tespit ettik. Biz PTİ sonucunda erken postoperatif dönemde kuadriseps gücünde elde edilen iyileşmenin erken fizyoterapi uygulamasıyla beraber kalıcı hale geldiğini ve bunun klinik sonuçları olumlu yönde etkilediğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın başlıca limitasyonları hasta sayısının sınırlı olması ve takip süresinin kısa olması olarak kabul edilebilir. Ancak biz hasta grubumuzun güncel ortopedi pratiğinde sık rastlanmayan bir grup olduğu ve 31 aylık takip süresinin SFEO'nun klinik ve radyolojik sonuçlarını değerlendirme hususunda yeterli olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak SP'ye bağlı diz fleksiyon kontraktürünün ve patella altanın SFEO ve PTİ ile tedavisi sayesinde diz hareket açıklığının yeniden tesis edilebildiği ve başarılı radyolojik ve klinik sonuçlara ulaşıldığı tespit edilmiştir.

**Çıkar İlişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Lotman DB. Knee flexion deformity and patella alta in spastic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1976;18:315-319.
2. Beals RK. Treatment of knee contracture in cerebral palsy by hamstring lengthening, posterior capsulotomy, and quadriceps mechanism shortening. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:802-805.
3. Healy MT, Schwartz MH, Stout JL, Gage JR, Novacheck TF. Is simultaneous hamstring lengthening necessary when performing distal femoral extension osteotomy and patellar tendon advancement? *Gait Posture* 2011;33:1-5.
4. Stout JL, Gage JR, Schwartz MH, Novacheck TF. Distal femoral extension osteotomy and patellar tendon advancement to treat persistent crouch gait in cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:2470-2484.
5. Inan M, Sarikaya IA, Yildirim E, Guven MF. Neurological complications after supracondylar femoral osteotomy in cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 2015;35:290-295.
6. Osgood RB. A method of osteotomy of the lower end of the femur in cases of permanent flexion of the knee joint. *Am J Orthop Surg* 1913;2-11:336-346.



7. Chandler FA. Re-establishment of normal leverage of the patella in knee flexion deformity in spastic paralysis. *Surg Gynecol Obstet* 1933;57:523-527.
8. Narkbunnam R, Chareancholvanich K. Effect of patient position on measurement of patellar height ratio. *Arch Orthop Trauma Surg* 2015;135:1151-1156.
9. Drummond DS, Rogala E, Templeton J, Cruess R. Proximal hamstring release for knee flexion and crouched posture in cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am* 1974;56:1598-1602.
10. Frost HM. Cerebral palsy. The spastic crouch. *Clin Orthop Relat Res* 1971;80:2-8.
11. Gage JR. Surgical treatment of knee dysfunction in cerebral palsy. *Clin Orthop Relat Res* 1990;253:45-54.
12. Hoffinger SA, Rab GT, Abou-Ghaida H. Hamstrings in cerebral palsy crouch gait. *J Pediatr Orthop* 1993;13:722-726.
13. Lin CJ, Guo LY, Su FC, Chou YL, Cherng RJ. Common abnormal kinetic patterns of the knee in gait in spastic diplegia of cerebral palsy. *Gait Posture* 2000;11:224-232.
14. Miller F, Dabney KW, Rang M. Complications in cerebral palsy treatment. In: Epps CH Jr, Bowen RJ, editors. *Complications in pediatric orthopaedic surgery*. Philadelphia: Lippincott; 1995;477-544.
15. Rab GT. Consensus on crouched gait. The diplegic child: evaluation and management. In: Sussman MD, editor. *Park Ridge, Illinois: 1992;337-339*.
16. Rang M, Silver R, de la Garza J. Cerebral palsy. In: Lovell WW, Winter RB, editors. *Pediatric orthopaedics*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1986;345-396.
17. Anagnostakos K, Lorbach O, Reiter S, Kohn D. Comparison of five patellar height measurement methods in 90° knee flexion. *Int Orthop* 2011;35:1791-1797.
18. Rodda JM, Graham HK, Natrass GR, Galea MP, Baker R, Wolfe R. Correction of severe crouch gait in patients with spastic diplegia with use of multilevel orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:2653-2664.
19. Rosenthal RK, Levine DB. Fragmentation of the distal pole of the patella in spastic cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59:934-939.
20. Perry J, Antonelli D, Ford W. Analysis of knee joint forces during flexed knee stance. *J Bone Joint Surg Am* 1975;57:961-967.
21. Topoleski TA, Kurtz CA, Grogan DP. Radiographic abnormalities and clinical symptoms associated with patella alta in ambulatory children with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 2000;20:636-639.
22. Silver RL, de la Garza J, Rang M. The myth of muscle balance. A study of relative strengths and excursions of normal muscles about the foot and ankle. *J Bone Joint Surg Br* 1985;67:432-437.
23. Rutz E, Baker R, Tirosh O, Brunner R. Are results after single-event multilevel surgery in cerebral palsy durable? *Clin Orthop Relat Res* 2013;471:1028-1038.
24. Rutz E, Tirosh O, Thomason P, Barg A, Graham HK. Stability of the gross motor function classification system after single-event multilevel surgery in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2012;54:1109-1113.
25. Young JL, Rodda J, Selber P, Rutz E, Graham HK. Management of the knee in spastic diplegia: what is the dose? *Orthop Clin North Am* 2010;41:561-577.
26. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214-223.
27. Palisano RJ, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston MH. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:744-750.
28. Graham HK. Classifying cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 2005;25:127-128.
29. Chandler FA. Patellar advancement operation: a revised technique. *J Int Coll Surg* 1940;3:433-437.



## Can leflunomide prevent methotrexate induced liver toxicity?

### *Leflunomid methotrexat'a bağlı karaciğer toksisitesini önleyebilir mi?*

Ufuk Kutluana, Nevin Oruç, Selma Dinçer Tekekoğlu, Neşe Çallı Demirkan, Beyza Akdağ, Mustafa Yılmaz, Nadir Yönetçi, Ömer Özütemir

Gönderilme tarihi: 03.02.2017

Kabul tarihi: 26.03.2018

#### Abstract

**Purpose:** Long-term clinical use of methotrexate is connected with a raised risk of liver injury and fibrosis. Leflunomide is a disease-modifying drug. Leflunomide has a powerful inhibitory effect on nuclear factor kappa B activation. Leflunomide also presents antioxidant activity. In this experimental study, we aimed to investigate the effects of leflunomide treatment on methotrexate -induced hepatotoxicity.

**Materials and methods:** Thirty-nine rats were divided into 4 groups. A single dose of 20mg/kg methotrexate was injected intraperitoneally for methotrexate-induced hepatotoxicity. After induction, leflunomide (10 mg/kg) was administered into the stomach for consecutive 5 days. Then, serum samples and homogenated liver tissues were collected for analyzed serum alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, superoxide dismutase activity, myeloperoxidase activity, glutathione levels and assessment of histopathology.

**Results:** Leflunomide treatment significantly ameliorated total histopathologic score according to semiquantitative scale compared to the untreated group, (Pathological score 1.1+0.7 versus 5.1+2 respectively,  $p<0,01$ ). Leflunomide treatment significantly ameliorated Kupffer cell activation. (Elevation of the activated Kupffer cells score were 0.2+0.6 and 2.5+1.01 respectively,  $p = 0.001$ ). The serum alanine aminotransferase, alkaline phosphatase levels were lower and glutathione levels, myeloperoxidase activity, and superoxide dismutase activity were similar between leflunomide treated and untreated methotrexate toxicity groups.

**Conclusion:** Leflunomide treatment ameliorated methotrexate induced liver toxicity in this experimental model.

**Key words:** Leflunomide, methotrexate, liver toxicity

Kutluana U, Oruç N, Dinçer-Tekekoğlu S, Çallı-Demirkan N, Akdağ B, Yılmaz M, Yönetçi N, Özütemiz Ö. Can Leflunomide prevent methotrexate induced liver toxicity? *Pam Med J* 2018;11(3):321-327.

#### Özet

**Amaç:**Uzun dönem methotrexat kullanımı artmış karaciğer hasarı ve fibrozis riski ile ilişkilidir. Leflunomid hastalık modifiye edici bir ilaçtır. Leflunomid nükleer faktör kappa B aktivasyonunun güçlü bir inhibitörüdür. Aynı zamanda anti-oksidan aktivitesi de vardır. Bu deneysel çalışmada methotrexat'ın neden olduğu karaciğer toksisitesinde leflunomid tedavisinin etkinliği araştırılmıştır.

**Gereç ve yöntem:** 39 rat 4 gruba ayrılmıştır. Methotrexat'a bağlı karaciğer toksisitesi tek doz 20mg/kg methotrexat'ın periton içine injeksiyonu ile oluşturulmuştur. Ardından leflunomid 5 gün boyunca 10 mg/kg dozda verilmiştir. Ardından serum örnekleri ve homojenize karaciğer örnekleri toplanmıştır. Serum alanin aminotransferaz, alkanin fosfataz, superoxide dismutaz, myeloperoxidaz aktivitesi, glutatyon düzeyleri çalışılmış ve histopatolojik değerlendirme yapılmıştır.

**Bulgular:** Leflunomid tedavisi tedavi almayan gruba göre karaciğer semikantitatif skalaya bağlı histopatolojik değerlendirmede anlamlı düzelme sağlamıştır (Patolojik skor 1.1+0.7 ve 5.1+2,  $p<0,01$ ). Leflunomid tedavisi Kupffer hücre aktivasyonunu anlamlı derecede iyileştirmiştir. (Aktive Kupffer hücre skorunda yükselme 0.2+0.6 ve 2.5+1.01,  $p = 0.001$ ). Leflunomid tedavisi alan grupta Methotrexat toksisite grubuna göre serum alanin aminotransferaz, alkanin fosfataz düzeyleri düşük, glutatyon seviyesi, superoxide dismutaz ve myeloperoxidaz aktivitesi benzer bulunmuştur.

**Sonuç:**Bu deneysel modelde leflunomid tedavisi methotrexat'a bağlı karaciğer toksisitesini iyileştirmektedir.

Ufuk Kutluana, Dr.Öğr.Üyesi, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, UŞAK, e-posta: drufukkanas@gmail.com (orcid.org/0000-0002-2323-5756 ) (Sorumlu Yazar)

Nevin Oruç, Prof.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İZMİR, e-posta: nevin.oruc@ege.edu.tr (orcid.org/0000-0002-3057-6452)

Selma Dinçer Tekekoğlu,Uzm.Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, DENİZLİ, e-posta:selmatekekoglu@mynet.com(orcid.org/0000-0002-5824-3158)

Neşe Çallı Demirkan ,Prof. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: ndemirkan@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0001-5860-100X)

Beyza Akdağ ,Prof. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bilim Dalı, e-posta: bakdag@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-2570-3445)

Mustafa Yılmaz,Prof. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: mustafayilmaz@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0003-4541-172X)

Nadir Yönetçi Prof. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: nyonetci@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0001-5920-4372)

Ömer Özütemiz ,Prof.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İZMİR, e-posta: omer.ozutemiz@ege.edu.tr(orcid.org/0000-0002-6960-4043)

**Anahtar sözcükler:**Leflunomid, methotrexat, karaciğer toksisitesi

Kutluana U, Oruç N, Dinçer-Tekekoğlu S, Çallı-Demirkan N, Akdağ B, Yılmaz M, Yönetçi N, Özütemiz Ö. Leflunomid methotrexat'a bağlı karaciğer toksisitesini önleyebilir mi? *Pam Tıp Derg* 2018;11(3);321-327.

## Introduction

Methotrexate (MTX), is an inhibitor of folic acid synthesis. MTX have been used to treat psoriasis, psoriatic and rheumatoid arthritis, leukemia, sarcoidosis, vasculitis and inflammatory bowel disease [1].

Long-term clinical use of MTX is connected with a raised risk of liver injury and fibrosis [2]. About 3% of rheumatoid arthritis (RA) patients, on low dose MTX evolve critical liver fibrosis [3]. Additionally, patients with psoriasis have a much more significant risk for liver fibrosis, with reported incidences ranging from 8 to 23%, leading to recommendations for assessment of liver damage after every 1.5 g of total intake [4]. MTX-induced liver toxicity is an outcome of many factors including total applied dosage, hepatotoxicity predisposing factors, underlying disease and presence of genetic and molecular apoptotic factors [5].

Leflunomide (N-[4-tri-uormethylphenyl]-5-methylisoxazol-4-carboxamide) was created as disease-modifying antirheumatic drug [6]. Leflunomide is a pro-drug that is metabolized to active A77 1726 (N- [4-tri-uormethylphenyl]-2-cyano-3-hydroxy-crotonic acid amide). A77 1726, is a potent inhibitor of nuclear factor kappa  $\beta$  (NF- $\kappa$  $\beta$ ) activation induced by tumor necrosis factor (TNF) and various inflammatory agents [7]. In addition, Leflunomide presents antioxidant activity. Leflunomide inhibits the release of reactive oxygen species (ROS) from leukocytes [8]. Ozturk et al. [9] showed that leflunomide had antioxidant properties in septic rats. Manna [10] demonstrated that Leflunomide reduced TNF related cellular responses and blocked TNF-induced caspase activation and decreased TNF-induced ROS generation and lipid peroxidation. Yao et al. [11] demonstrated that leflunomide diminished proinflammatory cytokines with the formation of malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) and raised antioxidant activity in CCl<sub>4</sub>-induced liver injury. Leflunomide is also commonly used in combination with MTX in certain autoimmune

disorders. However, there is no experimental or clinical study investigating the effects of leflunomide in MTX toxicity.

In this study, we aimed to explore the role of leflunomide in the prevention of MTX induced hepatotoxicity.

## Materials and methods

All experiments were conducted with approval of the Animal Research Committee at Pamukkale University Medical Center, Denizli, Turkey (Date: 17.02.2009, Number: B.30.2.P AÜ.0.01.00.00.400-1/10). Wistar albino rats purchased from Pamukkale University Faculty of Medicine Research Laboratory. All experiments were conducted with the approval of the Animal Research. The experimental study included 39 male Wistar albino rats (185-254 g). Before experiments, animals were given free passage to food and water. The room was maintained on a 12 hours light-dark cycle and at a temperature of 24°C. Food was withdrawn 12 hours before the experiment.

MTX (Methotrexate; Onco-Tain Mayne Pharma Pty Ltd) was injected intraperitoneally. After one dose of MTX (in physiological saline, 20 mg/kg), either carboxymethylcellulose (Group 1, n=9) or leflunomide (Arava; Aventis Pharmaceuticals) 9 mg/kg/day (group 2, n=10) was given intragastrically for the sequential 5 days. Because of leflunomide was insoluble in water; 1% sodium carboxymethylcellulose (CMC) was used as a vehicle. In this study, the model of the MTX-induced liver toxicity was applied according to Uraz et al. [12] and leflunomide was administered according to a previous report [11]. In group 3, following a single dose, intraperitoneally saline injection leflunomide was administered 9 mg/kg/day intragastrically for the consecutive 5 days. In group 4 following a single dose intraperitoneally physiological saline injection, 1% CMC was given intragastrically for the sequential 5 days. After 5 days, all the animals were sacrificed. After decapitation, intracardiac blood was collected and liver was removed. The liver tissue samples

were put in 10% neutral buffered formaldehyde solution for histopathological examination or stored at -70 C for subsequent determination of activities of myeloperoxidase (MPO), superoxide dismutase (SOD) and glutathione (GSH) levels. Serum alanine aminotransferase (ALT) and alkaline phosphatase (ALP) were measured using Abbott Architect C8000 autoanalyzer with commercial kits. The results are expressed as IU/L.

#### Biochemical analysis

##### Glutathione (GSH) assays

GSH assay was applied according to the previous report in the literature [13]. Tissue GSH levels are indicated as  $\mu\text{molGSH/ g tissue}$ .

##### Myeloperoxidase (MPO) activity

MPO activity was measured according to the previous report in the literature [14]. Results were expressed as U/g tissue.

##### Superoxide dismutase (SOD) activity

Total liver SOD activity was determined according to the previous report in the literature [15]. SOD activity was expressed as U/mg protein.

##### Histopathological preparation and analysis

Microscopic scoring was evaluated by one experienced pathologist, who was unaware of the treatment groups. The light microscopic investigation was done following stained hematoxylin and eosin (H&E). Histopathological examination was graded according to two different systems. First, semiquantitative

oxidant liver injury was graded according to Demling and Sener et al [16, 17]. Second, MTX induced liver toxicity was graded according to the Roenigk classification ranging from grade 1 to grade 4 [18].

#### Statistical analyses

SPSS 10.0 package program was used for analyses. Methods including Kruskal Wallis Variance Analysis, Post-hoc comparisons, Mann Whitney U test, Bonferroni Correction were used for calculation. The statistical signification was set at  $p < 0.05$ .

#### Results

Administration of one dose MTX 20 mg/kg induced liver toxicity characterized by high concentrations of serum ALT, and ALP levels which were  $56.7 \pm 9.13$  IU/L,  $514 \pm 120$  IU/L in group 1. Control group 4 had ALT and ALP levels  $27 \pm 13$  IU/L and  $103 \pm 121$  IU/L respectively ( $p = 0.0001$ ). Histopathologic score according to semiquantitative scale were significantly higher in MTX induced liver injury group 1 compared to control group 4. ( $5.1 \pm 2$  vs  $2.1 \pm 1.8$  score  $p = 0.03$ ). Rising in Kupffer cell activation is one of the criteria in semiquantitative scale. Increase in the number of activated Kupffer cells score of group 1 were detected significantly higher than that of group 4 ( $2.5 \pm 1.01$  versus  $0.9 \pm 1.1$ ,  $p = 0.01$ ), (Figure 1a). Tissue GSH levels of the group 1 were measured significantly lower than that of the group 4 ( $9.6 \pm 1.4 \mu\text{molGSH/ g tissue}$  versus  $13,01 \pm 1.8 \mu\text{mol GSH/ g tissue}$   $p = 0.02$ ). Results of biochemical tests including levels of ALT, ALP, GSH, SOD, and MPO are summarized in Table 1.

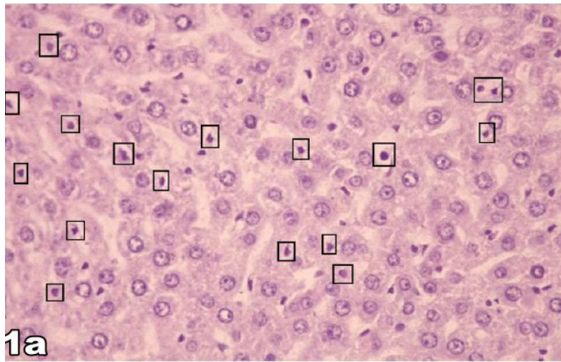
**Table 1.** Biochemical results and tissue glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD), myeloperoxidase (MPO) levels of groups.

Groups	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	GSH ( $\mu\text{molGSH/ g tissue}$ )	SOD (U/mg prot)	MPO (U/mg prot)
1. MTX+CMC	$56.7 \pm 9.13^*$	$514 \pm 120^*$	$9,6 \pm 1.3^\dagger$	$4.7 \pm 0.2$	$7.8 \pm \text{SD } 3.2$
2. MTX+leflunomide	$40.68 \pm 13.6$	$169 \pm 234$	$10,9 \pm 0.8$	$5.2 \pm \text{SD } 0.60$	$5.65 \pm \text{SD } 1.9$
3. Leflunomide	$33 \pm 12$	$211 \pm 48.0$	$11,02 \pm 1.4$	$5.1 \pm \text{SD } 0.63$	$3.5 \pm 1.3$
4. CMC (Control)	$27 \pm 13$	$103 \pm 121$	$13,01 \pm 1.8$	$5.4 \pm 0.8$	$4.6 \pm 0.9$

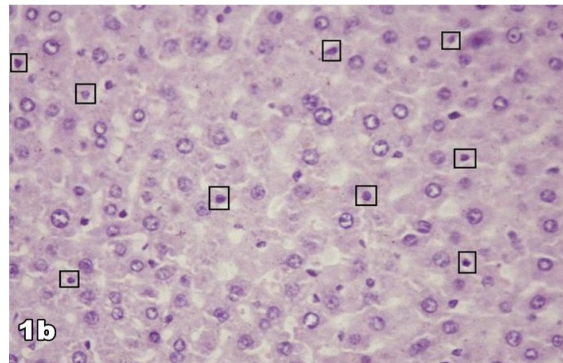
MTX, methotrexate; ALT, alanine aminotransferase; CMC, sodium carboxymethylcellulose.

\* $p < 0.05$ . Group 1 compared to group 2, group 3 and 4.

$^\dagger p < 0.05$ . Group 1 compared to group 4.



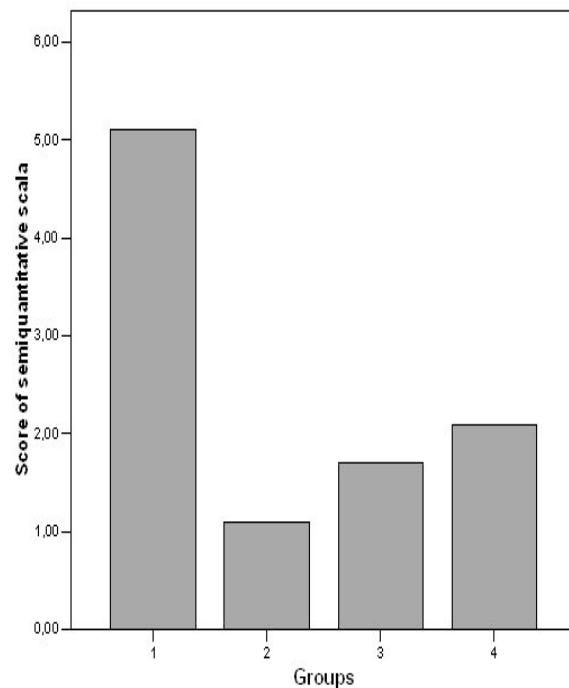
**Figure 1a.** Histopathological section of liver showing an increase in the number of activated Kupffer cells (square) which is one of the criteria in semiquantitative oxidant liver injury score (H&E stain x400).



**Figure 1b.** Histopathological section of liver from MTX group treated with leflunomide showing less increase in the number of activated Kupffer cells (square) which is one of the criteria in semiquantitative oxidant liver injury score (H&E stain x400).

Group 2 was treated with both MTX and leflunomide in order to evaluate effects of leflunomide on MTX toxicity. Serum ALT levels of the group 2 were measured significantly lower than the levels of group 1 ( $40.68 \pm 13.6$  IU/L versus  $56.7 \pm 9.13$  IU/L,  $p=0.0001$ ). Serum ALP levels of the group 2 were measured significantly lower than that of the group 1 ( $169 \pm 234$  IU/L versus  $514 \pm 120$  IU/L,  $p=0.0001$ ). GSH levels of tissue in the group 2 were measured higher than that of group 1, but the difference was not significant ( $10.93 \pm 0.8$   $\mu\text{molGSH/g}$  versus  $9.6 \pm 1.41$   $\mu\text{molGSH/g}$ ,  $p>0.05$ ). Tissue SOD levels of the group 2 were measured slightly higher than that of the group 1. ( $5.2 \pm 0.6$  U/mg versus  $4.7 \pm 0.2$  U/mg,  $p>0.05$ ). Although statistically non-significant tissue MPO levels in group 2 were measured lower than that of the group 1 ( $5.6 \pm 1.9$  U/mg versus  $7.8 \pm 3.2$  U/mg,  $p>0.05$ ).

Total histopathologic score according to semiquantitative scale in group 2 was lower than group 1 ( $1.1 \pm 0.7$  versus  $5.1 \pm 2$  respectively,  $p=0.0001$ ). Leflunomide significantly ameliorated Kupffer cell activation. Rising in the number of activated Kupffer cells score was suppressed from  $2.5 \pm 1.01$  to  $0.2 \pm 0.6$ ,  $p<0.001$  in group 1 and group 2 respectively (Figure 1b). Results of semiquantitative oxidant liver injury score of all groups are summarized in Figure 2.



**Figure 2.** Results of the semiquantitative oxidant liver injury score of all groups. Total score in MTX + leflunomide (Group 2) group was significantly lower than MTX + CMC (Group 1) ( $1.1 \pm 0.7$  versus  $5.1 \pm 2$  respectively,  $p<0.01$ ).

According to Roenigk classification, 22.1% of rats were grade 1 and 77.8% of rats were grade 2 in group 1. According to Roenigk classification, 100% of rats were grade 1 in group 2. The difference between group 1 and 2 was statistically significant ( $p=0.001$ ). This difference between two group Roenigk score a



consequence of significantly different nuclear pleomorphism score which is one of the criteria in Roenigk classification. Rising in the number of activated Kupffer cells score was found 2.25+1.38 in the liver specimens of grade 2 according to Roenigk classification. Rising in the number of activated Kupffer cells score was found 0.84+1.04 in the liver specimens of grade 1 according to Roenigk classification. This difference was statistically significant ( $p < 0.001$ ). In this study fibrosis or cirrhosis were not detected in any of the liver specimens.

## Discussion

The results of our study showed that leflunomide treatment ameliorated MTX induced liver toxicity. It has been suggested that combined therapy with MTX and leflunomide was safe in a previous report [19]. However, it is not known if MTX toxicity is less common in patients using leflunomide concomitantly for their autoimmune diseases.

MTX induced hepatotoxicity appears to be an outcome of the interaction of many factors: [9]. Cytosolic NADP-dependent dehydrogenase and NADP malic enzymes are suppressed by MTX. Diminished reserve of NADP caused by MTX decreases glutathione levels which eventually make hepatocytes tender to damage from reactive oxygen molecules like superoxide anions, hydroxyl radicals, hydrogen peroxide and hypochlorite radicals [20]. The new investigations about the mechanism of MTX related liver injury concentrate on apoptosis and apoptotic genes [9]. Caspase activity found to be directly associated with apoptosis [21].

A metabolite of leflunomide, A77 1726, is a powerful inhibitor of NF-KB activation [13]. Leflunomide presents antioxidant activity [14, 15] and has a suppressive effect on TNF-induced caspase activation [16]. Although many treatment modalities such as ursodeoxycholic acid [12], N-acetylcysteine [22], grape seed extract [23] and melatonin in MTX induced liver toxicity treatment were experienced [24]. Beneficial effects of leflunomide have been demonstrated on experimental models of liver injury including  $\text{CCl}_4$  induced [11], biliary obstructed [25], T cell-mediated [26] or acetaminophen-induced liver injuries [27] in previous reports. In this study, we found that leflunomide significantly suppressed histopathologic damage and decreased serum

levels of ALT, ALP in MTX induced liver toxicity. The liver GSH, MPO, and SOD levels were similar between leflunomide treated and untreated groups. These results suggest that the effect of leflunomide on MTX induced liver toxicity was independent of its antioxidant activity.

In this study leflunomide treatment significantly decreased the number of activated Kupffer cells in MTX induced liver toxicity. Little is known about the MTX induced liver toxicity and its relation to Kupffer cell activation in the literature. Hall et al. [28] demonstrated enlarged and activated Kupffer cells in an experimental model of MTX induced liver toxicity in rats. Our results suggested that MTX induced liver toxicity was strongly related to Kupffer cell activation. Beside, Kupffer cell activation was highly correlated with worse Roenigk histopathologic grade. Kupffer cells are the largest group of the mononuclear phagocytic system [29]. Many of the immunological critical roles of Kupffer cells are related their high activity of the NF-KB family of transcription factors [30]. Many inhibitors of NF-KB, such as caffeic acid [31], pyrrolidine dithiocarbamate [32] resveratrol [33], silymarin [34], thalidomide [35], spirulina [36] and berberine [37] have shown antinecrotic, anticholestatic, antifibrotic and anticancer activities in the liver. Bilasy SE et al [38] reported that leflunomide and MTX combination had more hepatotoxic effect in a rat model of RA. Curtis et al. [39] suggested that the combination of MTX and leflunomide was associated with more risk of hepatotoxicity than MTX monotherapy in human. Our study is in disagreement with these reports. In our experiment, biochemical results and histopathologic analysis of liver suggested that leflunomide significantly ameliorates MTX induced liver toxicity.

One of the limitations of our study is lack of fibrosis in our MTX induced liver injury model in experimental groups. Therefore we were not able to test the effects of leflunomide in MTX induced liver fibrosis. As already known cumulative MTX usage may lead advanced liver fibrosis and even cirrhosis in patients and the potential effect of leflunomide on liver fibrosis should be investigated in similar experimental models. Lack of NF-KB measurement is also another limitation of our study. However, potent inhibitory effects of leflunomide on NF-KB is

already known and was expected as one of the protective mechanism of it on MTX injury in this study. In conclusion, our study shows that leflunomide has protective properties in MTX triggered liver toxicity and the preventive effect of leflunomide on the MTX induced liver toxicity may be related to its effect on inhibition of Kupffer cell activation. Further experimental studies are needed to explain exact mechanism of protective effects of leflunomide on MTX induced liver toxicity. Prospective clinical studies surging the prevalence of liver toxicity in long-term MTX and leflunomide usage in, as for example, RA patients might also give hints about the clinical reflection of our experimental study.

**Acknowledgment:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Feagan BG, Alfadhli A. Methotrexate in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33:407-420
2. Richard S, Guerret S, Gerard F, Tebib JG, Vignon E. Hepatic fibrosis in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: application of a new semi-quantitative scoring system. *Rheumatology (Oxford)*2000;39:50-54.
3. Beyeler C, Reichen J, Thomann SR, Lauterburg BH, Gerber NJ. Quantitative liver function in patients with rheumatoid arthritis treated with low dose methotrexate: A longitudinal study. *Br J Rheumatol* 1997;36:338-344.
4. Boffa MJ, Chalmers RJ, Haboubi NY, Shomaf M, Mitchell DM. Sequential liver biopsies during long-term methotrexate treatment for psoriasis: A reappraisal. *Br J Dermatol* 1995;133:774-778.
5. Neuman MG, Cameron RG, Haber JA, Katz GG, Malkiewicz IM, Shear NH. Inducers of cytochrome P450 2E1 enhance methotrexate induced hepatotoxicity. *Clin Biochem* 1999;32:519-536.
6. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B et al. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. Results of a randomized, placebo-controlled, phase II study. *Arthritis Rheum* 1995;38:1595-1603.
7. MannaSK, Aggarwal BB. Immunosuppressive leflunomide metabolite (A77 1726) blocks TNF-dependent nuclear factor-kappa  $\beta$  activation and gene expression. *J Immunol.* 1999;162:2095-2102.
8. Bartlett RR, Anagnostopoulos H, Zielinski T, Mattar T, Schleyerbach R. Effects of leflunomide on immune responses and models of inflammation. *Springer Semin Immunopathol* 1993;14:381-394
9. Öztürk E, Demirbilek S, BegeçZ, et al. Does leflunomide attenuate the sepsis-induced acute lung injury? *Pediatr Surg Int* 2008;24:899-905
10. Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BB. Leflunomide suppresses TNF-induced cellular responses: effects on NF-kappa B, activator protein-1, c-Jun N-terminal protein kinase, and apoptosis. *J Immunol.* 2000;165:5962-5969.
11. Yao HW, Li J, Chen JQ, Xu SY. Inhibitory effect of leflunomide on hepatic fibrosis induced by CCl<sub>4</sub> in rats. *Acta Pharmacol Sin* 2004;25:915-920.
12. Uraz S, Tahan V, Aygun C, et al. Role of ursodeoxycholic acid in prevention of methotrexate-induced liver toxicity. *Dig Dis Sci* 2008;53:1071-1077.
13. Akerboom TP, Sies H. Assay of glutathione, glutathione disulfide and glutathione mixed disulfides in biological samples. *Methods Enzymol* 1981;77:373-382.
14. Hillegass LM, Griswold DE, Brickson B, Albrightson WC, Assessment of myeloperoxidase activity in whole rat kidney. *J Pharmacol Methods* 1990;24:285-295.
15. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988;34:497-500.
16. Demling R, Lalonde C, Knox J, Youn Y, Zhu D, Daryani R. Fluid resuscitation with deferoxamine prevents systemic burn induced oxidant injury. *J Trauma* 1991;31:538-543.
17. Sener G, Toklu H, Kapucu C, et al. Melatonin protects against oxidative organ injury in a rat model of sepsis. *Surg Today* 2005;35:52-59.
18. Roenigk HH, Auerbach R, Weinstein GD. Use of methotrexate in psoriasis. *Arch Dermatol* 1972;105:363-365.
19. Alves JA, Fialho SC, Morato EF, et al. Liver toxicity is rare in rheumatoid arthritis patients using combination therapy with leflunomide and methotrexate. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51:141-144.
20. Borg EJ, Seldenrijk CA, Timmer R. Liver cirrhosis due to methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis. *Neth J Med* 1996;49:244-246.
21. Kobayashi K, Terada C, Tsukamoto I. Methotrexate-induced apoptosis in hepatocytes after partial hepatectomy. *Eur J Pharmacol* 2002;438:19-24.
22. Cetinkaya A, Bulbuloglu E, Kurutas EB, Kantarceken B. N-acetylcysteine ameliorates methotrexate-induced oxidative liver damage in rats. *Med Sci Monit* 2006;12:274-278.
23. Cetin A, Kaynar L, Kocuyigit I. et al. Role of grape seed extract on methotrexate induced oxidative stress in rat liver. *Am J Chin Med* 2008;36:861-872.
24. Jahovic N, Cevik H, Sehirli AO, Yeğen BC, Sener G. Melatonin prevents methotrexate-induced hepatorenal oxidative injury in rats. *J Pineal Res* 2003;34:282-287.



25. Karaman A, Iraz M, Kirimlioglu H, Karadag N, Tas E, Fadillioğlu E. Hepatic damage in biliary-obstructed rats is ameliorated by leflunomide treatment. *Pediatr Surg Int* 2006;229:701-708.
26. Imose M, Nagaki M, Kimura K, et al. Leflunomide protects from T-cell-mediated liver injury in mice through inhibition of nuclear factor kappa  $\beta$ . *Hepatology* 2004;40:1160-1169.
27. Latchoumycandane C, Seah QM, Tan RC, Sattabongkot J, Beerheide W, Boelsterli UA. Leflunomide or A77 1726 protect from acetaminophen-induced cell injury through inhibition of JNK-mediated mitochondrial permeability transition in immortalized human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006;217:125-133.
28. Hall PD, Jenner MA, Ahern MJ. Hepatotoxicity in a rat model caused by orally administered methotrexate. *Hepatology* 1991;14:906-910.
29. Mackay IR. Hepatoimmunology: A perspective. *Immunol Cell Biol* 2002;80:36-44.
30. Muriel P. NF-kappaB in liver diseases: a target for drug therapy. *J Appl Toxicol* 2009;29:91-100.
31. Perez-Alvarez V, Bobadilla RA, Muriel P. Structure-hepatoprotective activity relationship of 3,4-dihydroxycinnamic acid (caffeic acid) derivatives. *J Appl Toxicol* 2001;21:527-531.
32. Bruck R, Schey R, Aeed H, Hochman A, Genina O, Pines M. A protective effect of pyrrolidine dithiocarbamate in a rat model of liver cirrhosis. *Liver Int* 2004;24:169-176.
33. Chávez E, Reyes-Gordillo KR, Segovia J, et al. Resveratrol prevents fibrosis, NF-kappaB activation and TGF-beta increases induced by chronic CCl4 treatment in rats. *J Appl Toxicol* 2008;28:35-43.
34. Muriel P, Mourelle M. Prevention by silymarin of membrane alterations in acute CCl4 liver damage. *J Appl Toxicol* 1990;10:275-279.
35. Muriel P, Rivera-Espinoza Y. Beneficial drugs for liver diseases. *J Appl Toxicol* 2008;28:93-103.
36. Khafaga AF, El-Sayed YS. Spirulina ameliorates methotrexate hepatotoxicity via antioxidant, immune stimulation, and proinflammatory cytokines and apoptotic proteins modulation. *Life Sci* 2018;196:9-17.
37. Mehrzadi S, Fatemi I, Esmaeilizadeh M, Ghaznavi H, Kalantar H, Goudarzi M. Hepatoprotective effect of berberine against methotrexate induced liver toxicity in rats. *Biomed Pharmacother* 2018;97:233-239.
38. Bilasy SE, Essawy SS, Mandour MF, Ali EA, Zaitone SA. Myelosuppressive and hepatotoxic potential of leflunomide and methotrexate combination in a rat model of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rep* 2015;67:102-114.
39. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:43-47.



## Hemşirelik öğrencilerinin ve hemşirelerin intörlüğe ilişkin görüşleri

### *The opinions of nursing students and nurses about internship*

Medine Yılmaz, Çisem Çetin, Nuray Egelioglu Cetişli, Elif Ünsal Avdal, Yasemin Tokem

Gönderilme tarihi: 28.08.2017

Kabul tarihi: 17.03.2018

#### Özet

**Amaç:**Çalışma, hemşirelik eğitim müfredatında ilk defa uygulanmaya başlayan intörlük programına ilişkin olarak, dördüncü sınıf öğrencileri ile daha önce intörn öğrencilik sisteminin olmadığı ve uygulamanın yapıldığı bir hastanenin ilgili kliniklerinde görev yapan hemşirelerin görüşlerini belirlemek amacıyla yürütülmüştür.

**Gereç ve yöntem:** Tanımlayıcı tipteki bu çalışma hemşirelik bölümü 4.sınıfında öğrenim gören intörlük programı uygulanan 101 öğrenci ve intörlük programının uygulandığı hastanede, intörnlük ile birlikte çalışan 100 hemşire ile yürütülmüştür. Verilerin toplanmasında literatürden faydalanılarak araştırmacılar tarafından, öğrenci ve hemşireler için ayrı birer form olarak oluşturulan İntörlük Değerlendirme Formu kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesi tanımlayıcı testler ile yapılmıştır.

**Bulgular:** Öğrencilerin %96.4'ü, intörlük uygulamalarının hemşirelik mesleğini tanımasına ve uyum sağlamasına, %89,3'ü el becerilerinin artmasına, %82.1'i sorumluluk duygusunun ve iletişim becerisinin gelişmesine, %81'i kendine olan güveninin artmasına ve ekip çalışmasını öğrenmesine katkı sağladığını belirtmiştir. Hemşireler ise, intörlük uygulamalarının öğrenciler açısından, el becerilerinin (%97.9) ve teorik bilgilerinin (%91.8) artmasına, mesleği tanımasına ve uyum sağlamalarına (%97.9), iletişim becerilerinin gelişmesine (%95,9), kendilerine güvenlerinin artmasına (%93.8) ve ekip çalışmasını öğrenmelerine (%91.8) katkı sağladığını ifade etmiştir. Öğrencilerin %72.6'sı, hemşirelerin ise %98'i intörlük uygulamasının devam etmesini istemektedir.

**Sonuç:**Hemşirelik eğitiminde öğrencilerin mesleki becerilerinin gelişmesine katkı sağlayan intörlük uygulamalarının, öğrenci ve hemşirelerden görüşlerinin alınarak düzenlenmesi, intörlük programının daha etkin ve verimli olması açısından önemlidir.

**Anahtar sözcükler:**İntörlük, hemşirelik öğrencisi, hemşireler

Yılmaz M, Çetin Ç, Egelioglu-Cetişli N, Ünsal-Avdal E, Tokem Y, Hemşirelik öğrencilerinin ve hemşirelerin intörlüğe ilişkin görüşleri. *Pam Tıp Derg* 2018;11(3);329-336.

#### Abstract

**Purpose:** This study was conducted regarding the internship program that had been applied for the first time in nursing curriculum and the objective of it was to determine opinions of the nurses that were working in a clinic in which internship program with 4th class students had been applied for the first time.

**Materials and methods:** This descriptive study was conducted with 101 nursing students that were studying in the 4th class with internship program and 100 nurses working in clinics that this internship program applied. Data was collected with internship program evaluation form that was developed by researchers based on the literature. This form was developed for both students and nurses individually. The evaluation of data was made by using descriptive tests.

**Results:** 96.4% of students stated that internship program supported them in learning nursing occupation and adaptation. Also students informed that the internship program supported them in developing their hand skills (89.3%), responsibility and communication skills (82.1%), learning team work and increasing self-confidence (81%). On the other hand, nurses that worked with these students stated that internship program supported students in developing their hand skills (97.9%), increasing their theoretical knowledge (91.8%), learning the occupation and adaptation (93.8%), learning the team work (91.8%) and increasing their self-confidence (93.8%). 72.6% of students and 98% of nurses wanted internship program to be continued. phosphatase levels were lower and glutathione levels, myeloperoxidase activity, and superoxide dismutase activity were similar between Leflunomide treated and untreated Methotrexate toxicity groups.

**Conclusion:**Structuring the internship program, which supports developing occupational skills of students in

Medine Yılmaz, Doç.Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İZMİR, e-posta: medine.cyilmaz @ikc.edu.tr (orcid.org/0000-0002-3962-5820)

Çisem Çetin, Öğrenci, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İZMİR, e-posta: cisemcetin0@gmail.com (orcid.org/0000-0003-1698-8546)

Nuray Egelioglu Cetişli, Dr.Öğr.Üyesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İZMİR, e-posta: nurayegelioglu@gmail.com (orcid.org/0000-0001-6194-3131) (Sorumlu yazar)

Elif Ünsal Avdal, Doç.Dr. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İZMİR, e-posta: elif.unsal.avdal@ikc.edu.tr (orcid.org/0000-0001-6888-0882)

Yasemin Tokem, Prof.Dr.İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İZMİR, e-posta: yasemin.tokem@ikc.edu.tr (orcid.org/0000-0001-9140-2846)

nursing education, by getting feedbacks of students and clinic nurses is important to make it more effective and efficient.

**Key words:** Internship, nursing student, nurse

Yılmaz M, Çetin Ç, Egelioğlu-Cetişli N, Ünsal-Avdal E, Tokem Y. The opinions of nursing students and nurses about internship. *Pam Med J* 2018;11(3):329-336.

## Giriş

Uluslararası alanda olduğu gibi ulusal hemşirelik eğitiminde de girişimci, işbirlikçi, bileşik model ve klinik eğitim amaçlı programlar (interaktif hasta simülatörleri, bilgisayar temelli simülasyon vb.) gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bu uygulamaların yapılan çalışmalarda öğrencinin kendini yeterli hissetmesine, klinik ortama daha hazır hale gelmesine katkı sağladığının belirlenmesi [1-7], meslek yaşamında öğrenciye sağlayacağı yararlar düşünülerek mezuniyet öncesi hayata geçirilmesi ve pekiştirilmesi önemli bir noktadır. Öğrencilerin teorikte anlatılan bilgiler ile klinik ortamda uygulanan işlemler arasında farklılıklar olduğuna ilişkin görüşleri de bilinen bir gerçektir [8-10]. Tüm bunlar göz önüne alınarak son yıllarda hemşirelik eğitimi veren yükseköğretim kurumları öğrenci hemşireleri klinik ortama hazırlamak, meslek yaşamında beklentilerini karşılamak, klinik ortama ilişkin olumsuz deneyimlerinden kaynaklanan streslerini azaltmak, öz yeterliliklerini olumlu yönde etkilemek amacıyla müfredatlarında bazı güncellemeler yapmaktadır [7, 11].

Günümüz hemşirelik eğitiminde bilgilerin ve becerilerin bütünleştirildiği entegre modellerde, öğrencilerin mezuniyete daha etkili olarak hazırlanmaları için, son sınıfta eğitim süresince edindiği tüm bilgi ve becerileri bütünleştirebildiği intörlük uygulama programlarına yer vermeye başlanmıştır. Intörlük uygulama programları öğrencilerin, gerçek çalışma ortamında karşılaşılabileceği sorunları daha kapsamlı olarak görebileceği ve müdahale etme deneyimi kazanabileceği programlar olarak değerlendirilmektedir [1-7]. Hemşirelik eğitiminde intörlük programının genel hedefi öğrenciye, lisans eğitimi boyunca öğrendiği ve mezuniyette kazanmış olması beklenen bilişsel, duyuşsal ve davranışsal tüm becerilerde ustalık kazandırmaktır [7]. Erenel ve ark. [5] intörlük değerlendirilmesi ile ilgili çalışmalarında öğrencilerin çoğunluğunun el becerileri ile kendilerine olan güvenlerinin ve meslek sevgilerinin arttığına, bilgi ve sorumluluk

duygularının geliştiğine, hemşirelerin ise öğrencilerin bilgisi/becerisinin, iletişim becerileri ve sorumluluk duygularının arttığına, mesleğe uyum sağladıklarına ilişkin görüşlerine yer vermektedir. Benzer sonuçlar Büyük ve ark.'nın [12] çalışmasında da bildirilmektedir.

Hemşirelik eğitiminde teorik bilginin beceriye dönüştürülmesinde ve öğrencilerin mesleki kimliklerinin geliştirilmesinde klinik uygulamanın önemi yadsınamaz. Intörlük, öğrencilerin aldıkları teorik bilgileri klinikte uygulama fırsatı bulmalarına, mesleğe uyum sağlamalarına ve mesleki kimlik geliştirmelerine olanak sağlayan bir uygulamadır. Mezuniyet öncesi intörlük uygulaması öğrenci hemşireleri mesleğe hazırlayacak önemli bir uygulama olarak değerlendirilebilir. Hemşirelik eğitimi veren tüm yükseköğretim kurumlarında olmasa da bu uygulama giderek yaygınlaşmaktadır. Bu yönüyle intörlük uygulaması yapan öğrencilerin, okul-hastane işbirliği çerçevesinde uygulamaya katkı veren hemşirelerin görüş ve değerlendirmelerinin intörlük uygulamalarının geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir [5-7,13].

Bu araştırma, hemşirelik dördüncü sınıf öğrencilerinin ve kliniklerde birlikte çalıştıkları hemşirelerin intörlük uygulamasına ilişkin görüşlerini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Tanımlayıcı tipteki bu araştırma, bir devlet üniversitesinin Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü 4. sınıf öğrencileri (n=101) ve intörlük uygulamasına katkı veren bir eğitim-araştırma hastanesinde (dahiliye, cerrahi, kadın doğum ve psikiyatri kliniklerinde) çalışan hemşirelerle (N=162) yürütülmüştür. Araştırmada örneklem seçimine gidilmemiş, tüm 4. sınıf öğrencileri ile beş haftalık süreçte intörn öğrencilerle çalışan ve araştırmaya katılmaya gönüllü olan 100 hemşire alınmıştır.

Ancak araştırmaya katılmayı kabul etmeyen ( $n=50$ ), araştırmanın yapıldığı tarihlerde izinli ya da raporlu olan ( $n=12$ ) hemşireler araştırmaya alınmamıştır. Araştırmanın verileri 20 Nisan-20 Mayıs 2015 tarihleri arasında araştırmacılar tarafından hazırlanan görüşme formu aracılığıyla toplanmıştır.

#### Araştırma Soruları

1. Hemşirelik öğrencilerinin intörlük uygulamasına ilişkin görüşleri nedir?
2. Klinik hemşirelerinin intörlük uygulamasına ilişkin görüşleri nedir?

#### Araştırmanın Yeri ve Özellikleri

Intörlük Uygulaması: Araştırmanın yürütüldüğü Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü 2010-2011 eğitim öğretim yılında ilk öğrencilerini almış, eğitim müfredatında intörlük uygulaması 2014-2015 eğitim-öğretim yılında başlamıştır. Intörn öğrencilerin uygulama yaptıkları üniversite hastanesinde de intörlük sistemi ilk defa uygulanmaya başlamıştır. Yürütülen intörlük programının amacı intörn hemşirenin eğitimleri süresince öğrenmiş oldukları temel bilgilerini daha bağımsız ve uzun süreli olarak uygulamaya yansıtma becerisini kazanmasını, mezuniyet öncesi mesleki deneyim kazanmasını, bireyin, ailenin ve toplumun koruyucu, tedavi ve rehabilite edici alanlarda sağlık bakım gereksinimlerini karşılamak için, hemşirelik bakımını planlama, uygulama ve değerlendirme becerilerini daha üst düzeye çıkarmasını, kanıta dayalı uygulamalar doğrultusunda bilimsel çalışma esaslarını öğrenebilmesini, hemşirelik alanında, uygulamada yaşanan sorunları fark etme, analiz etme ve çözümleri tartışabilmesini, hemşirelik sürecini yerinde uygulayarak profesyonel yaşama hazırlanmalarını sağlamaktır. Hemşirelik ders müfredatında intörlük dersleri, intörn hemşirenin mesleki bilgi, beceri ve deneyimini kazanması için 7. ve 8. yarıyıl almaya zorunda olduğu derslerdir. Hemşirelik Intörlük Dersleri; İç Hastalıkları Hemşireliği, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği, Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliği, Halk Sağlığı Hemşireliği olmak üzere altı dersten oluşmaktadır. Dördüncü sınıf öğrencileri A ve B gruplarına ayrılarak güz dönemi ve bahar döneminde üçer derse kayıt olurlar.

Intörn hemşireler bir dönemde kayıtlı oldukları üç derse beşer haftalık bloklar halinde devam ederler. Bu nedenle üç intörn dersi 15 haftalık dönemde ardışık olarak tamamlanır. Her intörn dersinde klinik/alan uygulamaları haftada 24 saat/üç tam gün, beş haftada bir gece nöbeti ve bir hafta sonu çalışması şeklindedir. Uygulama öncesi öğrencilere ve klinikteki hemşirelere bilgilendirme toplantıları ve eğitimler yapılır. Intörlük programının yürütülmesinde öğretim elemanları, klinik sorumlu hemşireleri ve klinik hemşireleri görevlendirilir. Hem öğretim elemanı hem de klinikte görevlendirilen hemşire intörn öğrenciyi değerlendirmektedir.

Çalışmanın yürütüldüğü hastanenin tüm kliniklerinde (servisler, yoğun bakım, ameliyathane, poliklinikler) toplam 850 hemşire, iki vardiya (08.00-16.00 ve 16.00-08.00) şeklinde, haftada ortalama 40 saat ve ortalama 15 hastaya bir hemşire hasta merkezli bakım verecek şekilde çalışmaktadır.

#### Veri Toplama Araçları

*Intörlük Değerlendirme Formu- Öğrenci (İDFÖ):* Form ilgili literatür bilgileri ve benzer çalışmalar doğrultusunda araştırmacılar tarafından hazırlanmıştır [1-7, 14]. Intörn öğrencilerin sosyodemografik özelliklerini ve intörlüğe ilişkin kazanımlarını ve görüşlerini belirlemeye ilişkin, üçlü likert tipinde, 20 sorudan oluşmaktadır. Bu formda öğrencilere intörlük uygulamasının yararları ile intörlük uygulamasına ilişkin görüşlerine ile ilgili sorular yer almıştır.

*Intörlük Değerlendirme Formu-Hemşire (İDFH):* Form araştırmacılar tarafından hazırlanmış, klinikte intörn öğrenci hemşire ile çalışan hemşirelerin sosyodemografik özelliklerini ve intörlük sistemine ilişkin görüşlerini belirlemeye yönelik, üçlü ve beşli likert tipinde, 36 sorudan oluşmaktadır [1-7, 14]. Hemşirelere "öğrencilerin teorik anlamda bilgisinin ne düzeyde yeterli, klinik uygulamalarda ne düzeyde beceriye sahip olduğuna, yeterince sorumluluk alma becerisine ve sorgulayıcı olup olmadıklarına, intörlük uygulamasının öğrenciye neler kattığına" ilişkin düşünceleri/değerlendirmeleri sorulmuştur.

#### Verilerin Toplanması

Veri toplama araçları araştırmacılar tarafından örneklem grubundaki öğrenci ve hemşirelerle yüz yüze görüşme yöntemi ile

uygulanmıştır. Öğrencilere intörlük derslerinin değerlendirmeleri tamamlandıktan sonra anketler uygulanmıştır. Veriler, araştırmacılar tarafından öğrencilerle teorik eğitim aldıkları fakültede, klinisyen hemşireler ile çalıştıkları kliniklerde bire bir görüşülerek toplanmıştır. Veri toplama işleminden önce öğrenci ve hemşirelere araştırmacının amacı hakkında bilgi verilmiş, sözlü ve yazılı onamları alınmıştır. Bir veri toplama formunun doldurulması 5-10 dakika sürmüştür.

#### Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma kullanılmıştır.

#### Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın verileri, çalışmanın yürütüldüğü üniversitenin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik izin (Tarih/ No:16.04.2015/68) ilgili hastane ve kurumdan yazılı izinler alındıktan sonra toplanmıştır.

#### Bulgular

Öğrencilerin yaş ortalaması 21.98±0.8 olup, %81'i kadın, %17.9'u erkektir. Çalışmaya katılan hemşirelerin yaş ortalaması 35.42±6.70 olup, tamamı kadın, %58'i lisans mezunu ve ortalama çalışma süresi 14.43±8.27 yıldır (Tablo 1).

Öğrencilerin ve hemşirelerin intörlük uygulamasına ilişkin görüşleri Tablo 2'de yer almaktadır. Buna göre öğrencilerin %89,3'ü

intörlük uygulamalarının el becerilerini ve %76.2'si teorik bilgilerinin artmasına, %81'i ekip çalışmasını öğrenmesine ve %69'u teorik bilgilerini uygulamaya yansıtmasına katkı sağladığını belirtmiştir. Kişisel gelişim yönüyle bulgular incelendiğinde öğrencilerin %82.1'i sorumluluk duygusunun ve iletişim becerisinin geliştiğini, %81'i kendine olan güveninin arttığını ifade etmiştir. Öğrencilerin %96,4'ü, intörlük uygulamalarının hemşirelik mesleğini tanımasına ve uyum sağlamasına yardımcı olduğunu belirtmiştir. Hemşireler ise, intörlük uygulamalarının öğrenciler açısından, el becerilerinin (%97.9) ve teorik bilgilerinin (%91.8) artmasına, mesleği tanımalarına ve uyum sağlamalarına (%97.9), iletişim becerilerinin gelişmesine (%95.9), kendilerine güvenlerinin artmasına (%93.8) ve ekip çalışmasını öğrenmelerine (%91.8) katkı sağladığını ifade etmiştir. Öğrencilerin %72.6'sı, hemşirelerin ise %98'i intörlük uygulamasının devam etmesini istemektedir (Tablo 2).

Hemşirelerin intörn öğrencilere ilişkin görüşleri Tablo 3'de görülmektedir. Hemşireler intörnlerin, sorumluluk alma (%33), sorgulayıcı olma (%56), sağlık ekibi (%38) ve hastalarla (%42) iletişim kurma, hemşireleri rol model alma (%42) ve kliniğin kurallarına uyma (%58) gibi konularda yeterli olduklarını belirtmişlerdir. Hemşirelerin %44.4'ü intörn hemşirelerin teorik anlamda, %45'i de klinik uygulamalarda kısmen yeterli düzeyde beceriye sahip olduklarını düşünürken,

**Tablo 1.** Öğrencilerin ve hemşirelerin sosyodemografik özellikleri (n=201)

Özellikler	Ortalama	SS
Öğrencilerin yaş ortalaması (yıl)	21.98	0.8
Hemşirelerin yaş ortalaması (yıl)	35.42	6.70
Hemşirelerin meslekte çalışma süresi (yıl)	14.43	8.27
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Öğrencilerin cinsiyeti*</b>		
Kadın	68	81.0
Erkek	15	17.9
<b>Hemşirelerin eğitim durumu (n=100)</b>		
Lise mezunu	8	8
Önlisans mezunu	25	25
Lisans mezunu	58	58
Lisansüstü mezunu	9	9

\*Öğrencilerin 83'ü bu soruya cevap vermiştir. (SS: Standart sapma)



**Tablo 2.** Öğrencilerin ve hemşirelerin intörlük uygulamasına ilişkin görüş ve önerileri (n=201)

Görüşler	Öğrenci (n=101)			Hemşire (n=100)		
	Evet n (%)	Hayır n (%)	Kısmen n (%)	Evet n (%)	Hayır n (%)	Kısmen n (%)
El becerisinin artmasına katkı sağlıyor	75 (89.3)	2 (2.4)	7 (8.3)	95 (97.9)	-	2 (2.1)
Teorik bilginin artmasına katkı sağlıyor	64 (76.2)	4 (4.8)	16 (19.0)	89 (91.8)	-	8 (8.2)
Teorik olarak öğrenilenlerin uygulamaya yansıtılmasına fırsatı sağlıyor	58 (69.0)	6 (7.1)	20 (23.8)	92 (94.8)	-	5 (5.2)
Ekip çalışmasını öğrenmeye katkı sağlıyor	68 (81.0)	6 (7.1)	10 (11.9)	89 (91.8)	-	8 (8.2)
Kendine olan güveni artırıyor	68 (81.0)	5 (6.0)	11 (13.1)	91 (93.8)	-	6 (6.2)
Sorumluluk duygusunun gelişmesine katkı sağlıyor	69 (82.1)	5 (6.0)	10 (11.9)	89 (91.8)	-	8 (8.2)
İletişim becerilerinin gelişmesine katkı sağlıyor	69 (82.1)	6 (7.1)	9 (10.7)	93 (95.9)	-	4 (4.1)
Mesleği tanıma ve uyum sağlamaya katkı sağlıyor	81 (96.4)	-	3 (3.6)	95 (97.9)	-	2 (2.1)
<b>Öneriler</b>						
İntörlük uygulaması devam etmeli	61 (72.6)	23 (26.2)	-	96 (98.0)	2 (2.0)	-
Uygulamanın süresi artmalı	30 (35.7)	54 (64.3)	-	26 (26.0)	38 (38.0)	36 (36.0)
Daha çok gece nöbeti tutulmalı	34 (40.5)	48 (57.2)	-	95 (95.0)	5 (5.0)	-

%67'si intörnlerin genellikle verilen görevleri zamanında yerine getirdiğini ve %82.7'si klinikte intörn hemşirelerin bulunmasının iş yükünü azalttığını ifade etmiştir (Tablo 3).

### Tartışma

İntörlük, öğrencilerin kendilerini profesyonel role hazır hissetmelerini, teoride öğrendikleri bilgileri uygulamaya aktarabilmelerini ve mesleki yeterliliklerinin artmasını sağlayan uygulamalardır. Bu araştırma sonuçları da intörlük programının öğrencilerin hem el becerilerinin artmasına, teorik bilgilerini uygulamada hayata geçirme fırsatı vermesine, hem de kişisel gelişim yönüyle olumlu yönde katkı sağladığını göstermiştir. Hemşirelik öğrencilerinde intörlük programının yararlarının incelendiği ulusal ve uluslararası literatürde yer alan diğer çalışmalarda da [3, 5, 11, 14, 15] intörlük uygulamasının öğrencilerin iletişim ve klinik uygulama becerilerinin artmasına, liderlik özellikleri kazanmalarına mezuniyet öncesi temel yetkinlik düzeyine ulaşmalarına ve eğitim maliyetlerini azaltmaya katkı sağladığı belirtilmiştir.

Hemşirelik eğitiminde teorik bilginin klinik uygulamalarda kullanılması ve geliştirilmesi önemli bir noktadır [11]. Araştırmaya katılan öğrencilerin yarıdan fazlası intörlük uygulamasının teorik bilgilerinin artmasına ve teorik bilgilerini uygulamaya yansıtmasına katkı sağladığını belirtmiştir. Erenel ve ark. [5] tarafından Ankara'da bir devlet üniversitesinin hemşirelik intörn öğrencileri ile yapılan çalışmada, öğrenciler intörlüğün el becerilerini ve teorik bilgilerini arttırdığını, Sabancıoğulları ve ark.'nın [4] çalışmasında da öğrencilerin büyük çoğunluğu intörlük programının kendilerine bilgi ve beceri kazandırarak mesleğe hazırladığını belirtmişlerdir. Tosun ve ark. [7] tarafından yapılan çalışmada da benzer olarak intörlük uygulamalarının, öğrencilerin mesleki yeterliklerinin artmasını sağladığı, kendilerini daha yeterli, güvenli ve mesleğe hazır hissetmelerine yardımcı olduğu bildirilmiştir.

Çalışmada öğrencilerin büyük çoğunluğu, sorumluluk duyguları ve iletişim becerilerinin geliştiğini, kendilerine olan güvenlerinin arttığını ifade ettikleri görülmüştür. Kim [16] tarafından

**Tablo 3.** Hemşirelerin intörn öğrencilere ilişkin görüşleri (n=100)

Görüşler	Evet n (%)	Hayır n (%)	Kısmen n (%)
Intörn hemşireler sizi rol-model alıyor	42 (42.4)	10 (10.1)	47 (47.5)
Intörn hemşireler bilmedikleri konularda yeterince sorgulayıcıdır	56 (56.6)	43 (43.4)	-
Intörn hemşireler sorumluluk alma becerisine yeterince sahiptir	33 (33.0)	12 (12.0)	55 (55.0)
Intörn hemşirelerin hastalarla iletişim kurma becerisi yeterlidir	42 (42.0)	7 (7.0)	51 (51.0)
Intörn hemşirelerin diğer sağlık ekibi üyeleri ile iletişim kurma becerisi yeterlidir	38 (38.0)	13 (13.0)	49 (49.0)
Intörn hemşireler kliniğin kurallarına uyum gösterebilmektedir	58 (58.0)	-	42 (42.0)
Genel olarak intörlük uygulamasından memnunuz	76 (77.6)	3 (3.1)	19 (19.4)
	<b>Azaltıyor n (%)</b>	<b>Artırıyor n (%)</b>	<b>Etkilemiyor n (%)</b>
Klinikte intörn hemşirelerin bulunmasının iş yüküne etkisi	81 (82.7)	13 (13.3)	4 (4.1)
	<b>Yeterli n (%)</b>	<b>Yetersiz n (%)</b>	<b>Çok yetersiz n (%)</b>
Intörn hemşirelerin teorik anlamda bilgisinin yeterliliği	42 (42.4)	11 (11.1)	-
	<b>Çok yeterli n (%)</b>	<b>Kısmen yeterli n (%)</b>	<b>Genelinde n (%)</b>
Intörn hemşirelerin klinik uygulama becerilerinin yeterliliği	1 (1.0)	45 (45.0)	32 (32.0)
	<b>Her zaman n (%)</b>	<b>Genelde n (%)</b>	<b>Nadiren n (%)</b>
Intörn hemşirelerin verilen görevleri zamanında yerine durumu	16 (16.0)	67 (67.0)	3 (3.0)
	<b>Ara sıra n (%)</b>	<b>Hiçbir zaman n (%)</b>	<b>-</b>
	14 (14.0)	-	-

son sınıf hemşirelik öğrencilerinin (n=102) klinik yeterliliğinin değerlendirildiği çalışmada öğrenciler, klinik uygulamaların, kendilerini profesyonel role hazır hissetmelerini ve mesleki yeterliliklerinin arttırdığını bildirmektedir. Özbayır ve ark. [11] tarafından cerrahi hastalıkları hemşireliği intörlük dersini alan öğrencilerin klinik uygulamaları değerlendirmesinin incelendiği araştırmada da öğrencilerin büyük çoğunluğu (%86.5) intörlük uygulamasının, iletişim becerilerinin gelişimine katkı sağladığını belirtmişlerdir. Blanzola et al. [17] tarafından intörlük uygulamasının hemşirelerin yeterliliklerine etkisinin incelendiği yarı deneysel çalışmada, intörlük programı uygulanan grupta temel yeterliliklerin liderlik ve yönetim becerilerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Tosun ve ark. [7] ve Gümral ve Coşar [14]'ın çalışma sonuçlarına benzer olarak, bu araştırmada da öğrencilerin neredeyse tamamı (%96.4), intörlük uygulamalarının hemşirelik mesleğini tanımasına ve uyum sağlamalarına yardımcı olduğunu belirtmişlerdir. Tüm bu çalışma sonuçları intörlük uygulamasının mesleki beceri kazanımının yanı sıra öğrenciyi profesyonel olma yönünde mesleğe hazırlamada yararlı olduğunu göstermektedir. Bu bulgulara ek olarak hem öğrencilerin hem de klinik hemşirelerinin uygulamanın devam etmesi yönündeki görüşleri programın olumlu yönünü destekler niteliktedir.

Çalışmada hemşireler intörlük uygulamasının, öğrencilerin el becerilerinin ve teorik bilgilerinin artmasına, mesleği tanımalarına ve uyum sağlamalarına, iletişim becerilerinin gelişmesine, kendilerine güvenlerinin artmasına ve ekip çalışmasını öğrenmelerine katkı sağladığını belirttikleri görülmüştür. Yanı sıra hemşirelerin çoğu intörlüklerin, sorumluluk alma, sorgulayıcı olma, sağlık ekibi ve hastalarla iletişim kurma, hemşireleri rol modeli olarak alma ve kliniğin kurallarına uyma gibi konularda yeterli olduklarına dair görüş bildirmişlerdir. Erenel ve ark. [5] tarafından hemşirelik öğrencilerinin ve hemşirelerin görüşlerini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada bu çalışmanın sonuçlarına benzer olarak, hem öğrenciler hem de hemşireler intörlük uygulamasını yararlı bir uygulama olarak belirtmiş, öğrencilerin mesleğe uyum sağlamaları, iletişim becerileri ve sorumluluk duygusunu arttırdığını bildirmişlerdir. Büyük ve ark. [12] hemşirelerin intörlük uygulaması hakkındaki görüşlerini belirlemek amacıyla

yapılan çalışmada da, hemşireler intörlüğün öğrencilerin mesleki gelişimi açısından yararlı bir uygulama olduğu görüşünü bildirmişlerdir.

Hemşirelerin yarısından daha azı intörn öğrencilerin teorik yönden ve klinik uygulamalar yönünden "kısmen yeterli" düzeyde beceriye sahip olduklarını düşünürken, büyük çoğunluğu öğrencilerle beraber çalışmanın iş yüklerini arttırmadığını, hatta azalttığını ifade etmişlerdir. Büyük ve ark.'nın [12] çalışmasında intörlük öğrencilerinin iş yüklerini arttırmadığı ve kliniğe işgücü anlamında katkı sağladığı, Akyüz ve ark.'nın [1] çalışmasında da hemşirelerin klinikte öğrenciler ile çalışmalarının iş doyumlarını arttırdığı sonucu elde edilmiştir. Klinik eğitimde profesyonel hemşirelerle çalışan öğrencilerin, teorik ve klinik uygulamalar yönünden yeterliliklerinin ve iletişim becerilerinin arttığı kliniğe daha rahat uyum sağladıkları, kritik düşünme becerilerinin geliştiği ve daha profesyonel davranacakları, bu nedenle de öğrencilerin profesyonel rol modeli oluşturacak deneyimli hemşireler ile birlikte klinik eğitim alması gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmadan elde edilen bulgulara göre intörlük dönemi, hemşirelik öğrencilerinin bireysel ve mesleki becerilerinin gelişmesine katkı sağlayan bir süreçtir. Klinik uygulamanın değerlendirilmesinin eğitim sürecinin bir parçası olduğu göz önüne alınırsa intörn öğrencilerin programa ilişkin görüşlerinin alınması programların işleyişini ve kalitesini geliştirmek açısından önemlidir. Ayrıca çalışmada, intörlük öncesi sınıflarda öğrencilerin teorik yönden daha çok desteklenmeleri ve uygulama yapılan kliniklerdeki hemşirelerin de bilinçli, deneyimli ve mesleki yönden donanımlı, olumlu rol modeli olması uygulama hedeflerine ulaşılması, öğrencinin istenilen düzeyde bilgi ve beceriye sahip olarak mezun olması açısından önemlidir.

**Çıkar İlişkisi:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar ilişkisi bulunmamaktadır.

#### Kaynaklar

1. Akyüz A, Tosun N, Yıldız D, Kılıç A. Klinik öğretimde hemşirelerin, kendi sorumluluklarına ve hemşirelik öğrencilerinin çalışma sistemine ilişkin görüşleri TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2007;6:459-464.
2. Brown T, Williams B, McKenna L, et al. Practice education learning environments: the mismatch between perceived and preferred expectations of undergraduate health science students. Nurse Educ Today 2011;31:e22-28.

3. Orak S, Orhan H, Ağırman Ö, Özgürce B. Hemşirelik-ebelik eğitiminde Süleyman Demirel Üniversitesi örneği: Isparta Sağlık Yüksekokulu intörn öğrencilerinin klinik sahada entegre uygulaması ile ilgili bilgi ve tutumları. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2008;15:11-16.
4. Sabancıoğulları S, Doğan S, Kelleci M, Avcı D. Hemşirelik son sınıf öğrencilerinin intörlük programına ilişkin görüşlerinin belirlenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi 2012;5:16-22.
5. Erenel AŞ, Dal Ü, Kutlutürkan S, Vural, G. Hemşirelik dördüncü sınıf öğrencilerinin ve hemşirelerin intörlük uygulamasına ilişkin görüşleri. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi 2008;15:16-25.
6. Ünver V, Çınar Fİ, Yüksel Ç, Şahiner G, Seven M, Yava A. Hemşirelik son sınıf öğrencilerinin acil servis klinik uygulamasına ilişkin görüşlerinin incelenmesi. Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi 2013;10:12-17.
7. Tosun N, Oflaz F, Akyüz A ve ark. Hemşirelik yüksekokulu öğrencilerinin intörn eğitim programından beklentileri ile program sonunda kazanım ve önerilerinin değerlendirilmesi. Gülhane Tıp Dergisi 2008;50:164-171.
8. Karadağ G, Parlar Kılıç S, Ovayolu N, Ovayolu Ö, Kayaaslan H. Öğrenci hemşirelerin klinik uygulamada karşılaştıkları güçlükler ve klinik hemşireler hakkındaki görüşleri. TAF Preventive Medicine Bulletin 2013;12:665-672.
9. Elçigil A, Sarı HY. Facilitating factors in clinical education in nursing. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi 2011;4:67-71.
10. Terzioğlu F, Kapucu S, Özdemir L, ve ark. Simülasyon yöntemine ilişkin hemşirelik öğrencilerinin görüşleri. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi 2012;19:16-23.
11. Özbayır T, Yavuz M, Taşdemir N, Dirimeşe E, Seki Z, Okgün A. Cerrahi hastalıkları hemşireliği intörn öğrencilerinin klinik uygulamayı değerlendirmeleri ve akademik başarı durumları. Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2011;27:1-9.
12. Büyük TE, Rızalar S, Çetin A, Sezgin S. Hemşirelerin intörn eğitim uygulaması hakkındaki görüş ve önerileri. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi 2014;3:135-140.
13. Kostak MA, Aras T, Akarsu Ö. Hemşirelik öğrencilerinin klinik hemşirelerinin eğitimlerine verdiği katkıya ilişkin görüşleri. Cumhuriyet Hemşirelik Dergisi 2012;1:39-46.
14. Gümral N, Coşar F. Ebelik ve hemşirelik son sınıf öğrencilerinin okul-hastane işbirliği ile ilgili görüşlerinin değerlendirilmesi. SDÜ Tıp Fak Derg 2006;3:21-24.
15. Smith CA. Implementing a nursing internship program. Healthcare Quarterly 2008;11:76-79.
16. Kim KH. Clinical competence among senior nursing students after their preceptorship experiences. J Prof Nurs 2007;23:369-375.
17. Blanzola C, Lindeman R, King ML. Nurse internship pathway to clinical comfort, confidence, and competency. J Nurses Staff Dev 2004;20:27-37.

## Kadınların menopoza ilişkin tutumları ile menopozal yakınmaları arasındaki ilişki

### *The relation between women's attitudes towards menopause and their menopausal complaints*

Adile Tümer, Asiye Kartal

Gönderilme tarihi:10.11.2017

Kabul tarihi:26.03.2018

#### Özet

**Amaç:**Bu araştırma, kadınların menopoza ilişkin tutumları ve menopozal yakınmaları arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir.

**Gereç ve yöntem:** Tanımlayıcı ve kesitsel nitelikte bir araştırmadır. Araştırmanın örneklemini Muğla belediyesine ait bir kültür merkezinde yaygın eğitim kurslarına katılan 152 kadın oluşturmuştur. Veriler, anket yöntemi ile araştırmacılar tarafından 2016 yılı Nisan- Haziran aylarında toplanmıştır. Veri toplama araçları olarak, Sosyo-demografik soru formu, Menopoza İlişkin Tutum Ölçeği, Menopoz Semptomlarını Değerlendirme Ölçeği kullanılmıştır.

**Bulgular:** Araştırma kapsamına alınan kadınların yaş ortalaması  $52.96\pm 4.53$ 'dür. Kadınların %55.9'unun kronik bir hastalığı olduğu, %50.7'sinin sürekli ilaç kullandığı belirlenmiştir. Kadınların menopoza girme yaş ortalamasının  $46.15\pm 4.60$  olduğu, %50'sinin menopoza ilişkin bilgi aldığı, menopozal yakınmalarla baş etmek için %58.6'sının hiç bir şey yapmadıkları, %25.7'sinin alternatif uygulamalar yaptığı belirlenmiştir. Çalışmada kadınların menopoza ilişkin tutum ölçeği puan ortalamasının  $46.15\pm 11.68$ , menopoz semptomlarını değerlendirme ölçeği puan ortalamasının ise  $14.65\pm 7.62$  olduğu saptanmıştır. Kadınların menopozal tutum ile menopozal semptomları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu belirlenmiştir ( $r=-0.416$ ,  $p=0.000$ ).

**Sonuç:**Bu bulgular doğrultusunda, çalışmaya katılan kadınların olumlu menopozal tutum içinde oldukları ve menopozal yakınmalarının hafif düzeyde olduğu sonucuna varılmıştır. Yine bu çalışmanın sonucuna göre, olumlu menopozal tutum içinde olanların daha az menopozal semptom yaşadığı söylenebilir. Farklı örneklem gruplarında benzer çalışmaların yapılması, ayrıca menopozal semptomların şiddetini ve olumsuz etkilerini azaltmaya yönelik menopoza ilişkin olumlu tutum geliştirme, semptomlarla baş etmeye yönelik kadınların desteklenmesi, ebe ve hemşirelerin bu konuda etkin rol oynaması, önerilebilir.

**Anahtar sözcükler:**Kadın, menopoza, tutum, menopozal yakınma

Tümer A, Kartal A. Kadınların menopoza ilişkin tutumları ile menopozal yakınmaları arasındaki ilişki. *Pam Tıp Derg* 2018;11(3);337-346.

#### Abstract

**Purpose:** This study has been done to examine the relation between women's attitudes towards menopause and their menopausal complaints.

**Materials and methods:** It is a definitive and cross sectional study. The sampling of the study is composed of 152 women participating education courses in a culture center of Muğla Municipality. The data have been collected in April and June of 2016 by researches through survey method. Socio-demographic questionnaire form, Attitudes related to Menopause, Assessing Menopausal Symptoms Scale have been used as data collection tools.

**Results:** The average age of women in research is  $52.96\pm 4.53$  It is stated that 55.9% of the women suffer from chronic illness and 50.7% of them take pills continuously. It is found that women's average age of menopause is  $46.15\pm 4.60$ , 50% of the women are informed about the menopause, 58.6% of them do nothing to cope with their menopausal complaints and 25.7% of them apply alternative methods. It is determined that the average scale score of women's attitude towards menopause is  $46.15\pm 11.68$ , the average score of assessing menopausal symptoms scale is  $14.65\pm 7.62$ . It is seen that there is a significant relation between women's attitudes towards menopause and their menopausal complaints statistically ( $r=-0.416$ ,  $p=0.000$ ). (89.3%), responsibility and communication skills (82.1%), learning team work and increasing self-confidence (81%). On the other hand, nurses that worked with these students stated that internship program supported students in developing their hand skills (97.9%), increasing their theoretical knowledge (91.8%), learning.

**Conclusion:**In accordance with these findings, it is concluded that participants of the study have positive attitudes and they have moderate menopausal complaints. According to this study again, it can be said that those who have positive attitudes have less menopausal symptoms than those with negative attitudes. It can be

Adile Tümer, Dr.Öğr.Üyesi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, MUĞLA, e-posta: tadile@mu.edu.tr (orcid.org/0000-0002-3078-6468) (Sorumlu yazar)

Asiye Kartal, Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, DENİZLİ, e-posta: akartal@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-3078-6468)

suggested that similar studies should be done with different sampling groups, positive attitudes should be created in order to decrease severity and negative effects of menopausal symptoms, women should be supported to cope with symptoms, midwives and nurses should play an active in this matter.

**Key words:** Woman, menopause, attitudes, menopausal complaints

Tümer A, Kartal A. The relation between women's attitudes towards menopause and their menopausal complaints. *Pam Med J* 2018;11(3):337-346.

## Giriş

Diğer yaşam dönemlerinde olduğu gibi menopoz döneminde de biyolojik psikolojik ve sosyal değişimler yaşanmaktadır. Her dönemin kendine göre özellikleri olmasına karşın ergenlik ve menopoz dönemleri kadın yaşamındaki etkileri nedeni ile en önemli dönemlerdir [1]. Menopoz, kadınların üreme çağından, over fonksiyonlarındaki gerilemeye bağlı üreme yeteneğinin kaybolduğu çağa geçtiği bir yaşam dönemidir [2]. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımına göre menopoz; ovaryum aktivitesinin yitilmesi sonucunda menstrüasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır. Menopozal dönem; premenopoz, menopoz ve postmenopozal dönemlerden oluşmaktadır. İlk semptomların görüldüğü dönem premenopoz dönem; en son adet kanamasının görüldüğü dönem menopoz dönem ve menopozdan bir yıl sonra başlayıp yaşlılık dönemi başlangıcına kadar süren dönem ise postmenopoz dönem olarak adlandırılmaktadır [3].

Kadın yaşamının ortalama olarak üçte biri menopoz döneminde geçer. Menopozal dönem birçok fiziksel ve psikolojik değişikliği beraberinde getiren ve hastalıklar süreci ile aile ve toplumu da önemli ölçüde etkileyen önemli bir dönemdir [3-5]. İnsan ömrü için hiç de küçümsenemeyecek bu sürenin sağlıklı ve mutlu geçirilmesi için kadınların menopozal dönemdeki sıkıntılarla baş etme yollarını bilmesi gerekir.

Menopoz döneminde görülen şikayetlerin ortaya çıkış nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte genel olarak östrojen eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir [6]. Ancak bu şikayetlerin menopoz dönemindeki her kadında aynı şiddette olmaması ve tedaviye verilen cevabın farklılık göstermesi sadece östrojen eksikliği ile açıklanamayacağını düşündürmektedir. Beslenme alışkanlıkları, kültürel ve etnik farklılıklar menopozal şikayetlerin ortaya çıkmasında etkili olduğu

düşünülen faktörlerdendir [7]. Menopozda ortaya çıkan belirtiler, fiziksel değişimler, kültürel etkiler ve bireysel algıların bir bütünüdür [8, 9]. Menopozun iyi anlaşılabilmesi için biyolojik faktörlerin yanı sıra psikolojik, sosyal ve kültürel faktörlerinde dikkate alınması gerekmektedir [8].

Kadınların menopoz hakkındaki tutumlarını ve orta yaşın kadınlar için anlamını etkileyen önemli faktörler arasında toplumun kültürel ve etnik özellikleri yer almaktadır. Kadınların menopozu yaşamın doğal bir süreci ya da bir hastalık olarak görmeleri, orta yaşla birlikte hayatlarındaki gelişmeler menopoz hakkındaki tutumlarını etkiler. Yapılan çalışmalarda menopozla ilişkin tutumların oluşmasında kalıp yargıların, yaşama bakış açısının, evlilik ilişkisinin, iyimser tutum içinde olmanın ve menopoz yaşantısının olduğu kadar, bireylerin kişilik özelliklerinin de önemli bir faktör olabileceği ortaya konmuştur [10]. Menopoz ile ilgili tutum, toplumların kültürüne, yaşlanmayı algılayış biçimlerine göre değişiklik göstermektedir [7, 11].

Menopozal şikâyetler ile ilgili yapılan çalışmalarda kadınların menopoz hakkındaki tutumlarının menopoz şikâyetlerinin ortaya çıkmasında ve şiddetinde etkili bir değişken olduğu bildirilmektedir. Menopoz tutumunu iyileştirmeye yönelik çalışmalar ile menopoz semptomlarının sıklığını ve şiddetini azaltmak mümkün olabilmektedir [11, 12]. Ancak ülkemizde menopozal döneme ilişkin araştırmalar incelendiğinde, kadınların menopozla ilişkin tutumları ile menopozal yakınmaları arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar kısıtlıdır. Bu yüzden bu araştırma, kadınların menopozla ilişkin tutumları ile menopozal yakınmaları arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu araştırma, kadınların menopozla ilişkin tutumları ve menopozal yakınmaları arasındaki



ilişkinin incelenmesi amacıyla tanımlayıcı ve kesitsel nitelikte bir araştırmadır. Araştırmacının evrenini 2016 yılında Muğla Belediyesi'ne ait bir kültür merkezinde yaygın eğitim kurslarına kayıtlı kadınlar oluşturmuştur. Örneklem seçme yöntemine gidilmemiş, kurslara devam eden, ulaşılabilen, çalışmaya katılmayı kabul eden, en az bir yıldır adet görmeyen ve okur-yazar olan 152 kadın araştırmacının örneklemi oluşturmuştur.

#### *Veri Toplama Araçları*

Kadınların tanıtıcı özelliklerini belirleme formu, Menapoza İlişkin Tutum Ölçeği ve Menapoz Semptomlarını Değerlendirme Ölçeği olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır.

*Kadınların tanıtıcı özelliklerini belirleme formu:* Literatürden yararlanarak araştırmacılar tarafından hazırlanan bu formda, yaş, medeni durum, eğitim düzeyi, gelir durumu, sigara ve alkol kullanma, sağlığı algılama durumu, menopoza girme yaşı, menopoza ilişkin bilgi alma ve menopoz yakınmalarıyla baş etme durumunu sorgulayan sorular yer almıştır.

*Menopoza İlişkin Tutum Ölçeği (MITÖ):* Farklı yaş gruplarındaki kadınların menopoz yaşantısı ve sonrasına yönelik tutumlarını ölçmek amacıyla 1994'de Uçanok [10] tarafından geliştirilmiştir. Ölçekte 2 adet olumlu, 18 adet olumsuz ifade bulunmaktadır. Olumlu ifadeler için "kesinlikle katılmıyorum" yanıtına 0 puan, "katılmıyorum" yanıtına 1 puan, "kararsızım" yanıtına 2 puan, "katılıyorum" yanıtına 3 puan, "kesinlikle katılıyorum" yanıtına 4 puan verilmektedir. Olumsuz ifadelerde ise bu puanlama ters yönde yapılmaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan sıfır en yüksek puan ise 80'dir. Ölçekten alınabilecek yüksek puan menopoza ilişkin olumlu tutumu, düşük puan ise olumsuz tutumu göstermektedir. Ortalama puanın üzerinde (40) alınan puanlar yükseldikçe tutumun daha olumlu olduğu kabul edilmektedir. Ölçeğin Cronbach Alpha katsayısı 0.86'dir [10]. Bu çalışmada ise Cronbach Alpha katsayısı 0.85 olarak belirlenmiştir.

*Menopoz Semptomlarını Değerlendirme Ölçeği (MSDÖ):* Orjinal adı Menopause Rating Scale (MRS) olan MSDÖ Schneider ve arkadaşları tarafından menopozal semptomların şiddetini ölçmek amacıyla geliştirilmiş ve ülkemizde 2005'de Gürkan tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır. Menopozal yakınmaları içeren

toplam 11 maddeden oluşan likert tipi ölçekte her bir madde için "0= Hiç yok", "1= Hafif", "2= Orta", "3= Şiddetli" ve "4= Çok şiddetli" seçenekleri bulunmaktadır. Her bir madde için verilen puanlar esas alınarak ölçeğin toplam puanı hesaplanmaktadır. Alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 44'dür. Ölçekten alınan toplam puanın artması yaşanan şikâyetlerin şiddetindeki artışı göstermektedir. Ölçeğin tümü için Cronbach Alpha katsayısı 0,84'tür. Bu çalışmada da Cronbach Alpha katsayısı 0,84 olarak belirlenmiştir. Ölçek somatik, psikolojik ve ürogenital şikâyetler olmak üzere üç alt boyuttan oluşmaktadır. Gürkan [13] yapılan faktör analizinde 3. ve 11. maddelerin farklı alt grupta yer alması (orjinalinde somatik şikâyetler alt boyutunda) nedeniyle bu ölçeğin kullanıldığı yeni çalışmalarda tekrar alt grup çözümlemesi yapılmasını ya da ölçekten elde edilen toplam puan üzerinden değerlendirme yapılmasını önermiştir. Bu çalışmada toplam puan üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

#### *Veri Toplama Yöntemi*

Veriler, anket yöntemi ile araştırmacılar tarafından 2016 yılı Nisan- Haziran aylarında yüz yüze görüşme tekniği ile (veri formlarını araştırmacılar doldurmuştur) toplanmıştır.

#### *Verilerin Analizi*

Veriler, bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15,0 paket programı kullanılarak araştırmacılar tarafından değerlendirilmiştir. Bağımsız değişkenlerin değerlendirmesinde, sayı ve yüzde dağılımları, menapoza ilişkin tutumları ve menopoz semptomlarını değerlendirmede puan ortalaması ve standart sapmaları, bağımlı değişkenleri arasındaki ilişkinin incelenmesinde, Pearson Chi-Square testleri kullanılmıştır. Ayrıca, menapoza yönelik tutumun dışında yaş, eğitim düzeyi, medeni durum, çalışma durumu, gelir durumu, kronik hastalık durumu, sürekli ilaç kullanma durumu, algılanan sağlık durumu gibi bağımsız değişkenlerinin de menopozal yakınmaya etkisini belirlemek amacıyla çoklu linear regresyon analizi kullanılmıştır.

#### *Araştırmanın Etiği*

Çalışmanın yapıldığı kurumdan yazılı izin alınmıştır. Araştırma öncesinde kadınlara araştırmanın amacı, yararları açıklanmış, aydınlatılmış sözel onamları alınmıştır.

## Bulgular

Araştırma kapsamına alınan kadınların yaş ortalaması  $52.96 \pm 4.53$  (min:43; max:60)'dir. Kadınların %88.8'inin evli, %28.9'unun lise mezunu %48'i ev hanımıdır. Yine, %55.9'unun geliri giderine eşit, %55.9'u her hangi bir kronik hastalığa sahip, %50.7'si sürekli ilaç kullanmaktadır. Sigara ve alkol kullanma durumları incelendiğinde, %69.7'sinin sigara, %94.1'inin alkol kullanmadığı belirlenmiştir (Tablo 1).

Kadınların menopoza girme yaş ortalamaları  $46.15 \pm 4.60$ 'dir. Kadınların yarısı (%50.0) menopoza ilişkin bilgi aldığını, %58.6'sı menopoza ilişkin yakınma durumlarında hiç bir şey yapmadıklarını belirtmişlerdir. Menopoza giren kadınların %46.7'sinin algılanan sağlığı orta düzeydedir (Tablo 2).

Kadınların menopoza ilişkin tutum ölçeğinden aldıkları puan ortalaması  $46.15 \pm 11.68$ 'dir (Tablo 3).

Kadınlarda MSDÖ somatik şikâyetler puan ortalaması  $2.85 \pm 1.99$ , psikolojik şikâyetler puan ortalaması  $8.96 \pm 4.94$ , ürogenital şikâyetler puan ortalaması  $5.35 \pm 3.09$  olarak bulunmuştur. Ölçekten alınan toplam puan ortalaması ise,  $14.65 \pm 7.62$ 'dir (Tablo 4).

Menopozal dönemdeki kadınların menopozal semptomları ile menopoza ilişkin tutumları arasındaki ilişkiye bakıldığında, ürogenital şikâyetler alt boyutu dışında, somatik, psikolojik alt boyutu ve menapoza ilişkin genel tutum ile menopozal yakınma arasında ileri derecede anlamlı bir ilişkinin olduğu bulunmuştur (Tablo 5).

Yapılan çoklu linear regresyon analizine göre, kadınların menopozal yakınma durumlarını etkileyen en önemli değişkenin menopoza yönelik tutumun olduğu ( $\beta$ :-0.39), ikinci sırada kronik hastalık durumu ve ardından kadının çalışma durumu olduğu belirlenmiştir (Tablo 6).

## Tartışma

Çalışmamızda kadınların menopoz yaş ortalaması  $46.15 \pm 4.60$  idi. Çoban ve arkadaşlarının çalışmasında da kadınların doğal menopoz yaş ortalaması  $46.1 \pm 4.7$ 'dir [14]. Literatürde, ortalama menopoz yaşı, 40-50 yaş olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda menopoz yaş ortalaması literatür bilgisi ile uyumludur.

Menopoz yaşını menarşta olduğu gibi bireysel faktörler ve genetik faktörler etkilemektedir [15].

Araştırmaya katılan kadınların menopozal semptomlarla baş etmek için yarıdan fazlası (%58.6) hiçbir yöntem kullanmamakta, %25.7'si ise çeşitli alternatif yöntemler kullanmaktadır. Yapılan çalışmalarda görülmektedir ki kadınlar menopoz dönemi sıkıntılarıyla baş etmede çeşitli alternatif yöntemlere başvurmuşlardır. Özer ve Gözükara [16] kadınların baş ağrısı için ağrı kesici aldıklarını, dikkatlerini toplayamama şikâyetine yönelik olarak hiç bir şey yapmadıklarını belirlemişlerdir. Yine yapılan bir çalışmada, Avrupalı kadınların %13'ünün bitkisel kombinasyonlar, %5'inin antidepressanlar kullandığı bulunmuştur [17]. Berlin'de yapılan bir çalışmada, düzenli yapılan egzersizin menopoz döneminde yaşanan sıkıntıların azaltılmasında etkili olduğu bulunmuştur [18]. Bu sonuçlar, kadınların menopoz dönemine özgü yaşanan sıkıntılarla baş etmede değişik yöntemleri kullandıklarını göstermektedir.

Çalışmamıza katılan kadınların Menopoza İlişkin Tutum Ölçeğinden almış oldukları puan ortalaması  $46.15 \pm 11.68$ 'dir. Bu puan ortalaması değerlendirildiğinde, olumlu menopozal tutum alt sınır puanı olan 40'ın üzerinde yer aldığı ve kadınların olumlu menopozal tutum içinde oldukları saptanmıştır. Literatürde kadınların menapoza ilişkin tutumlarının incelendiği araştırmalar değerlendirildiğinde, olumlu ve olumsuz tutum olarak farklı sonuçlara rastlanmıştır. Çoban ve ark.'nın [14] çalışmasında çalışmamıza benzer olarak Menopoza İlişkin Tutum Ölçeğinden alınan puan ortalaması  $41.5 \pm 12.5$  olarak belirlenmiş ve kadınların menopoza ilişkin tutumları olumlu olarak değerlendirilmiştir. Tortumoğlu ve Erci'nin [19] çalışmasında ise kadınların menopoza ilişkin tutum ölçeğinden aldıkları puan ortalaması  $37.94 \pm 12.58$  olarak saptanmıştır. Bu puan ortalamasının, olumlu menopozal tutumun alt sınır puanı olan 40'ın altında yer aldığı ve kadınların olumsuz menopozal tutum içinde oldukları saptanmıştır. Erbaş ve Demirel'in [20] klimakterik dönemdeki kadınlarda yaptığı çalışmada, menopoza karşı tutumun olumsuz olduğu belirlenmiştir. Yine Jamali ve ark.'nın [21] İran'da yaptığı çalışmada kadınların menopoza karşı olumsuz tutum içinde oldukları belirlenmiştir. Bloch [22] Avusturya'da yaptığı çalışmasında klimakterik kadınların %35.3'ü

**Tablo 1.** Kadınların tanıtıcı özelliklerine göre dağılımları

<b>Değişkenler</b>	<b>Ortalama±Standard sapma</b>
<b>Yaş ortalaması</b>	52.96±4.53
<b>Eğitim durumu</b>	<b>N (%)</b>
Okur yazar	11 (7.2)
İlkokul mezunu	44 (28.9)
Ortaokul mezunu	13 (8.6)
Lise mezunu	44 (28.9)
Üniversite mezunu	40 (26.3)
<b>Medeni durum</b>	
Evli	133 (88.8)
Bekar	17 (11.2)
<b>Çalışma Durumu</b>	
İşçi/memur emeklisi	60 (39.5)
Ev hanımı	73 (48.0)
Diğer	19 (12.5)
<b>Gelir durumu</b>	
Gelir giderden az	64 (42.1)
Gelir gidere denk	85 (55.9)
Gelir giderden fazla	3 (2.0)
<b>Sigara kullanma durumu</b>	
Evet	26 (17.1)
Hayır	106 (69.7)
Bıraktım	20 (13.2)
<b>Alkol kullanma durumu</b>	
Evet	7 (4.6)
Hayır	143 (94.1)
Bıraktım	2 (1.3)
<b>Kendini fiziksel olarak aktif görme</b>	
Evet	87 (57.2)
Hayır	33 (21.7)
Kısmen	32 (21.1)
<b>Beslenmeniz sebze ve meyveden zengin mi?</b>	
Evet	131 (86.2)
Hayır	7 (4.6)
Kısmen	14 (9.2)
<b>Kronik Hastalık Durumu</b>	
Var	85 (55.9)
Yok	67 (44.1)
<b>Sürekli ilaç kullanma durumu</b>	
Evet	77 (50.7)
Hayır	75 (49.3)

**Tablo 2.** Kadınların menopozal özelliklerine göre dağılımları

Değişkenler	Ortalama ± Standart sapma
<b>Menopoza girme yaşı ortalaması</b>	46.15±4.60
<b>Menopozla ilgili bilgi alma durumu</b>	<b>N (%)</b>
Evet	50 (50.0)
Hayır	50 (50.0)
<b>Yakınmalarla baş etme durumu</b>	
Hiçbir şey yapmıyorum	89 (58.6)
Hormon tedavisi alıyor	24 (15.8)
Alternatif tedavi	39 (25.7)
<b>Algılanan sağlık durumları</b>	
İyi	70 (46.0)
<b>Orta</b>	71 (46.7)
<b>Kötü</b>	11 (7.3)

**Tablo 3.** Kadınların menopozla ilişkin tutum ölçeği puan ortalamaları

Ölçek	Ölçekten alınabilecek en düşük ve en yüksek puanlar	Puan ortalaması	Standart sapma
<b>Toplam Ölçek</b>	0-80	46.15	11.68

**Tablo 4.** Kadınların menopoz semptomlarını değerlendirme ölçeği puan ortalamaları

Ölçek	Ölçekten alınabilecek en düşük ve en yüksek puanlar	Puan ortalaması	Standart sapma
Somatik şikayetler alt ölçeği	0-8	2.85	1.99
Psikolojik şikayetler alt ölçeği	0-24	8.96	4.94
Ürogenital şikayetler alt ölçeği	0-12	2.84	2.31
<b>Toplam ölçek</b>	0-44	14.65	7.62

**Tablo 5.** Kadınların menopozla ilişkin tutumları ile menopozal yakınmaları arasındaki ilişki

MSDÖ alt ölçekler ve toplam puan	MİTÖ toplam puan
Somatik şikayetler alt ölçeği	r= - 0.246 p=0.002
Psikolojik şikayetler alt ölçeği	r= - 0.495 p=0.000
Ürogenital şikayetler alt ölçeği	r= -0.101 p= 0.21
<b>Toplam ölçek</b>	r= 0.416 p=0.000

**Table 6:** Linear regresyon modeline göre menopozal yakınmaları etkileyen prediktörler

Değişkenler	Beta ( $\beta$ )	t	p	r <sup>2</sup>
Çalışma durumu	-0.15	-2.13	0.035	0.25
Kronik Hastalık durumu	-0.17	-2.37	0.01	
Menopoza yönelik tutum	-0.39	-5.32	0.000	

menopoza karşı negatif duygular, %33.3'ü pozitif duygular, %27.5'i tarafsız, %3.9 ilgisiz duygular taşıdıklarını bulmuştur. Çalışmada kadınların 1/3'ünün menopoza yönelik olumsuz duygular taşıdıkları belirlenmiştir. Koç ve Sağlam'ın [23] araştırmasında ise, araştırmaya katılan kadınların menopoz dönemine ilişkin tutumlarına bakıldığında "Kadınlar yaşamlarında menopozu genellikle olumsuz bir olay olarak görmezler" ifadesine %50.4'ünün katıldığı belirlenmiştir. Ghorbani ve ark.nın [24] İran'da yaptıkları çalışmada kadınların %6.3'ünün menopoza yönelik negatif tutum, %71'inin tarafsız tutum ve %22.8'inin de pozitif tutum içinde oldukları belirlenmiştir. Tahran'da yapılan bir çalışmada ise kadınların menopoz konusunda olumlu bir tutum içinde oldukları bildirilmiştir [25]. Menopoz ile ilgili tutum, toplumların kültürüne, yaşlanmayı algılayış biçimlerine göre değişiklik göstermektedir [7-11]. Türk kadınının menopozu olumsuz algılamasının nedenleri arasında, annelik rolünün kaybı, evlilik ilişkisinin ve kadınlık cazibesinin kaybı, vücut postüründeki değişiklikler, fiziksel güç kaybı ve cinsel yaşamın sonu biçimindeki algılama sayılabilir. Yine pek çok kültürde olduğu gibi menopoz Türk kültüründe kadınların en temel görevleri arasında sayılan çocuk doğurma yeteneğinin kaybıyla eş anlamlı tutulması, kadınlarda menopoza karşı olumsuz tutumların ortaya çıkmasına neden olabilir. Ayrıca, menopozun bir hastalık ya da sorun olarak değerlendirilmesi menopoza ilişkin tutumları olumsuz etkilemektedir. Türkiye gibi diğer toplumların da menopoza karşı tutumları; dini inanışlarından, geleneklerinden ve kültürel yapılarından etkilenmektedir [26]. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar kadınların menopoza yönelik olumlu tutum içinde olduğunu belirleyen çalışmalara benzerlik gösterirken [14, 25], kadınların menopoza karşı olumsuz tutum içinde olduğunu belirleyen çalışmalardan farklılık göstermektedir [19-21]. Literatürde kadınların sosyo- demografik

özelliklerinin menopoza karşı tutumu etkilediği bildirilmektedir. Çalışmamızda, örneklemimizi oluşturan kadınların yarısından fazlasının (%55,2) eğitim düzeyleri lise ve üzerinde idi. Eğitim düzeyinin yüksek olması, çalışmamızın sonucunu olumlu etkileyerek tutuma yönelik puan ortalamasını arttırmış olabilir.

Çalışmamızda kadınların menopozal semptomların şiddeti değerlendirildiğinde, en fazla psikolojik şikayetler (8,96±4,94), ardından somatik şikayetler ve ürogenital şikayetler yaşadıkları saptanmıştır. Yanikkerem ve ark. [27] çalışmalarında kadınların çoğunlukla vasomotor semptomlardan özellikle ateş basmalarından yakındıklarını belirlemişlerdir. Afrikalı- Amerikalı kadınlar daha çok gece sıklıkla sıcak basmaları, terleme, baş ağrısı gibi yakınmalar olduğunu bildirmişlerdir [28]. Ghazanfarpour ve ark. [29] çalışmasında kadınların en yüksek vasomotor yakınmalar yaşadıkları, ikinci sırada psikososyal, ardından fiziksel yakınmalar ve en az cinsel yakınmalar yaşadıkları saptanmıştır. Menopozal yakınmaların sıklığı ve şiddeti sadece farklı ülkelere göre değil aynı ülkelerin farklı bölgelerine göre de çeşitlilik göstermektedir. Gelenekler, kültürel özellikler, sosyo- demografik durum, besin kaynakları, eş ve aile desteği, rol algısı, yaşa bağlı değişiklikler, diğer yaşam stillerindeki farklılıklar, yaşam felsefesi menopoz yakınmaların sıklığını etkileyen faktörler arasında yer alır [15]. Kadınların yaşadıkları menopozal yakınmaları deneyimlemelerinde özellikle kültürün etkisi önemli rol oynar. Menopoz evrensel bir olgu olmasına rağmen, farklı kültürlerle göre kadınlar farklı menopozal yakınmalar ve farklı tutumlar deneyimlemektedirler. Yanikkerem ve ark.nın [27] çalışması ile Ghazanfarpour ve ark.nın [29] çalışmasında ilk sırada vazomotor şikayetler yer alırken, bizim çalışmamızda ilk sırada psikolojik şikayetler yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda kadınların, sosyo demografik özellikleri ile menopozal yakınmalar arasında anlamlı farklılık



olduğu bildirilmektedir [15-19]. Çalışmamızda kadınların eğitim düzeyinin yüksek olması tanımlanması zor olan psikolojik şikayetlerin farkındalığını arttırmış olabilir.

Çalışmamızda kadınların menopoza yakınmaları ile menopoza karşı tutum arasında anlamlı bir ilişki olduğu, menopoza yönelik olumlu tutum içinde olmanın menopoza yakınmaları daha az yaşanmasına neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca yapılan çoklu lineer regresyon analizine göre menopoza yakınmayı etkileyen en önemli belirleyicinin menopoza karşı tutumun olduğu belirlenmiştir ( $\beta=0,39$ ). Bu sonuca göre menopoza karşı olumlu tutum arttıkça menopoza yakınmaları azaldığını söyleyebiliriz. Yanikkerem ve ark.nın [27] araştırmasında, menopoza karşı olumsuz tutumu olan kadınlar olumlu tutumu olan kadınlarla karşılaştırıldığında daha sık yakınma bildirdikleri belirlenmiştir. Ghazanfarpour ve ark.nın [29] çalışmasında menopoza karşı olumsuz tutuma sahip olan kadınların, sıcak basması, gece terlemesi, eklem ve kas ağrıları, sırt ağrısı, uykusuzluk, kişisel yaşamdan memnuniyetsizlik, baş ve boyun ağrısı, izolasyon hissi, tüylenmede artma, endişeli hissetme, kaygı ve sinirlilik, hafıza kaybı, fiziksel gücün azalması, ağrı ve bacak krampları, depresyon duyguları, ciltte değişiklikler, yalnızlık gibi menopoza yakınmaların menopoza ilişkin olumlu tutuma sahip olan kadınlara göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. Tortumoğlu ve Erci'nin [19] yaptığı diğer bir çalışmada, menopoza yakınması olmayan kadınların menopoza ilişkin tutum puan ortalamaları daha yüksek bulunmuştur. Menopoz tutumunu iyileştirmeye yönelik çalışmalar ile menopoza yakınmaların sıklığını ve şiddetini azaltmak mümkün olabilmektedir [12]. Yine yapılan çalışmalarda, olumlu menopoza yakınmaları olan kadınların menopoza yakınmalarıyla baş etme yeteneğinin daha fazla olduğu saptanmıştır [19]. Menopoza yakınmaları ile ilgili yapılan çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da kadınların menopoza yakınmaları hakkındaki tutumlarının menopoza yakınmalarının ortaya çıkmasında etkili bir değişken olduğu görülmektedir. Kadınların menopoza yakınmaları hakkındaki tutumlarının olumlu yönde geliştirilmesi, menopoza yakınmaları azaltmak için önem taşımaktadır.

Çalışmamızda, regresyon analizi sonucu, kadınların menopoza yönelik tutumun dışında menopoza yakınma durumlarını etkileyen, ikinci önemli değişken, kronik hastalık varlığıdır. Kronik hastalığı olan kadınlar daha fazla menopoza yakınma yaşamaktadırlar. Kronik hastalıkların oluşturduğu bir takım semptom ve komplikasyonlar sonucunda, zaten bireyin fonksiyonel kapasitesi azalmakta, yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir [30]. Kronik hastalığın oluşturduğu komplikasyonlar ve semptomlar, kadınların yaşadığı menopoza yakınmaları olumsuz etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda menopoza yakınmayı etkileyen diğer önemli değişken kadının çalışma durumudur. Çalışan kadınların menopoza yakınmaları çalışmayan kadınlara göre düşüktü. Tortumoğlu ve Erci'nin [19] çalışmasında, çalışan kadınlarda uykusuzluk-yorgunluk, baş ağrısı baş dönmesi, sinirlilik, gerginlik, içe kapanma, ağlama, çarpıntı gibi menopoza yakınmaların çalışmayan kadınlara göre daha az görüldüğü belirlenmiştir. Çalışmamızın bulgusu Tortumoğlu ve Erci'nin çalışma bulgusu ile benzerlik göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada kadınların menopoza karşı olumlu tutum içinde oldukları, menopoza yönelik tutumlarının menopoza yakınma durumunu etkilediği, menopoza yönelik olumlu tutum arttıkça menopoza yakınma durumunun azaldığı belirlenmiştir. Kadınların yaşadıkları menopoza dönemi tanımları gerekmektedir. Bu da kadınların bilinçlendirilmeleriyle mümkün olacaktır. Bilinçlendirme ile kadınların bu döneme özgü yaşanan sağlık sorunları en aza indirilecek ve bu dönemin daha rahat geçirilmesi sağlanacaktır. Bu yüzden öncelikle hemşireler kadınların menopoza yönelik tutumlarını değerlendirmeli, olumlu tutumunu arttırmak için henüz menopoza girmeden erken yaşta kadınları menopoza ilgili doğru olarak bilgilendirmelidirler. Menopoza yakınmaların şiddetini ve olumsuz etkilerini azaltmaya yönelik menopoza ilişkin olumlu tutum geliştirme, semptomlarla baş etmeye yönelik kadınların desteklenmesi, ebe ve hemşirelerin bu konuda etkin rol oynaması önerilebilir. Araştırmanın sadece tek bir eğitim merkezinde yürütülmüş olması araştırmanın sınırlılığını oluşturmaktadır. Kültürel özelliklerin etkisini ortaya koyabilmek için farklı gruplarda çalışmaların yapılması önerilmektedir.



**Çıkar İlişkisi:** Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

1. Yurdakul M, Eker A, Kaya D. Menopozal dönemdeki kadınların yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Fırat Üniv Sağlık Bilim Derg* 2007;21:187-193.
2. Mishra G, Kuh D. Perceived change in quality of life during the menopause. *Soc. Sci Med* 2006;62:93-102.
3. Sherman S. Defining the menopausal transition. *Am J Med* 2005;118:3-7.
4. Sis Çelik A, Pasinoğlu T. Klimakterik dönemde yaşanan semptomlar ve Hemşirenin rolü. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Derg* 2013;1:58-56.
5. Taşkın L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği, IX Baskı, Sistem Ofset Matbaacılık, Ankara, 2009;572-578.
6. Utian WH. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: A comprehensive review. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:47.
7. Mujahid S, Siddiqui AA, Hussain R. Awareness of menopausal symptoms among young Pakistani women of different educational backgrounds. *South Asian Federation of Menopause Societies* 2013;1:18-20.
8. Bayraktar R, Uçanok Z. Menopoz ilişkili yaklaşımların ve kültürlerarası çalışmaların gözden geçirilmesi. *Aile ve Toplum Dergisi* 2002;2:5-12.
9. Best K. The many meanings of menopause. *Network Family Health International* 2002;22:30-31.
10. Uçanok Z, Bayraktar R. Farklı yaş gruplarındaki kadınlarda menopoz ilişkili belirtilerin, tutumların ve yaşama bakış açısının incelenmesi. *3P Dergisi: Psikoloji, Psikiyatri, Psikofarmakoloji* 1996;4:11-20.
11. Ayers B, Forshaw M, Hunter MS. The impact of attitudes towards the menopause on women's symptom experience: a systematic review. *Maturitas* 2010;65:28-36.
12. Towey M, Bundy C, Cordingley L. Psychological and social interventions in the menopause. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:413-417.
13. Gürkan C. Menopoz semptomları değerlendirme ölçeğinin türkçe formunun Güvenilirlik ve Geçerliliği. *Hemşirelik Forumu* 2005;30-35.
14. Çoban A, Nehir S, Demirci H, Özbaşaran F, İnceboz Ü. Klimakterik dönemdeki evli kadınların eş uyumları ve menopoz ilişkili tutumlarının menopozal yakınmalar üzerine etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilim Tıp Derg* 2008;22:343-349.
15. Hotun Şahin N. Klimakteryum dönemi ve menopoz, Kızılkaya Beji N. (Edit). *Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Genişletilmiş İkinci Baskı*, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2016;163-170.
16. Özer Ü, Gözükara F. Şanlıurfa'da kadınların menopozla ilgili yaşadıkları sorunların baş etme yollarının ve bakış açılarının belirlenmesi. *Hacettepe Üniversitesi Hemşire Fakültesi Dergisi* 2016;16-26.
17. Koebnick C, Reimann M, Carlson, A, Korzen-Bohr S, Bügel S, Hallund J, Rossi L, Branca F, Hall W, Williams C, Zunft HJF, O'Doherty Jensen K. The acceptability of isoflavones as a treatment of menopausal symptoms: A european survey among postmenopausal women. *Climacteric* 2005;8:230-242.
18. Elavsky S, McAuley E. Physical activity, symptoms, esteem, and life satisfaction during menopause. *Maturitas* 2005;52:374-385.
19. Tortumoğlu G, Erci B. Klimakterik dönemdeki kadınların sağlık davranışları ve menopoz ilişkili tutumlarının menopozal yakınmalar üzerine etkisi. *Atatürk Üniversitesi Hemşire Yüksekokulu Dergisi* 2003;6:77-90.
20. Erbaş N, Demirel G. Klimakterik dönemdeki kadınların menopoz ilişkili yakınmalarının ve menopozal tutumlarının cinsel yaşam kalitesine etkisinin değerlendirilmesi. *ACU Sağlık Bil Derg* 2017;4:220-225.
21. Jamali S, Javadpour S, Mosalanejad L, Parnian R., Attitudes about sexual activity among postmenopausal women in different ethnic groups: A Cross-sectional Study in Jahrom, Iran. *J.Reprod Infertil* 2016;17:47-55.
22. Bloch A. Self-awareness during the menopause. *Maturitas*, 2002;30:61-68.
23. Koç Z, Sağlam Z. Klimakterik dönemde bulunan kadınların menopoz ilişkili yaşadıkları belirti ve tutumların belirlenmesi. *Aile ve Toplum* 2008;10:100-112.
24. Ghorbani R, Nassaji M, Shahbazi A, Tabard SB, Rahaeie F. Attitudes toward menopause among middle-aged women in Semnan, Iran. *J Egypt Public Health Assoc* 2014;89:42-45.
25. Omidvar S, Bakouie F, Amiri FN. Sexual function among married menopausal women in Amol (Iran). *J Midlife Health* 2011;2:77-80.
26. Koyuncu T, Ünsal A, Arslantaş A. Menopoz tutum değerlendirme ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması: Eskişehir-Mahmudiye'de, 40-64 yaş grubu kadınlar üzerinde bir çalışma. *TAF Prev Med Bull* 2015;14:448-452.
27. Yanikkerem E, Oruc Koltan, S, Goker Tamay A, Dikayak S. Relationship between women's attitude towards menopause and quality of life. *Climacteric* 2012;15:552-562.
28. Huffman SB, Myers JE, Tingle LR, Bond LA. Menopause symptoms and attitudes of African American women: closing the knowledge gap and expanding opportunities for counseling. *J Couns Dev* 2005;83:48-56.

29. Ghazanfarpour M, Kaviani M, Abdolalian S. et al. The relationship between women's attitude towards menopause and menopausal symptoms among postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2015;31:860-865.
30. KarakoçKumsarA, Taşkın Yılmaz, F. Kronik hastalıklarda yaşam kalitesine genel bakış. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2014;2:62-70.

**Teşekkür:** Araştırmaya katılan kadınlara katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

# Sağlıkla ilgili eğitim veren fakültelerdeki öğrencilerin uyku kalitesinin belirlenmesi

## Determination of sleep quality of students in faculties providing health education

Ahmet Ergin, Güliz Aydemir Acar, Türker Bekar

Gönderilme tarihi: 05.07.2017

Kabul tarihi: 26.03.2018

### Özet

**Amaç:** Bu araştırmanın amacı sağlık eğitimi alan üniversite birinci öğrencilerinin uyku kalitesinin belirlenmesi ve bazı sağlıklı yaşam davranışlarıyla ilişkisinin incelenmesidir.

**Gereç ve yöntem:** Kesitsel tipteki bu araştırma Kasım-Aralık 2016 tarihinde yapılmıştır. Araştırmanın evrenini Pamukkale Üniversitesi sağlık eğitimi veren fakültelerdeki birinci sınıf öğrencileri oluşturmuştur.

**Bulgular:** Araştırmaya katılan toplam öğrenci sayısı 492'dir. Öğrencilerin %72.2'si kötü uyku kalitesine sahiptir. Öğrencilerin yaş ortalaması  $18.5 \pm 1.5$  olup %65.2'sini kadın öğrenciler oluşturmuştur. Sağlık bilimleri fakültesi öğrencileri diğer bölümlere göre en iyi uyku kalitesine sahiptir. Ailede uyku bozukluğunun olması, enerji içeceği içme ve apart veya yurttan kalma kötü uyku kalitesi için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** Sonuç olarak öğrencilerin büyük çoğunluğu kötü uyku kalitesine sahiptir. Kötü uyku kalitesi öğrencinin bölümü, kaldığı yer, ailede uyku bozukluğu öyküsü olması ve enerji içeceği kullanması ile ilişkilidir.

**Anahtar sözcükler:** Uyku, üniversite, tıp fakültesi, öğrenci, sağlık

Ergin A, Aydemir-Acar G, Bekar T. Sağlıkla ilgili eğitim veren fakültelerdeki öğrencilerin uyku kalitesinin belirlenmesi. *Pam Tıp Derg* 2018;11(3):347-354.

### Abstract

**Purpose:** The purpose of this study is to determine the sleep quality of the first year students of health education and to examine the relation with some healthy life behaviors.

**Materials and methods:** This cross-sectional study was conducted between November-December 2016. The universe of the research is the first year students in the faculties of Pamukkale University health education. It was aimed to involve all individuals in the field of the research. In the question form with 48 questions, socio demographic characteristics, nutrition characteristics, physical activity level, smoking habits, alcohol addiction and screen usage of the students were questioned. The sleep quality of the students was assessed by the Pittsburgh Sleep Quality Index (PUKI).

**Results:** The total number of students participating in the survey is 492. 72.2% of students in this cross-sectional study had poor sleep quality. The average age of the students was  $18.5 \pm 1.5$  and 65.2% were female students. Health science faculty students have the best sleep quality compared to other departments. The presence of sleep disorders in the family, consuming energy drink, and staying at apart home or dormitory were found to be independent risk factors for poor sleep quality.

**Conclusion:** As a result, the majority of students have poor sleep quality. The poor sleep quality is related to the student's department, the place he or she stays, the story of sleep disorders in the family, and the use of energy drink.

**Key words:** Sleep, university, schools medical, students, health

Ergin A, Aydemir-Acar G, Bekar T. Determination of sleep quality of students in faculties providing health education. *Pam Med J* 2018;11(3):347-354

Ahmet Ergin, Prof. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: aergin@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0001-5236-7507)

Güliz Aydemir Acar, Arş. Gör. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: glz.1986@outlook.com (orcid.org/0000-0002-8170-4530) (Sorumlu yazar)

Türker Bekar, Arş. Gör. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: tbekar@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-8231-0269)

## Giriş

Yaşamımızın ortalama üçte birini oluşturan uyku kişinin duysal veya diğer uyarılarla uyanabileceği bilinçsizlik durumudur. Uyku kalitesi ise bireyin uyandıktan sonra kendini zinde, formda ve yeni bir güne hazır hissetmesidir. Uyku kalitesi, uyku süresi, derinliği, uykuyu bölen uyanmaların sayısı gibi nicel durumları içerirken, uyku derinliği ve uyku rahatlığı gibi nitel durumları da içermektedir [1-2].

Uyku, bireyin yaşam kalitesini ve iyilik durumunu etkileyen sağlığın önemli bir değişkenidir [3]. Genetik, beslenme, fizik aktivite, genel sağlık durumu gibi pek çok bireysel faktör ve sosyal çevre uyku kalitesini etkilemektedir. Amerika Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC), 18-60 yaşındaki bireylerin optimal iyilik hali için en az yedi saat uyuması gerektiğini belirtmektedir. Buna rağmen CDC'ye göre her üç yetişkinden biri yetersiz uyumaktadır. Her yedi saatten az olan uyku artmış obezite, diyabet, yüksek kan basıncı, kalp hastalığı, inme ve ruhsal hastalıklarla ilişkilidir. Yetersiz uyku, stresin ve sağlıktan ödün vermeyi gerektiren bir yaşam şeklinin de işareti olabilmektedir [4].

Toplumlara ve yaş gruplarına göre değişmekle birlikte, uyku bozukluklarının sıklığı %5-%71 arasında değişmektedir. Üniversite öğrencilerinde de uyku sorunlarının sık görüldüğü ve uyku kalitelerinin kötü olduğu bilinmektedir [5].

Sağlık eğitimi veren yüksek okullarda yürütülen eğitim programlarının yoğun ve yorucu olmasına bağlı olarak, öğrencilerin uyku zamanlarından fedakarlık etmeleri olasıdır [6]. Sağlıklı yaşam tarzının parametreleri arasında yer alan yeterli ve kaliteli uykunun sağlanması için mevcut durumun belirlenmesi, ilişkili etmenlerin incelenmesi gerekmektedir.

Bu araştırmanın amacı, sağlık eğitimi veren dört farklı fakültede (Tıp Fakültesi, Diş hekimliği Fakültesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizik tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi) öğrenim görmekte olan birinci sınıf öğrencilerinin uyku kalitesinin belirlenmesi ve bazı sağlıklı yaşam davranışlarıyla ilişkisinin incelenmesidir.

## Gereç ve yöntem

Kesitsel tipteki bu araştırma, Kasım-Aralık 2016 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın evrenini, Denizli Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diş hekimliği Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi ve Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde öğrenim gören birinci sınıf öğrencileri oluşturmuştur. Evrendeki tüm bireylerin araştırmaya katılımı hedeflenmiştir. Gerekli etik kurul izinleri alınarak, 9-16 Aralık 2016 tarihleri arasında araştırmanın verileri toplanmıştır. Öğrencilerin uyku kalitesini ve etkileyen faktörleri sorgulayan, 48 sorudan oluşan anket formu çalışmaya katılmaya gönüllü öğrenciler tarafından doldurulmuştur. Anket formunda katılımcının sosyo demografik özelliklerini, beslenme özelliklerini, fizik aktivite düzeyini, sigara, alkol alışkanlığını ve ekran kullanımını sorgulayan 29 soru bulunmaktadır. Beslenme özellikleri verisi için, tüketilen çay, kahve, meşrubat (kola, gazlı içecek) (gün/hafta) ve enerji içeceği (gün/son bir ay) sorgulanmıştır. Fizik aktivite düzeyi verisi için, DSÖ'nün yetişkinler için önerdiği minimal fizik aktivite düzeyi (dakika/hafta) kesme noktası 77 alınarak, son bir aydaki fiziksel aktivite düzeyi sorgulanmıştır [7]. Orta şiddetli ve şiddetli fizik aktivite tipleri, Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (IPAQ) ölçeğinden yararlanılarak belirtilmiştir. Alkol tüketimi için son bir ay içindeki haftalık alkol tüketimi sıklığı sorgulanmıştır. Yanıt seçenekleri, hiç, haftalık içmeyen, haftada birkaç gün, haftada üç-altı gün veya haftada her gün içen olarak oluşturulmuştur [8].

Öğrencilerin uyku kalitesi Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) ile değerlendirilmiştir. PUKİ son bir ay içerisindeki uyku kalitesi ve uyku bozukluğunun tipi ve şiddeti konusunda bilgi sağlayan bir ölçektir. Toplam 24 soru içeren PUKİ ölçeğinde yer alan 19 soru bireyin kendisi tarafından cevaplanmaktadır. Kişi tarafından cevaplanan 19 soru ile öznel uyku kalitesi, uyku kalitesi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı, gündüz işlev bozukluğu olarak yedi alt boyut değerlendirilir [9]. Ölçekteki her bir madde sıfır (hiç sıkıntı olmaması)-üç (ciddi sıkıntı) puan arasında değer almaktadır. Yedi alt boyuta ilişkin puanların toplamı ise toplam PUKİ puanını vermektedir. Her bir alt boyutun puanı sıfır ile üç puan arasında değişmekte olup, toplam PUKİ ise 0-21 arasında puan almaktadır. Toplam

puanı beş ve altında olanların uyku kalitesi “iyi” olarak değerlendirilmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağargün tarafından yapılmış olup iç tutarlılık katsayısı 0,80 olarak bulunmuştur [3].

Araştırmanın bağımlı değişkenini öğrencilerin uyku kalitesi, araştırmanın bağımsız değişkenlerini ise öğrencinin yaşı, cinsiyeti, yaşadığı yer, anne ve baba eğitim durumu, öğrenim gördüğü fakülte, gelir getirici işte çalışması, beslenme özellikleri, fiziksel aktivite düzeyi, ekran kullanımı, sağlık durumu, beden kitle indeksi (BKİ), sigara ve alkol alışkanlığı oluşturmaktadır.

İstatistiksel analizler için SPSS programı kullanılmıştır. İsim verileri için frekans ve yüzde, sayısal veriler için ortalama ve standart sapma hesaplanarak tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. Uyku kalitesi ile ilişkili faktörler ki kare analiziyle değerlendirilmiştir. Çok değişkenli regresyon modeli kullanılarak farklı etkenlerin uyku kalitesi üzerindeki bağımsız etkileri incelenmiş;  $p$  değeri  $<0,05$  anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Araştırmaya katılan öğrenci sayısı 492'dir (%75.9). Araştırmaya Tıp Fakültesi öğrencilerinin % 69.4'ü, Diş Hekimliği Fakültesi öğrencilerinin %69.5'i, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi öğrencilerinin %69.2'si, Sağlık Bilimleri Fakültesi öğrencilerinin %93.6'sı katılmıştır. Öğrencilerin yaş ortalaması  $18.5 \pm 1.5$  olup %65.2'sini kadın öğrenciler oluşturmuştur. Araştırmaya katılanların % 70.1'i apart oda veya yurttan, %29.3'ü evde arkadaşları veya ailesiyle yaşamaktadır. Öğrencilerin %14.3'ü halen sigara içmekteydi. Öğrencilerin %75.2'si hiç alkol kullanmamakta, %16.3'ü arada sırada, %8.3'ü haftada birkaç kere ve üzerinde alkol kullanmaktadır.

Öğrencilerin %19.1'i haftada 150 dakika ve üstünde orta şiddetli fiziksel aktivite, %11.8'i de haftada 75 dakika ve üzerinde şiddetli fiziksel aktivite yapmaktadır. Öğrencilerin %64.2'si uyumadan önce son bir saatte, %74.0'ü uyumadan önce yatak içinde, cep telefonu veya tablet kullanmaktadır.

Araştırmada öğrencilerin PUKİ puan ortalaması:  $7.9 \pm 3.4$  olup; %72.2'si kötü uyku kalitesine sahiptir. En iyi uyku kalitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi öğrencilerinde en kötü uyku

kalitesi Diş Hekimliği Fakültesi öğrencilerinde bulunmuştur ( $p=0.001$ ). Cinsiyet ile uyku kalitesi arasında fark yoktur ( $p=0.710$ ). Apart oda veya yurttan yaşayanlar evde yaşayanlara göre daha kötü uyku kalitesine sahip olarak bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Araştırmamızda çay tüketimi (gün/hafta) ile uyku kalitesi ilişkili bulunmazken, kahve tüketimi ve kafeinli meşrubat tüketimi arttıkça kötü uyku kalitesi sıklığı artmıştır ( $p<0.05$ ). Günün her saati kafeinli içecek tüketenler yalnız gündüz ve akşam saatlerinde kahve tüketenlere göre daha kötü uyku kalitesine sahiptir ( $p=0.027$ ). Enerji içeceği (gün/ay) kullananlar kullananlara göre daha kötü uyku kalitesine sahiptir ( $p=0.022$ ). Fiziksel aktiviteyle uyku kalitesi arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Sigara içenler daha kötü uyku kalitesine sahip olarak bulunmuştur ( $p=0.036$ ).

Uyumadan önce yatak içinde ekran kullanımı uyku kalitesiyle ilişkili bulunmuştur. Uyumadan önce yatak içi cep telefonu/tablet veya bilgisayar kullananlarda kötü uyku kalitesi daha sıktır ( $p=0.028$ ). Öğrencilerin beden kitle indeksi, hastalık durumu ve ilaç kullanımı ile uyku kalitesi arasında ilişki yoktur. Ailesinde uyku bozukluğu öyküsü olanlar daha kötü uyku kalitesine sahiptir ( $p<0.003$ ). Tablo 1 ve Tablo 2'de iyi ve kötü uyku kalitesiyle ilişkili etmenler görülmektedir.

Çoklu analizde sağlık bilimleri referans alındığında diş hekimliği fakültesinde okuyanlarda 3.51 kat (%95 CI:1.36-9.05), tıp fakültesinde okuyanlarda 2,42 kat (%95 CI:1.41-4.16), fizik tedavi ve rehabilitasyon fakültesinde okuyanlarda ise 1.62 kat (%95 CI:0.87-3.03) daha fazla kötü uyku kalitesi olduğu görülmektedir ( $p=0.003$ ).

Apart oda ve yurttan kalanlar evde ailesiyle yaşayanlara göre 2.58 kat (%95 CI:0.93-7.13), evde arkadaşlarıyla kalanlara 2.68 kat (%95 CI:1.61-4.47) daha kötü uyku kalitesine sahiptir ( $p<0.001$ ).

Ailede uyku bozukluğu öyküsü olanlar, olmayanlara göre 2.91 kat (%95 CI:1.37-6.19) daha fazla kötü uyku kalitesine sahip olarak bulunmuştur ( $p<0.009$ ).

Enerji içeceği içenler, içmeyenlere göre 2.63 kat (%95 CI:1.05-6.55) daha fazla kötü uyku kalitesine sahiptir ( $p=0.039$ ) (Tablo 3).

**Tablo 1.** İyi ve kötü uyku kalitesinin sosyo demografik etmenlerle ilişkisi

	İyi uyku kalitesi n (%)	Kötü uyku kalitesi n (%)	p
<b>TOPLAM</b>	119 (24.2)	355 (72.2)	
<b>Bölüm</b>			
Tıp Fak.	35 (20.2)	138 (79.8)	<b>0.001</b>
Diş Hekimliği Fak.	7 (12.7)	48 (87.3)	
Fizik Tedavi ve Rhb. Fak.	22 (22.9)	74 (77.1)	
Sağlık Bilimleri Fak.	55 (36,7)	95 (63.3)	
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	40 (24.1)	126 (75.9)	0.710
Kadın	79 (25.6)	229 (74.4)	
<b>Yaş</b>			
18 ve altı	65 (28.8)	161 (71.2)	0.065
19 ve üzeri	51 (21.3)	188 (78.7)	
<b>Yaşadığı yer</b>			
Apart oda /Yurt	67 (20.2)	264 (79.8)	<b>0.001</b>
Evde arkadaşlarla	7 (24.1)	22 (75.9)	
Evde aileyle	44 (39.6)	67 (60.4)	
<b>İşte Çalışma</b>			
Çalışan	2 (13.3)	13 (86.7)	0.291
Çalışmayan	116 (25.3)	342 (74.7)	
<b>Anne Eğitimi</b>			
Lise ve altı	96 (25.7)	278 (74.3)	0.512
Üniversite ve üzeri	116 (22.4)	76 (77.6)	
<b>Baba Eğitimi</b>			
Lise ve altı	82 (27.2)	220 (72.8)	0.184
Üniversite ve üzeri	37 (21.6)	134 (78.4)	

Fak.: Fakültesi, Rhb: Rehabilitasyon

**Tablo 2.** İyi ve kötü uyku kalitesinin beslenme, fizik aktivite ve ekran kullanım özellikleriyle ilişkisi

	İyi uyku kalitesi n (%)	Kötü uyku kalitesi n (%)	p
<b>Çay Tüketimi (gün/hf)</b>			
Hiç	9 (21.5)	35 (79.5)	0.398
1-4 gün	32 (29.6)	76 (70.4)	
4 günden fazla	76 (24.1)	239 (75.9)	
<b>Kahve Tüketimi (gün/hf)</b>			
Hiç	21 (30.9)	47 (69.1)	<b>0.038</b>
1-4 gün	57 (28.2)	145 (71.8)	
4 günden fazla	36 (18.7)	157 (81.3)	
<b>Kafeinli Meşrubat Tüketimi (gün/hf)</b>			
Hiç	45 (30.6)	102 (69.4)	<b>0.012</b>
1-4 gün	59 (24.0)	187 (76.0)	
4 günden fazla	7 (11.3)	55 (88.7)	



**Tablo 2 devamı.** İyi ve kötü uyku kalitesinin beslenme, fizik aktivite ve ekran kullanım özellikleriyle ilişkisi

Kafeinli İçecek Tüketim Zamanı				
	Gündüz	32 (25.6)	93 (74.4)	<b>0.027</b>
	Akşam	50 (31.3)	110 (68.8)	
	Her zaman	33 (18.6)	144 (81.4)	
Enerji İçeceği (gün/ay)				
	İçmeyen	113 (26.8)	308 (73.2)	<b>0.022</b>
	İçen	6 (12.0)	44 (88.0)	
Orta Şiddetli Fizik Aktivite				
	> 150 Dk.	21 (23.1)	70 (76.9)	0,057
	< 150 Dk.	93 (26.0)	265 (74.0)	
Şiddetli Fizik Aktivite				
	> 75 Dk.	16 (29.1)	39 (70.9)	0.494
	< 75 Dk.	97 (24.8)	294 (75.2)	
Sigara İçme Durumu				
	İçiyor	10 (14.9)	57 (85.1)	<b>0.036</b>
	İçmiyor	108 (26.9)	293 (73.1)	
Alkol Tüketimi*				
	Hiç içmeyen	98 (27.5)	258 (72.5)	0.074
	Sosyal içici	19 (17.4)	90 (82.6)	
	Düzenli içici	1 (12.5)	7 (87.5)	
Uyunan Odada TV				
	Var	17 (27,4)	45 (72.6)	0,699
	Yok	102 (25.1)	304 (74.9)	
Uyumadan Önce Son 1 Saat Ekran Kullanımı				
	TV	15 (38.5)	24 (61.5)	0.167
	Bilgisayar	12 (22.2)	42 (78.8)	
	Cep tel./Tablet	70 (23.0)	235 (77.0)	
	Hiçbiri	20 (28.2)	51 (718)	
Uyumadan Önce Yatak İçi Ekran Kullanımı				
	TV	8 (57.1)	6 (42,9)	<b>0.028</b>
	Bilgisayar	6 (24.0)	19 (76.0)	
	Cep tel./Tablet	82 (23.2)	271 (76.8)	
	Hiçbiri	22 (29.2)	52 (70.3)	
BKİ				
	Zayıf	13 (27.7)	34 (72.3)	0.970
	Normal	83 (24.5)	256 (75.5)	
	Fazla kilolu	16 (25.8)	46 (74.2)	
	Obez	3 (25.0)	9 (75.0)	
Hastalık				
	Var	10 (16.9)	49 (83.1)	0.118
	Yok	109 (26.4)	304 (73.6)	
İlaç Kullanımı				
	Var	8 (14.8)	46 (85.2)	0.064
	Yok	111 (26.4)	309 (73.6)	
Ailesel Uyku Bozukluğu Öyküsü				
	Var	10 (12.2)	72 (87.8)	<b>0.003</b>
	Yok	109 (27.9)	281 (72.1)	

\*Hiç alkol kullanmayanlar "hiç içmeyen", haftalık tüketmeyenler "sosyal içici", haftada 1-2 gün, haftada 3-4 gün ve haftalık her gün alkol tüketenler "düzenli içici" olarak kategorize edilmiştir.

**Tablo 3.** Kötü uyku kalitesiyle ilişkili faktörlerin çok değişkenli analizi

	Tahmini rölatif risk	%95 CI	p
<b>Bölüm</b>			
Sağlık Bilimleri Fak.	ref.		
Fizik Tedavi ve Rhb. Fak.	1.62	0.87-3.03	<b>0.003</b>
Diş Hekimliği Fak.	3.51	1.36-9.05	
Tıp Fakültesi	2.42	1.41-4.16	
<b>Yaşadığı Yer</b>			
Ev-aile	ref.		
Apart oda-yurt	2.58	0.93-7.13	<b>&lt;0.001</b>
Ev-arkadaşlar	2.68	1.61-4.47	
<b>Ailesel Uyku Bozukluğu</b>			
Yok	ref.		
Var	2.91	1.37-6.19	<b>0.005</b>
<b>Enerji İçeceği</b>			
İçmeyen	ref.		
İçen	2.63	1.05-6.55	<b>0.039</b>

Modele yaş, cinsiyet, kendine ait odası olması, kafeinli içecek tüketim saati, yatmadan önce son 1 saat içinde ekran kullanımı, yatmadan önce ekran kullanımı, ailede uyku bozukluğu varlığı, çay-kahve-meşrubat-alkol-enerji içeceği tüketim sıklıkları, okulda 5 saat ve üzeri kalma, DSÖ önerdiği miktarda fiziksel aktivite yapma durumu dahil edilmiş, geriye doğru regresyon modeli ile anlamlı olmayanlar modelden çıkarılmıştır. Fak.: Fakültesi, Rhb: Rehabilitasyon, ref.: referans

## Tartışma

Sağlık eğitimi alan birinci sınıf üniversite öğrencilerinin uyku kalitesini ve etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yaptığımız araştırmada öğrencilerin büyük çoğunluğunun kötü uyku kalitesine sahip olduğu bulunmuştur. Öğrencinin bölümü, yaşanan yer, ailede uyku bozukluğu öyküsü ve enerji içeceği içme; kötü uyku kalitesi için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Üniversite hayatı sosyal etkinliklerin, arkadaş gruplarıyla faaliyetlerin yoğun olduğu, aynı zamanda gençlerin tam veya yarı zamanlı olarak çalışma hayatına atılabildiği bir dönemdir. Orzech'e [10] göre, uyku ile ilgili problemler özellikle üniversitesinin ilk yılında stres yönetimi eksikliği, aileden uzaklaşma, sosyal çevreye uyum nedeniyle görülebilir. Sağlık eğitimi veren fakültelerde öğrenim gören öğrencilerin yoğun ders müfredatı nedeniyle uykularından ödün vermeleri de olasıdır.

Araştırmamızda kötü uyku kalitesine sahip olma sıklığı %72.2 bulunurken, en iyi uyku kalitesi Sağlık Bilimleri öğrencilerinde görülmüştür. Aysan'ın [5] sağlık bilimlerinde (hemşirelik/tıp/eczacılık) 300 öğrenciyle yaptığı çalışmada kötü uyku kalitesi sıklığı %59 PUKİ puanı ortalaması 6.15±1.90 bulunmuştur. Hemşirelik

öğrencileri en iyi uyku kalitesine sahip olmakla birlikte bölümler arasında anlamlı fark yoktur. Aysan'ın [5] çalışmasında hem analizlerin PUKİ puan ortalaması üzerinden yapılması hem de farklı bölümlerdeki öğrencilerin çalışmaya dahil edilmesi bizim sonuçlarımızla farklılığın nedeni olabilir.

Saygılı ve arkadaşları [11] tarafından Sağlık Yüksekokulu, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Sosyal Bilimler Meslek Yüksekokulu, Fen Edebiyat Fakültesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İktisadi İdari Bilimler Fakültesi öğrencilerinde 550 kişiyle yapılan çalışmada kötü uyku kalitesi sıklığı %30.5, PUKİ puan ortalaması: 6.9±2.4 bulunmuştur. Sağlık Yüksekokulu 6.5±2.4 PUKİ puan ortalaması ile bizim araştırmamıza benzer şekilde diğer fakültelerden daha iyi uyku kalitesine sahip olarak bulunmuştur.

Dördüncü, beşinci ve altıncı sınıfta öğrenim gören 84 tıp fakültesi öğrencisinde yapılan bir çalışmada Mayda ve ark. [6] kötü uyku kalitesi görülme sıklığı %46 (PUKİ: 5.2±2.7) bulunmuştur. Araştırmamızda ise tıp fakültesi öğrencilerinin %80'nine yakını kötü uyku kalitesine sahiptir (PUKİ: 8.3±3.3). Bizim araştırmamızda kötü uyku kalitesi sıklığının daha fazla olması birinci sınıf öğrencilerinin çalışmaya

dahil edilmesi dolayısıyla üniversitenin ilk yılında uyku problemlerinin daha sık görülmesiyle ilişkili olabilir.

Araştırmamızda apart oda/yurtta kalanlarda kötü uyku kalitesi daha sıktır. Ev ortamına göre öğrenci yurtlarının daha kalabalık; aydınlatma, gürültü gibi fiziksel şartlar yönünden daha uygunsuz olması uyku kalitesini etkiliyor olabilir. Ev ortamının fiziksel şartlarının uygun olması, aileden alınan sosyal desteğin stresi azaltması, ebeveynleriyle yaşayan öğrencilerin daha düzenli bir hayat tarzını benimsemesi bu bulguda etkili olmuş olabilir. Aysan ve arkadaşları [5] tarafından yapılan çalışmada evde ailesiyle kalanlar, evde arkadaşlarıyla ve yurtta kalanlara göre daha iyi uyku kalitesine sahip olmasına rağmen, yaşanan yer ile uyku kalitesi arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda ailesel uyku bozukluğu öyküsü olanlar; kötü uyku kalitesi açısından daha riskli bulunmuştur. Uyku kalitesiyle ilgili genetik temeller olabileceği gibi, aileden öğrenilmiş davranış kalıpları da uyku kalitesi üzerinde etkili olabilir. Şenol ve ark. [2] tarafından 300 adolesan ile yapılan bir çalışmada ailevi uyku bozukluğu öyküsü olan, daha önce uyku bozukluğu sorunu yaşayan, geçmiş bedensel ve ruhsal rahatsızlık öyküsü tanımlayan katılımcıların uyku kalitesi anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır.

Araştırmamızda üniversite öğrencilerinde enerji içeceği kullanma sıklığı %10.4 olup, Türkiye'de üniversite öğrencilerinde yapılan çalışmalarda bulunan sıklıkların altındadır [12-13]. Enerji içeceği kullananlarda kötü uyku kalitesi daha sıktır. Enerji içeceği üniversite öğrencilerinde daha çok fiziksel ve mental performansı arttırmak için kullanılmaktadır. Çoğu enerji içeceği sekiz fincan kahveye denk olan 80 mg kafein içerir. Günlük 400 mg'dan fazla kafein tüketimi uykusuzluğu da içine alan çeşitli sağlık yan etkileriyle ilişkilendirilmektedir [14].

Geçerlik ve güvenilirliği gösterilmiş bir ölçek ile uyku kalitesini ölçmemiz ve araştırmamıza katılımın yüksek olması araştırmamızın güçlü yönüdür. Verilerin beyana dayalı olması araştırmanın sınırlılığıdır.

Sonuç olarak sağlık eğitimi veren fakültelerde eğitim gören birinci sınıf öğrencilerinin büyük

çoğunluğu kötü uyku kalitesine sahiptir. Öğrencinin bölümü, kaldığı yer, ailesinde uyku bozukluğu olması ve enerji içeceği kullanması uyku kalitesini etkilemektedir. Bu sonuçlara göre; üniversite öğrencilerinin uyku kalitesi konusunda bilgisinin ve farkındalığının artırılması, yurt ve apartlarda öğrencilerin uyku kalitesini dikkate alan idari düzenlemeler yapılması önerilebilir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

1. Ünal İ. 40-65 yaş arasındaki bireylerin fiziksel aktivite ile uyku kalitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Gedik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hareket ve Antrenman Bilimleri Anabilim Dalı, İstanbul, 2016.
2. Şenol V, Soyuer F, Pekşen Akça R, Argün M. Adolesanlarda uyku kalitesi ve etkileyen faktörler. Kocatepe Tıp Derg 2012;14:93-102.
3. Üstün Y, Çınar Yücel Ş. Hemşirelerin uyku kalitesinin incelenmesi. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi 2011;4:29-38.
4. CDC Features. Insufficient Sleep is a Public Health Problem. <https://www.cdc.gov/features/dssleep/index.html> Erişim tarihi 20 Nisan 2017.
5. Aysan E, Karaköse S, Zaybak A, Günay İsmailoğlu E. Üniversite öğrencilerinde uyku kalitesi ve etkileyen faktörler. DEUHFED 2014;7:193-198.
6. Mayda AS, Kasap H, Yıldırım C ve ark. 4-5-6. sınıf tıp fakültesi öğrencilerinde uyku bozukluğu sıklığı. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2012;2:8-11.
7. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. [http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet\\_adults/en/](http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/en/) Erişim tarihi 10 Kasım 2017.
8. Huang R, Ho SY, Lo WS, Lai HK, Lam TH. Alcohol consumption and sleep problems in Hong Kong adolescents. Sleep Med 2013;14:877-882.
9. Yüksel C. Hemşirelerde uyku kalitesi uyku kalitesi iş doyum ve tükenmişlik arasındaki ilişkinin incelenmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Hastalıkları Hemşirelik Anabilim Dalı Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği, 2013.
10. Orzech KM, Salafsky DB, Hamilton LA. The state of sleep among college students at a large public university. J Am Coll Health 2011;59:612-619.
11. Saygılı S, Akıncı Çil A, Arıkan H, Dereli E. Üniversite öğrencilerinde uyku kalitesi ve yorgunluk. Ejevoc 2011;1:88-94.

12. İşçioğlu F, Ova G, Duyar Y, Köksal M. Üniversite öğrencileri arasındaki enerji içeceği tüketimi ve bilinci araştırması. Acad Food J 2010;8:6-11.
13. Bulut B, Beyhun N, Topbaş M, Çan G. Energy Drink Use in University Students and Associated Factors. J Community Health 2014;39:1004-1011.
14. Reid DS, Ramsarran J, Brathwaite R et al. Energy drink usage among university students in a Caribbean country: patterns of use and adverse effects. J Epidemiol Glob Health 2015;5:103-116.

**Teşekkür:** Katkılarından dolayı Emin Uçar, Nuh Mehmet İnce, Esra Arıcan, Ahmet Cihat Eroğlu, Mahsum Kaya, Seda Ceyhan, M. Oğuz Türkmen, Furkan Gürçay, Kemal Uylaş, Seçil Altınok ve Bedia Karnak'a teşekkür ederiz.

## Antepartum hiperekojen barsak tanısı konan fetusda postpartum anal atrezi tespiti

*The detection of anal atresia in postpartum period in a fetus which diagnosed hyperechogenic bowel in antepartum period*

Buğra Şahin, Gizem Cura, Fatih Çelik, Banuhan Şahin

Gönderilme tarihi: 22.11.2017

Kabul tarihi: 26.03.2018

### Özet

Hiperekojen barsak; USG'de barsağın çevresindeki kemiklerle (krista iliaka ve vertebra dansitesi ile) benzer veya daha fazla ekojenitede olması şeklinde tanımlanır. Bazı kaynaklar da akciğer veya karaciğer ekojenitesine göre karşılaştırma önermektedir.

20. gebelik haftasından önce görülen izole hiperekojen barsak genellikle geçicidir, ilerleyen haftalardaki seri ultrasonografilerde gözden kaybolmaktadır. Bu durum çoğu infantta normal barsak fonksiyonuyla sonuçlanmaktadır. 3. Trimesterde persiste eden hiperekojenik ince barsak daha çok altta yatan patolojiyi yansıtsa da normal bir sonuçla da karşılanabilmektedir.

Normalin bir varyantı olabileceği gibi, primer gastrointestinal patoloji, konjenital viral enfeksiyonlar, kistik fibrozis, anöploidi ve intra abdominal hemorajilerde de hiperekojen barsak karşımıza çıkabilmektedir.

Hiperekojen barsak nedenleri arasında anal atrezi olguları nadir görülmesine rağmen akla gelmelidir. Biz bu çalışmamızda anne karnında hiperekojenik barsağı olan fetusun doğum sonrasında anal atrezi tanısı da konulan olgu sunumunu işleyeceğiz.

**Anahtar sözcükler:** Hiperekojenik barsak, anal atrezi, mekonyum peritoniti

Şahin B, Cura G, Çelik F, Şahin B. Antepartum hiperekojen barsak tanısı konan fetusda Ppostpartum anal atrezi tespiti. *Pam Tıp Derg* 2018;11(3);355-359.

### Abstract

Hyperechogenic bowel; is defined as the presence of echogenicity similar to or superior than the bones around the intestine (with density of iliac crista and vertebra). Some resources also recommend comparison with lung or liver echogenicity.

The isolated hyperechogenic bowel present before the 20th gestational week is usually transient and disappears from the eye in serial ultrasonography in the following weeks. This results in most infantile normal bowel function. 3. trimester-persistent hyperechogenic small intestine is more likely to be met with a normal result even if it reflects the underlying pathology.

As well as hyperechogenic bowel may be a variant of normality, it may also be encountered with primary gastrointestinal pathology, congenital viral infections, cystic fibrosis, aneuploidy and intraabdominal hemorrhage.

Among the causes of hyperechogenic bowel, cases of anal atresia should be considered, although rare. In this study, we present a case report, a fetus which had hyperechogenic intestines intra-uterine and diagnosed anal atresia after delivery.

**Key words:** Hyperechogenic bowel, anal atresia, meconium peritonitis

Şahin B, Cura G, Çelik F, Şahin B. The detection of anal atresia in postpartum period in a fetus which diagnosed hyperechogenic bowel in antepartum period. *Pam Med J* 2018;11(3):355-359.

Buğra Şahin , Arş. Gör. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesini Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, AFYONKARAHİSAR, e-posta: raaakun@gmail.com (orcid.org/0000-0003-0429-3085) (Sorumlu yazar)

Gizem Cura, Arş. Gör. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesini Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, AFYONKARAHİSAR, e-posta: drgizemcura@gmail.com (orcid.org/0000-0001-5696-4683)

Fatih Çelik, Dr. Öğr. Üyesi, Afyon Kocatepe Üniversitesini Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, AFYONKARAHİSAR, e-posta: drfatihcelik@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-5599-6093)

Banuhan Şahin, Dr. Öğr. Üyesi, Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, AMASYA, e-posta: banuhansahin@gmail.com (orcid.org/0000-0002-8711-1584)

## Giriş

Fetal hiperekojenik barsak; ikinci trimester ultrasonografik incelemede fetal barsakta artmış ekojenite şeklinde görülür [1, 2]. Bu durum %0.1-1.8 oranında fetüste ikinci ve üçüncü trimesterlerde normal variant olarak da kabul edilebilir. Ancak hiperekojen barsak; kistik fibrosis, kromozomal anöloidiler, ince barsak obstüksiyonları, Hirschsprung's hastalığı, barsak atrezisi, intraamniotik kanamalar ve oligohidramnios gibi durumlarla birlikte de saptanmıştır [1, 2].

Daha az olarak bulunan fetal hiperekojenik barsak ve sitomegalovirus, toksoplazmosis, parvovirus beraberliğinin yanı sıra son zamanlarda metabolik hastalıkla olan birlikteliği de yayınlanmıştır [3].

İşte biz bu olgu sunumumuzda USG'de fetal hiperekojen barsak ön tanısı konmuş bir fetusun anhidroamnioz ve NST'de spontan deselerasyonlar nedeniyle C/S'ye alınarak postpartum anal atrezi saptanması olgu sunumumuzu işleyeceğiz. USG'de fetal hiperekojen barsak saptadığımızda nedenler arasında nadir de olsa aklımıza anal atrezi olgusu aklımıza gelmelidir.

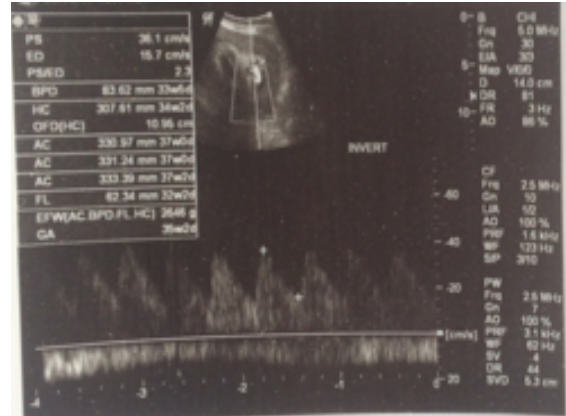
## Olgu Sunumu

Suriye uyruklu 29 yaşında hasta dış merkezden bize anhidroamnioz nedenli sevk edilmişti. Tercümanıyla beraber yapılan anamnezinde eşiyile 2.derece akrabalığı olup, kan uyuşmazlığı olmadığını belirtti. Daha önce 2 tane normal doğumu olan hastanın bu 3.gebeliği olduğunu belirtti. Son adet tarihine göre 35+6 hafta olduğu öğrenildi. Yandaş hastalığı, sürekli ilaç kullanım öyküsü ve operasyon öyküsü olmadığını belirtti. Şu an aktif şikayetinin olmadığını belirtti. Hastanın tarama testleri yaptırmadığı ve 20.hafta ayrıntılı USG'ye girmediğini belirtti. Hastanın yapılan muayenesinde baş geliş ve fetal kalp atımı pozitif olarak izlendi. BPD:33+5 hafta, HC:34+2 hafta, AC:37 hafta, FL:32+2 hafta ile uyumlu saptandı. Plasenta anterior, AFI: anhidroamnioz, Doppler USG: normal olarak saptandı. Anhidroamniozunu açıklayacak fetal böbrek ile ilgili bir patoloji USG de saptanamadı. USG'sinde fetal hiperekojen barsaklar izlendi (Resim 1 ve Resim 2). NST'si nonreaktif, kontraksiyon izlenmedi. Pelvik muayenesinde servikal açıklığı saptanmayıp, su geliş

izlenmeyip, servikal uzunluğu: 35 mm olarak bulundu. Hastanın eski USG'sinde yaklaşık 1 ay önce de anhidroamnioz olduğu saptandığı ve orda da hiperekojen barsaklar izlendiği saptanmış (Resim 3 ve Resim 4); ancak kontrollere gitmediği görüldü. Hastaya durumu hakkında bilgi verildi. Hastanın rutinleri istenip servise yatışı verildi. Rutinleri ve enfeksiyon değerleri normal olarak geldi. Hastaya antibiyotik ve celestone tedavisi verildi.



Resim 1. Hiperekojen barsak görünümü.



Resim 2. Doppler normal olarak değerlendirildi.





**Resim 3.** Hiperekojen barsak görünümü (Dış merkez)



**Resim 4.** Hiperekojen barsak görünümü (Dış merkez)

Hastanın servisteki NST'lerinde de nonreaktif gitmesi ve zaman zaman spontan deselerasyonlar görülmesi üzerine sezaryen planlandı. 6-7 apgarla 2370 gr erkek bebek dünyaya geldi. Fetusta ekstremitte kontraktürleri izlendi. Pediyatri tarafından yapılan ilk muayenesinde bebekte anal atrezi ve abdominal distansiyon saptandı ve yenidoğan yoğun bakıma yatırıldı. Bebeğin çekilen röntgen görüntülerinde mekonyum peritoniti ile uyumlu yapılar izlendi (Resim 5, Resim 6 ve Resim 7). Ayrıca pes ekinovarusu ve pulmoner hipoplazisi saptandı. Çocuk cerrahisine konsülte edildi. Genel durum kötü izlendi. Batın hafif distandü. Hastanın anal bölgesine bakıldığında gluteal kasları çok minimal gelişmiş, intermediate seviyede bir anal atrezi düşünüldü. Bebeğin ayakta direkt batın grafisinde barsaklarda bir miktar gaz izlendi. Mekonyum ileus perforasyonu, mekonyum peritoniti düşündürdü.

kalsifikasyonlar mevcuttu. Hasta genel durumu toparlayınca 8-12 saat geçince cross table lateral grafi çekimi planlandı. Ona göre kolostomi açılması planlanacak diye notunu kapatıldı. Anal atrezili bebek sepsis ve solunum yetmezliğinden dolayı yaklaşık 10 saat sonra ex oldu. Annenin postop takiplerinde bir sıkıntı yaşanmadı.



**Resim 5.** Hiperekojen barsaklar ve mekonyum peritoniti (Postpartum dönemde)



**Resim 6.** Hipoekojen barsak gazı okun olduğu yerde kesintiye uğramaktadır. Anal atreziyi düşündürmektedir.



**Resim 7.** Hiperekojen barsaklar ve mekonyum peritoniti ( Ex durumunda)

### Tartışma

Normal ekojenitedeki barsak, fetal abdomenin alt kısmında gözlenen homojen, hiperekojenik bir USG bulgusudur. Akustik gölge vermezler (kalsifik alan içermezler) ve genellikle bir kaç hafta içerisinde geriler ve fetusta uzun dönem sekel bırakmazlar [4].

Rutin ultrasonografi taramasında fetal hiperekojen barsak %0.6-1.4 oranında görülmektedir. Tanı için fetal barsakların en parlak kısmı, krista iliyaka ve vertebranın görüntülediği fetal abdomen kesiti aynı karede görüntülenir. Fetal barsak ekodansitesi krista iliaka ve vertebradansitesi ile kıyaslanır [4]. Bizim hastamızda hem bize başvurduğunda hem de önceki dış merkez kontrollerinde hiperekojen barsağı görülmüştü.

Fetal barsaklar ikinci trimestirdaki ultrasonografi incelemelerinde 16. haftadan itibaren içerisinde parlak mekonyum birikmesi ile birlikte giderek görünür hale gelirler. 20. gebelik haftasından önce hiperekojenite genellikle geçicidir ve birkaç hafta içerisinde %90-95'i kaybolur. Hiperekojenitedeki azalma normal barsak fonksiyonları ile ilişkilidir [5].

İkinci trimestirde hiperekojen barsak görülen fetüslerin %60'ında doğumdan sonra anomali görülmez. Geriye kalanlarda karyotip anomalisi, IUGR veya perinatal ölüm görülebilmektedir. Aneuploidi insidansı %3-27 olup Down sendromu çoğunluğunu oluşturmakla beraber, Turner ve triploidiler de görülebilmektedir [5]. Hastamızın tarama testleri yapılmamıştı.

Yine de hiperekojen barsak 2.trimestirde Trizomi 21 için sensitif veya spesifik bir markır değildir. Karyotip anomalileri dışlandığında %10'unda fetal ölüm görülür. Bu oran utero plasental yetmezlik, prematurite ve fonksiyonel neonatal intestinal obstrüksiyondan kaynaklanır. İntestinal atrezi, imperfore anüs, volvulus, CMV ve maternal lupus diğer nadir nedenlerdir. Kistik fibrozisten etkilenen fetüslerin %60'ında hiperekojen barsak tespit edilebilmektedir [5]. Bizim hastamızda da imperfore anüs izlendi. Ailede kistik fibrozis öyküsü saptanmadı.

Son trimestirda sebat eden fetal ekojenik barsaklar ise alta yatan patolojinin göstergesidir, ancak testler ile her zaman etyopatogenez aydınlatılamayabilir. IUGR ve AFP yüksekliği ile birlikte kötü prognoz belirtisidir. Hiperekojen bağırsakların görünümü fokal, diffüz, farklı ekojenitede olabilirler, pelvis alt kısmında belirli bir alanda uniform olabilirler [4]. Hastamızın hiperekojen barsak durumu son trimestirda farkına varılmıştır.

Karyotip anomalisi, intrauterin enfeksiyonlar ve kistik fibrozis açısından detaylı bir aile anamnezi alınmalıdır. Olası striktürel problemlerin dışlanabilmesi için intestinal dilatasyon ve fetal asit açısından bir kez daha ultrasonografik değerlendirme yapılmalıdır. Seri ultrasonografik değerlendirmeler hiperekojenitenin rezolüsyonu, fetal büyümenin takibi ve plasental fonksiyonun değerlendirilmesi için gereklidir [5]. Hastamızda hiperekojen barsakla birlikte IUGR ve anhidroamniyoz saptanmıştı.

Daha invaziv araştırmalar; parental kistik fibrozis taşıyıcılığı ve fetal karyotip tayinidir. Persiste hiperekojen barsakta ve umbilikal arter kan akımı bozulmuş olan IUGR'da fonksiyonel neonatal intestinal obstrüksiyon riski bulunmaktadır. Parenteral nutrisyon, rektal yıkama, suda çözünür kontrast enema mekonyum tıkaçlarını açmak için gerekebilmektedir. Sonrasında ter testi yapılabilmektedir [5].

Anorektal malformasyonlar 5000 canlı doğumda bir sıklığında görülür. Hastalığın etiyojisi bilinmemektedir. ARM hastalarında anal stenoz gibi basit bir patolojiden, kloakal malformasyon gibi daha kompleks bir patolojiye kadar değişebilen geniş bir klinik yelpaze mevcuttur. Anal atrezi hastaları yenidoğan

döneminde tanı alırlar ve tanı için sıklıkla fizik muayene yeterlidir. Cerrahi ana tedavi yöntemidir [6, 7]. Bebeğin postnatal dönemde çocuk cerrahisi operasyon açısından istenmiş olup, ancak genel durumu operasyon için uygun değildi.

Anorektal anomaliler genitoüriner sistemin arka barsaktan ayrılmasında defekt mevcut olup tanısı genelde fiziksel muayane ile konmaktadır. Anorektal anomaliler sıklıkla genitoüriner sistemle fistül traktı ile ilişkilidirler. Her ne kadar tanı klinik olarak konya da internal anatomiye değerlendirebilmek amacıyla radyolojik çalışma yapılabilir[8]. Bebeğin hem anatomik hem de radyolojik olarak anal atrezili olduğu saptanmıştı.

Sonuç olarak biz bu olgu çalışmamızda hiperekojen barsağa yaklaşımı inceledik. Hiperekojen barsak çevresindeki dokulara göre daha hiperekojen görünümde olup kemik dansitesinde görülmesiydi. Bu olguda da USG'de belirgin olarak hiperekojen olarak görünüyordu. Genelde normalin bir varyantı görülebileceği gibi Down sendromu, kistik fibrozis ya da intrauterin enfeksiyonlara bağlı olabilir. Hastamızın prenatal tanı testlerini bilmiyorduk. Ya da intestinal atrezilere bağlı olabileceği de görülüyordu ki; hastamızda da doğumdan sonra farkına vardığımız anal atrezi çıktı. Ancak mekonyum peritoniti olduğundan, hastayı ameliyata alamadan kaybettik.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

#### Kaynaklar

1. Nyberg DA, Dubinsky T, Resta RG, Mahony BS, Hickok DE, Luthy DA. Echogenic fetal bowel during the second trimester: clinical importance. *Radiology* 1993;188:527-531.
2. Marcus-Soekarman D, Offermans J, Van den AMW. et al. Hyperechogenic fetal bowel: counseling difficulties. *Eur J Med Genet* 2005;48:421-425.
3. Lee M, Cook C. R, Wilkins I. A New Association of second-trimester echogenic bowel and metabolic disease of the neonate. *J Ultrasound Med* 2007;26:1119-1122.
4. Büyükkurt S, Mendilcioğlu İ, Demir N, Aslan H, Özgün T, Eroğlu D. Grinin 50 Tonu: Ultrasonografide saptanan bulgularda yaklaşım panel bildirisi, Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Dergisi 2016;2:1-8
5. Dikensoy E. Fetal hiperekojeni Barsak. 9. Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Kongresi 2014;22:25.
6. Wang C, Li L, Cheng W. Anorectal malformation: the etiological factors. *Pediatr Surg Int* 2015;31:795-804.
7. Orenstein SR, Wald A. Pediatric rectal exam: why, when, and how. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:4.
8. Narasimharao KL, Prasad GR, Katariya S, Yadav K, Mitra SK, Pathak IC. Prone cross-table lateral view: an alternative to the invertogram in imperforate anus. *AJR Am J Roentgenol* 1983;140:227-229.



# Akut izoniazid intoksikasyonuna bağlı nöbete sekonder omuz dislokasyonu ve fraktürü

## Secondary shoulder dislocation and fracture due to acute isoniazid intoxication

Arife Erdoğan, Serdar Beden, Mümin Alper Erdoğan, Vermi Değerli, İsmet Parlak

Gönderilme tarihi: 05.02.2018

Kabul tarihi: 05.02.2018

### Özet

İsoniazid (İNH) tüberküloz tedavisinde ve profilaksisinde yaygın olarak kullanılan bir antitüberküloz ilaçtır. Akut İNH zehirlenmesi, standart antikonvülsanlara dirençli nöbetlere, sodyum bikarbonat tedavisine dirençli yüksek anyon açıklık metabolik asidoza ve komaya neden olur. Alınan İNH dozuna eş miktarda parenteral piridoksin verilmesi en etkili tedavidir. Tedavi edilmemiş vakalar ölümlü sonuçlanabilir. Biz akut İNH zehirlenmesi nedeniyle jeneralize tonik klonik nöbete sekonder sol omuz dislokasyonu ve fraktürü saptanan 24 yaşında bir kadın hasta olgusunu sunuyoruz. Senkop nedeniyle acil servise başvuran hasta muayene sedyesine alınır alınmaz nöbet geçirdi, izlemde bilinç bulanıklığı ve kan gazında metabolik asidoz saptandı. Klinik gözlem ve semptomatik tedavi sonrası bilinci açılan hastanın tüberküloz deri tutulumu için İNH kullandığı, akşam dozunu içtiğini unutarak tekrar içtiği tespit edildi. Hasta 24 saat acil serviste monitorize olarak takip edildi. İzlemde nöbet olmaması, başka ek semptomların gelişmemesi ve metabolik değerlerin düzelmesi üzerine şifa ile taburcu edildi. Sonuç olarak durdurulamayan nöbetlerle acil servislere başvuran hastalarda, metabolik asidoz ve koma birlikteliğinde İNH zehirlenmesi de düşünülmesi ve acil servislere parenteral piridoksin mutlaka bulundurulmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** İsoniazid zehirlenmesi, konvülsiyon, metabolik asidoz

Erdoğan A, Beden S, Erdoğan MA, Değerli V, Parlak İ. Akut izoniazid intoksikasyonuna bağlı nöbete sekonder omuz dislokasyonu ve fraktürü. *Pam Tıp Derg* 2018;11(3):361-364.

### Abstract

Isoniazid (INH) is an antituberculosis drug which is widely used in the treatment and prophylaxis of tuberculosis. Acute INH intoxication leads to resistive seizure to standard anticonvulsants, high anion-clear metabolic acidosis resistant to sodium bicarbonate treatment and coma. Parenteral pyridoxine administration in the same amount with INH dose is the most effective treatment. Untreated cases may result in death. We present a case of a 24-years-old woman who diagnosed with left shoulder dislocation and fracture secondarily to generalized tonic clonic seizure due to acute INH intoxication. The patient who was referred to ED due to syncope had a seizure upon examination, loss of consciousness and metabolic acidosis was also detected. It was learned that the patient who restored to consciousness after treatment, had used INH for skin involvement of tuberculosis and also received INH again mistakenly for nighttime dose. The patient was monitored 24 hours and discharged with a cure upon there was no seizure in monitoring, non-development of any other additional symptoms and because of improvements in metabolic parameters. In conclusion, it should also be considered to have intoxication of INH in patients who referred with unstoppable seizures, metabolic acidosis and coma, thus parenteral pyridoxine must definitely be provided in emergency departments.

**Key words:** Isoniazid intoxication, convulsion, metabolic acidosis

Erdoğan A, Beden S, Erdoğan MA, Değerli V, Parlak İ. Secondary shoulder dislocation and fracture due to acute isoniazid intoxication. *Pam Med J* 2018;11(3):361-364.

Arife Erdoğan, Arş. Gör. Dr., İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, İZMİR, e-posta: arife.erdogan@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-2488-2012) (Sorumlu yazar)

Serdar Beden, Asistan Dr. İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, İZMİR, e-posta: serdar\_beden@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-2635-8935)

Mümin Alper Erdoğan, Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, İZMİR, e-posta: muminalper.erdogan@ikc.edu.tr (orcid.org/0000-0003-0048-444X)

Vermi Değerli, Uzm. Dr., İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, İZMİR, e-posta: vermidegerli@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-8556-1305)

İsmet Parlak, Doç. Dr., İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, İZMİR, e-posta: ismetparlak@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-3712-1004)



## Giriş

Anti-tüberküloz ilaçlara bağlı zehirlenmeler günümüzde sayıca azalmış olsa da nadir olarak görülebilmektedir. İzoniazid (İNH), anti-tüberküloz ilaçlar içerisinde en sık kullanılan ajanlardan birisidir [1]. Akut İNH zehirlenmesi, klasik anti-konvülzanlara dirençli olabilen şiddetli konvülsiyonlardan komaya kadar değişen bir klinik seyire sahiptir ve hızlı tedavi edilmediğinde ölüme sonuçlanabilmektedir. İzoniazid'in 1 gramı toksik doz olarak kabul edilmekte olup 30 mg/kg veya daha yüksek dozlar nöbetlere neden olabiliyorken; >80 mg/kg dozlar ölümcül olabilmektedir [2]. İzoniazid zehirlenmesinde konvülsiyon tedavisinde en iyi yol, alınan doza eşit oranda parenteral piridoksin uygulanmasıdır. Acil serviste; standart anti-konvülzanlara dirençli nöbet, sodyum bikarbonat tedavisine dirençli yüksek anyon açıklı nedeni bulunamayan metabolik asidoz ve koma görülen hastalarda İNH intoksikasyonu düşünülmelidir [3]. Bu sunuda da 1.2 gr İNH'a bağlı olarak geçirilen şiddetli nöbet sonucunda oluşan omuz dislokasyonu ve fraktürünün gözlemlendiği olgu tartışılmıştır.

## Olgu sunumu

Senkop nedeniyle ambulansla acil servise getirilen 24 yaşında kadın hasta, muayene odasına alınır alınmaz jeneralize tonik-klonik nöbet geçirmeye başladı. Bilinci kapalı, Glasgow koma skalası 9, pupiller izokorik ve bilateral ışık refleksi normaldi. Hastanın damar yolu açıldı, monitorize edildi, nasal kanül ile 6lt/dk oksijen başlandı ve İV 3 mg midazolam ile nöbeti 3 dakikada sonlandırıldı. Taşikardi dışında

(nabız:125/dk) vital bulguları stabildi. Parmak ucu kan şekeri 136 mg/dl saptandı. EKG'de sinüs taşikardisi dışında anormal bulgu yoktu. Fizik muayenede sol omuzda apolet belirtisi saptandı. Hastanın nöbet geçirme sırasında omzunun çıkmış olabileceği düşünüldü. Hasta yakınlarından hastanın daha önce nöbet geçirme öyküsü olmadığı, tüberküloz deri tutulumu için 600 mg İNH ve B vitamin kompleksi kullandığı öğrenildi. Hemogram ve biyokimya parametreleri başvuru ve izlemde normal değerlerdeydi (Tablo 1). Kan gazında metabolik asidoz saptandı ve semptomatik tedaviyle asidozu gerileyip normale döndü (Tablo 2). Çekilen beyin tomografisinde akut patoloji yoktu. Sol omuz grafisinde dislokasyon ve fraktür görüldü (Şekil 1). Monitorize şekilde takip edilen hastanın yaklaşık 2 saat sonra bilinci açıldı. Hastanın verdiği anamneze göre akşam ilacını içtiğini unutarak tekrar içtiği, dolayısıyla 600 mg İNH alması gerekirken 1200 mg İNH aldığı öğrenildi. Hasta ilaç içtikten bir müdet sonra halsizlik, baş ağrısı, bulantı şikayetlerinin olduğunu, sonrasında gece uykusundan bulantı kusmayla uyandığını ve bayıldığını söyledi. Hastamızın klinik tablosunun İNH zehirlenmesine bağlı olduğunu tespit ettiğimizde bilincinin açılması, asidozunun düzelmesi ve izlemde herhangi bir patolojinin gelişmemesi üzerine piridoksin tedavisine gerek kalmadı. Sol omuzu redükte edilip vello bandajı uygulanan hastaya ortopedi konsültasyonu istendi. Klinik tablonun tamamen düzelmesi ve ek bir patoloji gelişmemesi üzerine acil serviste 24 saat monitorize takip edilen hasta önerilerle taburcu edildi.

**Tablo 1.** Başvurudan itibaren laboratuvar bulguları

	1.saat	8. saat	24.saat
LDH (U/L)	271	240	210
CK (U/L)	250	213	212
CK-MB (U/L)	30	26	23
AST (U/L)	60	55	45
ALT (U/L)	70	50	64
ALP (U/L)142	146	141	143



**Tablo 2.** Başvurudan itibaren kan gazı değerleri

	1.saat	8.saat	24.saat
PH	7.20	7.30	7.41
PO2	120	90	158
PCO2	38	35	33
HCO3	13	19	24
BE	-1.1	-6,6	1.1

**Şekil 1.** Sol omuz dislokasyonu ve fraktürü

### Tartışma

İzoniazid (İNH), antitüberküloz ilaçlar içerisinde en sık kullanılanlardan biridir [1]. Bizim olgumuzdaki gibi deri tutulumu olan tüberküloz hastalarında da sık kullanılmaktadır. İzoniazid, çoğunlukla gastrointestinal sistemden emilen, proteinlere düşük oranda bağlanan, kısa yarılanma ömürlü olan bir ilaçtır. Yarı ömrü N-asetiltransferaz enziminin hızlı asetilleyiçi izoformuna sahip insanlarda 70 dk. iken, yavaş asetilleyiçi izoformuna sahip olanlarda ise 2-4 saat arasında değişir. İlacın %75-90'ı 24 saatte metabolit olarak idrarla atılır [2, 3].

İzoniazidin yüksek dozlarda alımı dozla ilişkili olarak klasik antikonvülsanlara dirençli tekrarlayıcı konvülsiyonlar, yüksek anyon açıklı metabolik asidoz, laktik asidoz, rabdomiyoliz ve komayla seyretmekte; tedavi edilmediği takdirde ölümle sonuçlanabilmektedir [4, 5].

İzoniazidin 1 gr'ı toksik doz olarak kabul edilmekte olup 30 mg/kg veya daha yüksek dozlar nöbetlere neden olabilirken; >80 mg/kg ölümcül olabilmektedir. Akut toksisite bulguları alımdan sonraki 30 dakika ile 2 saat

içinde gözlenir. Taşikardi, bulantı, kusma, ateş, döküntü, şiddetli ataksi, konuşma bozukluğu, periferik nörit, vertigo, grand-mal nöbetler ve koma en sık görülen bulgulardır [1, 4-7]. Doza bağlı olarak hepatit, böbrek nekrozu, solunum durması, rabdomiyoliz görülebilen diğer bulgulardır [8]. Toksik doz olarak kabul edilen 1,2 gr oral İNH aldığı tespit edilen hastamızda da akut toksisite semptom ve bulgularından bulantı-kusma, taşikardi, tonik klonik nöbet ve metabolik asidoz mevcuttu.

Uzun süreli ve yüksek dozda İNH alımlarında (1200 mg/gün, 6 hafta ve daha uzun süre ile) ensefalopati, hatta koma gelişebileceği bildirilmektedir [4-6]. İNH alımına bağlı olarak gelişen konvülsif nöbetlerin oluşmasının nedeni, piridoksin (B6 vitamini) düzeyindeki düşmenin beynin ana inhibitör nörotransmitteri olan gama-aminobütirikasit (GABA) sentezinin bozulmasına neden olmasıdır [6, 9]. Nöbet tedavisinde tek başına antikonvülsan uygulamasının piridoksin ile birlikte uygulamaya göre etkinliğinin düşük olduğunu ileri sürülmektedir [6]. Bilimsel kaynaklarda benzodiyazepin türevlerinin diğer antikonvülsanlara tercih edilmesi ve fenitoinin İNH ile etkileşiminden dolayı temkinli kullanılması önerilmektedir [7, 10].

İzoniazid zehirlenmesinde oluşan laktik asidozun mekanizması net olmamakla birlikte nöbetin yol açtığı doku hipoksisi ve krebs siklusunda laktatın piruvata dönüşümünün yapılamamasının sorumlu olduğu düşünülmektedir [10]. Yapılan çalışmalarda 2.4 gr üzerindeki İNH alımlarının kreatinin kinaz yükselmesi ile doğrudan ilişkili olduğu bildirilmiştir [10]. Akut İNH zehirlenmesinin laboratuvar bulgularında hiperglisemi, hipokalemi, glikozüri, ketonüri ve yüksek anyon açıklı metabolik asidoz görülmesi hastaya yanlışlıkla diyabetik ketoasidoz tanısı konmasına neden olabilir [7].

İzoniazid intoksikasyonunda tedavi, hayatı tehdit eden semptomların düzeltilmesi (güvenli

havayolu sağlanması, oksijenizasyon, damar yolu açılması, asidozun düzeltilmesi, antikonvulziv tedavi), dekontaminasyon ile eliminasyonun hızlandırılması (gastrik lavaj, aktif kömür uygulanması) ve piridoksin uygulanması olarak üçe ayrılabilir [11]. Konvülsiyonların kontrolünde 5-10 mg İV diazepam başlangıç dozu olarak kullanılabilir; gerektiğinde tekrarlayan dozlarda uygulanabilir. Özellikle barbitüratlara dirençli olan konvülsiyonların tedavisinde piridoksin ile birlikte antikonvülsanların beraber uygulanması daha etkili olmaktadır [7, 12, 13]. En etkili tedavi yöntemi alınan doza eşit miktarda parenteral olarak piridoksin verilmesidir. Alınan doz bilinmiyor ise erişkinde 5 gr, çocukta tercihen 70 mg/kg dozunda parenteral piridoksin verilmesi önerilmektedir (İV verilecekse %5-10 dekstroz içinde 5-10 dk. sürede uygulanmalıdır). Piridoksin tedavisine dakikalar içinde yanıt alınır, 20-30 dk aralıklar ile nöbet durana veya hastanın bilinci açılana kadar uygulamalar tekrarlanabilir [1, 12]. Bazı kaynaklar, konvülsiyon gelişmesi bile İNH aşırı doz alımlarında ve bulgu veren olgularda koruyucu amaçlı piridoksin verilmesini önermektedirler [14]. Tedaviye yanıtız veya böbrek yetmezliği gelişen olgularda hemodiyaliz etkin bir tedavidir. Hemodiyaliz yapılan olgularda piridoksin de uzaklaştırıldığı için ek piridoksin dozu uygulanması gereklidir [6, 7]. Asidoz ile etkin mücadele edilmeli, dolayısıyla pH 7.1'in altında ve piridoksin uygulamasına yeterli cevap vermeyen olgularda İV bikarbonat tedavisi yapılmalıdır. Hastamızda nöbetin İV midazolam ile kontrol altına alınması, asidozun semptomatik tedaviyle gerilemesi ve bilincin açılması nedeniyle piridoksin tedavisi uygulanmasına gerek kalmamıştır.

Sonuç olarak nedeni bilinmeyen yüksek anyon açıklı metabolik asidoz, daha önce epilepsi hastalığı olmayan veya klasik antikonvülsanlara dirençli nöbetler ve koma ile acil servise getirilen hastalarda İNH zehirlenmesi mutlaka akla getirilmelidir. Tedavide tek spesifik antidot, alınan doza eşit miktarda paranteral olarak verilen piridoksindir ve bu nedenle acil servislere piridoksinin İV formu mutlaka bulundurulmalıdır.

**Çıkar İlişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Romero JA, Kuczler FJ Jr. Isoniazid overdose: recognition and management. *Am Fam Physician* 1998;57:749-752.
2. Boyer EW. Antituberculous agents. In: Goldfrank L, Flomenbaum N, Lewin N, Howland MA, Hoffman R, Nelson L, Goldfrank's toxicologic emergencies. 7th ed. New York: McGraw Hill, 2002;655-670.
3. Chalut D. Isoniazid. In: Erickson TB, Ahrens AWR, Aks SE, Baum C, Ling L, ed. *Pediatric toxicology*. New York: McGraw Hill, Co, 2005;292-295.
4. Cakmak A, Atas A, Soran M, Zeyrek D. Acute isoniazid poisoning presenting with convulsions and coma. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2009;6:47-48.
5. Gokhale YA, Vaidya MS, Mehta AD, Rathod NN. Isoniazid toxicity presenting as status epilepticus and severe metabolic acidosis. *J Assoc Physicians India* 2009;57:70-71.
6. Lheureux P, Penaloza A, Gris M. Pyridoxine in clinical toxicology: a review. *Eur J Emerg Med* 2005;12:78-85.
7. Tibussek D, Mayapetek E, Distalmaier F, Rosenbaum T. Status epilepticus due to attempted suicide with isoniazid. *Eur J Pediatr* 2006;165:136-137.
8. Osborn H. Antituberculous agents. In: Goldfrank LR, et al. ed. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 6th ed. Norwalk, Conn: Appleton & Lange, 2004;627-635.
9. Agrawal RL, Dwivedi NC, Agrawal M, Jain S, Agrawal A. Accidental isoniazid poisoning-A report. *Indian J Tuberc* 2008;55:94-96.
10. Okutur SK, Borlu F, Ersoy ÇY, Paksoy F. Acute isoniazid intoxication: convulsion, rhabdomyolysis and metabolic acidosis. *Turk J Med Sci* 2006;36:397-399.
11. Erdman A. Isoniazid. In: Olson KR, ed. *Poisoning, drug overdose*. 4th ed. New York: McGraw Hill, Co, 2004;223-224.
12. LoVecchio F, Curry SC, Graeme KA, Wallace KL, Suchard J. Intravenous pyridoxine-induced metabolic acidosis. *Ann Emerg Med* 2001;38:62-64.
13. Topcu I, Yentur EA, Kefi A, Ekici NZ, Sakarya M. Seizures, metabolic acidosis and coma resulting from acute isoniazid intoxication. *Anaesth Intensive Care* 2005;33:518-520.
14. Ellenhorn MJ. Isoniazid. In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J, ed. *Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1997;240-243.

## Rüptüre intrakranial dermoid kist

### *Ruptured intracranial dermoid cyst*

Tuğberk Baştürk, Furkan Kaya, Mehmet Duran

Gönderilme tarihi: 25.12.2017

Kabul tarihi: 28.03.2018

#### Özet

Intrakranial dermoid kistler, yavaş büyümesi nedeniyle büyük boyutlara ulaşabilen, ektodermden kaynaklanan, nadir benign kitlelerdir. Semptomlar genellikle komşu parankim basılanmasına bağlıdır. Spontan intrakranial dermoid kist rüptürü nadir olmakla birlikte ciddi komplikasyonlar (aseptik menenjit, hidrosefali, vasospazm, serebral iskemi gibi) ortaya çıkabilir. Rüptür, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile teşhis edilebilir. Biz burada, intrakranial dermoid kist rüptürü olan bir olgunun BT ve MRG bulgularını sunmayı amaçladık.

**Anahtar sözcükler:** Intrakranial dermoid kist, rüptür, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans

Baştürk T., Furkan K., Duran M. Rüptüre intrakranial dermoid kist. *Pam Tıp Derg* 2018;11(3):365-370.

#### Abstract

Intracranial dermoid cysts are rare benign masses that originate from the ectoderm that can reach large sizes due to slow growth. Symptoms usually depend on the pressure of the adjacent parenchyma. Spontaneous intracranial dermoid cyst rupture is rare but serious complications (such as aseptic meningitis, hydrocephalus, vasospasm, cerebral ischemia) may occur. Rupture can be diagnosed by computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). We aimed to present CT and MRI findings of a case with intracranial dermoid cyst rupture.

**Key words:** Intracranial dermoid cyst, rupture, computed tomography, magnetic resonance imaging

Baştürk T., Furkan K., Duran M. Ruptured intracranial dermoid cyst. *Pam Med J* 2018;11(3):365-370.

#### Giriş

Intrakranial dermoid kistler (İDK) tüm intrakranial tümörlerin %1'den daha azını oluşturan, benign konjenital tümörlerdir [1]. Epidermis ve dermisten köken aldıkları için saç, ter ve yağ komponentleri içerebilirler. Embriyonik dönemde gelişmekle birlikte yavaş büyümeleri nedeniyle bulgu vermeden erişkin döneme kadar büyük boyutlara ulaşabilirler. Sıklıkla parasellar alanda ve serebellopontin açığı düzeyinde görülürler. Ancak nadir olarak spinal kanalda ve syrinks kavitesinde de bulunabilirler [2]. İDK'ların rüptürü ise nadirdir ve genellikle spontan olarak gelişir. Klinik bulgular lezyonun yerleşimine ve komşu parankime basısına bağlıdır. İDK'nın spontan rüptürü sonucu kist içeriğinin subaraknoid mesafeye yayılımı,

aseptik kimyasal menenjit, vazospazma bağlı geçici serebral iskemi, hemiparezi ve nadiren hızlı gelişen hidrosefali gibi ciddi durumlara neden olabilir [3, 4]. İDK rüptürü sonucu yağ partikülleri subaraknoid boşluğa geçer ve bu yağ partikülleri bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile saptanabilen tipik rüptüre İDK bulgularını oluşturur [3]. Biz burada, intrakranial dermoid kist rüptürü olan bir olgunun BT ve MRG bulgularını sunmayı amaçladık.

#### Olgu Sunumu

Yirmi beş yaşında kadın hasta başının sol tarafında on gündür sürekli olan ve analjeziklerle yanıtızsız baş ağrısı ve baş dönmesi şikâyetleri ile hastanemize başvurdu. Hastanın anamnezinde

Tuğberk Baştürk, Uzm. Dr., Sandıklı Devlet Hastanesi, Radyoloji Kliniği, AFYONKARAHİSAR, e-posta: tbasturk0320@gmail.com (orcid.org/0000-0002-6844-1916)

Furkan Kaya, Dr.Öğr.Üyesi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, AFYONKARAHİSAR, e-posta: furkaya157@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-8619-7593)

Mehmet Duran, Arş.Gör.Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: mduran155@gmail.com (orcid.org/0000-0001-7105-4514)

baş ağrısının 2 yıldır aralıklarla olduğu ancak son 2 gündür baş ağrısına baş dönmesinin eşlik ettiği öğrenildi. Özgeçmişinde travma, kronik hastalık veya cerrahi öyküsü yoktu. Olgunun nörolojik muayenesinde sensörimotor defisit, meningeal irritasyon veya intrakranial hipertansiyon bulgusu saptanmadı. Rutin kan sayımı ve biyokimya testleri normal sınırlar içerisindeydi.

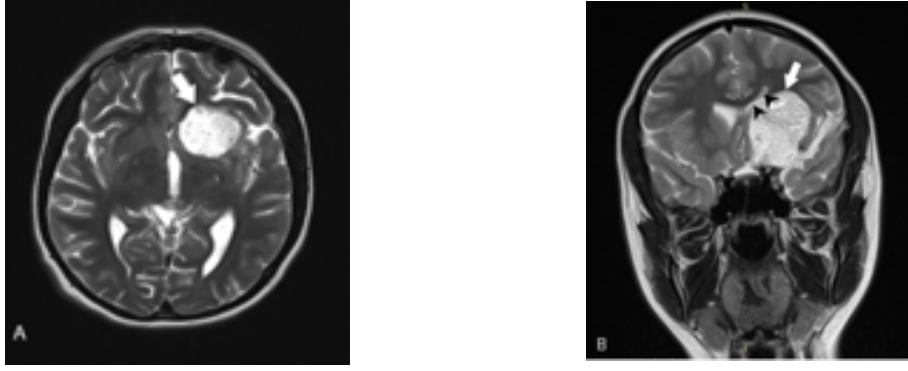
Tedaviye yanıtız baş ağrısı ve baş dönmesi olması nedeni ile yapılan kontrastsız kranial BT tetkikinde sol frontotemporal bölgede düzgün sınırlı, çevresinde lineer kalsifikasyonlar bulunan, büyük kısmı yağ dansitesinde (ortalama -65 HU dansitede), medial kesiminde kistik alanlar bulunan kitle ve quadrigeminal sistemde yağ dansiteleri izlendi (Resim 1). Ayrıca interhemisferik alanda, bilateral serebral hemisferik kortikal sulkuslarda subaraknoid mesafeye dağılmış milimetrik yağ dansitesinde nodüler görünüm, ventriküler sistemde yoğun içerik saptandı (Resim 2). Kitlenin kesin sınırlarını, kitle etkisi ve komşu serebral parankimi değerlendirmek için yapılan kontrastlı kranial MRG incelemesinde sol frontotemporal bölgede T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens olarak izlenen kitle lezyonu ve orta hat yapılarında sağa doğru hafif yer değiştirme görüldü (Resim 3 ve 4). Ayrıca subaraknoid mesafeye dağılmış yaygın T1 ağırlıklı (T1A) ve T2 ağırlıklı (T2A) görüntülerde hiperintens olarak izlenen yağ damlacıkları ile uyumlu nodüller saptandı (Resim 4). Kitle lezyonunda ve subaraknoid mesafedeki yağ sinyalindeki nodüllerde kontrast tutulumu izlenmedi (Resim 5). Tariflenen tüm BT ve MRG bulguları ile lezyon rüptüre İDK lehine değerlendirildi ve tanı cerrahi olarak doğrulandı.



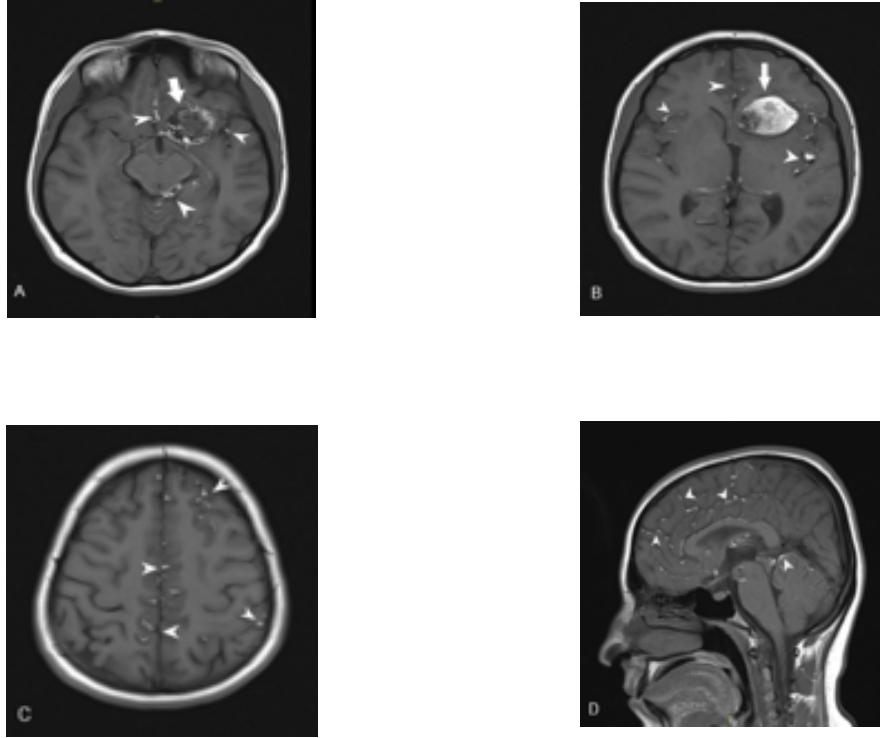
**Resim 1. (A)** Aksiyel kranial BT kesitinde sol frontotemporal düzeyde, anterolateralinde hiperdens kalsifikasyon izlenen, yağ dansitesinde, yoğun içerikli, hipodens dermoid kist (oklar) izleniyor. **(B)** Aksiyel kranial BT kesitinde sol frontotemporal düzeyde dermoid kist (ok) ve dermoid kist rüptürüne sekonder quadrigeminal sistern sol posterolateralinde yağ dansiteleri (ok başları) görülüyor.



**Resim 2. (A)** Aksiyel kranial BT kesitinde dermoid kist rüptürüne bağlı ventriküler sistemde yoğun içerik (ok), interhemisferik fissürde, bilateral serebral hemisferik kortikal sulkuslarda subaraknoid mesafeye dağılmış milimetrik yağ dansiteleri (ok başları) izleniyor. **(B)** Aksiyel kranial BT kesitinde dermoid kist rüptürüne bağlı interhemisferik fissürde, sol frontal lob sulkuslarında milimetrik yağ dansiteleri (ok başları) görülüyor.

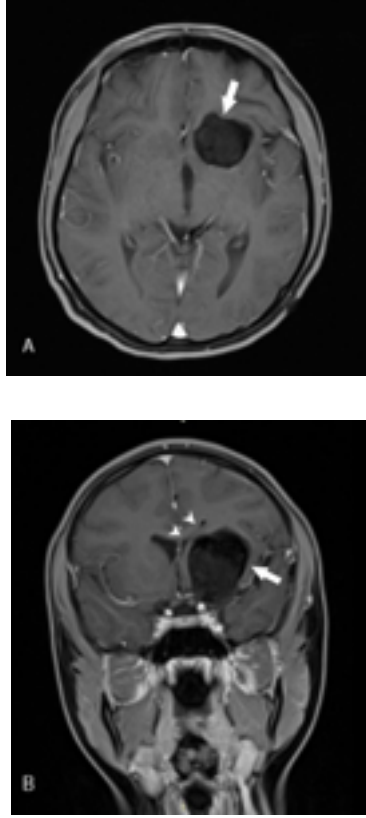


**Resim 3.** (A) Aksiyel T2 ağırlıklı MRG kesitinde sol frontotemporal bölgede lateral ventrikül anterior hornunu basılayan hiperintens kitle lezyonu (ok) izleniyor. (B) T2 ağırlıklı MRG kesitinde sol frontotemporal bölgede lateral ventrikül anterior hornunu basılayan, orta hat yapılarında hafif şifte neden olan hiperintens kitle lezyonu (ok) ve sol lateral ventrikülde basılanma (ok başları) gözlenmekte.



**Resim 4.** (A), (B), (C) Aksiyel T1 ağırlıklı MRG kesitlerinde sol frontotemporal bölgede lateral ventrikül anterior hornunu basılayan hiperintens dermoid kist (oklar), quadrigeminal sisternde, interhemisferik fissürde ve bilateral serebral hemisferik kortikal sulkuslarda kistin rüptürüne bağlı saçılmış damlacıklar şeklinde multipl hiperintens odaklar (ok başları) izleniyor. B Sagittal T1 ağırlıklı MRG kesitinde supraserebellar sisternde, interhemisferik fissürde ve frontal lob sulkuslarında yağ damlacıklarına ait hiperintens odaklar (ok başları) gözleniyor.





**Resim 5.** A Aksiyel yağ baskılı T1 ağırlıklı kontrastlı MRG kesitinde sol frontotemporal bölgede kontrastlanmayan hipointens kitle lezyonu (ok) izleniyor. B Koronal yağ baskılı T1 ağırlıklı kontrastlı MRG kesitinde sol frontotemporal bölgede kontrastlanmayan hipointens kitle lezyonu (ok), kitleye bağlı sol lateral ventrikülde basılanma izlenmekte (ok başları).

### Tartışma

Intrakranial dermoid kist (İDK), saç, yağ, ter bezi, diş ve tırnak içerebilen keratinize skuamöz epitel ile döşeli, kalın duvarlı kistlerdir. Kist materyali içerisinde tüm ektodermal yapılar bulunabilir [1, 5]. Klinik bulgular genelde lezyonun yerleşim yerine ve komşu parankime basısına bağlıdır. İDK, travma sonrası, cerrahi sırasında veya spontan olarak rüptüre olabilir. Rüptüre olduğunda subaraknoid mesafeye yayılan kist içeriği baş ağrısı, nöbet, bulantı, kusma, görme bozuklukları, baş dönmesi, aseptik kimyasal menenjit, vazospazma bağlı geçici serebral iskemi, hemiparezi, mental değişiklikler veya nadiren hızlı gelişen hidrosefali oluşturabilir. Bu hastalarda baş ağrısı (%32) ve nöbet (%30) en fazla görülen semptomlar olup

[4], bizim olgumuzda da baş ağrısına eşlik eden baş dönmesi şikâyeti mevcuttu.

Lipoid aseptik menenjit subaraknoid aralığa geçen kolesterol kristallerinin neden olduğu meningeal irritasyon sonucu gelişir [4]. İDK'ların sadece %7'sinde görülen aseptik kimyasal menenjite beyin omurilik sıvısına (BOS) geçen maddelerin iritan özellik kazanması için rüptürden sonra en az 3 ay süre geçmesi gerektiği gösterilmiştir [6]. Rüptüre İDK'lı hastaların kontrastlı kranial MRG tetkiklerinde saptanan yaygın leptomeningeal kontrastlanma kimyasal menenjit tanısını destekleyen bulgudur [4-7]. Kimyasal menenjit; geçici serebral iskemi, vazospazma bağlı enfarkt ve ölümlle sonuçlanan komplikasyonlara neden olabilmektedir [7-9].

İDK rüptürünün görünümünü bizim olgumuzda olduğu gibi BT ve MRG'de tipiktir. BT'de kontrast tutulumu göstermeyen, düşük dansitede yağ içerikli kitle olarak olarak izlenir. Periferik kalsifikasyon gösterebilir, tümörün içerisindeki kemik ve kırıkdağa bağlı hiperdens alanlar ve farklı komponentlere bağlı ise heterojen görünüm saptanabilir. BT'de subaraknoid mesafedeki yağ partiküllerine ikincil hipodens alanlar gözlenir. Ventriküller içerisine yağ partikülleri geçerse, burada yağ-sıvı seviyelenmesi ve hidrosefali görülebilir [3, 10]. Rüptüre İDK'nın tanısız BT bulgusu hipodens yağ partiküllerinin subaraknoid aralıkta ve ventriküler sistemde izlenmesidir [3, 10]. Bizim olgumuzda da lezyonun büyük kısmı yağ dansitesindeydi ve periferik kalsifikasyon bulundurmaktaydı. Ayrıca subaraknoid mesafede yağ partiküllerinin varlığı ve ventriküller içerisinde yoğun kist içeriğinin görülmesi tanıyı destekleyen bulgularıdır.

İDK yağ içeriğine bağlı olarak MRG'de T1A hiperintens, T2A heterojen ve izo-hiperintens izlenebilir. Tümörlerin lipid kısmı yağ baskılı sekanslarda baskılanır [11]. Subaraknoid mesafede ve ventriküler sistemde T1A görüntülerde hiperintens yağ partiküllerinin, ventriküler sistemde yağ-sıvı seviyelenmesinin izlenmesi tanısaldır [12, 13]. Bizim olgumuzda da T1A ve T2A görüntülerde hiperintens olan lezyon, yağ baskılı görüntülerde belirgin sinyal kaybına uğrayarak baskılanmaktaydı. Ayrıca subaraknoid mesafeye dağılmış, T1A ve T2A hiperintens milimetrik yağ partikülleri izlenmekteydi ancak kontrastlı görüntülerde kimyasal menenjit düşündürecek leptomeningeal kontrastlanma saptanmadı.



MRG ile rüptüre İDK'nın subaraknoid mesafeye yayılımı, kitlenin kesin sınırları, kitle etkisi ve komşu serebral parankim ayrıntılı olarak görüntülenebilir. Bu nedenlerle BT ile rüptüre İDK tanısı konan hastaların preoperatif MRG ile değerlendirilmesinin uygun olacağı bildirilmiştir [14, 15].

Dermoid kistler benign tümörler olup genellikle iyi prognozlu dururlar. Cerrahi İDK'nın kitle etkisi ve ciddi nörolojik defisit oluşturduğu durumlarda endikedir. Kist bütünlüğünün korunduğu olgularda cerrahi yaklaşım kapsülü ile birlikte kistik komponentlerin tamamen çıkarılmasıdır [10]. Ancak çevre yapılarla yapışıklıklar ve rüptüre olduğunda subaraknoid aralığa yayılım nedeniyle total çıkarım genellikle mümkün olmamaktadır [16].

İDK'nın ayırıcı tanısında yağ içeren lezyonlar olan epidermoid kist, kraniofarinjom ve lipom yer almaktadır [17]. Epidermoid kistler konjenital, benign tümörler olup en sık pontoserebellar köşede izlenirler. Bu kistlerin kitle etkisi az olup aralıklara yayılarak subaraknoid mesafenin şeklini alırlar. BT ve konvansiyonel MRG'de BOS ile benzer görünümde olan epidermoid kistler difüzyon ağırlıklı MRG'de difüzyonel kısıtlanma göstermesi ile diğer kistik lezyonlardan ayırt edilir [4, 17]. Kraniofarinjom, sellar ve suprasellar bölgede kafa tabanı erozyonuna neden olabilen, agresif orta hat kitlelerindedir. MRG'de solid ve kistik alanlara bağlı heterojen sinyal özelliği gösteren kitle olarak izlenir. Kraniofarinjomların kistik bileşeni MRG'de genelde T1A ve T2A sekanslarda hiperintens olarak görülür ve kalsifikasyon varlığı kraniofarinjom için tipiktir [18]. Minimal kontrastlanan ya da kontrastlanmayan İDK'ların aksine kraniofarinjom heterojen ve yoğun kontrast tutulumu gösterir [4]. İntrakranial lipomlar sıklıkla korpus kallozum agenezisi ile birlikte bulunan düzgün sınırlı kitlelerdir. MRG'de düzgün sınırlı, İDK'ya göre daha homojen, T1A sekanslarda hiperintens ve yağ baskılı sekanslarda hipointens olarak izlenir. Kistik komponent içermeyen, kapsüler kalsifikasyonun ise nadiren bulunduğu intrakranial lipomlarda kontrast tutulumu beklenmez [4, 19].

Sonuç olarak İDK rüptürü bulunan hastalar asemptomatik olabileceği gibi analjeziklere dirençli baş ağrısı ve baş dönmesine sebep olabilmektedir. İDK ve rüptüre İDK'ya bizim olgumuzda olduğu gibi, BT ve MRG ile tama

yakın doğrulukta tanı konabilmektedir. BT ile İDK saptandığında, hastalığın yaygınlığını, normal parankim ile ilişkisini değerlendirmek için MRG tercih edilmesi gereken yöntemdir. Ayrıca MRG, cerrahi için kılavuzluk eder.

**Çıkar İlişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

#### Kaynaklar

1. Rato RMF, Pappamikail LB, Ratilal BO, Luiz CA. Dermoid tumor of the lateral wall of the cavernous sinus. *Surg Neurol Int* 2012;3:10.
2. Lunardi P, Missori P. Supratentorial dermoid cysts. *J Neurosurg* 1991;75:262-266.
3. Durmaz MS, Aralaşmak A, Kara T, Karaali K. Rüptüre intrakranial dermoid kist. *Ümraniye Tıp Dergisi* 2012;5:9-12.
4. D'amore A, Borderi A, Chiamonte R, Conte G, Chiamonte I, Albanese V. CT and MR studies of giant dermoid cyst associated to fat dissemination at the cortical and cisternal cerebral spaces. *Case Rep Radiol* 2013;239-258.
5. Venkatesh SK, Phadke RV, Trivedi P, Bannerji D. Asymptomatic spontaneous rupture of suprasellar dermoid cyst: a case report. *Neurol India* 2002;50:480-483.
6. Das CJ, Tahir M, Debnath J, Pangtey GS. Neurological picture. Ruptured intracranial dermoid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:624-625.
7. Ray MJ, Barnett DW, Snipes GJ, Layton KF, Opatowsky MJ. Ruptured intracranial dermoid cyst. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2012;25:23-25.
8. Altay H, Kitiş Ö, Çallı C, Yünter N. A spinal dermoid tumor that ruptured into the subarachnoidal space and syrinx cavity. *Diagn Interv Radiol* 2006;12:171-173.
9. Patkar D, Krishnan A, Patankar T, Prasad S, Shah J, Limdi J. Ruptured intracranial dermoids: magnetic resonance imaging. *J Postgrad Med* 1999;45:49-52.
10. Mucaj S, Ugurel MS, Dedushi K, Ramadani N, Jerliu N. Role of MRI in diagnosis of ruptured intracranial dermoid cyst. *Acta Inform Med* 2017;25:141-144.
11. Esquenazi Y, Kerr K, Bhattacharjee MB, Tandon N. Traumatic rupture of an intracranial dermoid cyst: case report and literature review. *Surg Neurol Int* 2013;4:80.
12. Rai SP. Ruptured intracranial dermoid cyst. *Neurol India* 2009;57:98-99.
13. Wilms G, Casselman J, Demaerel P, Plets C, De Haene I, Baert AL. CT and MRI of ruptured intracranial dermoids. *Neuroradiology* 1991;33:149-151.
14. Asil K, Gunduz Y, Ayhan LT, Aksoy YE, Yildiz C. Spontaneous rupture of intracranial dermoid tumor in a patient with vertigo. *Computed tomography and magnetic resonance imaging findings. Pol J Radiol* 2013;78:79-82.

15. Karadag D, Karagulle AT, Erden A, Erden I. MR imaging of a ruptured intraspinal dermoid tumour with fat droplets in the central spinal canal. *Australas Radiol* 2002;46:444-446.
16. Liu JK, Gottfried ON, Salzman KL, Schmidt RH, Couldwell WT. Ruptured intracranial dermoid cysts: clinical, radiographic, and surgical features. *Neurosurgery* 2008;62:377-384.
17. Osborn AG, Preece MT. Intracranial cysts: radiologic-pathologic correlation and imaging approach. *Radiology* 2006;239:650-664.
18. Bonneville JF. Magnetic resonance imaging of pituitary tumors. *Front Horm Res* 2016;45:97-120.
19. Osborn AG, Blaser SI, Salzman KL et al. *Diagnostic imaging brain*. 2nd ed. Canada: Friesens, 2004;1:22-25.

## Sünnetin cinsel fonksiyonlar üzerine etkisi

### *The effects of circumcision on sexual functions*

Sefa Alperen Öztürk, Alper Özorak

Gönderilme tarihi: 19.11.2017

Kabul tarihi: 12.01.2018

#### Özet

Sünnet işlemi prepisyumun cerrahi olarak tamamının ya da bir kısmının çıkarılması anlamına gelmektedir. Uygulanan en eski cerrahi tekniklerden biridir. Dünyada toplam erkek nüfusunun yaklaşık olarak %30' una sünnet işlemi uygulanmıştır.

Sünnetin yapılma sebebi toplumdan topluma değişmektedir. Bazı toplumlarda örneğin Yahudilerde tamamen dinsel bir neden varken, Müslümanlarda, Afrikalılarda, Aborjinlerde ve bazı etnik gruplarda hem dinsel hem de kültürel kökenlidir. Batı medeniyetinde ise özellikle medikal sebeplerden dolayı yapılmaktadır.

Bu derlemede amacımız yapılma sebebine bakılmaksızın sünnet işleminin erkeklerde cinsel fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

**Anahtar Sözcükler:** Sünnet, prepisyum, cinsel fonksiyonlar

Alperen-Öztürk S, Özorak A. Sünnetin cinsel fonksiyonlar üzerine etkisi. *Pam Tıp Derg* 2018;11(3):371-376.

#### Abstract

Circumcision is one of the oldest surgical procedure that means removing some, or all of the prepuce from the penis. Circumcision has been applied to approximately %30 of the male population in the world.

The reason of circumcision varies from society to society. In some societies, for example, there is a purely religious cause in the Jews; it is both religious and cultural in Muslims, Aborigines and ethnic groups in Africa. In Western civilization, especially due to medical reasons.

Our goal in this review is to evaluate the effect of circumcision on male sexual function regardless of its doing reasons.

**Keywords:** Circumcision, prepuce, sexual functions

Alperen-Öztürk S, Özorak A. The effects of circumcision on sexual functions. *Pam Med J* 2018;11(3):371-376.

#### Giriş

Prepisyum (sünnet derisi) anne karnında 3. aydan itibaren gelişmeye başlar. Başlangıçta dorsal ve ventral olarak iki ayrı kısımdan gelişen prepisyum gelişimini 5. ayda tamamlar [1]. Sünnet işlemi prepisyumun cerrahi olarak tamamının ya da bir kısmının çıkarılması anlamına gelmektedir. Uygulanan en eski cerrahi tekniklerden biri olan sünnet işleminin kökeni tam olarak bilinmemekle beraber, MÖ 2000' li yıllarda Mısır'da bazı eski duvar hiyerogliflerinde sünnet törenlerini anlatan imgeler bulunmuştur [2]. Dünyada toplam erkek nüfusunun yaklaşık olarak %30'una sünnet işlemi uygulanmıştır [3].

Sünnetin yapılma sebebi toplumdan topluma değişmektedir. Bazı toplumlarda örneğin

Yahudilerde tamamen dinsel bir neden varken; Müslümanlarda, Afrikalılarda Aborjinlerde ve bazı etnik gruplarda hem dinsel hem de kültürel kökenlidir. Batı medeniyetinde ise özellikle medikal sebeplerden dolayı yapılmaktadır [4]. Amerika' da 15 yaş ve daha yaşlı erkek popülasyonda, Müslüman ya da Yahudi olmayanlarda, sünnet oranı %75'lerde iken bu oran İngiltere' de %6'larda kalmaktadır. Literatüre bakıldığında bu iki oran arasındaki farkın sosyoekonomik, medikal ve devlet politikaları neticesinde olduğu görülmektedir [5-7].

Sünnetin hangi yaş veya yaş aralıklarında yapılması gerektiği sürekli tartışma konusu olmaktadır. Yeni doğan sünneti İsrail, Amerika, Kanada, Avusturalya, Yeni Zellanda, Orta

Sefa Alperen Öztürk, Uzm. Dr., Yalvaç Devlet Hastanesi Üroloji Bölümü, ISPARTA, e-posta: dr.sefa.alperen@gmail.com (orcid.org/0000-0003-0926-4216) (Sorumlu yazar)

Alper Özorak, Doç.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, ISPARTA, e-posta: alperozorak@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-4586-9298)ÖZORAK A.

Doğu, Batı ve Orta Afrika'da yaygın iken Batı ve Güney Afrika'da daha çok çocukluk çağı ile 20'li yaşlarda yapılmaktadır [3].

Gerek medikal endikasyonlar ve estetik kaygılar gerekse dini ya da töresel sebepler; neden ne olursa olsun sünnetin cinsel fonksiyonlar üzerine etkisinin olup olmadığı çokça irdelenen bir konudur. Bu derleme ile sünnet işleminin erkeklerde cinsel fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesini amaçladık.

### 1. Penil duyarlılık ve prematür ejakülasyon

Sünnet işleminde prepisyumun eksize edilmesi ile sensoryel reseptörlerde azalmanın penil duyarlılığı değiştirip değiştirmediği tartışmalı bir konudur.

Penisin somatosensoryel uyarımı başlıca dorsal sinir tarafından alınmaktadır, bu sinirin uyarılması sonucunda korona, glansın dorsal ve ventral yarısı ve penis shaftından yanıt alınmaktadır [8]. Dorsal penil sinirin, terminal dalları glansta yoğun olarak bulunmakla beraber en yoğun duyarlılığın olduğu alan prepisyumun kabarık yeridir [9]. Sünnet sonrasında açıkta kalan glans penisin keratinizasyonu duyarlılığı ve seksüel uyarımı azaltabilmektedir [10].

Bronselaer ve ark.[11] sünnet yapılan erkeklerde, glans penis ve penis shaftında sünnet sonrasında hissizlik, yanma, batma, karıncalanma benzeri şikayetler gelişebildiğini; bu yakınmaların bireylerde seksüel tatmin ve orgazm yoğunluğunda azalmaya yol açtığını savunmaktadır. Özellikle ergenlik sonrası sünnet olan bireylerde bu şikayetlerin daha belirgin olarak gözlenmesi nedeniyle ailelerin ve oğullarının sünnet işlemi öncesinde bilgilendirilmeleri gerektiğinden bahsetmektedir. Kenya' da 18-24 yaş arası erkeklerin sünnet öncesi ve sonrası seksüel durumlarının değerlendirildiği bir çalışmada ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. Hastaların ilk 6 aylık takiplerinde 1186 erkeğin %50,1' i, 2 yıllık takibin sonunda ise 706 erkeğin %64' ü penislerinin daha duyarlı hale geldiğini belirtmekle birlikte 2 yıllık takip sonunda %54,5' i orgazma erişmelerinin daha kaliteli olduğunu söylemiştir [12]. Yaşları 18 ile 60 arasında değişen ve sünnet işlemi uygulanan 150 hastanın verilerinin incelenmesi sonrasında; hastaların %38'i penil duyarlılıklarının arttığını, %18'i işlem öncesine göre daha kötü olduğunu geri kalanı ise herhangi bir değişiklik hissetmediklerini belirtmiştir [13].

Diğer taraftan bazı çalışmalar ise sünnetin penil duyarlılık, cinsel uyarılma, cinsel duyum ya da tatmin üzerinde herhangi bir yan etkisi olmadığını sonucu yönündedir [14-16] Penisin en duyarlı bölgesinin prepisyum olduğu, geniş prepisyum dokusu olanlarda aşırı duyarlılığın azaltılması için sünnet işleminin uygulanarak PE'nin önüne geçilebileceği düşüncesine dayanarak yapılan bir çalışmada, PE tanısı olan 352 hastadan sadece 27'si sünnet olmaya ikna edilebilmiş. Sünnet edilen 27 hastanın 6 aylık takipleri sonucunda IELT skorlarında anlamlı artış, PEDT (prematür ejakülasyon değerlendirme anketi) skorlarında belirgin düşme gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda PE şikayeti olan ve büyük prepisyum dokusu olan kişilere sünnet işlemi önerilmiştir [21].

İran' da yapılan, daha önce sünnet yapılmış fakat prepisyumu yeterli eksize edilmemiş 47 hastanın kalıntı dokularının eksizyonu sonrasında seksüel parametreleri değerlendirilmiş. Eksizyon öncesi ve sonrası parametreler karşılaştırıldığında IELT' nin 64,26 saniyeden 731,49 saniyeye yükseldiği, cinsel ilişki ve partnerin orgazm sıklığının belirgin artış gösterdiği rapor edilmiştir [22]. Buna karşılık sünnet sonrası bırakılan mukoza uzunluğu ile PE arasındaki ilişkinin irdelendiği ortalama yaşı 35,1±8,5 (19-46) olan 200 hastalık çalışmanın sonucunda, bırakılan mukoza uzunluğunun PE'yi etkilemediği belirtilmiştir [23]. Yuruk ve ark. [24] yaptıkları benzer bir çalışmada sünnet sonrası mukozal kaf uzunluğu/penis uzunluğu oranının (MKO) PE ile ilişkisini ele almıştır. Tek başına mukoza uzunluğunun IELT ve PEP (prematür ejakülasyon profili)'i etkilemediğini fakat MKO' nun IELT ve PEP ile negatif korelasyonu olduğunu tespit etmiştir. Bu çalışmanın sonucunda mukoza uzunluğunun PE ile ilişkili olabileceği ve cerrahlara gereğinden fazla mukoza bırakılmaması gerektiği öngörülmüştür.

Seksen bir PE hastasının tedavisinde, sünnetin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada hastaların ejakülasyon ve seksüel performansları; IELT, CIPE-5 (prematür ejakülasyon Çin indeksi) ve IIEF-5 testleri ile değerlendirilmiş. Glans penis (GPSEP) ve dorsal sinirin (DNSEP) somatosensoryel uyarılma potansiyelleri ölçülmüş. IELT süreleri preoperatif dönemde 1,10±0,55 dakika, postoperatif dönemde 2,48±2,03 dakika olarak saptanmış ( $p<0.001$ ). Sünnet sonrasında CIPE-

5 skorlarında anlamlı artış gözlenmiş ( $p<0.001$ ). Sünnet öncesinde GPSEP ve DNSEP 'in ortalama latensleri (ve amplitüdüleri)  $38.1\pm 4.0$  ms ( $3.0\pm 1.9$  uV) ve  $40.5\pm 3.4$  ms ( $2.8\pm 1.6$  uV)'iken; sünnet sonrasında  $42.8\pm 3.3$  ms ( $2.8\pm 1.6$  uV) ve  $40.5\pm 4.1$  ms ( $2.4\pm 1.2$  uV) ölçülmüştür. Sadece GPSEP latenslerinde sünnet öncesine göre belirgin uzama tespit edilmiş ( $p<0.001$ ). Ejekülasyon süresindeki uzama plasebo ile aynı bulunmuş fakat bunun PE tedavisinde sünnet yapılmaması anlamına gelmediği vurgulanmıştır [25]

## 2. Erektile fonksiyon

Sünnet sonrasında cinsel tatmin ve erektil disfonksiyon gibi cinsel fonksiyon bozukluklarının gelişebileceği endişesi halen sürmektedir. Sünnet işleminde prepisyumun damar ve sinirleri ile birlikte eksize edilmesi sonrasında erkek genitelyasının bütünlüğünün bozularak; penisin kısmi denervasyonu ve açığa çıkarılan glansin keratinizasyonu ile penisin ereksiyonun başlatılıp devam etmesini sağlayan dokunma hissinde potansiyel değişiklikler olduğu belirtilmektedir [26]. Yapılan bazı çalışmalarda prepisyumun alınmasıyla gelişen cerrahi komplikasyonlar ve ya sinir uçları kaybına bağlı masturbasyon tatmini ve seksüel keyfin azaldığı belgelenmiştir [27]. Fink ve ark.[28] yetişkinlerde yapılan sünnetin; erektil fonksiyonu ve penil duyarlılığı azalttığı fakat cinsel tatmini arttırdığı belirtilmiştir. Tayvan' da 2009 ile 2011 yılları arasında sünnet yapılan hastaların işlem öncesi ve sonrası IELT, IIEF-5, BMSFI (erkek cinsel fonksiyon envanteri) karşılaştırılması sonrasında BMSFI skorlarında anlamlı fark izlenirken özellikle cinsel uyarılmada belirgin artış gözlenmiştir. Bununla birlikte IIEF-5 skorlarında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Hastaların ereksiyon açısından kendilerine güvenlerinde artış gözlenirken, cinsel ilişki esnasında ereksiyonun muhafaza edilmesinde zorlaşma ve IELT skorlarında düşme olduğu belirtilmiştir [29]. Yang ve ark. [30] sünnet olanlarda erektil disfonksiyonun daha fazla gözleendiği belirtmiştir. İngiltere' de yapılan geniş çaplı bir araştırmada sünnetin genel olarak cinsel fonksiyonları etkilemediği fakat sünnet olanlarda ereksiyonun başlatılması ve korunmasında belirgin olarak daha fazla zorluk yaşandığı bildirilmektedir [31].

Bu çalışmaların aksine literatürde sünnetin erektil fonksiyon üzerinde negatif etkisinin

olmadığını belirten oldukça fazla çalışma bulunmaktadır. Sünnet yapılan 2684 hastanın 2 yıllık takipleri sonrasında, hastaların erektil fonksiyonlarının sünnet edilmeyenlerle karşılaştırıldığında belirgin farklılık göstermediği bildirilmiştir [12]. Yapılan diğer çalışmalarda benzer sonuçlar bulunmuştur[32,33]

İspanya'da medikal ya da estetik nedenlerle sünnet yapılan hastaların cinsel tatmin, erektil fonksiyon, penil duyarlılık, cinsel aktivite ve estetik görünüm parametreleri hakkında işlem öncesi ve işlemden 12 hafta sonra yapılan değerlendirmelerinde hastaların %95,5' i estetik olarak memnun kalırken erektil fonksiyonda anlamlı artış gözlenmiştir [34].

Shabanzadeh ve ark. [35] yaptığı geniş çaplı sistematik derlemede sünnet olan ve olmayanlar arasında erektil fonksiyon açısından anlamlı fark gözlenmezken; sünnet olan bireylerin işlem öncesine göre erektil fonksiyonlarında anlamlı artış gözlenmiştir. Ağrı, orgazm bozuklukları, cinsel tatmin ve ejakülasyon zorluğu açısından belirgin bir fark izlenmezken; sünnet olanlarda prematür ejakülasyonda azalma, penil duyarlılık ve cinsel uyarımda artma bildirilmiştir.

## 3. Diğer etkiler

Sünnet yapılan erkeklerde, cinsel ilişki kaynaklı yaralanmaların daha az görüldüğüne değinen bir çalışmada sünnet sonrası 2 yıl takip edilen hastaların neredeyse tamamının (%98), bu hastaların partnerlerinin ise %95'inin yapılan işlemden memnun kaldığı bildirilmektedir. Hastaların 3' te ikisi (%67) cinsel ilişkiyi daha keyifli bulurken cinsel tatmin oranları da sünnet öncesine göre daha yüksek bulunmuştur. İlginç olarak hastaların cinsel partner sayılarında artma gözlenmiştir [36].

Zambiya' da HIV insidansını azaltmak amacıyla sünnet işleminin yaygınlaştırılmasını amaçlayan Mızrak ve Kalkan projesinin verilerine göre sünnet olan erkekler (%96'sı) ve kadın partnerleri ( %94'ü) bu cerrahi prosedür sonuçlarından oldukça tatmin olmuştur. Erkek ve kadınların çoğunluğu sünnet sonrasında penil hijyen ve penisin yeni görüntüsünden memnun kalmıştır [37].

Yaşları 30 ile 44 arasında değişen sünnet olan ve olmayan erkekler arasında cinsel davranışların değerlendirilmesi sonrasında sünnet olan erkeklerin kendilerini HIV bulaşma



açısından daha fazla riskli duruma düşürdükleri ve 30-39 yaş arasında sünnet olmayan erkeklere göre daha fazla cinsel partnere sahip oldukları belirtilmektedir. Eğitim seviyesi düşük ve sünnet olmayan hastaların alkollü iken cinsel ilişkiye girme oranları daha fazla gözlenirken, yine bu grup hastalarda kondom kullanma oranları daha az saptanmıştır [38].

Aynanın diğer tarafından bakıldığında cinsel partnerleri sünnet olan kadınların serviks kanseri, servikal displazi, Herpes Simplex Tip-2 virüs, klamidy ve sifiliz açısından daha az risk altında oldukları belirtilmektedir [39]. Kadınlar sünnet olan erkekleri daha temiz, daha az hastalık taşıyıcısı ve ejakülasyon süresi daha uzun olarak algılamaktadır [40]. Kadınlar sünnetli erkeklerle cinsel ilişkiden daha fazla zevk aldıklarını belirtmektedir [41]. Bunun aksine hareketli bir prepisyumun varlığının ön sevişme esnasında kadınların cinsel uyarılmasını arttırdığı bununla birlikte prepisyumun eksizye edilen bireylerle cinsel ilişkiye giren kadınların vajinal kuruluk sıkıntısı çektiğini belirten yayınlar bulunmaktadır [42, 43]. Yinede Amerika’da yapılan bir araştırmada sünnet olan ve olmayan erkeklerle cinsel deneyimi olan kadınların tercihinin sünnet olan erkeklerden yana kullandığı bildirilmiştir [44].

Sonuç olarak sünnetin cinsel fonksiyonlar üzerine etkileri hakkında birbiriyle çelişen veriler elde edilmiştir. Boyle [45] 2015 yılında yayınladığı bir makalede duygusal seviyesi yüksek olan bireylerde; sünnet sonrasında gelişen cinsel tatmin, performans ve cinsel duyum bozukluklarının bireylerde çeşitli seviyelerde üzüntü ve mutsuzluk yarattığını vurgulamaktadır. Boyle’nin aksine Uganda’da yapılan ve sünnetin uzun dönem etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %76’sının sünnet sonrasında cinsel yaşam kalitelerinin arttığı belirtilmektedir. Bu hastalar özellikle ejakülasyon sürelerinde artma olduğunu ve partnerleriyle olan cinsel ilişkilerinde vajinal penetrasyonun daha akıcı hale geldiğinin üzerinde durmaktadırlar [46]. Fleming ve ark. [47] sünnet sonrasında hastaların partnerlerini tatmin etme konusunda daha az sıkıntı yaşadıklarını ve cinsel ilişkiden daha fazla haz aldıklarını vurgulamaktadır. Çağlardan beri yapılan sünnetin tüm faydalarına rağmen düzenli olarak yapıp yapılmaması halen netlik kazanmamıştır. Kanada Pediatri Topluluğu

(CPS) ve Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) rutin sünneti önermemektedir [48, 49] Sünnet işlemi genel olarak etnik, kültürel, dinsel veya medikal nedenlerden yapılmaktadır. Sünnetin, erkek cinsel yaşamına katkı sağladığını belirten çalışmalar olmakla birlikte sünnetin negatif etkilerini vurgulayan çalışma sayısı azdır. Sünnet olacak hastalara veya ailelerine, sünnetin faydaları ve olası zararları konusunda ayrıntılı bir şekilde bilgi verilip karar kendisine veya ailesine bırakılmalıdır.

**Çıkar İlişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

1. Rickwood AM. Medical indications for circumcision. *BJU Int* 1999;83:45-51.
2. Dunsmuir WD, Gordon EM. The history of circumcision. *BJU Int* 1999;83:1-12.
3. Male circumcision: global trends and determinants of prevalence, safety and acceptability Available at: [http://data.unaids.org/pub/report/2007/jc1360\\_male\\_circumcision\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/report/2007/jc1360_male_circumcision_en.pdf) Erişim tarihi 20 Ekim 2017. (Accessed October 20,2017.)
4. Gerharz EW, Haarmann C. The first cut is the deepest? Medicolegal aspects of male circumcision. *BJU Int* 2000;86:332-338.
5. Nelson CP, Dunn R, Wan J, Wei JT. The increasing incidence of newborn circumcision: data from the nationwide inpatient sample. *J Urol* 2005;173:978-981.
6. Circumcision policy statement. American academy of pediatrics. *Pediatrics*. Available at: <http://pediatrics.aappublications.org/content/103/3/686.short> Erişim tarihi 20 Ekim 2017. (Accessed October 20, 2017.)
7. Male circumcision in Britain: findings from a national probability sample survey. Available at: <http://www.cirp.org/library/general/dave1/> Erişim tarihi 20 Ekim 2017. (Accessed October 20,2017.)
8. Yang CC, Bradley WE. Innervation of the human glans penis. *J Urol* 1999;161:97-102.
9. Taylor JR. The forgotten foreskin and its ridged band. *J Sex Med* 2007;4:1516; author reply 1517.
10. Aydur E, Gungor S, Ceyhan ST, Taiimaz L, Baser I. Effects of childhood circumcision age on adult male sexual functions. *Int J Impot Res* 2007;19:424-431.
11. Bronselaer GA, Schober JM, Meyer-Bahlburg HFL, T’Sjoen G, Vlietinck R, Hoebeke PB. Male circumcision decreases penile sensitivity as measured in a large cohort. *BJU Int* 2013;111:820-827.
12. Krieger JN, Mehta SD, Bailey RC, et al. Adult male circumcision: effects on sexual function and sexual satisfaction in Kisumu, Kenya. *J Sex Med* 2008;5:2610-2622.



13. Masood S, Patel HRH, Himpson RC, Palmer JH, Mufti GR, Sheriff MKM. Penile sensitivity and sexual satisfaction after circumcision: are we informing men correctly? *Urol Int* 2005;75:62-66.
14. Morris BJ, Krieger JN. Does male circumcision affect sexual function, sensitivity, or satisfaction?--a systematic review. *J Sex Med* 2013;10:2644-2657.
15. Payne K, Thaler L, Kukkonen T, Carrier S, Binik Y. Sensation and sexual arousal in circumcised and uncircumcised men. *J Sex Med* 2007;4:667-674.
16. Bossio JA, Pukall CF, Steele SS. Examining penile sensitivity in neonatally circumcised and intact men using quantitative sensory testing. *J Urol* 2016;195:1848-1853.
17. Carson C, Gunn K. Premature ejaculation: definition and prevalence. *Int J Impot Res* 2006;18:5-13.
18. Xin ZC, Chung WS, Choi YD, Seong DH, Choi YJ, Choi HK. Penile sensitivity in patients with primary premature ejaculation. *J Urol* 1996;156:979-981.
19. Jannini EA, Lenzi A. Epidemiology of premature ejaculation. *Curr Opin Urol* 2005;15:399-403.
20. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B, Schweitzer DH. Proposal for a definition of lifelong premature ejaculation based on epidemiological stopwatch data. *J Sex Med* 2005;2:498-507.
21. Gallo L. The prevalence of an excessive prepuce and the effects of distal circumcision on premature ejaculation. *Arab J Urol* 2017;15:140-147.
22. Namavar MR, Robati B. Removal of foreskin remnants in circumcised adults for treatment of premature ejaculation. *Urol Ann* 2011;3:87-92.
23. Bodakçi MN, Bozkurt Y, Söylemez H, et al. Relationship between premature ejaculation and postcircumcisional mucosal cuff length. *Scand J Urol* 2013;47:399-403.
24. Yuruk E, Temiz MZ, Colakerol A, Muslumanoglu AY. Mucosal cuff length to penile length ratio may affect the risk of premature ejaculation in circumcised males. *Int J Impot Res* 2016;28:54-56.
25. Xia J-D, Jiang H-S, Zhu L-L, Zhang Z, Chen H, Dai Y-T. Somatosensory evoked potentials assess the efficacy of circumcision for premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2016;28:127-132.
26. Chinkoyo E, Pather M. Erectile function in circumcised and uncircumcised men in Lusaka, Zambia: A cross-sectional study. *Afr J Prim Health Care Fam Med* 2015;7:766 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4564873/> Erişim tarihi 31 Ekim 2017. (Accessed October 31, 2017.)
27. Kim D, Pang MG. The effect of male circumcision on sexuality. *BJU Int* 2007;99:619-622.
28. Fink KS, Carson CC, DeVellis RF. Adult circumcision outcomes study: effect on erectile function, penile sensitivity, sexual activity and satisfaction. *J Urol* 2002;167:2113-2116.
29. Yang M-H, Tsao C-W, Wu S-T, et al. The effect of circumcision on young adult sexual function. *Kaohsiung J Med Sci* 2014;30:305-309.
30. Yang Y, Wang X, Bai Y, Han P. Circumcision does not have effect on premature ejaculation: A systematic review and meta-analysis. *Andrologia* 2018;50.
31. Homfray V, Tanton C, Mitchell KR, et al. Examining the association between male circumcision and sexual function: evidence from a British probability survey. *AIDS* 2015;29:1411-1416.
32. Tian Y, Liu W, Wang J-Z, Wazir R, Yue X, Wang K-J. Effects of circumcision on male sexual functions: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2013;15:662-666.
33. Kigozi G, Watya S, Polis CB, et al. The effect of male circumcision on sexual satisfaction and function, results from a randomized trial of male circumcision for human immunodeficiency virus prevention, Rakai, Uganda. *BJU Int* 2008;101:65-70.
34. Cortés-González JR, Arratia-Maqueo JA, Martínez-Montelongo R, Gómez-Guerra LS. Does circumcision affect male's perception of sexual satisfaction? *Arch Esp Urol* 2009;62:733-736.
35. Shabanzadeh DM, Düring S, Frimodt-Møller C. Male circumcision does not result in inferior perceived male sexual function - a systematic review. *Dan Med J* 2016;63.
36. Brito MO, Khosla S, Pananookooln S, et al. Sexual pleasure and function, coital trauma, and sex behaviors after voluntary medical male circumcision among men in the Dominican Republic. *J Sex Med* 2017;14:526-534.
37. Zulu R, Jones D, Chitalu N, Cook R, Weiss S. Sexual satisfaction, performance, and partner response following voluntary medical male circumcision in Zambia: The spear and shield Project. *Glob Health Sci Pract* 2015;3:606-618.
38. Balekang GB, Dintwa KF. A comparison of risky sexual behaviours between circumcised and uncircumcised men aged 30-44 years in Botswana. *Afr Health Sci* 2016;16:105-115.
39. Grund JM, Bryant TS, Jackson I, et al. Association between male circumcision and women's biomedical health outcomes: a systematic review. *Lancet Glob Health* 2017;5:1113-1122.
40. Riess TH, Achieng' MM, Bailey RC. Women's beliefs about male circumcision, HIV prevention, and sexual behaviors in Kisumu, Kenya. *PLoS One* 2014;9:97748.
41. Westercamp N, Mehta SD, Jaoko W, Okeyo TA, Bailey RC. Penile coital injuries in men decline after circumcision: results from a prospective study of recently circumcised and uncircumcised men in western Kenya. *PLoS One* 2017;12:0185917.

42. O'Hara K, O'Hara J. The effect of male circumcision on the sexual enjoyment of the female partner. *BJU Int* 1999;83:79-84.
43. Bensley GA, Boyle GJ. Effects of male circumcision on female arousal and orgasm. *N Z Med J* 2003;116:595.
44. Williamson ML, Williamson PS. Women's preferences for penile circumcision in sexual partners. *J Sex Educ Ther* 1988;14:8-12.
45. Boyle GJ. Circumcision of infants and children: short-term trauma and long-term psychosexual harm. *Adv Sex Med* 2015;5:22-38.
46. Galukande M, Nakaggwa F, Busisa E, Sekavuga Bbaale D, Nagaddya T, Coutinho A. Long term post PrePex male circumcision outcomes in an urban population in Uganda: a cohort study. *BMC Res Notes* 2017;10:522.
47. Fleming PJ, Barrington C, Pearce LD, Lerebours L, Donastorg Y, Brito MO. "I feel like more of a man": a mixed methods study of masculinity, sexual performance, and circumcision for HIV prevention. *J Sex Res* 2017;54:42-54.
48. Sorokan ST, Finlay JC, Jefferies AL, Canadian paediatric society, fetus and newborn committee, infectious diseases and immunization committee. Newborn male circumcision. *Paediatr Child Health* 2015;20:311-320.
49. American academy of pediatrics task force on circumcision. Male circumcision. *Pediatrics* 2012;130:756-785.



ISSN 1309-9833  
e-ISSN 1308-0865



# Pamukkale Tıp Dergisi

Pamukkale Medical Journal

Cilt/Vol: 11

Sayı/No: 3

Eylül/Semptember 2018

## YAZAR İNDEKSİ (Cilt 11, 2018)

### YAZAR İSMİ

Abdulkadir Yektaş  
Abdullah Boztosun  
Adile Tümer  
Ahmet Baki Yağcı  
Ahmet Baştürk  
Ahmet Bayar  
Ahmet Ergin  
AhmetEroğlu  
Ahmet Fahir Demirkan  
Ahmet Nadir Aydemir  
Ahmet Oytun Baykan  
Akif Ayaz  
Ali Çağdaş Yörükoğlu  
Ali Demir  
Ali Kürsad Ganiyusufoğlu  
Ali Şeker  
Alper Eken  
Alper Özorak  
Altay Kandemir  
Arife Erdoğan  
Asiye Kartal  
Atakan Comba  
Aygen Yılmaz  
Ayhan Gazi Kalaycı  
Aysun Toker  
Ayşe Feyda Nursal  
Ayşen Til  
Aytekin Tokmak  
Banuhan Şahin  
Barış Görgün  
Bedih Balkan  
Belkıs Ünsal  
Berker Büyükgüral  
Betül Demirciler Yavaş  
Beyza Akdağ  
Buğra Şahin  
Bülent Soyupak  
Cem Başataç  
Cemil Ay  
Çiğdem Tokyol  
Çisem Çetin  
Derya Ök Kekeç  
Elif Ünsal Avdal

### SAYFA NO

33-41  
301-308  
337-346  
195-202  
11-17  
101-105  
347-354  
229-235, 309-313  
287-292  
69-71, 101-105, 287-292  
73-76  
85-88  
287-292  
269-280  
165-167  
315-320  
49-55  
371-377  
281-285  
361-364  
337-346  
215-222  
11-17  
215-222  
269-280  
89-94  
119-125  
127-130  
355-359  
315-320  
33-41  
281-285  
89-94  
57-160  
321-327  
355-359  
49-55  
95-99  
157-160  
77-80  
329-336  
81-84  
329-336

Emrah Coğuplugil	131-135
Engin Kaya	131-135
Erdal Balcan	1-9
Erdoğan Kavlak	25-31
Ergin Sağtaş	195-202
Erhan Uğurlu	151-156
Esra Aslan	157-160
Esra Eren	215-222
Esra Huriye Göçer	151-156
Fadime Gök	183-194
Fatih Çelik	355-359
Fatih Tekin	25-31
Fatma Burcu Belen	57-63
Fatma Demirbaş	215-222
Fatma Evyapan	151-156
Feyza Altındal	237-249
Filiz Altuğ	25-31
Furkan Kaya	365-370
Furkan Timur	179-181
Furkan Ufuk	161-163, 195-202
Gizem Cura	355-359
Gökhan Güngör	269-280
Göknur Yorulmaz	65-67
Göksel Altınışik	151-156
Gökşen Gökşenoğlu	165-167
Gökşin Nilüfer Yonucu	203-207
Gönül Çaltepe	215-222
Gülcan Gürer	19-24
Güliz Aydemir Acar	347-354
Gülnur Taşcı Bozbaş	19-24
Güzin Kara	25-31
Hakan Alkan	151-156
Hakki Polat	269-280
Hande Şenol	25-31
Hasan İlyas Özardalı	157-160
Hasan Koca	73-76
Hatice Balcı	179-181
Hatice Özer	301-308
Hazar Harbalıoğlu	73-76
Hüseyin Ataseven	269-280
Hüseyin Gökhan Yavaş	195-202
Hüseyin Kayadibi	215-222
Işıl Yıldız	43-48
İlhan Yılmaz	309-313
İlker Abdullah Sarıkaya	315-320
İlyas Turan	169-172
İsmet Parlak	361-364
Kadriye Öneş	165-167
Kemal Alparıslan Erman	107-117
Kemalettin Acar	237-249
Kenan Kocabay	179-181
Kübra Akkaya	127-130
Kürşat Zengin	157-160
Medine Yılmaz	329-336
Mehmet Bekerecioğlu	89-94

Mehmet Birol Iğın	101-105
Mehmet Duran	365-370
Mehmet Veysel Başkan	287-292
Mehmet Yücens	69-71
Melisa Şahin Tekin	65-67
Meltem Polat	57-63, 209-214
Meryem Kuru Pekcan	127-130
Meryem Yavuz Van Giersbergen	183-194
Mete Edizer	203-207
Metin Eser	85-88
Metehan Eşeoğlu	229-235
Muhammet Mesut Nezir Engin	179-181
Muharrem İnan	223-228, 315-320
Mukaddes Şener	151-156
Murat Biyik	269-280
Murat Gültekin	145-149
Murat Oto	223-228, 315-320
Murat Songür	101-105
Murat Zor	131-135
Mustafa Aziz Yıldırım	165-167
Mustafa Yılmaz	321-327
Mümin Alper Erdoğan	361-364
Nadir Yönetçi	321-327
Neriman Temel Aksu	107-117
Neşe Çallı Demirkan	321-327
Neşe Çallı Demirkan	81-84
Nevin Oruç	321-327
Nida Kaçar	81-84
Nihal Buker	287-292
Nur Selvi Günel	251-260
Nuray Egelioğlu Cetişli	329-336
Nurdan Paker	165-167
Nusret Ök	25-31, 287-292
Nüket Göçmen Mas	203-207
Ozan Ali Erdal	223-228, 315-320
Ömer Faruk Şendur	19-24
Ömer Özütemiz	321-327
Önder Kılıçaslan	179-181
Özgür Ağlamış	127-130
Özgür Sevinç	119-125
Özlem Ceyhan	293-300
Özlem Özer Çakir	269-280
Öznur Ataman	151-156
Pınar Çakmak	161-163, 195-202
Pınar Tekinsoy Kartın	293-300
Ramazan Cahit Temizkan	179-181
Reha Artan	11-17
Remzi Atilgan	301-308
Rıza Taner Baran	261-267
Ruslan Bayramov	145-149
Sacide Pehlivan	89-94
Seda Geylani Güleç	173-177
Sefa Alperen Öztürk	371-377
Sehmus Pala	301-308
Selahattin Bedir	131-135



Sebahat Altundağ	137-144
Selçuk Keser	101-105
Selma Aktaş	173-177
Selma Dinçer Tekekoğlu	321-327
Serdar Beden	361-364
Serhat Yıldızhan	77-80
Sezgi Kıpçak	251-260
Sibel Çırpan	203-207
Sibel Özkurt	151-156
Soner Sertan Kara	209-214
Sultan Taşcı	293-300
Şafak Olgan	301-308
Şule Onur	237-249
Tuba Leman Karakurt	173-177
Tuğberk Baştürk	365-370
Turgay Ebioloğlu	131-135
Türker Bekar	347-354
Ufuk Kutluana	321-327
Ümit Çabuş	169-172
Vermi Değerli	361-364
Veysel Fenkci	169-172
Yasemin Taşcı	127-130
Yasemin Tokem	329-336
Yusuf Güner	119-125

ISSN 1309-9833  
e-ISSN 1308-0865



# Pamukkale Tıp Dergisi

Pamukkale Medical Journal

Cilt/Vol: 11

Sayı/No: 3

Eylül/Semptember 2018

## 2018 yılı içerisinde Pamukkale Tıp Dergisi'ne gönderilen makaleleri değerlendiren hakemlerimiz

Abdullah Acar  
Adile Tümer  
Ahmet Ergin  
Ahmet Esat Kiter  
Ali Ahıskalıoğlu  
Ali Çağdaş Yörükoğlu  
Ali Ersin Zümrütbaş  
Ali Karakuzu  
Ali Kulusari  
Ali Yılmaz  
Alp Akman  
Altay Kandemir  
Anıl Aktaş Tapısız  
Aslınur Özkaya Parlakay  
Atakan Comba  
Aysun Özşahin  
Ayşe Belin Özer  
Ayşe Sarsan  
Babür Kaleli  
Bahtiyar Demiralp  
Barış Ata  
Baris Malbora  
Bartu Badak  
Bayram Özhan  
Berkan Reşorlu  
Bürge Kabukçu Başay  
Can Çalışkan  
Cem Atabey  
Cem Özcan  
Cenk Acar  
Cüneyt Orhan Kara  
Demet Ünal  
Duygu Herek  
Ebru Arık Yılmaz  
Emre Çullu  
Erdal Beşer  
Ergin Sağtaş  
Ergun Mete  
Ersin Uskun  
Esat Adıgüzel  
Esref Kızılkaya  
Eylem Değirmenci  
Fahir Demirkan  
Fahri Erdoğan

Figen Ateşci  
Figen Yılmaz  
Fulya Gülerman  
Gamze Ekici  
Gonca Handan Şahan Üstündağ  
Gökhan Ozan Çetin  
Gökşin Nilüfer Yonguç  
Gül Ünsal  
Gülin Fındıkoğlu  
Gülsüm Akgün Çağlıyan  
Gürkan Çalışkan  
Güzin Fidan Yaylalı  
Hakan Akca  
Hakan Alkan  
Halil Kocamaz  
Hande Senol  
Harun Güngör  
Hasan Çetin  
Hatice Yıldırım Sarı  
Hikmet Hassa  
Hüseyin Korkmaz  
İbrahim Türkçüer  
İrfan Kutlar  
Kadriye Öneş  
Koray Elter  
Mehmet Ali Habeşoğlu  
Mehmet Ali Talmaç  
Mehmet Erduran  
Mehmet İlker Gökçe  
Mehmet S. Bugdacı  
Melek Küçükatay  
Mesut Akarsu  
Murat Gönen  
Murat Kutlu  
Murat Özban  
Mustafa Çelik  
Mustafa Yılmaz  
Nadir Yönetçi  
Necmettin Yıldız  
Nedim Karagenç  
Nesrin Yağcı

Nida Kaçar  
Nilay Şen Türk  
O. Şahap Atik  
Oya Topuz  
Ömer Başay  
Ömer Bayrak  
Ömer Tolga Güler  
Önder Öztürk  
Özge Yılmaz Küsbeci  
Özkan Herek  
Özmert Muhammet Ali Özdemir  
Rengin Güzel  
Rıza Hakan Erbay  
Samet Yılmaz  
Selda Ayça Altıncık  
Selma Görgülü  
Selma Tekin  
Serdar Özdemir  
Sevgi Özkan  
Seyit Çitaker  
Simay Serin  
Süleyman Erkan Alataş  
Şahika Pınar Akyer  
Şenay Topsakal  
Şule Onur  
Tamer Edirne  
Tarkan Soygür  
Ufuk Kutluana  
Ümit Aydoğmuş  
Ümran Sevil Ege  
Volkan İzol  
Vural Küçükatay  
Yaşar Issı  
Yavuz Dodurga  
Yılmaz Ay  
Zafer Günendi



