

Anatolian Clinic Journal of Medical Sciences

Anadolu Kliniği

Tip Bilimleri Dergisi



Anatolian Clinic
Journal of Medical Sciences

Anadolu Kliniği

Tıp Bilimleri Dergisi

Anatolian Clinic
The Journal of Medical Sciences

Ocak 2019; Cilt 24, Sayı 1
January 2019; Volume 24, Issue 1

Anadolu Kliniği

Tip Bilimleri Dergisi

Ocak 2019; Cilt 24, Sayı 1 / January 2019; Volume 24, Issue 1

Sahibi / Owner

Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı adına / on Behalf of
the Hayat Foundation for Health and Social Services
Ahmet Özdemir, Dr.

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Managing Editor

Hasan Demirhan, Doç. Dr.

Başeditör / Editor-in-Chief

Handan Ankaralı, Prof. Dr.

Editörler / Editors

Temel Tıp Bilimleri / Basic Medical Sciences

Hakan Ertin, Doç. Dr.
Seyit Ankaralı, Prof. Dr.
M. Kemal Temel, Uzm. Dr.
Tayyibe Bardakçı, Dr. Öğr. Üyesi

Dahili Tıp Bilimleri / Internal Medical Sciences

Mahmut Gümüş, Prof. Dr.
Mustafa Kanat, Prof. Dr.
Mustafa Taşdemir, Prof. Dr.
Cumali Karatoprak, Doç. Dr.

Cerrahi Tıp Bilimleri / Surgical Medical Sciences

Zekeriya Tosun, Prof. Dr.
Ahmet Salduz, Doç. Dr.

Türkçe & İngilizce Dil Editörü / Language Editor

M. Kemal Temel, Uzm. Dr.

Yayın Kurulu / Publication Committee

Ahmet Elbay, Doç. Dr.
Aynur Görmez, Dr. Öğr. Üyesi
Davut Akduman, Doç. Dr.
Hasan Demirhan, Doç. Dr.
İbrahim Yıldırım, Prof. Dr.
İlker İnanç Balkan, Doç. Dr.
Mehmet Koç, Prof. Dr.
Mehmet Okka, Prof. Dr.
Muhittin Çalım, Uzm. Dr.
Mustafa Doğan, Dr. Öğr. Üyesi
Mustafa Duran, Doç. Dr.
Nusret Akpolat, Prof. Dr.
Rümeysa Yeni Elbay, Dr. Öğr. Üyesi
Şükrü Öksüz, Prof. Dr.
Zeynep İrem Yüksel Salduz, Uzm. Dr.

Tasarım Uygulama / Design

Ahmet Yumbul

Baskı-Cilt / Printing-Binding

Elma Basım Matbaacılık Ltd. Şti. ☎ 0212 629 0615

İletişim / Contact

Küçükmühendis Sk. 7 Fatih/İstanbul
☎ 0212 588 2545 ☎ 0533 668 0911 ☎ 0212 697 30 30
✉ hsv.dergipark.gov.tr/anadoluklin
✉ anadoluklinigi@hayatvakfi.org.tr

ISSN: 2149-5254 / e-ISSN: 2458-8849

Uluslararası hakemli bir dergidir. Yılda üç kez (Ocak, Mayıs, Eylül aylarında) basılı ve elektronik olarak yayımlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Gönderilen ve yayımlanan içeriğin tüm sorumluluğu içeriğin yazar(lar)ına aittir. © Yayın hakları yayıncıya aittir. Kaynak gösterilerek alıntılanabilir.

Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences is an international peer-reviewed journal, published triannually (in January, May, September) both in print and electronically. Publication languages are Turkish and English. All responsibility for the submitted and published content rests solely with the author(s). Authors transfer all copyrights to the Journal. Published content can be cited provided that appropriate reference is given.

Derginin eski (1933-1954) adı / Previously (1933-1954) named: Anadolu Kliniği
Derginin kısa adı / Abbreviated: Anadolu Klin / Anatol Clin

Yer aldığı indeksler / Indexed by

TR Dizin (TR Index), Türkiye Citation Index, Google Scholar, TürkMedline
Pleksus, SCILIT, Scientific World Index, AcademicKeys, ResearchBib, J-Gate,
ScopusMed, OAJI, DOAJ

Editörlerden

Değerli takipçilerimiz,

2019'daki ve ikinci yayın dönemimizin 4. yılındaki ilk sayımızla yeniden sizlerle buluşmanın mutluluğu içindeyiz. Bu sayımızda 12 araştırma makalesi ile sizlerle.

Dergimizin son üç senede girmeyi başardığı ulusal ve uluslararası indekslerin güncel bir listesinin yan tarafta ve İnternet sitemizde mevcut olduğunu anımsatarak, burada bir başka önemli gelişme üzerinde durmak isteriz: Güncellenen TÜBİTAK ULAK-BİM TR Dizin değerlendirme kriterleri doğrultusunda; dergimize gönderilecek tüm yazılarda, klasik biçimde temin edilen kişisel bilgilerin yanı sıra, yazıda imzası bulunan tüm yazarlara ait ORCID (Open Researcher and Contributor ID) kodlarının da bulunması gerekmektedir. Bilindiği üzere ORCID, kişinin kurumsal ve mesleki kimliğinin bir özeti niteliğinde olan, www.orcid.org adresinde kolayca edinilebilen ve kullanımı akademik yayıncılıkta giderek popülerleşen, kişiye özel, harf ve rakamdan müteşkil bir koddur. Literatürde zaman içinde ortak ad ve soyadlarından, eksik bilgilerden kaynaklanan kayıp ve karışıklıkları önlemeye yönelik olduğu için, bu kodu kullanmanın, eserlerinin daimi tespiti adına yazarların yararına olacağını düşünmekteyiz.

Bir diğer önemli husus ise, "etik kurul kararı gerektiren, insan ve hayvanlar üzerindeki klinik ve deneysel çalışmalar için etik kurul onayı alınması," bu onayın bize göndereceğiniz yazı içinde belirtilmesi, ve onaya dair belgelerin de başvuru aşamasında zorunlu belgeler arasında online sistemimize yüklenmesi gerektiğidir.

Şimdilik noktalarken, her zamanki gibi siz değerli okur, yazar ve hakemlerimize bize olan teveccüh ve desteğinizden ötürü teşekkürlerimizi arz ederiz. Sizlerden gördüğümüz büyük ilginin, yeni yılda da azalmadan sürmesini dilemekteyiz.

Saygılarımızla.

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- 01** **Molecular Epidemiology of Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates**
*Karbapeneme Dirençli *Klebsiella pneumoniae* Suşlarının Moleküler Epidemiyolojisi*
Ismail Davarci, Seniha Senbayrak, Sebahat Aksaray, M. Esra Kocoglu, Mert Ahmet Kuskucu, Mustafa Samasti
- 08** **An Evaluation of Prognostic Factors in Tympanoplasty with Titanium Prostheses**
Titanyum Protezlerle Yapılan Timpanoplastide Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi
Omer Faruk Calim, Aysegul Verim, Murat Haluk Ozkul, Gamze Didem Kilci, Engin Baser, Husamettin Yasar, Alper Yenigun
- 15** **Gebelikte Beslenmenin Kordon Kanı Yağ Asidi Düzeylerine Etkisi**
Effects of Nutrition during Pregnancy on Levels of Cord Blood Fatty Acids
Nihal Büyüksulu, Zeynep Zehra Bilgi, Havvanur Yoldaş Ilktaç, Muazzez Garipağaoğlu
- 22** **Efficacy of Extracorporeal Shock Wave Therapy in the Treatment of Achilles Tendinopathy: Clinical and Functional Outcomes**
Aşil Tendinopatisinin Tedavisinde Ekstrakorporeal Şok Dalga Tedavisinin Etkililiği: Klinik ve Fonksiyonel Sonuçlar
Yalcin Turhan, Mehmet Arican, Zekeriya Okan Karaduman
- 26** **Dental İmplant Tedavisinde Başarı Faktörlerinin Değerlendirilmesi**
An Evaluation of Success Factors in Dental Implant Treatment
Mustafa Hayati Atala, Gülbahar Ustaoglu, Hülya Çetin
- 32** **Ayrık Otuna Yer Açmak: Geleneksel Tıp ve Hasta–Hekim İlişkisi**
Allowing the Weed in: Traditional Medicine and the Patient–Doctor Relationship
M. Alpertunga Kara
- 38** **Retroaortik Sol Renal Venin Klinik ve Radyolojik Önemi**
Clinical and Radiological Significance of the Retroaortic Left Renal Vein
Fatma Aktaş
- 42** **Karaciğer Biyopsisi Nedenleri ve Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi**
Reasons and Results of Liver Biopsy: A Single-center Experience
Genço Gençdal
- 47** **Allele-specific Emulsion PCR (asePCR) as a Liquid Biopsy Method for Residual Tumor Detection**
Rezidüel Tümör Tespiti İçin Bir Sıvı Biyopsi Yöntemi Olarak Alel-spesifik Emülsiyon PCR (asePCR)
Bedri Karakas
- 53** **Jüvenil İdiyopatik Artritli Hastalarda Pubertal Gelişim**
Pubertal Development in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis
Elif Yüksel Karatoprak, Müferet Ergüven
- 59** **Karyomapping in Preimplantation Genetic Testing of Patients with Beta-thalassemia and Sickle Cell Anemia**
Akdeniz Anemili ve Orak Hücreli Anemili Hastaların Preimplantasyon Genetik Testinde Karyomapping Tekniği
Serdar Coskun
- 67** **İnsizyonel Herni Cerrahisinde Açık ve Laparoskopik Yöntemin Karşılaştırılması: Tek Merkez Deneyimi**
A Comparison of Open and Laparoscopic Techniques in Incisional Hernia Surgery: A Single-center Experience
Yahya Çelik, Ozan Andaç Erbil

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Abdul Rashid Abdul Rahman, Prof. Dr.,

Internal Medicine, Medical Director, An Nur Specialist Hospital, in Bandar Baru Bangi, Selangor, Malaysia

Abu Kholdun Al Mahmood, Prof. Dr.,

Department of Biochemistry, Ibn Sina Medical College, Dhaka, Bangladesh

Ali İhsan Taşçı, Prof. Dr.,

Üroloji AD, Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul

Burçak Kayhan, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Tıp Fakültesi, Karabük Üniversitesi, Karabük

Bülent Özalpay, Uzm. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Bülent Zülfiyar, Prof. Dr.,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Bünyamin Şahin, Prof. Dr.,

Anatomi AD, Tıp Fakültesi, Karabük Üniversitesi, Karabük

Cansel Özmen, Dr. Öğr. Üyesi,

Biyokimya AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

Çiğdem Yektaş, Dr. Öğr. Üyesi,

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Ebuzer Aydın, Doç. Dr.,

Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

E. Elif Vatanöğlü-Lutz, Doç. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, Tıp Fakültesi, Yeditepe Üniversitesi, İstanbul

Elisabeth S.-Thiessen, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Lipid Kliniği ve Lipid Aferezi, Berlin Tıp Üniversitesi, Almanya

Erim Gülcan, Doç. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Tıp Fakültesi, Dumlupınar Üniversitesi, Kütahya

Erol Ayaz, Prof. Dr.

Parazitoloji AD, Tıp Fakültesi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

Ertan Kervancıoğlu, Prof. Dr.,

Tıbbi Genetik AD, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Ethem Güneren, Prof. Dr.,

Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

Fahri Ovalı, Prof. Dr.,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Hasan Hüseyin Kozak, Dr. Öğr. Üyesi,

Nöroloji AD, Meram Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

İlhan Geçit,

Üroloji Kliniği, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

İhsan Boyacı, Dr. Öğr. Üyesi,

İç Hastalıkları, Vatan Kliniği, Medipol Üniversitesi, İstanbul

İnci Kara, Doç. Dr.,

Anestezi ve Reanimasyon AD, Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya

Kudret Doğru, Prof. Dr.,

Anestezi ve Reanimasyon AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

M. İhsan Karaman, Prof. Dr.,

Üroloji AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

M. Sait Keleş, Prof. Dr.,

Biyokimya AD, Tıp Fakültesi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum

Mehmet Ak, Doç. Dr.,

Psikiyatri AD, Meram Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

Mehmet Ali Sungur, Dr. Öğr. Üyesi,

Biyoistatistik AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Mehmet Küçüköner, Doç. Dr.,

Tıbbi Onkoloji BD, Tıp Fakültesi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır

Mehmet Yıldırım, Prof. Dr.,

Fizyoloji AD, Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul

Meral Akdoğan Kayhan, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Tıp Fakültesi Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

Metin Kaplan, Prof. Dr.,

Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Tıp Fakültesi, Fırat Üniversitesi, Elazığ

Moaath Musa Al-Smadi, Prof. Dr.,

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, Ürdün Üniversitesi, Ürdün

Mohammad Iqbal Khan, MD,

General Surgery in Shifa International Hospital, Islamabad, Pakistan

Muhammet Ali Kayıkçı, Doç. Dr.,

Üroloji AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Murad Atmaca, Prof. Dr.,

Psikiyatri AD, Tıp Fakültesi, Fırat Üniversitesi, Elazığ

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Mustafa Hayati Atala, Dr. Öğr. Üyesi,

Protetik Diş Tedavisi AD, Diş Hekimliği Fakóltesi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

Mustafa Samastı, Prof. Dr.,

Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakóltesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

M. Yasin Selçuk, Dr. Öğr. Üyesi,

Aile Hekimliği AD, Tıp Fakóltesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun

Münire Gündođan, Prof. Dr.,

Radyoloji AD, Dalhousie Üniversitesi, IWK Sağlık Merkezi, Kanada; Pediatrik Radyoloji Konsültanı, BAE

Nesrin Çobanođlu, Prof. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, Tıp Fakóltesi, Gazi Üniversitesi, Ankara

Nida Taşçılar, Prof. Dr.,

Nöroloji AD, Tıp Fakóltesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

Nil Sarı, Prof. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, (Emekli) Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Nuran Yıldırım, Prof. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, (Emekli) İstanbul Tıp Fakóltesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Orhan Alimođlu, Prof. Dr.,

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakóltesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Ömer Faruk Akça, Doç. Dr.,

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD, Meram Tıp Fakóltesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

Osman Günay, Prof. Dr.,

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakóltesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Osman Hayran, Prof. Dr.,

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakóltesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

Papatya Keleş, Dr. Öğr. Üyesi,

Anatomi AD, Tıp Fakóltesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul

Perihan Torun, Dr. Öğr. Üyesi,

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakóltesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

Polat Durukan, Prof. Dr.,

Acil Tıp AD, Tıp Fakóltesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Ramazan Akdemir, Prof. Dr.,

Kardiyoloji AD, Tıp Fakóltesi, Sakarya Üniversitesi, Sakarya

Ramazan Özdemir, Prof. Dr.,

Kardiyoloji AD, Tıp Fakóltesi, İnönü Üniversitesi, Malatya

Ramesh Daggubati, Prof. Dr.,

Kardiyoloji Bölümü, Winthrop Üniversite Hastanesi, Newyork, ABD

Recep Öztürk, Prof. Dr.,

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakóltesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

Sani Namık Murat, Doç. Dr.,

Kardiyoloji Kliniği, Sağlık Bakanlığı. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Sedat Akbaő Dr. Öğr. Üyesi,

Anestezi ve Reanimasyon AD, Tıp Fakóltesi, İnönü Üniversitesi, Malatya

Serdar Çolakođlu, Doç. Dr.,

Anatomi AD, Tıp Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Seyfullah Oktay Arslan, Prof. Dr.,

Farmakoloji AD, Tıp Fakóltesi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara

Sezai Yılmaz, Prof. Dr.,

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakóltesi, İnönü Üniversitesi, Malatya

Sinan Canan, Prof. Dr.,

Fizyoloji AD, Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul

Őengöl Cangür, Doç. Dr.,

Biyoistatistik AD, Tıp Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Talat Mesud Yelbuz, Prof. Dr.,

Çocuk Kardiyolojisi AD, King Abdülaziz Kalp Merkezi, Riyad, Suudi Arabistan

Temel Tombul, Prof. Dr.,

Nöroloji AD, Tıp Fakóltesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Tevfik Sabuncu, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Tıp Fakóltesi, Harran Üniversitesi, Őanlıurfa

Vahdet Görmez, Doç. Dr.,

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi, Tıp Fakóltesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Vural Kavuncu, Prof. Dr.,

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Tıp Fakóltesi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyon

Yalçın Büyük, Doç. Dr.,

Adli Tıp Kurum Başkanı, İstanbul

Yasser El Sayed, Prof. Dr.,

Anne-Çocuk Sağlığı Bölümü, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Tıp Fakóltesi, Stanford Üniversitesi, Kaliforniya, ABD

Yıldız Deđirmenci, Doç. Dr.,

Nöroloji AD, Tıp Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Zafer Özmen, Doç. Dr.,

Radyoloji AD, Tıp Fakóltesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

Molecular Epidemiology of Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates

Karbapeneme Dirençli *Klebsiella pneumoniae* Suşlarının Moleküler Epidemiyolojisi

Abstract

Aim: Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection has become an important clinical problem with reduced therapeutic options. This study aimed to investigate the carbapenem resistance rates and responsible resistance genes in *K. pneumoniae* isolates derived from clinical samples collected in Istanbul.

Materials and Methods: This prospective study included a total of 1452 *K. pneumoniae* isolates from patients admitted to our hospital between July 2013 and July 2014. VITEK-2 (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France) was used for microbial identification and antimicrobial susceptibility testing. The carbapenem-resistant isolates identified by VITEK-2 were also found to be resistant to ertapenem by the ertapenem gradient test. Resistance mechanisms of the carbapenem-resistant isolates were investigated using real time-polymerase chain reaction.

Results: Of the 1452 *K. pneumoniae* isolates, 45 (3.1%) were carbapenem-resistant. Of these, 32 (71.1%) were bla_{OXA-48}-positive, 9 (20%) bla_{NDM}-positive, and 1 (2.2%) bla_{VIM-1}-positive. None had the genes bla_{KPC} and bla_{IMP-1}. The greatest susceptibility by the isolated carbapenemase-producing *K. pneumoniae* was shown to the antimicrobials amikacin and gentamicin.

Discussion and Conclusion: In our hospital, there are several mechanisms causing carbapenem resistance, and the bla_{OXA-48} positivity rate of 71.1% is significant. This resistance may spread rapidly and, through enzymatic resistance gene transfer, lead to hospital epidemics difficult to manage. For this reason, accurate and rapid laboratory diagnosis is important in infection control. For faster results, molecular methods, as well as phenotypic methods, must be included in the hospital infrastructure.

Keywords: carbapenem resistance; *Klebsiella pneumoniae*; resistance gene

Öz

Amaç: Karbapeneme dirençli *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonları, azalan tedavi imkanlarıyla birlikte önemli bir klinik sorun haline gelmiştir. Bu çalışmada, İstanbul'da elde edilen *K. pneumoniae* izolatlarındaki karbapenem direnç oranlarını ve buna sebep olan direnç genlerini incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu prospektif çalışmaya, Temmuz 2013–Temmuz 2014 döneminde hastanemize kabul edilen hastalardan elde edilen toplam 1452 *K. pneumoniae* izolatı dahil edilmiştir. Mikroorganizmaların tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testi için VITEK-2 (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Fransa) kullanılmıştır. VITEK-2 otomatize sistem ile karbapenem direnci saptanan suşların ertapenem gradient testi ile de ertapeneme dirençli olduğu bulunmuştur. Karbapenem direncine sebep olan genler *real time-polymerase chain reaction* ile araştırılmıştır.

Bulgular: 1452 *K. pneumoniae* izolatının 45'i (%3,1) karbapeneme dirençliydi. Bunların 32'si (%71,1) bla_{OXA-48}-pozitif, 9'u (%20) bla_{NDM}-pozitif, 1'i (%2,2) bla_{VIM-1}-pozitif idi. Hiçbirinde bla_{KPC} ve bla_{IMP-1} geni mevcut değildi. Karbapenem üreten *K. pneumoniae* izolatlarının en duyarlı olduğu antimikrobiyaller amikasin ve gentamisin idi.

Tartışma ve Sonuç: Hastanemizde karbapenem direncine sebep olan çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır ve bla_{OXA-48} geninin %71,1 oranında görülmesi dikkat çekicidir. Bu direncin hızla yayılması ve enzimatik direnç genlerinin aktarımı yoluyla yönetimi zor hastane salgınlarına yol açması mümkündür. Bu nedenle enfeksiyon kontrolünde doğru ve hızlı laboratuvar tanı önemlidir. Daha hızlı sonuçlar elde etmek için moleküler yöntemler de fenotipik yöntemler gibi hastane altyapısına dahil edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: direnç geni; karbapenem direnci; *Klebsiella pneumoniae*

Ismail Davarci¹, Seniha Senbayrak², Sebahat Aksaray³, M. Esra Kocoglu⁴, Mert Ahmet Kuskucu⁵, Mustafa Samasti⁴

¹ Erzincan University, Mengücek Gazi Training and Research Hospital, Medical Microbiology Laboratory

² Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology

³ Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Medical Microbiology Laboratory

⁴ İstanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology

⁵ Cerrahpaşa School of Medicine, Department of Medical Microbiology

Received/Geliş : 12.05.2018

Accepted/Kabul: 13.07.2018

DOI: 10.21673/anadoluklin.423081

Corresponding author/Yazışma yazarı
Ismail Davarci

Erzincan University, Mengücek Gazi Training and Research Hospital, Medical Microbiology Laboratory, Erzincan, Turkey
E-mail: ismaildavarci@hotmail.com

INTRODUCTION

Healthcare-associated infections due to resistant *Enterobacteriaceae* have recently become a problem worldwide (1). As carbapenems are a major drug class used to treat serious community-onset or healthcare-associated infections caused by *Enterobacteriaceae*, resistance to these agents will continue to cause challenging clinical choices. Mechanisms of carbapenem resistance include carbapenemase production, a combination of AmpC hyperproduction and/or ESBL production, and a porin mutation (e.g., ESBLs of the SHV- and CTX-M types combined with a deficiency in OmpK35 or OmpK36 in *Klebsiella pneumoniae*, AmpC overexpression, and OmpC or OmpF in *Enterobacter cloacae*) (2–4). Carbapenemases have been classified as class A beta-lactamases (bla_{NMC} , bla_{IMP} , bla_{SME} , bla_{KPC} , and bla_{GES}), class B beta-lactamases (bla_{IMP} , bla_{VIM} , bla_{GIM} , bla_{SPM} , and bla_{NDM}), and class D beta-lactamase (bla_{OXA-48}). Phenotypic detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* may be difficult because carbapenem minimum inhibitory concentrations (MICs) may be low. Therefore, genotypic detection of carbapenemase genes is the gold standard. Here, we describe the detection of bla_{NDM} , bla_{KPC} , bla_{VIM-1} , bla_{IMP-1} , and bla_{OXA-48} genes, the most prevalent carbapenemases, using real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) (2).

In this prospective study at our hospital, we evaluated the presence of carbapenem resistance in a number of *K. pneumoniae* isolates and the enzymatic mechanisms leading to carbapenem resistance in this species.

MATERIALS AND METHODS

Isolation of the *K. pneumoniae* strains and antimicrobial susceptibility testing

Patients hospitalized at our hospital, which has a 725-bed capacity, between July 2013 and July 2014 were prospectively followed up for healthcare-associated infections, and the results were evaluated. Surveillance work was conducted by the Infection Control Committee with daily service visits. Healthcare-associated infections were defined according to the diagnostic criteria issued by the Centers for Disease Control and Prevention (3).

All gram-negative isolates at the time of isolation were identified using the VITEK-2 automated system

(bioMérieux) with an ID-GN card. Antimicrobial susceptibility testing was performed according to the Kirby–Bauer disk diffusion method and the microbroth dilution assay using VITEK-2 AST-GN cards (bioMérieux) according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria (4).

The following antimicrobials were tested (Antimicrobial Susceptibility Disks, bioMérieux): meropenem, imipenem, ertapenem, piperacillin/tazobactam, ceftazidim, ceftriaxone, gentamicin, amikacin, ciprofloxacin, and levofloxacin. The isolates were classified as susceptible, intermediate, or resistant, according to the breakpoints established by the CLSI (4). Isolates were considered carbapenem-resistant if they were resistant or intermediate to one or more of the carbapenems tested (e.g., MEM, IMP, or ERT). Quality control was performed by testing *K. pneumoniae* ATCC 700603.

The carbapenem-resistant isolates confirmed by VITEK-2 were also found to be resistant to ertapenem by the ertapenem gradient test according to the CLSI criteria (4). Isolates were suspended in 1 mL 16% glycerol broth and stored at -20°C. One isolate from each patient was analyzed.

Screening of the carbapenemase genes

RT-PCR (Rotor-Gene 6000, Corbett Life Science, Mortlake, Australia) was used to investigate the genes causing carbapenemase production in the collected isolates. Analyses were performed by using the Rotor Gene software according to the company's instructions.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by using the hypothesis test with NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 & PASS (Power Analysis and Sample Size) and 2008 Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA). Additionally, Fisher's exact test and the Fisher–Freeman–Halton test were used for qualitative data comparison with definitive statistical methods (e.g., average, standard deviation, median, frequency, and ratio). A 95% confidence interval was used and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 1452 *K. pneumoniae* strains were isolated from the clinical samples. Of these, 45 (3.1%) showed resistance or reduced susceptibility to at least one car-

bapenam. In total, 45 patients (55.6% female, 44.4% male) with a carbapenam-resistant *K. pneumoniae* (CRKp) infection were identified. The median age of these patients was 64 (range 20–87) years.

When the antimicrobial susceptibilities of the 45 CRKp isolates were evaluated, all were nonsusceptible (NS) (i.e., either intermediate or resistant) to ertapenam; 97.8% were NS to piperacillin/tazobactam; 93.3% were NS to ceftazidime, ceftriaxone, and meropenem; 91.1% were NS to imipenem; 86.7% were NS to ciprofloxacin; 77.8% were NS to levofloxacin; 62.2% were NS to gentamicin; 28.9% were NS to amikacin. Of all isolates, 8.9% were NS to colistin by VITEK-2 according to the 2013 CLSI standards (7).

The bla_{OXA-48} gene was detected in 32 (71.1%) of the isolates by RT-PCR. Using the same method, 9 (20%) were found bla_{NDM}-positive and 1 (2.2%) bla_{VIM-1}-positive. All isolates were bla_{KPC}- and bla_{IMP-1}-negative (Table 1).

The median age of the 32 bla_{OXA-48}-positive patients (65.6% female, 34.4% male) was 62 years. No significant difference was observed in terms of age or sex.

The resistance rate of the bla_{OXA-48}-positive CRKp isolates was 100% for piperacillin/tazobactam and ertapenam, 96.9% for meropenem and imipenem, 93.8% for ceftazidime and ceftriaxone, 87.5% for ciprofloxacin and levofloxacin, 53.1% for gentamicin, 31.3% for amikacin, and 9.4% for colistin.

There was no statistically significant difference between bla_{OXA-48}-, bla_{KPC}-, bla_{NDM}-, bla_{VIM-1}-, and bla_{IMP-1}-positive and -negative isolates with respect to the antibiogram results for these antimicrobials ($p > 0.05$).

DISCUSSION AND CONCLUSION

In recent years, there has been an increased frequency of gram-negative healthcare-associated bacterial infection (1). Isolation rates of *K. pneumoniae*, an etiological agent of healthcare-associated infection, have reached remarkable proportions in Turkey as well as throughout the world. However, the uncontrolled use of meropenem and imipenem, effective antimicrobials used therapeutically, has caused a resistance problem (5).

CRKp was first isolated in America in 1997 and in Turkey in 2001 (1,9). Subsequently, CRKp epidemics have been reported throughout the world (1). Accord-

ing to the EARRS data, all European countries, except for those with high levels of bla_{KPC}-mediated carbapenam resistance, such as Greece and Italy, and those where hospital epidemics have been identified, the rate of carbapenam resistance is 0.6% in *Klebsiella spp.* isolates (6). The rate of imipenem resistance in *K. pneumoniae* isolates is 3.2% according to the results from the multicenter HITIT-2 study conducted in 2007 in Turkey (7). In our study, the rate of carbapenam resistance in *K. pneumoniae* isolates was determined to be 3.1%, consistent with other studies in Turkey.

In a study by Lascols et al. (8), all 110 CRKp isolates examined were NS to ertapenam, imipenem, and ciprofloxacin; 95% were NS to amikacin; and 32% were NS to colistin. In another study, Baran et al. (1) reported that all 69 CRKp isolates were NS to ertapenam and piperacillin/tazobactam, 92.75% were NS to imipenem, 78.26% NS to meropenem, 86.96% NS to ceftazidime and ceftriaxone, 78.26% NS to ciprofloxacin, 63.77% NS to gentamicin, 46.38% NS to amikacin, and 14.49% NS to colistin. In accordance with both studies, in our study, there was 100% resistance to ertapenam and the greatest susceptibility was shown to amikacin. These results are consistent with the order of susceptible antimicrobials, although the percentages differ from those in the literature. We explain the lower rate of colistin resistance found in our study by the susceptibility method we used.

Although several studies have investigated carbapenam resistance in many countries, molecular studies of resistance mechanisms are limited (7). However, in regional studies, bla_{OXA-48} carbapenamase activity associated with carbapenam resistance has been shown in enteric gram-negative bacteria (9,13).

The first bla_{OXA-48}-positive *Klebsiella spp.* strain was isolated in Turkey in 2001 from a patient's urine (9). In the following years, bla_{OXA-48} producers have become an increasingly important cause of nosocomial infection in Turkey (1). A multicenter study in Europe in 2012 found 2% bla_{OXA-48} positivity in *K. pneumoniae* with a reduced susceptibility to carbapenems (10). Demir et al. (11) analyzed 95 *Enterobacteriaceae spp.* isolates by multiplex PCR and found bla_{OXA-48} in 49 isolates. In another multicenter study, 79% bla_{OXA-48} gene positivity was found in CRKp isolates in Turkey (12). We detected 71% bla_{OXA-48} gene positivity in our study.

Table 1. Susceptibility and carbapenemase results of *Klebsiella pneumoniae* isolates

| Isolate | Age | Sample | Clinic | MEM | IMP | ETP | OXA-48 | NDM | VIM-1 | KPC | IMP-1 |
|---------|-----|----------------|--------|-----|-----|-----|--------|-----|-------|-----|-------|
| K4 | 65 | Tracheal a. | ICU | R | R | R | (+) | (+) | (-) | (-) | (-) |
| K36 | 29 | Tracheal a. | ICU | S | S | R | (+) | (+) | (-) | (-) | (-) |
| K34 | 80 | Tracheal a. | ICU | I | R | R | (+) | (-) | (+) | (-) | (-) |
| K11 | 45 | Tracheal a. | ICU | R | R | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K15 | 86 | Tracheal a. | ICU | R | R | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K16 | 72 | Tracheal a. | ICU | I | I | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K17 | 75 | Tracheal a. | ICU | I | I | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K18 | 74 | Tracheal a. | ICU | R | R | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K20 | 66 | Tracheal a. | ICU | R | I | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K27 | 68 | Tracheal a. | ICU | I | R | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K30 | 68 | Tracheal a. | ICU | R | R | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K33 | 65 | Tracheal a. | ICU | R | R | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K38 | 84 | Tracheal a. | ICU | R | R | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K19 | 61 | Tracheal a. | NS | R | R | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K12 | 79 | Tracheal a. | ICU | R | R | R | (-) | (+) | (-) | (-) | (-) |
| K40 | 79 | Tracheal a. | ICU | S | S | R | (-) | (+) | (-) | (-) | (-) |
| K23 | 85 | Tracheal a. | ICU | R | R | R | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K29 | 60 | Tracheal a. | NE | R | R | R | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K22 | 40 | Deep tissue a. | GS | R | R | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K39 | 83 | Deep tissue a. | GS | R | R | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K41 | 76 | Deep tissue a. | GS | I | I | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K31 | 47 | Deep tissue a. | NS | R | R | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K9 | 52 | Deep tissue a. | URO | R | I | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K35 | 67 | Deep tissue a. | ICU | R | S | R | (-) | (+) | (-) | (-) | (-) |
| K37 | 47 | Deep tissue a. | ICU | R | R | R | (-) | (+) | (-) | (-) | (-) |
| K3 | 61 | Deep tissue a. | GS | R | R | R | (-) | (+) | (-) | (-) | (-) |
| K32 | 68 | Deep tissue a. | GS | R | R | R | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K44 | 87 | Deep tissue a. | GS | R | I | R | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K14 | 74 | Urine | ICU | R | R | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K21 | 57 | Urine | EM | R | R | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K26 | 66 | Urine | ID | R | R | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K28 | 84 | Urine | NE | R | R | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K43 | 51 | Urine | NEF | I | R | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K45 | 75 | Urine | GS | I | I | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K10 | 49 | Urine | ICU | R | R | R | (-) | (+) | (-) | (-) | (-) |
| K42 | 67 | Urine | URO | S | S | R | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K6 | 20 | Blood | ICU | R | R | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K7 | 45 | Blood | ICU | R | R | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K1 | 52 | Blood | GS | R | R | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K13 | 39 | Blood | NE | R | R | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K24 | 41 | Blood | IM | R | R | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K25 | 75 | Blood | URO | R | R | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K8 | 77 | Blood | ICU | R | R | R | (-) | (+) | (-) | (-) | (-) |
| K5 | 59 | Sputum | NE | R | R | R | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| K2 | 78 | Sputum | ICU | R | R | R | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |

Deep tissue a.: deep tissue aspirate; EM: emergency; ERT: ertapenem; GS: general surgery; I: intermediate; ICU: intensive care unit; ID: infection disease; IMP: imipenem; IM: internal medicine; MEM: meropenem; NE: neurology; NEF: nephrology; NS: neurosurgery; R: resistive; Tracheal a.: tracheal aspirate; URO: urology

The limited studies on this subject in Turkey generally have found higher rates of resistance compared to those reported in other countries. This was considered an expected result because the bla_{OXA-48} resistance gene was first found in Turkey.

Patients in intensive care units (ICUs) are sometimes put on mechanical ventilation and undergo intensive antimicrobial treatment, both of which are considered risk factors for healthcare-associated infection. Small-scale outbreaks have been reported in the literature. In our study also, bla_{OXA-48}-positive CRKp isolates were isolated primarily in the samples obtained from ICU patients, consistently with the previous studies.

The bla_{OXA-48} enzyme can successfully hydrolyze penicillins, but exhibits poor or no activity against extended-spectrum cephalosporins. It also has weak carbapenemase activity and does not show a high level of carbapenem resistance. ESBL production or a cell wall permeability defect is necessary for an increased level of resistance to cephalosporins and carbapenems (17–22). However, the bla_{OXA-48}-positive CRKp isolates examined in our study showed a high level of resistance to extended-spectrum cephalosporins and carbapenems. No significant difference was observed between bla_{OXA-48}-positive and -negative CRKp isolates in terms of antimicrobial susceptibility. These findings suggest that other mechanisms of resistance were present in our isolates.

New Delhi metallo-β-lactamase-1 (bla_{NDM-1}) was first discovered in a *K. pneumoniae* strain isolated from the urine sample of a patient who was previously hospitalized in India in 2009 (13). Later it spread to the Balkans and the Middle East (1,24). The first report of bla_{NDM-1} from Turkey was made in 2011 by Poirel et al. based on a *K. pneumoniae* strain isolated from an allogenic stem cell-transplanted leukemia patient who was previously hospitalized in Iraq (1,25). In a multicenter study, Grundmann et al. (12) investigated 124 CRKp isolates and found bla_{NDM} genes in 9 CRKp isolates from Turkey. In the present study, we found the bla_{NDM} gene in 9 CRKp isolates, and only 2 were also positive for the bla_{OXA-48} gene.

Another plasmid-mediated metallo-β-lactamase, Verona integron-encoded metallo-β-lactamase (bla_{VIM}), was first reported in Italy in 1997 (15). In Turkey, bla_{VIM-1} was initially detected by Yildirim et al. in a *K.*

pneumoniae isolate from the urine of 3-year-old girl in 2005 (16). In a multinational study, bla_{VIM} positivity was found in 4% of the CRKp isolates from Turkey (12). In our study, we identified the bla_{VIM-1} gene in 1 *K. pneumoniae* isolate that also contained the bla_{OXA-48} gene, which is consistent with a previous study in Turkey (1).

bla_{KPC}-producing isolates were mostly found in Greece, the US, and Israel (8). The first bla_{KPC}-producing isolate identified was a *K. pneumoniae* isolate; in a second report the bla_{KPC}-producing isolate was *Klebsiella oxytoca* (27–29). In a US study, bla_{KPC} positivity was found in 90% of the CRKp isolates, and no other carbapenemase gene was identified (17). In a multicenter study on 124 samples from 17 centers in Turkey, bla_{KPC} gene was not detected (12). Consistently with this, we made no detection of bla_{KPC} gene either.

The bla_{IMP}-type enzymes have become widespread in *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, and *Enterobacteriaceae* members in Japan (31,32). In Turkey, bla_{IMP} was first detected in a *K. pneumoniae* isolate from the blood of a 1-year-old girl in 2005 by Aktas et al. (18). However, we made no detection of bla_{IMP-1} gene.

Considering the international data, a very high level of carbapenem resistance has not been reported in *Enterobacteriaceae* in Turkey (10,11). However, CRKp can spread clonally from person to person, or genes that encode carbapenemases can spread horizontally between isolates. This is important because plasmid-encoded and easily transferable carbapenemases are involved. CRKp infections are associated with high mortality and reduced treatment options. For this reason, accurate and rapid laboratory diagnosis is important for infection control. For faster results, molecular methods, as well as phenotypic methods, must be included in the hospital infrastructure (17,25,34).

Acknowledgments and Financial Disclosure

The study was partially funded (project no: 2014-2212) by the Research Fund of Haydarpasa Numune Training and Research Hospital. The authors thank the infection control team and the microbiology laboratory team.

Statement of Conflict of Interest

The authors have no conflict of interest to declare.

REFERENCES

1. Baran I, Aksu N. Phenotypic and genotypic characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a tertiary-level reference hospital in Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016;15(1):20.
2. Doumith M, Ellington MJ, Livermore DM, Woodford N. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(4):659–67.
3. Pasteran F, Mendez T, Guerriero L, Rapoport M, Corso A. Sensitive screening tests for suspected class A carbapenemase production in species of Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* 2009;47(6):1631–9.
4. Crowley B, Benedí VJ, Doménech-Sánchez A. Expression of SHV-2 beta-lactamase and of reduced amounts of OmpK36 porin in *Klebsiella pneumoniae* results in increased resistance to cephalosporins and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(11):3679–82.
5. Cohen Stuart J, Leverstein-Van Hall MA. Guideline for phenotypic screening and confirmation of carbapenemases in Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36(3):205–10.
6. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309–32.
7. Wayne PA. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 23rd Informational Supplement. CLSI Document M100-S23. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.
8. Ciftci IH, Karakece E, Asik G, Demiray T, Er H. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* susularında Oxa-48 ve Kpc varlığını araştırılması. *Ankem Derg.* 2013;27(2):49–54.
9. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of Oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(1):15–22.
10. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Available at [http://www.hpsc.ie/hpsc/A-Z/Microbiology Antimicrobial Resistance/ European Antimicrobial Resistance Surveillance System EARSS/](http://www.hpsc.ie/hpsc/A-Z/Microbiology/Antimicrobial%20Resistance/European%20Antimicrobial%20Resistance%20Surveillance%20System%20EARSS/) (accessed in February 2011).
11. Gur D, Hascelik G, Aydin N, Telli M, Gultekin M, Ogulnc D, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. *J Chemother.* 2009;21(4):383–9.
12. Lascols C, Peirano G, Hackel M, Laupland KB, Pitout JD. Surveillance and molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* isolates that produce carbapenemases: first report of OXA-48-like enzymes in North America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;57(1):130–6.
13. Aktas Z, Kayacan CB, Schneider I, Can B, Midilli K, Bauernfeind A. Carbapenem-hydrolyzing oxacillinase, OXA-48, persists in *Klebsiella pneumoniae* in Istanbul, Turkey. *Chemotherapy.* 2008;54(2):101–6.
14. Hrabák J, Študentová V, Walková R, Zemlicková H, Jakubu V, Chudácková E. Detection of NDM-1, VIM-1, KPC, OXA-48, and OXA-162 carbapenemases by matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2012;50(7):2441–3.
15. Demir Y, Zer Y, Karaoglan I. Investigation of VIM, IMP, NDM-1, KPC AND OXA-48 enzymes in Enterobacteriaceae strains. *Pak J Pharm Sci.* 2015;28:1127–33.
16. Grundmann H, Glasner C, Albigier B, Aanensen DM, Tomlinson CT, Andrasević AT, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(2):153–63.
17. Djahmi N, Dunyach-Remy C, Pantel A, Dekhil M, Sotto A, Lavigne JP. Epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii* in Mediterranean countries. *Biomed Res Int.* 2014;2014:305784.
18. Tsakris A, Poulou A, Bogaerts P, Dimitroulia E, Pournaras S, Glupczynski Y. Evaluation of a new phenotypic OXA-48 disk test for differentiation of OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae clinical isolates. *J Clin Microbiol.* 2015;53(4):1245–51.
19. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(9):821–30.
20. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(7):1597–606.
21. Fursova NK, Astashkin EI, Knyazeva AI, Kartsev NN, Leonova ES, Ershova ON, et al. The spread of bla OXA-48 and bla OXA-244 carbapenemase genes among *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* and *Enterobacter* spp. isolated in Moscow, Russia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2015;14(1):46.
22. Arana DM, Saez D, García-Hierro P, Bautista V, Fernández-Romero S, Ángel de la Cal M, et al. Concur-

- rent interspecies and clonal dissemination of OXA-48 carbapenemases. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(2):148.e1-4.
23. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, blaNDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(12):5046-54.
 24. Wang JT, Wu UI, Lauderdale TLY, Chen MC, Li SY, Hsu LY, et al. Carbapenem-nonsusceptible Enterobacteriaceae in Taiwan. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121668.
 25. Sahin K, Tekin A, Ozdas S, Akin D, Yapislir H, Dilek AR, et al. Evaluation of carbapenem resistance using phenotypic and genotypic techniques in Enterobacteriaceae isolates. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2015;14(1):44.
 26. Yildirim I, Ceyhan M, Gur D, Mugnaioli C, Rossolini GM. First detection of VIM-1 type metallo-beta-lactamase in a multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate from Turkey also producing the CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamase. *J Chemother.* 2007;19(4):467-8.
 27. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(4):1151-61.
 28. Yigit H, Queenan AM, Rasheed JK, Biddle JM, Domenech-Sanchez A, Alberti S, et al. Carbapenem resistant strain of *Klebsiella oxytoca* harboring carbapenem-hydrolyzing β -lactamase KPC-2. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(12):3881-9.
 29. Patel JB, Rasheed JK, Kitchel B. Carbapenemases in enterobacteriaceae: activity, epidemiology, and laboratory detection. *Clinical Microbiology Newsletter.* 2009;31(8):55-62.
 30. Kaiser RM, Castanheira M, Jones RN, Tenover F, Lynfield R. Trends in *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-positive *K. pneumoniae* in US hospitals: report from the 2007-2009 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76(3):356-60.
 31. Senda K, Arakawa Y, Ichiyama S, Nakashima K, Ito H, Ohsuka S, et al. PCR detection of metallo- β -lactamase gene (blaIMP) in gram-negative rods resistant to broad-spectrum β -lactams. *J Clin Microbiol.* 1996;34(12):2909-13.
 32. Shibata N, Doi Y, Yamane K, Yagi T, Kurokawa H, Shibayama K, et al. PCR typing of genetic determinants for metallo- β -lactamases and integrases carried by gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron. *J Clin Microbiol.* 2003;41(12):5407-13.
 33. Aktas Z, Bal C, Midilli K, Poirel L, Nordmann P. First IMP-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolate in Turkey. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(7):695-6.
 34. Pollett S, Miller S, Hindler J, Uslan D, Carvalho M, Humphries RM. Phenotypic and molecular characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a health care system in Los Angeles, California, from 2011 to 2013. *J Clin Microbiol.* 2014;52(11):4003-9.



CİNSEL SAĞLIK VE ÜREME SAĞLIĞI

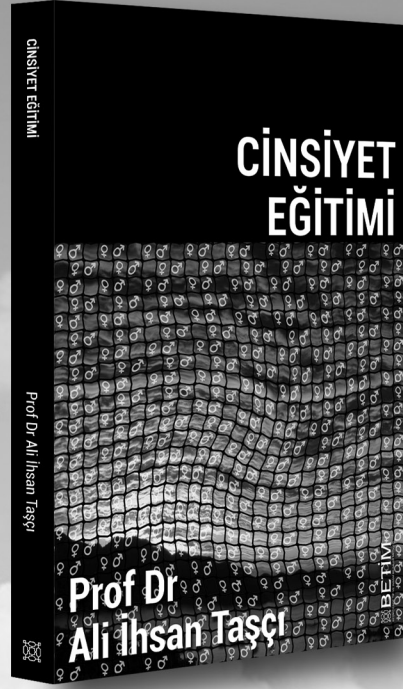
Prof Dr Ali İhsan Taşçı

Cinsellik; birey kadar toplumu ve kamu otoritele-rini ilgilendiren, tıbbi, sosyal, ahlaki, hukuki ve dini boyutları olan kapsamlı bir konudur.

Cinsel eğitim, cinselliğin sağlıklı olması için şarttır. Ancak cinsel eğitimin içeriği, zamanı ve sorumluları konusunda tartışmalar devam etmektedir ve yeni sorunlar ortaya çıktıkça edecektir.

Medya ağırlıklı mevcut cinsel eğitim kaynakları cinselliği ve kamu düzenini olumsuz etkileyen görüntü ve yazılarla kirlenmiş durumdadır. Ayrıca eğitim ilke ve usulleri yurt dışı kaynakların tercü-meleri şeklindedir.

Bu kitap, ebeveynlere, çocuk ve gençlerin eğiti-minden sorumlu eğitimcilere, sağlık konusunda danışmanlık yapmak durumunda olan sağlıkçılara, aile danışmanlarına ve gençlere kaynak olması amacıyla, tıbbi terminolojiden mümkün olduğun-ca arındırılarak, kolay okunabilecek ve anlaşılabil-ecek şekilde yazılmıştır.



CİNSİYET EĞİTİMİ

Prof Dr Ali İhsan Taşçı

Eğitim, bireyin toplumsal hayatta yerini alabilme-si için gerekli bilgi, beceri ve anlayışları edinebil-mesini ve kişiliğini geliştirmesini sağlar. Sadece planlı eğitim faaliyetleri değil, görme, duyma, tatma, deneme gibi hayat tecrübeleri de eğitimin bütünleyici parçalarıdır.

Karşılaştığı her tutum ve davranış çocukta iyi veya kötü bir iz bırakacaktır. Özellikle ilk yıllardaki olumsuz örnekler etkisini hayat boyu sürdürece-ğinden, erişkinler her alanda sorumluluklarının farkında olmalıdır.

Yeni nesillerin başarısı öncekilerin başarı ve tecrübelerinden faydalanmalarına bağlıdır. Her ebeveyn ve erişkin, sonraki neslin gözünde birer model olacağını düşünmeli, 'hayat boyu eğitim' ile kendini geliştirmelidir.

Bu kitap, ebeveynlere, çocuk ve gençlerin eğiti-minden sorumlu eğitimcilere, sağlık konusunda danışmanlık yapmak durumunda olan sağlıkçılara, aile danışmanlarına ve gençlere kaynak olması amacıyla, tıbbi terminolojiden mümkün olduğun-ca arındırılarak, kolay okunabilecek ve anlaşılabil-ecek şekilde yazılmıştır.

BETİM KİTAPLIĞI

An Evaluation of Prognostic Factors in Tympanoplasty with Titanium Prostheses*

Titanyum Protezlerle Yapılan Timpanoplastide Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi

Abstract

Aim: This study aimed to assess the effects of preoperatively measured middle ear risk index (MERI) and intraoperative ossicular chain findings on postoperative hearing in patients who underwent ossiculoplasty performed by using universal titanium prostheses.

Materials and Methods: Patients who underwent ear surgery using universal titanium prostheses due to malfunctioning in the incus were included. Preoperative ear examination results, surgical findings, and MERI scores were assessed. Preoperative and postoperative air-conduction and bone-conduction hearing thresholds and air-bone gap were assessed at 0.5, 1, 2, and 4 kHz frequencies.

Results: We found that presence of the malleus and stapes suprastructure and prognostic MERI grading affected the reconstruction success rate. The air-bone gap results were found to be 100%, 87.5% and 12.5% in the mild, moderate, and severe MERI groups, respectively.

Discussion and Conclusion: In line with the literature, we observed that preoperative MERI scoring might help surgeons develop a patient-specific operation strategy by providing guidance during ossiculoplasty.

Keywords: ear surgery; hearing reconstruction; middle ear risk index; tympanoplasty

Öz

Amaç: Bu çalışmada evrensel titanyum protezler kullanılarak ossiküloplasti yapılan hastalarda ameliyat öncesi ölçülen orta kulak risk indeksi (OKRİ) ve intraoperatif kemikçik zinciri bulgularının postoperatif işitme üzerine etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya inkusu arızalı olup evrensel titanyum protez kullanılarak kulak cerrahisi yapılan hastalar dahil edildi. Preoperatif kulak muayenesi sonuçları, OKRİ skorları ve ameliyat bulguları değerlendirildi. Preoperatif ve postoperatif hava iletimi ve kemik iletimi işitme eşikleri ve hava-kemik aralığı 0,5, 1, 2 ve 4 kHz frekanslarında değerlendirildi.

Bulgular: Çekiç kemiği ve üzengi suprastrüktürü varlığının ve prognostik OKRİ derecelendirmesinin rekonstrüksiyon başarı oranını etkilediği görüldü. Hava-kemik aralığı sonuçları hafif, orta ve ağır OKRİ gruplarında sırasıyla %100, %87,5 ve %12,5 olarak tespit edildi.

Tartışma ve Sonuç: Literatürle uyumlu olarak, preoperatif OKRİ skorlarının cerrahlara ossiküloplasti sırasında rehberlik ederek hastaya özel operasyon stratejisi geliştirmede yardımcı olabileceği görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: işitme rekonstrüksiyonu; kulak cerrahisi; orta kulak risk indeksi; timpanoplasti

Omer Faruk Calim¹, Aysegül Verim², Murat Haluk Ozkul³, Gamze Didem Kilci⁴, Engin Baser⁵, Husamettin Yasar⁶, Alper Yenigun¹

¹ Bezmialem University Medical Faculty, Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery

² Haydarpaşa Research and Training Hospital, Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery

³ Altınbaş University Medical Faculty, Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery

⁴ Eyüp State Hospital, Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery

⁵ Tepecik Research and Training Hospital, Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery

⁶ Haseki Research and Training Hospital, Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery

Received/Geliş : 26.05.2018

Accepted/Kabul: 15.08.2018

DOI: 10.21673/anadoluklin.427399

Corresponding author/Yazışma yazarı
Omer Faruk Calim
Bezmialem University Medical Faculty,
Department of Otorhinolaryngology and
Head and Neck Surgery, Vatan St. 1,
Istanbul, Turkey
E-mail: omercalim@yahoo.com

* This paper was presented verbally at the 15th International Meeting of the Mediterranean Society of Otolaryngology and Audiology held in 2016.

INTRODUCTION

Chronic otitis media surgery is aimed at ensuring a dry and safe ear while preserving or restoring hearing as far as possible. Wullstein (1) and Zöllner (2) have become leading figures of functional intervention by introducing the concept of tympanoplasty. Although there are certain established and relative indications for mastoidectomy, preoperative general health of the patient, extent of the disease and condition of the contralateral ear, and doctor and patient preferences are decisive factors in determining the type of mastoidectomy (3).

Primary factors affecting the pathophysiology of chronic otitis are the Eustachian tube function, middle ear mucosa, ossicular chain, condition of the eardrum, pathology leading to ossicular defect, and material used in ossicular reconstruction (4–9). Currently, there are various studies (4,5) focusing on the prognostic factors for success and failure in chronic otitis surgery, although there are no globally accepted success criteria. Kartush (6) used a middle ear risk index (MERI) system with numerical variables allowing for comparison within ossicular reconstruction studies. His MERI assessment criteria included presence and intensity of otorrhea, presence of perforation, presence of cholesteatoma, condition of the ossicles, history of previous surgery and type of the surgery. In 2001, the MERI system was updated and two points were added for middle ear granulation tissue and effusion and for smoking (7).

In this prospective study, we aimed to assess the effects of preoperatively measured middle ear risk index (MERI) prognostic grading and intraoperative ossicular chain findings on postoperative hearing in patients who underwent ossiculoplasty by using universal titanium prosthesis. All results were presented with reference to the literature.

MATERIALS AND METHODS

This study included 19 patients who had chronic otitis media surgery and underwent ossicular reconstruction using universal titanium prostheses at the ear, nose & throat clinic of a tertiary hospital. It was performed in accordance with the local and international ethi-

cal standards, having been approved by the Clinical Research Ethics Committee of the hospital. Written informed consent was obtained from all patients preoperatively.

The patients' ears were routinely examined by otomicroscopy preoperatively. Findings of the examinations and surgeries were recorded on a form. In addition, MERI scores were assessed preoperatively. Preoperative and postoperative air-conduction (AC) and bone-conduction (BC) hearing thresholds and air-bone gap were assessed at 0.5, 1, 2 and 4 kHz frequencies by using AC-40 model inter-acoustic audiometry. Accordingly, average values of preoperative and postoperative pure tone and average air-bone gap differences at 0.5, 1, 2 and 4 kHz frequencies were calculated. Partial ossicular reconstruction material was used when stapes suprastructure was present and total ossicular reconstruction material when it was absent. Universal titanium (Medtronic Xomed) with a grooved round dense hydroxyapatite (HA) head (Vincent head), titanium metal interconnections and Flex/HA shaft were used for partial ossicular reconstruction prosthesis (PORP). Universal titanium (Medtronic Xomed) with a round dense hydroxyapatite (HA) head or universal titanium (Medtronic Xomed) head (Ti head) prosthesis were used for total ossicular reconstruction prosthesis (TORP).

Average air-bone gaps (ABG), average air-bone gap gains (ABGG), and hearing gains (HG) at 0.5, 1, 2 and 4 kHz frequencies were calculated for each patient. The success criteria were set as ABG being <20 dB or HG being >10 dB.

Statistical analysis

NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 & PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) program was used for the statistical analysis of the results. Repeated measures analysis of variance was used to compare pre-op and post-op measurements. Kruskal-Wallis test was used in intergroup comparison of the parameters with non-normal distribution and Mann-Whitney *U* test was used to detect the group causing the difference. Quantitative data were compared by using the chi-square test. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Table 1. Intraoperative middle ear findings

| | | n | % |
|-------------------|---------------------|----|------|
| Malleus | Normal | 14 | 73.7 |
| | Absent | 5 | 26.3 |
| Incus | Normal | 1 | 5.3 |
| | Long arm defect | 9 | 47.4 |
| | Absent | 9 | 47.4 |
| Stapes | Normal | 7 | 36.8 |
| | No suprastructure | 12 | 63.2 |
| | Fibrosis | 1 | 5.3 |
| | Granulation | 9 | 47.4 |
| Middle ear mucosa | Hypertrophic | 2 | 10.5 |
| | Cholesteatoma | 2 | 10.5 |
| | Normal | 3 | 15.8 |
| | Sclerotic plaques | 1 | 5.3 |
| | Squamous epithelium | 1 | 5.3 |

RESULTS

Chronic otitis media surgery with ossiculoplasty was performed in a total of 22 patients. The mean patient age was 32.21 ± 8.75 (range 17–51) years. The mean patient follow-up time was 16.26 (range 6–25) months. Of the patients, 8 (42.1%) were male and 11 (57,9%) were female, 10 (52.6%) were smokers and 9 (47.4%) were non-smokers. During the follow-up period, rejection of the prosthesis material was observed in 2 patients and recurrence of cholesteatoma in 1. Accordingly, these 3 patients were excluded and the assessment was performed with the remaining 19 patients. In 1 (5.2%) of the cases, the incus was normal; in 9 (47.4%), it had defective long arm; and in 9 (47.4%) it was absent. In 7 (36.8%) patients the stapes was normal while the stapes suprastructure was absent in 12 (63,2%). When intraoperative parameters were evaluated, the most common pathology was granulation in the middle ear mucosa; the distribution of the other pathologies is shown in Table 1.

In the preoperative assessment, 8 (42.1%) of the patients were assigned to the severe MERI group, 8 (42.1%) to medium MERI, and 3 (15.8%) to mild MERI. There was statistically significant difference in terms of ABGG at post-op month 6 by MERI risk grouping (Table 2). In order to understand which group caused the ABGG difference, group results were com-

pared in pairs. The comparison showed that ABGG at post-op month 6 was significantly higher in the mild MERI group, compared to the moderate or severe MERI groups. ABGG at post-op month 6 did not differ significantly in the moderate and severe MERI groups.

At post-op month 6, there was statistically significant correlation between the ABG and MERI groups (Table 3). In mild MERI, ABG <30 dB was 100%, in moderate MERI 87,5% and in severe MERI 12,5%. As the MERI grade increased, the ABG values at post-op 6 month also increased.

At post-op month 6, the ABG and AC measurements of patients without malleus were statistically higher than the ABG measurements of patients with malleus (Table 4) while HG was statistically higher in patients with malleus, compared to those without malleus.

At post-op month 6 and month 12, the ABG measurements according to stapes presence did not significantly differ between the groups (Table 5), although the ABGG and HG measurements were statistically higher in patients with normal stapes than in patients with no stapes suprastructure.

DISCUSSION AND CONCLUSION

In our study, we found that presence of malleus, presence of stapes suprastructure, and prognostic grading of MERI affected the reconstruction success rate. In the literature, the ossicular autograft used most commonly in ossiculoplasty is the incus due to its easy availability and lowest rejection risk. In cases where recurrence risk is high or the incus is extremely defective, alloplastic material is used. This study was conducted in patients in whom we used universal titanium prostheses since the incus was malfunctioning.

The literature lacks consensus on the success criteria for ossiculoplasty. Jackson et al. suggested 30 dB closure as a success criterion in TORP and 20 dB closure of air-bone gap in PORP. In both studies, ABG was calculated based on 0.5, 1, and 2 kHz frequencies (10,11). On the other hand, the Japan Clinical Otology Committee suggested <20 dB post-op air-bone gap or post-op 40 dB air-conduction threshold or >15 dB hearing gain as a criterion of success (12) based on 0.5, 1,

Table 2. Assessments of ABGG by MERI risk grouping

| Post-op ABGG | MERI risk group | | | P |
|------------------|------------------|------------------|-------------------|--------|
| | Mild (n=3) | Moderate (n=8) | Severe (n=8) | |
| | Mean±SD (Median) | Mean±SD (Median) | Mean±SD (Median) | |
| Post-op month 6 | 31.0±14.0 (25) | 13.12±9.77 (16) | 1.87±12.49 (-2.5) | 0.018* |
| Post-op month 12 | 32.0±2.21 (32) | 12.0±9.18 (12) | -3.80±6.30 (-3) | - |

* p<0.05, Kruskal-Wallis test.

and 2 kHz frequencies (12). In this study, we used <20 dB air-bone gap and >10 dB hearing gain as success criteria in accordance with the American Hearing and Balance Committee (13).

In our study, air-conduction measurements revealed statistically significant decreases at post-op month 6 and month 12, compared to the pre-op measurements. The success rate was 63.2% at post-op month 6 and 64.3% at post-op month 12. Intraoperative results were compared by hearing reconstruction success and risk groups by the MERI 2001 prognostic grading system (7). The assessed criteria were presence of the malleus handle, presence of stapes suprastructure, and MERI risk group.

As mentioned previously, malleus handle presence was reported in the literature as one of the factors affecting the outcome. Austin had developed a prognostic grading system based on the presence of the malleus arm and stapes suprastructure. In his study, absence of malleus arm and stapes suprastructure was reported to be a worst-outcome indicator (14).

Similarly, Black (4), Dornhoffer and Gardner (5), Albu et al. (9), Brackmann et al. (15), Goldenberg (16), De Vos et al. (17), Yung and Vowler (18), and Bared and Angeli (19) reported that presence of malleus arm had a significant effect on the post-op ABG. Bared and Angeli (19) found an ABG of 18.9 dB when the malleus arm was present and 24.4 dB when it was absent. Yung and Vowler (18) evaluated a large case series of ossiculoplasty at post-op month 6 and year 5 and reported the absence of malleus arm and presence of otorrhea as the worst prognostic factors at post-op month 6. They found that at month 6 presence of malleus arm brought 6.36 times more success, while the worst prognostic factor in the 5-year follow-up was absence of malleus arm only, presence of malleus arm bringing 2.65 times more success. Non-presence of the stapes, revision surgery and presence of otorrhea

were reported as less negative prognostic factors (18). In accordance with the mentioned literature results, our study also found the presence of malleus arm to be effective on ABG, ABGG, and HG.

As mentioned previously, presence of stapes suprastructure is another prognostic factor that affects the success of hearing reconstruction. Albu et al. (9) reported that presence of the stapes significantly affected the ABG. They found an ABG of 15.7 dB when stapes suprastructure was present and 23.2 dB when it was absent. Yung and Vowler (18) reported absence of stapes suprastructure as a less negative prognostic factor. However, in their study where they used HAPLEX prostheses, Dornhoffer and Gardner (5) did not report stapes suprastructure presence as a factor affecting the hearing outcomes. In our study, stapes suprastructure presence was not statistically effective on ABG and HG while it was statistically significantly effective on ABGG.

Pathological condition of the middle ear was reported to be another success predictor by Black (4), Albu et al. (9), and Brackmann et al. (15). Albu et al. (9) classified chronic otitis media as simple otitis media, otitis media with granulation, and otitis media with cholesteatoma. Even though Dornhoffer and Gardner (5) could not find any correlation between pathological condition and surgical intervention, they reported the condition of the mucosa and presence of otorrhea as predictive factors for success.

As mentioned earlier, MERI grading is another system in evaluating the success of hearing reconstruction. In Pinar et al.'s study (20), where significantly more success was achieved when MERI scores were low, MERI scores were higher with open mastoidectomy than with closed mastoidectomy. The factors accounting for the significant correlation were stated as follows: (i) presence of cholesteatoma, ossicular chain disruption, and presence of pathology in the middle ear mucosa along with moderate to severe MERI; (ii)

Table 3. Assessment of ABG at post-op month 6 according to MERI risk grouping

| | | MERI risk group | | | <i>p</i> |
|-------------------|------------|-----------------|----------------|--------------|----------|
| | | Mild (n=3) | Moderate (n=8) | Severe (n=8) | |
| | | n (%) | n (%) | n (%) | |
| ABG | 11–20 dB | 1 (33.3) | 3 (37.5) | 0 (0) | 0.016* |
| | 21–30 dB | 2 (66.7) | 4 (50) | 1 (12.5) | |
| | ≥31 dB | 0 (0) | 1 (12.5) | 7 (87.5) | |
| HG (n=19) | Successful | 3 (100) | 6 (75) | 3 (37.5) | 0.106 |
| | Failure | 0 (0) | 2 (25) | 5 (62.5) | |
| BC at 1, 2, 4 kHz | Successful | 3 (100) | 8 (100) | 8 (100) | — |
| | Failure | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | |

* $p < 0.05$, chi-square test.

Table 4. Hearing test results according to malleus presence

| | | Malleus | | <i>p</i> |
|------|------------------|--------------------|-------------------|----------|
| | | Normal | Absent | |
| | | Mean±SD (Median) | Mean±SD (Median) | |
| ABG | Post-op month 6 | 25.92±9.85 (26) | 42.20±9.95 (37) | 0.007** |
| | Post-op month 12 | 29.67±11.94 (30) | 42.50±4.95 (42.5) | — |
| ABGG | Post-op month 6 | 15.28±13.61 (16) | -0.20±13.84 (-7) | 0.070 |
| | Post-op month 12 | 11.58±15.29 (12) | -5.0±2.82 (-5) | — |
| AC | Post-op month 6 | 41.50±13.96 (38) | 60.80±6.26 (61) | 0.014* |
| | Post-op month 12 | 44.08±13.12 (41.5) | 58.0±4.24 (58) | — |
| HG | Post-op month 6 | 17.64±15.75 (20.5) | 3.80±10.47 (1) | 0.044* |
| | Post-op month 12 | 15.75±15.35 (16.5) | 3.50±10.61 (3.5) | — |

Mann-Whitney *U* test, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Table 5. ABG assessment according to stapes presence

| | | Stapes | | <i>p</i> |
|------|------------------|------------------|--------------------|----------|
| | | Normal | No suprastructure | |
| | | Mean±SD (Median) | Mean±SD (Median) | |
| ABG | Post-op month 6 | 26.0±5.19 (27) | 32.67±14.38 (35) | 0.261 |
| | Post-op month 12 | 29.71±12.24 (30) | 33.29±12.45 (39) | 0.383 |
| ABGG | Post-op month 6 | 20.71±13.62 (17) | 5.67±13.28 (7.5) | 0.048* |
| | Post-op month 12 | 17.0±17.30 (17) | 1.43±8.26 (-2) | 0.038* |
| AC | Post-op month 6 | 40.57±7.37 (40) | 50.08±17.42 (54.5) | 0.299 |
| | Post-op month 12 | 43.71±10.48 (40) | 48.43±15.86 (55) | 0.620 |
| HG | Post-op month 6 | 24.43±13.69 (25) | 7.92±13.61 (11) | 0.036* |
| | Post-op month 12 | 21.28±16.47 (26) | 6.71±9.93 (11) | 0.073 |

* $p < 0.05$, Mann-Whitney *U* test.

smoking, which, leading to local, regional and systemic adverse effects on the middle ear mucosa, caused higher MERI; and (iii) extended surgery. Pinar et al. (20) reported that in patients with higher MERI open mastoidectomy might be required to eradicate the disease.

Pinar et al. (20) showed that higher MERI increased the chances for open mastoidectomy and thus decreased the chances for success after ossiculoplasty. They reported higher MERI scores urged doctors to inform patients about the operation elaborately, which helped patients have more realistic expectations con-

cerning the results. Additionally, they reported MERI scores helped surgeons develop a case-specific operation strategy in each case (20).

Emir et al. (21) also performed a study on MERI scores and hearing results that they evaluated by ABG and HG. They found no correlation between the MERI scores and hearing results except in the incus interposition group. In the patients with autograft incus interposition the rate of a hearing gain >10 dB was 75.8% in moderate MERI and 40.5% in severe MERI. Emir et al. (21) preferred to use PORP instead of incus assessment in patients with otorrhea, tympanic membrane perforation and in staged procedures. They reported that pre-op middle ear factors affected the prosthesis success rate. They also stated that pre-op MERI scores might help predict the post-op ossiculoplasty success rate. In line with Pinar and Emir et al.'s studies (20,21), at post-op month 6 we found a statistically significant correlation between ABGs and MERI risk groups' values. The rate of an ABG result of <30 dB was 100%, 87.5% and 12.5% in the mild, moderate, and severe MERI groups, respectively. As the MERI scores increased, post-op month 6 ABG values also increased. Besides, average ABBG at post-op month 6 was significantly higher in mild MERI than in moderate and severe MERI.

Furthermore, we observed no complication of sensorineural hearing loss. We performed measurements of pre-op BC at 1, 2, and 4. kHz and repeated these measurements at post-op month 6 and month 12. We compared all results to check for any loss of sensorineural hearing. At post-op month 12 our measurements of BC at 1, 2, and 4. kHz were min. -20 dB and max. 0 dB. We also found a significant decrease in the measurements at month 12, compared the pre-op values. These results are also consistent with the literature.

Complications affect the success in ossicular reconstruction. In order of frequency, Silverstein (22) reported the causes for complication and failure to be disease recurrence, rejection of the prosthesis, fixation of the prosthesis, dislocation and lateralization of the prosthesis, erosion of the stapes base, and rejection of cartilage. Sheehy (23) reported a Plastipore prosthesis rejection rate of 50% and explained it by severe mucosal disease and tubal dysfunction. Similarly, Sheehy and Crabtree (24) reported recurrent cholesteatoma, infection and adhesion to be the primary reasons for redu-

ced post-op hearing, while Bojrab et al. (25) reported atelectasis, fibrosis, perforation and persistent otitis media as predisposing factors for prosthesis rejection.

Yung and Vowler (18) classified the long-term failures in ossiculoplasty in three categories: those caused by middle ear pathologies, prostheses, and surgeons. They reported persistent and recurrent middle ear pathologies to be the most common cause of failure. In addition, Vrabcic et al. (26) reported that risk of prosthesis rejection was significantly correlated with the post-op status of the middle ear (myringitis, recurrent otitis media, and atelectasis). According to Truy et al. (27), post-op Eustachian tube dysfunction is the primary reason for prosthesis rejection.

Dornhoffer and Gardner (5) reported the factors complicating a clear judgment about ossiculoplasty outcomes: the lack of large case series, diversity of the applied methods, use of prostheses with varying characteristics, pathologies varying from patient to patient (5). Zeitler and Lalwani (28) stated that a comparison of different prostheses also would be a challenging task due to the various parameters like the prosthesis site, surgical method, condition of the tympanic membrane, and underlying pathology.

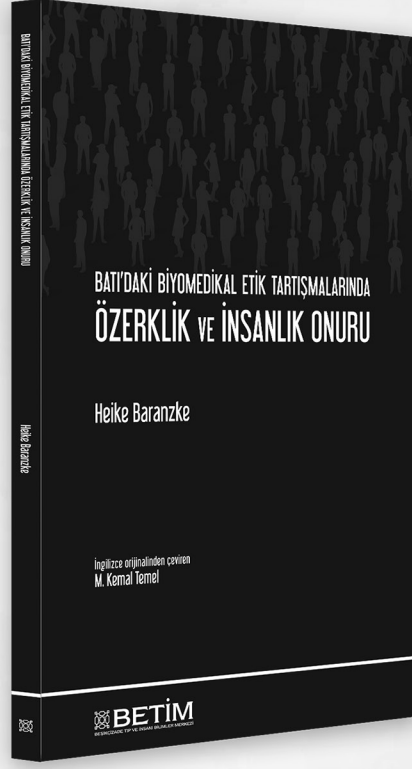
In our study, prosthesis rejection was observed in 2 (9%) patients due to recurrent otitis media; the patients were monitored under medical treatment and excluded from the study. In one patient (4.5%) we had to remove the prosthesis due to cholesteatoma recurrence and excluded this patient as well. Revision surgery was done in 5 (22.5%) patients, due to prosthesis dislocation in 4 of them. Retraction was observed in a total of 3 (13.5%) patients. Eight patients in the severe MERI group developed complications while retraction occurred in 2 in the moderate MERI group.

Low patient number and short follow-up time are the major limitations that apply to our study. More accurate and reliable results can be obtained in further studies with more patients and longer follow-up.

In this study, we found that presence of the malleus handle and stapes suprastructure and prognostic MERI grading affected the success in hearing reconstruction. In line with the literature, we showed that pre-op MERI scores might help surgeons develop a patient-specific operation strategy by providing guidance during ossiculoplasty.

REFERENCES

1. Wullstein H. Theory and practice of tympanoplasty. *Laryngoscope*. 1956;66:1076.
2. Zöllner F. Technik der Formung einer Columella aus Knochen. *Z. Laryng. Rhinol*. 1960;39:536–40.
3. Smyth CD. Surgical management of cholesteatoma. The role of staging in closed operations. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1988;97(6):667–9.
4. Black B. Ossiculoplasty prognosis: the SPITE method of assessment. *Am J Otol*. 1992;13:544–51.
5. Dornhoffer JL, Gardner E. Prognostic factors in ossiculoplasty: a statistical staging system. *Otol Neurotol*. 2001;22:299–304.
6. Kartush JM. Ossicular chain reconstruction: capitulum to malleus. *Otolaryngol Clin North Am*. 1994;27:689–715.
7. Becvarovski Z, Kartush JM. Smoking and tympanoplasty: implications for prognosis and the Middle Ear Risk Index (MERI). *Laryngoscope*. 2001;111:1806–11.
8. Manning SC, Cantekin EI, Kenna MA, Blue-stone CD. Prognostic value of Eustachian tube function in pediatric tympanoplasty. *Laryngoscope*. 1987;97:1012–6.
9. Albu S, Babighian G, Trabalzini F. Prognostic factors in tympanoplasty. *Am J Otol*. 1998;19:136–40.
10. Brackmann DE, Sheehy JL. Tympanoplasty TORPs and PORPs. *Laryngoscope*. 1979;89:108–14.
11. Jackson CG, Glasscock ME, Schwaber MK, Schwaber MK, Nissen AJ, Christiansen SG, et al. Ossicular chain reconstruction: the TORP and PORP in chronic ear disease. *Laryngoscope*. 1983;93:981–8.
12. Sakai M. Proposal of a guideline in reporting hearing in middle ear and mastoid surgery. *Am J Otol*. 1994;15:291–3.
13. Maassen MM, Zenner HP. Tympanoplasty type 2 with ionomeric cement and titanium-gold-angle prostheses. *Am J Otol*. 1998;19:693–9.
14. Austin DF. Ossicular reconstruction. *Arch Otolaryngol*. 1971;94:525–35.
15. Brackmann DE, Sheehy JL, Luxford WM. TORPs and PORPs in tympanoplasty: a review of 1042 operations. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1984;92:32–7.
16. Goldenberg R. Hydroxylapatite ossicular replacement prostheses: preliminary results. *Laryngoscope*. 1990;100:693–700.
17. De Vos C, Gersdorff M, Gérard JM. Prognostic factors in ossiculoplasty. *Otol Neurotol*. 2006;28:61–7.
18. Yung M, Vowler S. Long-term results in ossiculoplasty: an analysis of prognostic factors. *Otol Neurotol*. 2006;27:874–881.
19. Bared A, Angeli SI. Malleus handle: determinant of success in ossiculoplasty. *Am J Otol*. 2010;31:235–40.
20. Pinar E, Sadullahoglu K, Calli C, Oncel S. Evaluation of prognostic factors and middle ear risk index in tympanoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139:386–390.
21. Emir H, Kizilkaya Kaptan Z, Göcmen H, Uzunkulaoglu H, Tuzuner A, Bayiz U, et al. Ossiculoplasty with intact stapes: analysis of hearing results according to the middle ear risk index. *Acta Otolaryngol*. 2009;29:1088–94.
22. “Silverstein H, McDaniel AB, Lichtenstein R. A comparison of PORP, TORP and incus homograft for ossicular reconstruction in chronic ear surgery. Presented at The Triological Society, Miami Beach, Florida, May 25, 1985.”
23. Sheehy JL. TORPs and PORPs: causes of failure: a report on 446 operations. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1984;92:583–7.
24. Sheehy JL, Crabtree JA. Tympanoplasty: staging the operation. *Laryngoscope*. 1973;83:1594–21.
25. Bojrab OI, Causse JB, Battista RA, et al. Ossiculoplasty with composite prosthesis. *Otolaryngol Clin North Am*. 1994;27:759–76.
26. Vrabec JT, Stierman K, Grady JJ. Hydroxyapatite prosthesis exclusion. *Otol Neurotol* 2002;23:653–6.
27. Truy E, Naiman AN, Pavillon C, Abedipour D, Lina-Granade G, Rabilloud M. Hydroxyapatite versus titanium ossiculoplasty. *Otol Neurotol*. 2007;28:492–8.
28. Zeitler DM, Lalwani AK. Are postoperative hearing results better with titanium ossicular reconstruction prostheses? *Laryngoscope*. 2010;120:2–3.



BATI'DAKİ BİYOMEDİKAL ETİK TARTIŞMALARINDA ÖZERKLİK VE İNSANLIK ONURU

Heike Baranzke

İngilizce orijinalinden çeviren
M. Kemal Temel

Kök hücre araştırmaları, reproduktif insan klonlama tasarıları, kimerizm ve transgenез ürünü canlıların yaratımı vb. hususların tartışıldığı ve böylece kimin (ya da neyin) bir "insan" olduğunun biyolojik bakımından dahi sorgulandığı günümüzde, "insanlık onuru" içeriği her zamankinden de tartışmalı ve muğlak, geçmişteki sağlam yeri artık oynak bir nosyon haline gelmiştir. Dr. Baranzke, esaslara dair bu eserinde, bir süredir yerli yersiz bir biçimde kullanılmakta oluşundan ötürü halihazırda anlamı bulanıklaşmış olan bu esasi kavrama açıklık getirmeye girişmekte, bunu yaparken de kavramın antikiteden moderniteye dek tarihi süreçte beslenmiş olduğu eklektik kaynaklara ve dolayısıyla geçirdiği girift gelişime etraflıca değinmektedir. Alman biyoetiği ile Amerikan biyoetiği arasındaki yaklaşım farkına dikkat çekmekte, çeşitli etik perspektifleri ve bunların sonuçlarını kıyaslamaktadır: özne-odaklılık, muhatap-odaklılık, eylem-odaklılık. Dr. Baranzke'nin bu çok yönlü çalışması, "insanlık onuru" nun gerek tarihini, gerekse bugünkü etik rol, anlam ve yerini inceleyenler için Türkçe literatürde yararlı bir kaynak olacaktır.

BETİM KİTAPLIĞI

Gebelikte Beslenmenin Kordon Kanı Yağ Asidi Düzeylerine Etkisi

Effects of Nutrition during Pregnancy on Levels of Cord Blood Fatty Acids

Öz

Amaç: Bu çalışmada gebelikte beslenmenin kordon kanı yağ asidi düzeylerine etkisini incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Son trimesterin başındaki toplam 33 gebenin antropometrik ve demografik verileri, ölçümler ve önceden hazırlanmış bir anket formu yoluyla toplanmıştır. Gebelerin 24 saatlik besin tüketimleri kaydedilmiştir. Kordon kanlarının yağ asidi içeriği, gaz kromatografisi yöntemiyle tespit edilmiştir. Günlük beslenme ile alınan toplam yağ ve yağ asitleri, BEBİS programıyla belirlenmiş, kordon kanı yağ asidi yüzdeleriyle karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Ortalama katılımcı yaşı $32,82 \pm 3,9$ yıldır. Ortalama beden kitle indeksi gebelik başında ve sonunda sırasıyla $23,1 \pm 2,7$ kg/m², $28,5 \pm 3,7$ kg/m² idi. Gebelik boyunca kazanılan ortalama ağırlık $14,9 \pm 6,8$ kg olarak belirlendi. Günlük enerji alımı ortalaması $1894,3 \pm 590,6$ kkal olup bunun karbonhidrat, protein ve yağdan sağlanma oranları sırasıyla %40,7, %15,5 ve %43,8 idi. Günlük beslenmedeki ve kordon kanındaki doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitlerinin oranları sırasıyla %39,7–47,5, %38,6–20,8 ve %21,7–32 olarak saptandı. Kadınların doymuş yağ asitlerini önerilerin üstünde, tekli ve çoklu doymamış yağ asitlerini ise önerilen miktarda aldıkları gözlemlendi.

Tartışma ve Sonuç: Beslenmeyle alınan protein miktarının, kordon kanı doymuş yağ asitleriyle ilişkili olduğu görülmüştür. Doymuş yağ ve protein içeriği yüksek beslenme alışkanlıklarının, kordon kanı doymuş yağ asidi düzeylerini artırdığı gözlemlenmiştir. Gebelikte anne sağlığı ve normal fetal gelişim için yeterli ve dengeli beslenmenin şart olduğu ve bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: beslenme; gebelik; kordon kanı; yağ asitleri

Abstract

Aim: This study aimed to assess the effects of nutrition during pregnancy on levels of cord blood fatty acids.

Materials and Methods: Demographic and anthropometric data of a total of 33 pregnant women at the beginning of the last trimester were obtained by measurement and use of a questionnaire prepared previously. 24-hour food consumption was also recorded. Fatty acid content of cord blood was determined by gas chromatography. Fatty acids intake during daily nutrition was analyzed by the BEBIS software and compared with cord blood fatty acids percentages.

Results: The mean participant age was 32.82 ± 3.9 years. The mean body mass index at the beginning and end of pregnancy was 23.1 ± 2.7 kg/m² and 28.5 ± 3.7 kg/m², respectively. The mean weight gain during pregnancy was 14.9 ± 6.8 kg. The mean daily energy intake was 1894.3 ± 590.4 kcal, of which 40.7% was derived from carbohydrates, 15.5% proteins and 43.8% fats. The rates of saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acid intake during daily nutrition and in cord blood were 39.7–47.5%, 38.6–20.8%, and 21.7–32%, respectively. We found that the women's saturated fatty acid intake exceeded the recommended levels while their intake of monounsaturated and polyunsaturated fatty acids conformed with the recommendations.

Discussion and Conclusion: We observed that the amount of protein intake during nutrition was associated with cord blood fatty acids. We found that nutritional habits with an increased intake of saturated fatty acids and proteins increased the levels of cord blood fatty acids. We conclude that adequate and balanced nutrition during pregnancy is crucial for both maternal health and normal fetal development, and that there is a need for further relevant studies.

Keywords: cord blood; fatty acids; nutrition; pregnancy

Nihal Büyükuşlu¹, Zeynep Zehra Bilgi¹, Havvanur Yoldaş İlkaç², Muazzez Garipağaoğlu³

¹ İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

² İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

³ Fenerbahçe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi

Geliş/Received : 30.04.2018

Kabul/Accepted: 11.11.2018

DOI: 10.21673/anadoluklin.422012

Yazışma yazarı/Corresponding author
Havvanur Yoldaş İlkaç

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Kuzey Yerleşkesi, Ünalın Mah., Ünalın Cad., İstanbul, Türkiye

E-posta: havvanuryoldas55@hotmail.com

GİRİŞ

Gebelikte yeterli ve dengeli beslenme, kadının kendi sağlığı ve fetüsün normal gelişimi için önemlidir. Gebe kadının yetersiz ve dengesiz beslenmesi erken doğum, düşük doğum ağırlığı, ölü doğum ve konjenital bozukluklar gibi istenmeyen sonuçlara neden olabilmektedir. Bu nedenle gebelikte optimal beslenme sağlanmalıdır. Kişiye göre değişebilecek olmakla birlikte, günlük enerji ve besin ögesi gereksinimlerinin önerilen düzeyde karşılanması gerekir (1).

Gebeliğin her döneminde, minimum 1800 kkal olan günlük enerjinin sırasıyla %45–65, %10–35 ve %20–35 oranında karbonhidrat, protein ve yağlardan sağlanması önerilmektedir (2,3). Benzer şekilde günlük beslenme ile alınan yağların %10'unun doymuş, %15–20'sinin tekli doymamış, %6–11'inin de çoklu doymamış yağ asitlerinden gelmesi ve çoklu doymamış yağ asitlerinden omega-3 (ALA) ve omega-6'nın (LA) da sırasıyla %0,5–2 ve %2,5–9 oranında olması önerilmektedir (4).

Esansiyel yağ asitleri olan LA, ALA ve uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri, fetal büyüme ve gelişimde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin annenin dolaşımından fetüse taşınması gereklidir (5). Gebeliğin son trimesterinde fetüsün beyinde dokosaheksaenoik asit (DHA) ve araşidonik asit (AA) artışı olmaktadır. omega-3 yağ asitlerinden olan DHA, beyin dokusuna ve retina yapısına katılmaktadır (6,7).

Toplumlara ve beslenme alışkanlıklarına göre gebelerin çoklu doymamış yağ asidi ve özellikle de DHA alımlarının değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Fetüsün beyin gelişimi, gebeliğin üçüncü trimesterinden başlayarak, doğum sonrası 18. aya kadar hızla devam eder (8,9). Bebeklerde omega-3 ve omega-6 yağ asitleri yeterli miktarda sentezlenememektedir. Özellikle omega-3 asitlerinin öncülü olan ALA ve omega-6 yağ asitlerinin öncülü olan LA düzeyleri, maternal-fetal metabolizmada önemli bir yere sahiptir. Gebelik ve emzirme döneminde beslenme ile ALA alımının, çocuklarda obezite ve insülin direnci riskini azalttığı bildirilmektedir (10–12).

Bu çalışma, gebelik süresince beslenmenin kordon kanı yağ asitleri (KKYA) üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kesitsel ve tanımlayıcı tipteki bu çalışma, Eylül 2012—Aralık 2015 döneminde İstanbul'da özel bir hastane-nin kadın doğum polikliniğine başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden 33 gebe ile yürütülmüştür. Gebelerin çalışmaya dahil edilme kriterleri; ≥ 24 . gestasyon haftasında sağlıklı ve tekil gebe olmak, kronik hastalığı bulunmamak ve normal doğum yapmış olmak olarak belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden çalışmanın amacı ve metodolojisi ile ilgili detaylı bilgi verilerek onam alınmıştır.

Veri toplama

Çalışmanın etik kurul onayı, İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (B.08.6.YÖK.2.İM.0.05.0.06.02-15). Gebelere ilk görüşmede çalışma hakkında bilgi verilmiş ve katılmak isteyenlerden yazılı onam alınmıştır. Demografik veriler (yaş, eğitim düzeyi, meslek, ailedeki kişi sayısı vd.) yüz yüze görüşme yöntemiyle önceden hazırlanmış bir anket formu kullanılarak toplanmıştır.

Antropometrik ölçümlerden vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçümleri araştırmacı tarafından yapılmıştır. Vücut ağırlığı ölçümleri Sinbo SBS-4430 marka elektronik tartı ile, ayakkabısız olarak gerçekleştirilmiştir. Boy uzunluğu ise ayakların yan yana ve başın Frankfurt düzleminde (göz ve kulak kepçesi üstü aynı hizada, baş ile boyun arası 90 derece) olmasına dikkat edilerek, esnek olmayan mezura kullanılarak ölçülmüştür.

Gebelerin günlük enerji ve besin ögesi tüketimleri "24 saatlik geriye dönük besin tüketimi yöntemi" ile belirlenmiştir. Öğünlerde tüketilen besinlerin çeşitleri ve miktarları ayrıntılı olarak kaydedilmiştir. Besinlerin tür ve miktarlarının doğru hatırlanabilmesi için, besin replikaları, kaşık ölçüleri (silme, tepeleme) ve ölçü kapları (su bardağı, çay bardağı, servis kaşığı, yemek kaşığı, tatlı kaşığı, çay kaşığı, küçük, orta, büyük vd.) görüşme sırasında hazır bulundurulmuştur.

Kordon kanı örnekleri, doğum esnasında, kadın doğum doktoru tarafından alınmıştır. Bu yöntemde bebek doğduktan hemen sonra göbek kordonunun bebeğe yakın kısmına iki adet klemp (mandal) takılmış ve göbek kordonu iki klemp arasından kesilmiştir. Geride kalan plasenta içindeki kan, özel torbaya

Tablo 1. Gebelerin demografik ve antropometrik özellikleri

| Özellik | n | % | Ort±SS (N=33) |
|------------------------------------------|----|------|---------------|
| Yaş (yıl) | | | |
| <18 | 0 | 0 | |
| 19-30 | 8 | 24,2 | |
| ≥31 | 25 | 75,7 | |
| Eğitim | | | |
| Ortaokul | 1 | 3 | |
| Lise | 9 | 27,3 | |
| Üniversite ve üzeri | 23 | 69,7 | |
| Yaş (yıl) | 33 | | 32,80±3,92 |
| Boy uzunluğu (cm) | 33 | | 164,00±0,48 |
| Gebelik öncesi ağırlık (kg) | 33 | | 62,00±7,50 |
| Gebelik öncesi BKİ (kg/m ²) | 33 | | 23,10±2,73 |
| Gebelikte kazanılan ağırlık (kg) | 33 | | 14,90±6,80 |
| Gebelik sonrası BKİ (kg/m ²) | 33 | | 28,50±3,72 |

alınmıştır. Örnekler ivedilikle buz içinde laboratuvara getirilmiş, santrifüjlenerek serum kısımları analiz için ayrılmış ve -80°C'de saklanmıştır.

Değerlendirme ve analiz

Besinlerin analizi, porsiyon ölçüleri girilerek enerji ve besin ögesi değerlerinin hesaplandığı bilgisayarlı besin analiz (BEBİS) programı kullanılarak yapılmıştır (13). Elde edilen değerler, Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) ile 2015-2020 Amerikalılar İçin Diyet Rehberi'nde gebeler için belirtilen değerlerle karşılaştırılmıştır. Enerji ve makro besin öğelerinin %67-133'ünün karşılanması yeterli, %67'nin altındaki değerler yetersiz ve %133'ün üzerindeki değerler ise fazla alım olarak değerlendirilmiştir (2,14).

Beden kitle indeksi (BKİ), boy uzunluğunun (m) karesinin, vücut ağırlığına (kg) bölünmesi ile hesaplanmıştır. Değerlendirme, Dünya Sağlık Örgütü'nün yetişkinler için olan BKİ sınıflamasına göre yapılmıştır: <18,5 kg/m² zayıf; 18,5-24,9 kg/m² normal; 25-29,9 kg/m² hafif şişman; 30-34,9 kg/m² şişman; 35-39,9 kg/m² aşırı şişman; >40 kg/m² morbit obez (15).

Kordon kanı örnekleri analiz öncesinde oda sıcaklığına getirilmiştir. İçerdikleri yağ asitlerinin analizi Marmara Üniversitesi Genetik ve Metabolik Hastalıklar Araştırma ve Uygulama Merkezi (GEMHAM) laboratuvarında Bligh ve Dyer yöntemine göre GC/MS kullanılarak gerçekleştirilmiştir (16). Kordon kanı analizi sonucu elde edilen veriler, toplam yağ asidi içerisinde % yağ asidi/gün olarak tespit edildiğinden, BE-

BİS programından sağlanan gram yağ asidi miktarları % yağ asidi değerlerine çevrilmiştir.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizinde SPSS (v. 22,0) programı kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk, analitik ve analitik olmayan yöntemlerle incelenmiştir. Verilerin analizinde *t* testi (*paired*) ile Wilcoxon işaret ve Pearson korelasyon testleri kullanılmıştır. Veriler, ortalama (ort.), standart sapma (SS) ve medyan şeklinde ifade edilmiştir. Gebelerin günlük aldıkları ve kordon kanlarındaki yağ asitlerinin düzeylerinin karşılaştırılmasında, değerlerin %25'inin başlangıcı 1. kartil ve %75'inin başlangıcı 3. kartil olmak üzere, kartiller arası genişlik (*interquartile range*—*IQR*) hesaplanmıştır. *p*<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Otuz üç gebenin demografik ve antropometrik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Ortalama yaş 32,82±3,9 yıl, gebeliğin başındaki ve sonundaki ortalama BKİ değerleri ise sırasıyla 23,1±2,7 kg/m² ve 28,5±3,7 kg/m² olarak tespit edilmiştir. Gebelik boyunca kazanılan ortalama ağırlık 14,9±6,8 kg olarak belirlenmiştir.

Tablo 2 ve 3'te gebelerin günlük beslenmeyle aldıkları ortalama enerji, makro besin öğeleri ve yağ asitleri ile önerileri karşılama durumları görülmektedir. Gebe kadınların 1894 kkal olan günlük enerji alımlarının, önerilerin %76,5'ini karşıladığı, enerjinin karbonhidrat, protein ve yağdan gelme oranlarının sırasıyla %40,6, %15,5 ve %43,9 olduğu saptanmıştır. Doymuş yağ asitlerini (DYA) önerilerin üstünde (%186), tekli doymamış yağ asitlerini (TDYA) önerilen miktarda (%103) alan gebelerin, çoklu doymamış yağ asitlerini (ÇDYA) ise önerilen sınırın biraz üstünde (%123) aldıkları gözlenmiştir.

Gebe kadınların günlük protein tüketim miktarı ile KKYA arasında pozitif yönde %35,4'lük anlamlı (*r*=-0,354, *p*=0,043) bir ilişki saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 5'te gebelerin günlük beslenmeyle aldıkları ve kordon kanlarındaki yağ asitlerinin düzeyleri karşılaştırılmıştır. KKYA düzeyleri ile karşılaştırıldığında günlük beslenmeyle alınan tekli doymamış yağ asidi miktarlarının anlamlı derecede yüksek, doymuş ve çoklu doymamış yağ asidi miktarlarının ise anlamlı

derecede düşük olduğu gözlenmiştir. Çoklu doymamış yağ asitlerinden C18:2n6 (LA) ile C18:3n6 hariç, tüm yağ asitlerinin beslenme ile alınan miktarlarının, kordon kanı düzeylerinden anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada son trimesterdeki beslenmenin, KKYA düzeyleri üzerindeki etkisi incelenmiş, günlük beslenmeyle alınan yağ asitleri ile KKYA arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Gebelikte yeterli ve dengeli beslenmenin, fetüsün bedensel ve zihinsel gelişimini desteklediği, yetersiz beslenmenin ise intrauterin gelişme geriliği, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve nöral tüp defekti gibi sorunlara neden olduğu gösterilmiştir (17).

Gebe kadınların günlük enerji ve besin ihtiyacı konusunda genel öneriler yapılmakla birlikte, bireysel ve gebelik sürecine bağlı farklılıkların olduğu bilinmektedir. Örneğin birinci trimesterde enerji alımı gebelik öncesindeki gibiyken, son trimesterde 550 kkal/gün daha fazla enerji almak gerekmektedir. Tüketilen makro besin öğelerinin çeşitliliği konusunda, günlük enerjinin sırasıyla %45–65, %12–20 ve %20–35 oranında karbonhidrat, protein ve yağlardan sağlanması önerilmektedir (2). Kanada’da gebe kadınlarla yapılan bir kohort çalışmasında, beslenmeyle alınan enerji 2210 kkal/gün olarak bulunmuş, bunun %52,1’inin karbonhidratlardan, %16,6’sının proteinlerden, %33,2’sinin yağlardan sağlandığı belirlenmiştir (18). Japonya’da benzer bir çalışmada, gebe kadınların enerji alımı 1544 kkal/gün, makro besin öğelerinin dağılımı ise karbonhidratlar, proteinler ve yağlar için sırasıyla %60,9, %14,1, %25 olarak saptanmıştır (19). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise gebe kadınların enerji alımı 1860 kkal/gün olarak hesaplanmış, bunun %45’inin karbonhidratlardan, %18’inin proteinlerden, %37’sinin yağlardan sağlandığı görülmüştür (3). Bizim çalışmamızda incelenen gebelerin 1894 kkal/gün olan enerji alımlarının (yeterli alım %76,5) Kanadalı gebelerinkinden düşük, Japon gebelerinkinden yüksek olduğu, buna karşın, Türkiye’de yapılan diğer çalışmaya benzer olarak, karbonhidrattan sağlanacak enerji oranının önerilerin altında (%40,9), yağdan sağlama oranının ise önerilerin üstünde (%43,8) olduğu

Tablo 2. Gebelerin günlük ortalama enerji ve makro besin öğesi alımı ve önerileri karşılama oranı

| Enerji ve makro besin öğeleri | Alınan (Ort±SS) | Önerilen | Karşılama (%) |
|-------------------------------|-----------------|-------------------|---------------|
| Enerji (kkal) | 1894,37±590,46 | 2477 (orta aktif) | 76,4 |
| Karbonhidrat (g) | 190,65±79,71 | 175 (minimum) | 108,9 |
| Karbonhidrat (%) | 40,65±9,20 | 45–60 | — |
| Lif (g) | 22,13±9,17 | 25 | 88,5 |
| Protein (g) | 70,73±25,66 | 98,3 | 72,1 |
| Protein (%) | 15,50±3,42 | 12–20 | — |
| Yağ (g) | 100,32±31,66 | — | — |
| Yağ (%) | 43,89±8,31 | 20–35 | — |
| Kolesterol (mg) | 366,21±173,36 | 300 | 122,0 |

Tablo 3. Gebelerin günlük ortalama yağ asidi alımı ve önerileri karşılama oranı

| Yağ asitleri | Alınan (Ort±SS) | Önerilen | Karşılama (%) |
|--------------|-----------------|----------|---------------|
| DYA (g) | 39,43±15,26 | — | — |
| DYA (%E) | 18,60 | 10 | 186 |
| TDYA (g) | 38,80±15,57 | — | — |
| TDYA (%E) | 18,05 | 15–20 | 103 |
| ÇDYA (g) | 21,78±14,86 | — | — |
| ÇDYA (%E) | 10,45 | 6–11 | 123 |

%E: enerji yüzdesi

Tablo 4. Gebelerin günlük aldıkları enerji ve makro besin öğelerinin kordon kanı yağ asidi düzeyleriyle ilişkisi

| Enerji ve makro besin öğeleri | r | Yağ asitleri TDYA | | |
|-------------------------------|-------|-------------------|------|------|
| | | DYA | P | P |
| Enerji (kkal) | 0,04 | 0,81 | 0,61 | 0,12 |
| Karbonhidrat (%) | -0,15 | 0,37 | 0,97 | 0,50 |
| Protein (%) | 0,35* | 0,04 | 0,30 | 0,84 |
| Yağ (%) | -0,04 | 0,78 | 0,52 | 0,52 |

*p<0,05

belirlenmiştir. Yağca zengin böyle bir beslenme alışkanlığının özellikle obezite ve hiperlipidemi riskini artırarak gebe kadınların sağlığını olumsuz etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Son trimesterde lipit metabolizmasındaki değişik-

Tablo 5. Gebelerin günlük aldıkları ve kordon kanlarındaki yağ asitlerinin düzeylerinin karşılaştırılması

| Yağ asitleri (%) | Beslenmeyle alınan | | Kordon kanı | | P |
|----------------------------------------------|--------------------|----------|-------------|----------|----------|
| | Medyan | IQR | Medyan | IQR | |
| Toplam DYA ^F | 37,0 | 22,4 | 47,6 | 2,6 | 0,005* |
| Toplam TDYA ^F | 36,9 | 15,1 | 20,4 | 3,2 | <0,001** |
| Toplam ÇDYA ^F | 16,7 | 17,7 | 32,0 | 2,4 | <0,001** |
| C18:3n6 (g-linolenik) ^F | 1,8 | 0,7 | 0,3 | 0,08 | 0,001* |
| C20:5n3 (Eikosapentaenoik/EPA) ^F | 0,0 | 0,04 | 0,0 | 0,04 | <0,001** |
| C22:6n3 (Dokosaheksaenoik/DHA) ^F | 0,0 | 0,2 | 2,3 | 0,6 | 0,001* |
| C18:2n6 (linoleik/LA) ^{FF} (Ort±SS) | | 19,2±1,7 | | 10,6±0,3 | <0,001** |

IQR: *interquartile range*^F Wilcoxon işaret testi; ^{FF} Student *t*-testi

* p<0,05; ** p<0,001 w

likler plazma trigliserit, kolesterol ve fosfolipit düzeylerinde artışa neden olmaktadır (20). Bu nedenle gebelere, tüketilmesi gereken yağ miktarı ve çeşitleri açısından, gebelik öncesi dönemdekine benzer öneriler yapılmaktadır. Örneğin günlük enerjinin %20–35'inin yağlardan sağlanması, doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitleri oranlarının ise sırasıyla %10, %15–20 ve %6–11 olması önerilmektedir (2). Enerjinin doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitlerinden sağlanma oranı İrlanda'da yapılan bir çalışmada (21) sırasıyla %13,9, %11,4 ve %5,7, Kanada'da yapılan bir çalışmada ise %11,7, %12,1 ve %5,7 olarak tespit edilmiştir (18). Çalışmamızdaki gebelerin tüm yağ asitlerini İrlandalı ve Kanadalı gebelerden daha fazla aldıkları, önerilerle karşılaştırıldığında ise özellikle doymuş yağ asitlerini yaklaşık iki kat fazla, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitlerini yeterli düzeyde aldıkları görülmüştür. Doymuş yağ asitlerinin fazla alınmasını hayvansal besinlerden özellikle süt, yoğurt ve peynirin fazla tüketilmesine, tekli doymamış yağ asitlerinin yeterli alımını ise yemeklerde zeytinyağı kullanılmasına bağlıyoruz. Obezite, kalp–damar, kanser vb. hastalıklardan korunabilmeleri için gebe kadınların yağ tüketimlerine özen göstermeleri, miktar ve çeşitlilik konusunda bilinçli olmaları gerekmektedir.

Gebelikte günlük beslenmeyle alınan proteininin, fetüsün fenotipi ve sağlığı üzerinde etkili olduğu belirtilmektedir (22). Fazla protein alımının gebelerde vücut ağırlığını ve kan basıncını artırarak kalp–damar hastalığı riski yarattığı bildirilmektedir (23). Çalışmamızdaki gebelerin protein tüketiminin yeterli (70 g; %15,5 E) olduğu saptanmıştır. Hayvansal proteinlerin

doymuş yağ oranları, bitkisel olanlarınkine göre daha yüksektir. Hayvansal kaynaklardan alınan DYA oranlarının, serum lipit seviyelerinde artışa neden olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (6,23). Çalışmamızdaki gebelerin protein ve doymuş yağ alımları arasındaki anlamlı ilişkinin, yukarıda da belirtildiği gibi, fazla süt, yoğurt ve peynir tüketiminden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Nitekim insanlar ve deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda da DYA'nın, beslenmeden en fazla etkilenen plazma yağ asitlerinden olduğu belirtilmiştir (17,24). Çalışma grubumuzda yüksek olan kordon kanı DYA düzeyleri, gebelerin günlük beslenmede fazla tükettikleri DYA ile ilişkilendirilebilir.

Toplumların beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak yağ asitlerinin, çoktan aza doğru, DYA > ÇDYA > TDYA şeklinde sıralandığı belirtilmektedir. Bascunan ve ark. tarafından Şilili gebe kadınlar üzerinde yapılan çalışmada, eritrosit membran fosfolipit düzeyleri incelenmiş, elde edilen sonuçlar Çinli ve Belçikalı kadınların değerleriyle karşılaştırılmıştır. Toplam DYA, TDYA ve ÇDYA oranları (%) Şilili gebelerde sırasıyla 52,2±2,8, 13,3±1,5 ve 35,4±3,3, Çinli gebelerde 46,4 (44,7–47,2), 14,5±3,5 ve 36,6 (34,1–38,7), Belçikalı gebelerde ise 46±3,3, 12,7±1,3 ve 38,2±3,5 olarak bildirilmiştir (25). Bizim çalışmamızda aynı oranlar aynı sırayla 47,6±2,6, 20,4±3,2 ve 32±2,4 olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalardakinden daha yüksek olan TDYA düzeyi, bir Akdeniz ülkesi olan Türkiye'de zeytin ve zeytinyağının fazla tüketilmesine bağlanabilir.

Doymuş yağ asitlerinde olduğu gibi beslenmeden en fazla etkilenen bir diğer yağ asidi, çoklu doymamış yağ asitlerinden DHA'dır. Fetal gelişimde

DHA'nın rolü önemlidir. DHA bebeğin beyin zarının %15–20'sini, retinasının %30–60'ını oluşturmaktadır. Yeterli miktarda DHA alamayan gebelerde, doğum sonrası depresyon ve hipertansiyon görülme riski artmaktadır (26). DHA düzeyleri konusunda yapılan çalışmalarda fetüs plazma DHA düzeylerinin gebe plazma düzeylerinin iki katı olduğu gösterilmiştir (5,8). Özellikle bazı vitaminler ve mineraller gibi son trimesterde artan DHA gereksiniminin de, beslenmeden bağımsız olarak homeostatik denge ile karşılandığı düşünülebilir. Nitekim çalışma grubumuzda kordon kanı DHA düzeyi, beslenme ile alınandan anlamlı şekilde fazla bulunmuştur.

Çalışmamızda kordon kanında beslenmeye alınandan anlamlı olarak daha fazla bulunan yağ asitleri DYA ve ÇDYA'dan C20:5n3 (EPA) ve C22:6n3 (DHA) olmuştur. Bu yağ asitlerinin gebelikte anne beslenmesinden bağımsız olarak artışı, fetal gelişim ile homeostatik denge arasındaki ilişkiye bağlanabilir. Gebelikte alınan DHA, ALA ve AA yağ asitlerinin fetal gelişim üzerindeki olumlu etkilerini açıklayan çok sayıda çalışma bulunurken, diğer yağ asitlerine ve etkilerine ilişkin çalışmalar son derece yetersizdir (8,11,12).

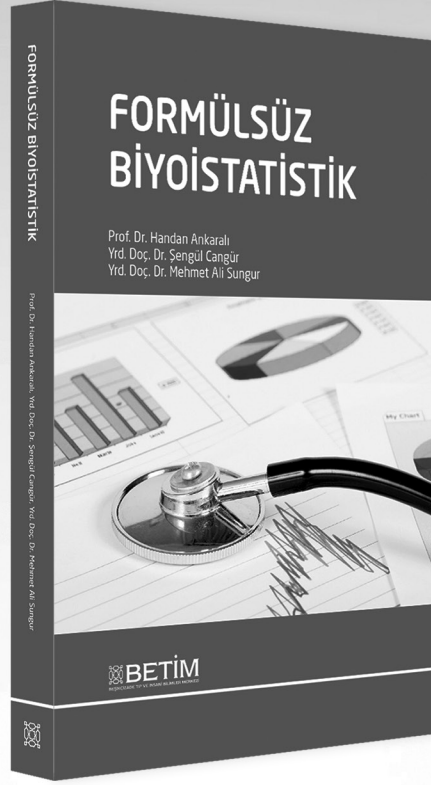
Çalışmamızın limitasyonları katılımcı gebe ve hemoliz olmadan alınan kan örneği sayısının az olması ve beslenme durumunun sadece 24 saatlik geriye dönük tüketim kaydı ile belirlenmesidir.

Sonuç olarak, gebe kadınların günlük enerji alımlarının önerileri karşıladığı, enerjinin yağdan gelme oranının yüksek olduğu, doymuş yağ asitlerinin ise alınan toplam yağın önemli bir kısmını oluşturduğu görülmüştür. Beslenmeyle alınan DYA ve ÇDYA düzeylerinin bunların kordon kanındaki düzeylerinden daha düşük, TDYA düzeyinin ise daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Doymuş yağ ve protein içeriği yüksek beslenme alışkanlığı ile kordon kanı DYA düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Gebelikte beslenme ile alınan yağ asitlerinin, plasental transfer ile fetüse ulaşması, bebeğin gelişimi açısından önemlidir. Bu nedenle gebe kadınların kendi sağlıklarını korumak ve fetüsün normal gelişimini sağlamak için yeterli ve dengeli beslenmeleri gerektiği ve bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Morrison JL, Regnault TRH. Nutrition in pregnancy: optimising maternal diet and fetal adaptations to altered nutrient supply. *Nutrients*. 2016;8(6):342.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı. 2016. Türkiye Beslenme Rehberi 2015. Erişim: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/10915,tuber-turkiye-beslenme-rehberipdf.pdf> (erişildi: 31.1.2018).
3. Garipağaoğlu M, Budak N, Elmacıoğlu F, Bulut A. The evaluation of nutritional status of a group of pregnant women living in Istanbul. *Türk Aile Hek Derg*. 2007;11(3):27–31.
4. Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2010. Fats and Fatty Acids in Human Nutrition. Erişim: www.fao.org/3/a-i1953e.pdf (erişildi: 31.1.2018).
5. Krauss-Etschmann S, Shadid R, Campoy C, Hoster E, Demmelmair H, Jiménez M ve ark. Effects of fish-oil and folate supplementation of pregnant women on maternal and fetal plasma concentrations of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid: a European randomized multicenter trial. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(5):1392–400.
6. Huffman SL, Harika RK, Eilander A, Osendarp SJ. Essential fats: how do they affect growth and development of infants and young children in developing countries? A literature review. *Matern Child Nutr*. 2011;7(3):44–65.
7. Lauritzen L, Brambilla P, Mazzocchi A, Harsløf LB, Ciapolino V, Agostoni C. DHA effects in brain development and function. *Nutrients*. 2016;8(1):1–7.
8. Franke C, Verwied-Jorky S, Campoy C, Trak-Fellermeier M, Decsi T, Dolz V ve ark. Dietary intake of natural sources of docosahexaenoic acid and folate in pregnant women of three European cohorts. *Ann Nutr Metab*. 2008;53(3–4):167–74.
9. Linseisen J, Bergstrom E, Gafa L, CA González, A Thiébaud, A Trichopoulou ve ark. Consumption of added fats and oils in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) centres across 10 European countries as assessed by 24-hour dietary recalls. *Public Health Nutr*. 2002;5(6B):1227–42.
10. Duttaroy AK. Transport of fatty acids across the human placenta: a review. *P Lip Res*. 2009;48(1):52–61.
11. Leikin-Frenkel AI. Is there a role for alpha-linolenic acid in the fetal programming of health. *J Clin Med*. 2016;23:5(4):40.
12. Koletzko B, Lien E, Agostoni C, Böhles H, Campoy C, Cetin I ve ark. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of

- current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med.* 2008;36(1):5–14.
13. “Bebispro for Windows, Stuttgart, Germany; Turkish Version (Bebis 4), Istanbul, 2004. Program Uses Data From Bundeslebensmittelschlüssel (BLS) 11.3 and USDA 15.”
 14. Institute of Medicine of National Academies. 2005. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Erişim: www.nal.usda.gov/fnic/DRI/DRI_Energy/energy_full_report.pdf (erişildi: 29.1.2018).
 15. World Health Organisation. 2014. Global Status Report on Noncommunicable Diseases. Erişim: www.who.int/gho/ncd/risk_factors/bmi_text/en (erişildi: 29.1.2018).
 16. Bligh EG, Dyer WJ. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Biochem Physiol.* 1959;37(8):911–7.
 17. Wennberg AL, Lundqvist A, Hogberg U, Sandström H, Hamberg K. Women’s experiences of dietary advice and dietary changes during pregnancy. *Midwifery.* 2013;29(9):1027–34.
 18. Dubois L, Diasparra M, Bedard B, Colapinto CK, Fontaine-Bisson B, Morisset AS ve ark. Adequacy of nutritional intake from food and supplements in a cohort of pregnant women in Québec, Canada: the 3D Cohort Study. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(2):541–8.
 19. Fujita M, Tsubota M, Ishida M. A qualitative study of women’s perceptions of provider advice about diet and physical activity during pregnancy. *Int J Nurs Clin Pract.* 2015;115(2):1–4.
 20. Sariyıldız L, Akdağ T. Some Haematological and metabolic changes observed in pregnancy. *J Clin Anal Med.* 2013;4(3):245–8.
 21. McGowan CA, McAuliffe FM. Maternal dietary patterns and associated nutrient intakes during each trimester of pregnancy. *Public Health Nutr.* 2012;16(1):97–107.
 22. Blumfield LM, Collins EC. High-protein diets during pregnancy: healthful or harmful for offspring? *Am J Clin Nutr.* 2014;100(4):993–5.
 23. Mihañ JA, Rodriguez J, Christie C, Sadeghi M, Zerbe T. The role of maternal dietary proteins in development of metabolic syndrome in offspring. *Nutrients.* 2015;7(11):9185–217.
 24. Ferrari RM, Siegariz AM, Evenson KR, Moos MK, Carrier KS. A qualitative study of women’s perceptions of provider advice about diet and physical activity during pregnancy. *Patient Educ Couns.* 2013;91(3):372–7.
 25. Bascunan KA, Valenzuela R, Chamorro R, Valencia A, Barrera C, Puigredon C ve ark. Polyunsaturated fatty acid composition of maternal diet and erythrocyte phospholipid status in Chilean pregnant women. *Nutrients.* 2014;6(11):4918–34.
 26. World Health Organisation. 2012. Sodium Intake for Adults and Children. Erişim: www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sodium_intake_printversion.pdf (erişildi: 31.3.2018).



Formülsüz Biyoistatistik

Handan Ankaralı - Şengül Cangür - Mehmet Ali Sungur

Biyoistatistik yöntem ve prensiplerden yararlanırken önemli olan, doğru veriyi seçmek, doğru yerde kullanmak, doğru yöntemlerle değerlendirmek ve elde edilen sonuçları doğru bir şekilde sunmaktır. Bu bilgiler ışığında ve günümüz teknolojisi sayesinde elle çözüme neredeyse hiç ihtiyaç duyulmadığı gerçeğinden hareketle, bu kitapta yalın bir anlatım tekniği seçilmiş ve formül vermemek tercih edilmiştir. Bu anlatım tekniğiyle, biyoistatistik bilimi ve araçlarını, korkulacak bir bilim dalı olmaktan çıkararak sevilen ve ilgi duyulan bir bilim haline getirmek, ayrıca araştırmacıların temel düzeyde istatistik değerlendirmelerini yapabilecek donanıma sahip olmalarını sağlamak, en azından nerede yardım almaları gerektiği konusunda bilinç düzeylerini artırmak amaçlanmıştır.

BETİM KİTAPLIĞI

Efficacy of Extracorporeal Shock Wave Therapy in the Treatment of Achilles Tendinopathy: Clinical and Functional Outcomes

Aşil Tendinopatisinin Tedavisinde Ekstrakorporeal Şok Dalga Tedavisinin Etkililiği: Klinik ve Fonksiyonel Sonuçlar

Abstract

Aim: Chronic Achilles tendinopathy (AT) is one of the most common tendon pathologies, and conservative treatment often fails to produce satisfactory results. This study aimed to investigate the efficacy of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in chronic and refractory AT.

Materials and Methods: A total of 195 patients who had undergone ESWT for AT refractory to standard conservative treatment were assessed retrospectively, and 64 patients (64 feet) who met our eligibility criteria were included. The patients underwent three sessions of ESWT, each with 2000 pulses at a dose of 0.06–0.12 mJ/mm² (low-dose). Pain levels and clinical/functional scores were measured before the treatment (BT) and at the 3rd and 12th weeks of the last session, by using the Visual Analogue Scale (VAS) and the American Orthopedic Foot and Ankle Society (AOFAS) scoring system.

Results: Of the 64 patients included, 48 were female and 16 were male. The mean patient age was 47.9 years. There was improvement in pain, the mean VAS scores changing from 7.4 (5–10) BT to 4 (2–7) at week 3 ($p<0.001$) and 1.5 (0–6) at week 12 ($p<0.001$). The mean AOFAS scores were also improved, changing from 60 (48–75) BT to 74.8 (62–90) at week 3 ($p<0.001$) and 86.6 (62–100) at week 12 ($p<0.001$). There was no statistically significant difference between male and female patients with respect to the improvement recorded in the VAS scores ($p=0.163$).

Discussion and Conclusion: Low-dose ESWT can produce successful clinical results in the treatment of chronic AT refractory to standard conservative treatment.

Keywords: Achilles tendon; AOFAS; ESWT; tendinopathy; VAS

Öz

Amaç: Kronik Aşil tendinopatisi (AT) en sık görülen tendon patolojilerindendir ve konservatif tedavi çoğunlukla tatmin edici sonuçlar vermez. Bu çalışmada ekstrakorporeal şok dalga tedavisinin (ESWT) kronik ve refrakter AT'deki etkililiğini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Standart konservatif tedaviye refrakter AT nedeniyle ESWT uygulanmış olan 195 hasta geriye dönük olarak incelendi ve uygunluk kriterlerimize uyan 64 hasta (64 ayak) çalışmaya dahil edildi. Hastalara, her seansta 0,06–0,12 mJ/mm² (düşük doz) dozunda 2000 atım olacak şekilde, 3 seans ESWT uygulandı. Ağrı düzeyleri ve klinik/fonksiyonel skorlar Görsel Analog Skalası (VAS) ve Amerikan Ortopedik Ayak ve Ayak Bileği Birliği (AOFAS) skorum sistemi kullanılarak tedavi öncesinde (TÖ) ve son seansın 3. ve 12. haftasında ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya alınan 64 hastanın 48'i kadın, 16'sı erkekti ve ortalama hasta yaşı 47,9 yıl idi. Ağrıda iyileşme söz konusuydu; ortalama VAS skorlarının TÖ 7,4'ten (5–10) 3. haftada 4'e (2–7) ($p<0,001$) ve 12. haftada ise 1,5'e (0–6) ($p<0,001$) gerilediği gözlemlendi. Ortalama AOFAS skorları da TÖ 60'tan (48–75) 3. haftada 74,8'e (62–90) ($p<0,001$) ve 12. haftada ise 86,6'ya (62–100) ($p<0,001$) yükselmişti. Kadın ve erkek hastalar arasında VAS skorlarında kaydedilen iyileşme bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,163$).

Tartışma ve Sonuç: Düşük doz ESWT, kronik ve standart konservatif tedaviye refrakter AT tedavisinde başarılı klinik sonuçlar sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: AOFAS; Aşil tendonu; ESWT; tendinopati; VAS

Yalcin Turhan, Mehmet Arican,
Zekeriya Okan Karaduman

Duzce University Medical Faculty,
Orthopedics and Traumatology
Department

Received/Geliş : 08.08.2018

Accepted/Kabul: 20.10.2018

DOI: 10.21673/anadoluklin.452068

Corresponding author/Yazışma yazarı

Yalcın Turhan

Duzce University Medical Faculty,
Orthopedics and Traumatology
Department, Konuralp, 81110 Duzce,
Turkey
E-mail: yturhan_2000@yahoo.com

INTRODUCTION

Achilles tendinopathy (AT) is a common tendon pathology that mostly affects professional athletes and sedentary persons. The main complaint is heel and tendon pain, especially during exercising. The risk of developing AT increases in case of repetitive movements and trauma (1). The injury begins with inflammation around the tendon (peritendinitis) and can progress to tendinitis (2). The initial treatment should be conservative and include pain and inflammation control, functional malalignment correction, and rehabilitation of the gastro-soleus muscle complex (3). In some cases with severe acute symptoms, immobilization of the ankle joint for 7 to 10 days might be indicated (4). Surgical treatment is needed in only a small number of patients, and the literature lacks prospective randomized studies comparing conservative and surgical treatment outcomes (5).

Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) is a conservative treatment modality shown to be helpful in some patients with musculoskeletal conditions and AT (6). Since the 1990s, it has gained increasing popularity worldwide as a tool in the treatment of soft tissue conditions like humeral epicondylitis and plantar fasciitis (7) and in the management of musculoskeletal complaints.

In this study, we aimed to investigate the efficacy and clinical and functional outcomes of ESWT in the treatment of refractory AT.

MATERIALS AND METHODS

Sample selection

This study was designed as a retrospective observational study and was approved by the ethics committee of Düzce University Medical Faculty (no. 2018/65).

A total of 195 patients who had undergone ESWT for refractory AT between December 2009 and December 2017 at the outpatient clinic of our Orthopedics and Traumatology Department were assessed. Refractory AT was described as persistent irritation of the tendon, tenosynovium, or tendon insertion which had impaired daily activities for >6 months and not responded to standard conservative treatment. All patients underwent plain radiography before ESWT.

The exclusion criteria were as follows: pregnancy, history of foot surgery and foot/ankle fracture, calcified Achilles tendon in radiography, lower extremity neuropathies, <18 or >70 years of age, and bilateral disease. Patients with

bilateral involvement were not included in our study to avoid problems of noncompliance during evaluation. Ultimately, 64 patients (64 feet), who met our eligibility criteria (unilateral involvement, undergoing ESWT at weekly intervals for 3 weeks, and availability of complete patient data) were included. All patients gave informed consent to the scientific use of their medical data.

Treatment protocol

Treatments were performed using a Swiss Dolorclast Master[®] ESWT machine (EMS Electro Medical Systems, Nyon, Switzerland), which produced radial shockwaves. Each patient underwent three sessions of radial ESWT (each with 2000 pulses at a dose of 0.06–0.12 mJ/mm²), administered weekly for three weeks.

Clinical assessment

Pain levels and clinical/functional scores were measured by the Visual Analogue Scale (VAS) and the American Orthopedic Foot and Ankle Society (AOFAS) scoring systems, respectively. Repetitive measurements were performed before the treatment and at the 3rd and 12th weeks of the last session. The VAS is a useful scale for measuring pain on a continuum. The simple VAS is a straight, horizontal line of a fixed length, usually 100 mm. AOFAS measures functionality (50 points), pain (40 points), and alignment (10 points), a total of 100 points representing the best result (8).

Statistical analysis

One-way ANOVA was used to analyze the change in the time-dependent measurements. Two-way ANOVA was used to examine the variation of the time-dependent measures relative to groups. All analyses were performed by using the Statistical Package for Social Sciences (v. 22) software (SPSS, Chicago, IL, US). $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Of the 64 patients included, 48 (75%) were female and 16 (25%) were male. The mean patient age was 47.9 years. The affected tendon was the right one in 36 patients and the left in 28.

The VAS scores were measured before the treatment (BT) and at week 3 and week 12. A scoring from 0 to 10 was made. There was statistically significant improvement in pain, the mean scores changing from 7.4 (5–10) BT to 4 (2–7) at week 3 ($p < 0.001$) and 1.5 (0–6) at week 12 ($p < 0.001$).

Table 1. The relationship between the VAS and AOFAS scores BT and at week 3 and week 12.

| | | AOFAS (BT) | AOFAS (week 3) | AOFAS (week 12) |
|---------------|---------------------|------------|----------------|-----------------|
| VAS (BT) | Pearson Correlation | -.755 | -.454 | -.336 |
| | Sig. (2-tailed) | .000 | .000 | .007 |
| | N | 64 | 64 | 64 |
| VAS (week 3) | Pearson Correlation | -.497 | -.752 | -.739 |
| | Sig. (2-tailed) | .000 | .000 | .000 |
| | N | 64 | 64 | 64 |
| VAS (week 12) | Pearson Correlation | -.357 | -.584 | -.885 |
| | Sig. (2-tailed) | .004 | .000 | .000 |
| | N | 64 | 64 | 64 |

The AOFAS scores were also measured BT and at week 3 and week 12. There was statistically significant improvement in the mean scores: from 60 (48–75) BT to 74.8 (62–90) at week 3 ($p<0.001$) and 86.6 (62–100) at week 12 ($p<0.001$).

There was a statistically significant inversely proportional relationship between the VAS and AOFAS scores BT and at week 3 and week 12 (Table 1).

There was no statistically significant difference between male and female patients with respect to the improvement recorded in the VAS scores ($p=0.163$). Although statistically insignificant, the male patients showed a better AOFAS-score improvement from week 3 to week 12, compared to the female patients ($p=0.029$).

DISCUSSION AND CONCLUSION

The Achilles tendon is the longest tendon in the human body with no tendon sheath but rather a highly vascularized paratenon, and the blood supply mostly comes from the vessels within this structure. There is also a relatively avascular area, approximately 5 cm proximal to the calcaneus insertion, as the site most prone to tendinopathy (9). AT is thought to be related to failure in the healing potential of the Achilles tendon because of poor vascularity and ongoing mechanical stress due to excessive loading (10). The risk factors include male sex, advanced age, mechanical lower extremity abnormalities, obesity, diabetes, excessive training, and inappropriate footwear (11). Although male sex and advanced age are known risk factors, our study was marked by a female predominance (75%) and included only 6 patients (9.3%) over the age of 65.

The treatment in AT should be initiated conservatively, first utilizing activity modification, stretching, administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), physiotherapy, and even immobilization of the ankle joint for a short period of time (12,13). In

chronic and refractory cases unresponsive to conservative management, surgical treatment has been an option, though with limited benefit (14,15). ESWT has recently been regarded as an alternative in refractory cases prior to surgical intervention (16–19).

Along with its use to treat kidney stones and soft tissue conditions like humeral epicondylitis, plantar fasciitis, and calcifying tendinopathy of the rotator cuff (20,21), ESWT has been utilized in the treatment of chronic and refractory AT with conflicting results. Perlick et al. reported lower success rates with low-dose ESWT (22). In a study by Lakshmanan et al., 15 patients scheduled for surgery due to refractory AT were treated with ESWT and good to excellent results were achieved (17). In a controlled study by Furia et al., ESWT was found to be more effective than the other conservative methods (23). The patients in our study benefited from ESWT treatment with considerable improvement in the symptoms of pain and reduced functionality. The positive results observed can be attributed to the patients having homogenous diagnoses and being treated in a single center with a standard protocol.

In our study, we used low-energy shock waves in accordance with the dosage described by Speed, who established 0.12 mJ/mm² as the cut-off value between low-energy and high-energy shock wave therapy (24). Rompe et al. reported that the tendon's response to shock waves depended on the dosage, and that high-energy shock wave therapy was therapeutically more effective. However, with high doses, local anesthesia might be required because of the severe pain likely to be induced, and doses above 0.60 mJ/mm² can even necrotize the tendon (25). In our study, each patient underwent three sessions of low-energy radial ESWT (each with 2000 pulses at a dose of 0.06–0.12 mJ/mm²), administered weekly for three weeks, and none of the cases required local anesthesia.

Due to its retrospective nature, the present study has several limitations. The medical records reviewed pro-

vided no information concerning the patients' body mass index, comorbidity status, and dominant extremity. The actual level of activity, which plays an important role in AT pathophysiology, could not be considered either (26). However, since all patients in this study were advised to reduce their activity level as far as possible, we think that this parameter had little impact on our results.

In conclusion, the VAS and AOFAS assessments showed a significant improvement in the symptoms of patients with AT after treatment with ESWT, which seems to be an effective therapeutic alternative when conservative treatment fails. However, there is still a need for studies comparing high- and low-energy shock wave therapy, and single- and multiple-treatment protocols are needed to determine the optimal treatment parameters.

Statement of Conflict of Interest

The authors have no conflict of interest to declare.

REFERENCES

- Magnan B, Bondi M, Pierantoni S, Samaila E. The pathogenesis of Achilles tendinopathy: a systematic review. *Foot Ankle Surg.* 2014;20(3):154–9.
- Arner O, Lindholm A, Orell SR. Histologic changes in subcutaneous rupture of the Achilles tendon. *Acta Chir Scand.* 1958;116(5–6):484–90.
- Jarvinen TA, Kannus P, Paavola M, Jarvinen TL, Jozsa L, Jarvinen M. Achilles tendon injuries. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13(2):150–5.
- Leach RE, James S, Wasilewski S. Achilles tendinitis. *Am J Sports Med.* 1981;9(2):93–8.
- Maffulli N, Sharma P, Luscombe KL. Achilles tendinopathy: etiology and management. *J R Soc Med.* 2004;97(10):472–6.
- Rompe JD, Furia J, Maffulli N. Eccentric loading versus eccentric loading plus shock-wave treatment for midportion Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med.* 2009;37(3):463–70.
- Chung B, Wiley JP. Extracorporeal shockwave therapy: a review. *Sports Med.* 2002;32(13):851–65.
- Kitaoka HB, Alexander IJ, Adelaar RS, Nunley JA, Myerson MS, Sanders M. Clinical rating systems for the ankle-hindfoot, midfoot, hallux, and lesser toes. *Foot Ankle Int.* 1994;15(7):349–53.
- Wilson M, Stacy J. Shock wave therapy for Achilles tendinopathy. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2011;4(1):6–10.
- Van Dijk CN, van Sterkenberg MN, Wiegerinck JI, Karlsson J, Maffulli N. Terminology for Achilles tendon related disorders. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;19(5):835–41.
- Joseph MF, Lillie KR, Bergeron DJ, Cota KC, Yoon J, Kraemer WJ, et al. Achilles tendon biomechanics in response to acute intense exercise. *J Strength Cond Res.* 2014;28(5):1181–6.
- Alfredson H, Lorentzon R. Chronic Achilles tendinosis: recommendations for treatment and prevention. *Sports Med.* 2000;29(2):135–46.
- Den Hartog BD. Insertional Achilles tendinosis: pathogenesis and treatment. *Foot Ankle Clin.* 2009;14(4):639–50.
- Vulpiani MC, Guzzini M, Ferretti A. Operative treatment of chronic Achilles tendinopathy. *Int Orthop.* 2003;27(5):307–10.
- Paavola M, Kannus P, Orava S, Pasanen M, Jarvinen M. Surgical treatment for chronic Achilles tendinopathy: a prospective seven month follow up study. *Br J Sports Med.* 2002;36(3):178–82.
- Furia JP. High-energy extracorporeal shock wave therapy as a treatment for insertional Achilles tendinopathy. *Am J Sports Med.* 2006;34(5):733–40.
- Lakshmanan P, O'Doherty DP. Chronic Achilles tendinopathy: treatment with extracorporeal shock waves. *Foot Ankle Surg.* 2004;10(3):125–30.
- Mani-Babu S, Morrissey D, Waugh C, Screen H, Barton C. The effectiveness of extracorporeal shock wave therapy in lower limb tendinopathy: a systematic review. *Am J Sports Med.* 2015;43(3):752–61.
- Al-Abbad H, Simon JV. The effectiveness of extracorporeal shock wave therapy on chronic Achilles tendinopathy: a systematic review. *Foot Ankle Int.* 2013;34(1):33–41.
- Haake M, Deike B, Thon A, Schmitt J. Value of exact focusing of extracorporeal shock waves (ESWT) in therapy of tendonitis calcarea. A prospective randomized study. *Biomed Tech.* 2001;46(3):69–74.
- Ogden JA, Alvarez R, Levitt R, Cross GL, Marlow M. Shock wave therapy for chronic proximal plantar faciitis. *Clin Orthop.* 2001;387:47–59.
- Perlick L, Schiffmann R, Kraft CN, Wallny T, Diedrich O. Extracorporeal shock wave treatment of the Achilles tendonitis: experimental and preliminary clinical results. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2002;140(3):275–80.
- Furia JP. Extracorporeal shockwave therapy in the treatment of chronic insertional Achilles tendinopathy. *Orthopade.* 2005;34(6):571–8.
- Speed CA. Extracorporeal shock-wave therapy in the management of chronic soft-tissue conditions. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86(2):165–71.
- Rompe JD, Kirkpatrick CJ, Küllmer K, Schwitalle M, Krischek O. Dose-related effects of shock waves on rabbit tendon Achilles: a sonographic and histological study. *J Bone Joint Surg Br.* 1998;80(3):546–52.
- Sobhani S, Dekker R, Postema K, Dijkstra PU. Epidemiology of ankle and foot overuse injuries in sports: a systematic review. *Scand J Med Sci Sports.* 2013;23(6):669–86.

Dental İmplant Tedavisinde Başarı Faktörlerinin Değerlendirilmesi

An Evaluation of Success Factors in Dental Implant Treatment

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, implant tedavisinde başarının, yaş, cinsiyet, sistemik durum, protetik tedavi çeşidi ve cerrahi teknik ile ilişkisini inceleyerek oluşabilecek başarısızlıkların önüne geçilmesini sağlamaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 2011–2017 döneminde Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde dental implant tedavisi görmüş toplam 877 hasta dahil edildi. Toplam 3033 adet dental implanta dair arşiv kayıtları ve radyografiler retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Yaşa göre implant kaybetme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p=0,0001$), implant kaybı açısından iki cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,157$). Hastalar sistemik rahatsızlıkları açısından değerlendirildiğinde en yaygın görülen hastalıklar hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, tiroit hastalıkları ve osteoporoz idi. 3033 implantın 2905'i kemik-seviyesi, 128'i doku-seviyesi implant olup, 952'si posteriyor maksilla, 398'i anterior maksilla, 1042'si posteriyor mandibula, 641'i anterior mandibulaya yerleştirilmişti. İmplant lokasyonu ile kaybedilen implant sayısı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Dental implantlar 513 adet tek kron, 700 köprü ve 260 hareketli protez ile restore edildi. Overdenture protezlerin 50 adeti bar bağlantılı, 210 adeti de Locator ataçman şeklindeydi. Protez tipi ve implant kayıp oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,007$).

Tartışma ve Sonuç: İmplant tedavisinin başarısında hastanın sistemik ve lokal açıdan dikkatlice değerlendirilmesi ve doğru bir protetik planlama büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: dental implantlar; implant destekli protez; osseointegrasyon; peri-implantitis

Abstract

Aim: This study aimed to prevent possible failures in dental implant treatment by examining the relationship between treatment success and age, sex, systemic condition, prosthetic treatment type, and surgical technique.

Materials and Methods: A total of 877 patients who had undergone dental implant treatment at Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Dentistry between 2011 and 2017 were included. Archive records and radiographs concerning a total of 3033 dental implants were evaluated retrospectively.

Results: There was statistically significant difference between the implant loss rates by age ($p=0.0001$), but no significant difference was found between the two sexes ($p=0.157$). When the patients were evaluated for their systemic conditions, the most common diseases were hypertension, diabetes, cardiovascular diseases, thyroid diseases, and osteoporosis. Of the 3033 implants, 2905 were bone-level and 128 tissue-level, and 952 were placed in the posterior maxilla, 398 anterior maxilla, 1042 posterior mandible and 641 anterior mandible. No statistically significant difference was found between implant location site and number of lost implants. The dental implants were restored with 513 single crowns, 700 bridges, and 260 removable prostheses. Of the overdenture prostheses, 50 were bar-connected and 210 Locator attachments. There was statistically significant difference between prosthesis type and implant loss rates ($p=0.007$).

Discussion and Conclusion: Careful local and systemic assessment of the patient and correct prosthetic planning are crucial in the success of implant treatments.

Keywords: dental implants; implant-supported denture; osseointegration; peri-implantitis

Mustafa Hayati Atala¹, Gülbahar Ustaoglu², Hülya Çetin¹

¹ Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi AD, Bolu, Türkiye

² Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD

Geliş/Received : 01.10.2018

Kabul/Accepted: 20.11.2018

DOI: 10.21673/anadoluklin.466020

Yazışma yazarı/Corresponding author
Mustafa Hayati Atala

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye
E-posta: hayatiatala@gmail.com

GİRİŞ

İmplantla tedavide en büyük amaç, hastaya kaybettiği fonksiyon, fonetik, estetik ve psikososyal bütünlüğü yeniden kazandırmaktır. Dental implantlar, total veya parsiyel dişsizlik gibi durumlarda sabit ve hareketli protetik rehabilitasyona alternatif olarak son dönemlerde başarılı ve yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (1). Dental implantlar çokça tercih edilen, etkili bir tedavi yöntemi olsa da, bu etki iyileşme döneminde osseointegrasyonun başarısına bağlıdır. Dental implantlar ile kemik arasında yumuşak doku olmaksızın doğrudan bağlantı oluşmasını ifade eden osseointegrasyon kavramı ilk kez Branemark ve ark. (1) tarafından tarif edilmiş ve sonrasında uzun dönem stabilitenin implant-kemik ankrajına bağlı olduğu pek çok araştırmacı tarafından da desteklenmiştir (2-4). Osseointegrasyonun başarılmasında yedi ana faktör etkilidir: (i) hastanın genel sağlık durumu; (ii) implant yerleştirilecek kemiğin niteliği; (iii) implant materyalinin dokuyla uyumu; (iv) implantın şekli; (v) implantın yüzey özellikleri; (vi) implantın genişliği ve uzunluğu; ve (vii) cerrahi teknik (5).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde 2011-2017 döneminde implant tedavisi görmüş hastaların kayıtları gözden geçirilerek implant kayıp/başarı oranının; yaş, cinsiyet, sistemik durum, implant uygulanan bölge, implant yerleştirme zamanı (erken ya da geç dönem) ve tercih edilen protetik tedavi seçeneği ile ilişkisini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza, 2011-2017 döneminde tam ya da kısmi diş eksikliği nedeniyle Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi veya Periodontoloji anabilim dallarında implant cerrahisi uygulanmış ve implant üstü protezleri Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı'nda tamamlanmış olan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmanın etik kurul onayı Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (protokol no. 2018/61). Toplam 877 hastaya uygulanmış en az 3 yıl takipli toplam 3033 adet implant; arşiv verileri, radyografiler ve klinik periodontal kayıtlar kullanılarak tedavi başarısı açısından retros-

pektif olarak değerlendirildi. Hastaların sistemik rahatsızlık durumu, implant uygulanan bölge, implantın erken ya da geç dönemde yerleştirilmesi, sinüs lifting işlemi, protetik restorasyon tipi, implant kayıp/başarı oranı ve peri-implantitis varlığı, geçmişte alınmış olan rutin klinik periodontal parametre kayıtları ve kontrol panoramik ve periapikal röntgen kayıtları incelenip değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Çalışmada istatistiksel analizler SPSS (v. 18.0) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin analizi için Pearson ki-kare testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

877 hastanın 368'i kadın, 409'u erkekti. Kadın ve erkek hastaların yaş ortalaması sırasıyla 49,52 ve 52,27 yıl idi (Grafik 1). Yaşa göre implant kaybetme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p=0,0001$), iki cinsiyet arasında implant kaybı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,157$) (Tablo 1). Hastalar sistemik rahatsızlık açısından değerlendirildiğinde en yaygın görülen hastalıklar hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, tiroit hastalıkları ve osteoporozdu (Tablo 2). İki hastada meme kanseri nedeniyle kemoterapi ve iki hastada da baş-boyun içermeyen radyoterapi öyküsü vardı. Yirmi altı hasta antiagregan, 15 hasta antikoagülan ve 15 hasta anti-depresan ilaç kullanmaktaydı.

Çene kemiğine yerleştirilen 3033 adet implantın, 2905'i kemik-seviyesi, 128'i doku-seviyesi implant olup, 952'si posteriyor maksilla, 398'i anterior maksilla, 1042'si posteriyor mandibula, 641'i anterior mandibulaya yerleştirilmişti. 3033 implanttan 23'ü erken dönemde, 11'i de geç dönemde kaybedilmişti. İmplant yerleştirme lokasyonu ile kaybedilen implant sayısı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değildi (Tablo 3).

Yerleştirilme zamanı bakımından implantların 249'u immedat, 2784'ü geç-dönem implant idi. İmmedat implantların %43,8'i anterior maksilla, %18,4'ü posteriyor maksilla, %21,2'si anterior mandibula ve %16,4'ü posteriyor mandibulaya yerleştirilmişti. İmmedat implantların %3,2'sinde erken dönemde kayıp gözlenmiş olup, osseointegrasyon gerçekleşmemişti.

Tablo 1. İmplantların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

| | Yerleştirilen implant sayısı | Kaybedilen implant sayısı | Peri-implantitis sayısı |
|----------|------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Cinsiyet | | | |
| Kadın | 1584 | 16 | 34 |
| Erkek | 1449 | 18 | 39 |
| Toplam | 3033 | 34 | 73 |
| p | | 0,157 | |
| Yaş | | | |
| <40 | 468 | 4 | 18 |
| 40-59 | 1777 | 12 | 30 |
| 60-79 | 783 | 16 | 23 |
| >79 | 10 | 2 | 2 |
| p | | 0,0001 | |

Tablo 2. Hastaların sistemik hastalıklarının dağılımı

| Sistemik hastalıklar | n |
|-----------------------------|----|
| Hipertansiyon | 54 |
| Diyabet | 35 |
| Kardiyovasküler hastalıklar | 17 |
| Tiroit hastalıkları | 17 |
| Osteoporoz | 17 |
| KOAH | 7 |
| Renal hastalıklar | 7 |
| Karaciğer hastalıkları | 5 |
| Epilepsi | 4 |
| Parkinson hastalığı | 3 |

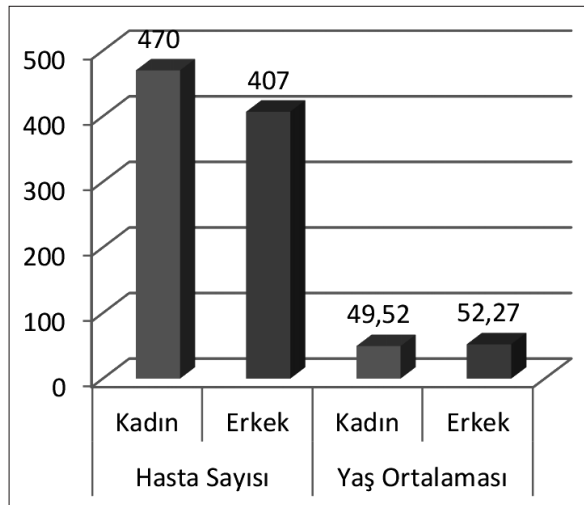
Posteriyor maksillada vertikal kemik yetersizliği durumunda sinüs lift operasyonları gerçekleştirilmiştir. Sinüs lift krestal kemik yüksekliği $\leq 4-5$ mm olduğunda lateral pencere tekniğiyle yapılmıştır. Kemik yüksekliği $\geq 5-6$ mm olduğunda osteotom tekniği ile kapalı sinüs lift işlemi gerçekleştirilmiştir. 57 açık sinüs lift ve 21 kapalı sinüs lift işlemi saptandı. İmplantlar tek kron, köprü protezi veya overdenture protez olarak restore edilmiştir. 513 adet tek kron, 700 köprü protezi ve 260 hareketli protez yapılmıştır. Overdenture protezlerin 50'si bar bağlantılı, 210'u da Locator ataçman şeklindedir. Yapılan analiz sonucuna göre protez tipi ve implant kayıp oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,007$) (Tablo 4).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Son zamanlarda dental implant tedavisine yoğun bir talep vardır ve tedavide genel başarı oranı yüksektir. Ancak implant tedavisinin başarısı birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir.

İmplant başarısını ve sağkalımı etkileyen faktörlerden hasta ile ilişkili olanlar yaş, cinsiyet, sistemik sağlık durumu, sigara kullanımı, kemik kalite ve kantitesi ile oral hijyen durumu iken, implant ile ilişkili olanlar implant boy ve çapı, implant karakteristiği (yüzey özellikleri dizaynı), implant lokasyonu, implant yerleştirme zamanı (immediat/geç) ve yükleme protokolüdür (6). Erken dönemde başarısızlık implant yerleştirilip yükleme yapılmaksızın osseointegrasyon gerçekleşmemesine bağlı olarak meydana gelirken, geç-dönem başarısızlık fonksiyonel yüklemekten sonra enfeksiyon ya da aşırı yükleme nedeniyle gerçekleşir.

Çalışmamızda saptanan implant başarı ve sağkalım oranları memnuniyet vericidir. İmplant kayıpları çoğunlukla erken dönemde görülmekle birlikte en sık posteriyor maksillada görülmüştür. Posteriyor maksillada başarısız olan 15 implanttan 6'sında aynı seansda sinüs lift işlemi de yapılmış olup, greftleme işlemleri sonucu yönlendirilmiş kemik rejenerasyonundaki başarısızlık, kayıp nedeni olarak düşünülebilir. Benzer şekilde Davarpanah ve ark. da erken-dönem kayıpların geç-dönem kayıplara kıyasla daha sık görüldüğünü bildirmiştir (7). Ogmentasyon yapılan bölgelere yerleştirilen implantların, ogmente edilmeyen bölgelere kıyasla implant kaybı açısından daha riskli olduğu da

**Grafik 1.** Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

Tablo 3. İmplantların yerleştirilme lokasyonu ile kaybedilme oranı

| | Yerleştirilen implant | (%) | Kaybedilen implant | p |
|----------------------|-----------------------|-------|--------------------|-------|
| Anteriyor maksilla | 398 | 13,12 | 3 | |
| Posteriyor maksilla | 952 | 31,38 | 15 | |
| Anteriyor mandibula | 641 | 21,13 | 7 | |
| Posteriyor mandibula | 1042 | 34,35 | 9 | |
| Toplam | 3033 | 100 | 34 | 0,091 |

bildirilmiştir (8,9). Bazı araştırmacılar maksillar dental implantların başarısızlık ihtimalinin, mandibular implantlarınkine kıyasla daha yüksek olduğunu bildirmiş olmakla birlikte, bizim çalışmamızda maksilla ve mandibula implant kayıp oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (10,11).

Çalışmamızda hasta ile ilişkili faktörlerden cinsiyet açısından bir kıyaslama yapıldığında, diğer çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde, implant kayıp oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (12,13). Ancak yaş ile ilgili sonuçlara baktığımızda 60 yaş üzeri hastalarda implant kaybı ve peri-implantitis görülme oranının daha yüksek olduğunu görmekteyiz. Bu durum yaşlanmaya bağlı olarak, hastaların diş fırçalama kooperasyonundaki azalma ile açıklanabilir. Benzer şekilde Raikar ve ark. da başarısızlık oranının hasta yaşı arttıkça artma eğiliminde olduğunu ortaya koymuştur (14).

İmplant tedavisinde en önemli başarı faktörlerinden biri tüm cerrahi prosedürlerdeki gibi uygun hasta seçimidir; bu konuda tıbbi öykü kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Çalışmamızdaki hastalarda en sık görülen hastalık olan hipertansiyon literatürde artmış kemik kaybı ile ilişkili bulunmuş olup (15), bu durum artmış üriner kalsiyum atılımına bağlı olarak, anormal kalsiyum metabolizması ile açıklanmıştır (16). Hastalarımızın 54'ünde hipertansiyon mevcut olup, tamamına yakını antihipertansif ilaç kullanmaktaydı. İmplant kayıp oranlarına baktığımızda, sadece 7 hipertansiyonlu hastada implant kaybı yaşanmıştı. Wu ve ark.'ın hipertansiyonun ve antihipertansif ilaçların dental implant başarısına etkisini araştırdıkları çalışmada ise hipertansiyonun olumsuz bir etkisi olmadığı, hatta antihipertansif ilaç kullananlarda implant başarı ve sağkalım oranının arttığı ortaya konmuştur (17). Bu durum antihipertansif ilaçların kemik formasyonu ve metabolizması üzerine yararlı etkileriyle açıklanabilir (18).

Çalışmamızda ikinci en sık rastlanan hastalık olan diyabet 35 hastada mevcuttu ve implant başarısını olumsuz etkilemediği tespit edildi. Başarısız implantlı hastalardan sadece 1'inde diyabete rastlandı. Bu durum dental implant uygulamalarının glisemik kontrolü olan hastalara yapılmış olmasıyla açıklanabilir.

Literatürde bazı araştırmacılar diyabet ile implant sağkalım ve başarısı arasında bir ilişki olmadığını, diyabetin implant stabilitesini olumsuz etkilemediğini savunmuşlardır (19–21). Diğer taraftan diyabetlilerde glisemik kontrol olmadığında implant başarısızlık riskinin ve peri-implantitis riskinin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (22–25).

Oates ve ark. glisemik kontrolü zayıf hastalarda implantlarda ilk 2–6 hafta düşük stabilite kaydedilir ileri haftalarda normal stabilite sağlandığını belirtmiştir (26). Ayrıca yapmış oldukları bir diğer çalışmada da, diyabetli hastalarda başlangıç implant stabilitesinin düşük olduğunu, ancak diyabetin implant sağkalımına etkisinin bulunmadığını ortaya koymuşlardır (27). Çalışmamızda 1–6 yıl takipli hasta sonuçları değerlendirildiğinde %2,4 oranında peri-implantitis görülmüş olup, olası nedenleri hakkında yeterince veri bulunmamaktadır. Peri-implantitisli hastalar sistemik olarak incelediğinde %13'ünde hipertansiyon ve %20'sinde ise diyabet varlığı görülmüştür. Tallarico ve ark. yapmış oldukları 1–10 yıl takipli retrospektif çalışmada peri-implantitis oranını %2,8 olarak bulmuştur (28) ve bu oran bizim çalışmamızda tespit edilene yakındır (28).

Çalışmamızda protez tipi ve implant kayıp oranları arasında anlamlı ilişki tespit edilmiş olup, overdenture

Tablo 4. Protez tipine göre başarılı ve kayıp implant sayısı

| Protez tipi | Başarılı | Kayıp | p |
|-------------|--------------|------------|-------|
| Tek kron | 501 (%97,67) | 12 (%2,33) | |
| Sabit köprü | 685 (%97,86) | 15 (%2,14) | |
| Overdenture | 252 (%96,93) | 8 (%3,07) | 0,007 |

protezlerde implant kayıp oranı %3,07 olarak yüksek bulunmuştur. Bu konudaki çalışmalara baktığımızda, Geckili ve ark. overdenture destekli implantlarda sabit protezlere göre daha fazla kayıp olduğunu ve bu durumun da protezin temizlenebilirliğinin kötü olması ve okluzal kuvvetlerin daha fazla gelmesi ile açıklanabileceğini öne sürmüştür (29). Ayrıca Jang ve ark. da implant başarı oranı ile protez tipini değerlendirdikleri çalışmalarında tek krona %2,32, köprüde %1,43 ve overdenture protezde %3,27 kayıp oranı tespit ederek bizim bulgularımız ile tutarlı sonuçlar ortaya koymuşlardır (30).

Çalışmamızın bir limitasyonu, retrospektif tasarımından ötürü implantların boy ve çaplarına ve hastaların oral hijyen durumları ile sigara kullanımlarına dair veri ve değerlendirme içermeysi olabilir. İmplant kayıplarında ve peri-implantitiste sigara kullanımının ve kötü oral hijyenin de etkili olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, implant tedavisi günümüzde çok tercih edilen, konforlu, fakat maliyetli bir tedavi seçeneği olup, hastanın sistemik ve lokal açıdan değerlendirilmesi tedavinin başarısı için büyük önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Branemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1969;3(2):81-100.
2. Linder L, Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Ivarsson B, Jonsson U ve ark. Electron microscopic analysis of the bone-titanium interface. *Acta Orthop Scand.* 1983;54(1):45-52.
3. Weber HP, Cochran DL. The soft tissue response to osseointegrated dental implants. *J Prosthet Dent.* 1998;79(1):79-89.
4. Adell R, Eriksson B, Lekholm U, Branemark PI, Jemt T. Long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1990;5(4):347-59.
5. Albrektsson T, Wennerberg A. The impact of oral implants - past and future, 1966-2042. *J Can Dent Assoc.* 2005;71(5):327.
6. Sennerby L, Roos J. Surgical determinants of clinical success of osseointegrated oral implants: a review of the

literature. *Int J Prosthodont.* 1998;11(5):408-20.

7. Davarpanah M, Martinez H, Etienne D, Zabalegui I, Mattout P, Chiche F ve ark. A prospective multicenter evaluation of 1,583 3i implants: 1- to 5-year data. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2002;17(6):820-8.
8. Olmedo-Gaya MV, Manzano-Moreno FJ, Canaveral-Cavero E, de Dios Luna-del Castillo J, Vallecillo-Capilla M. Risk factors associated with early implant failure: a 5-year retrospective clinical study. *J Prosthet Dent.* 2016;115(2):150-5.
9. Bornstein MM, Halbritter S, Harnisch H, Weber HP, Buser D. A retrospective analysis of patients referred for implant placement to a specialty clinic: indications, surgical procedures, and early failures. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008;23(6):1109-16.
10. Haas R, Mensdorff-Pouilly N, Mailath G, Watzek G. Survival of 1,920 IMZ implants followed for up to 100 months. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1996;11(5):581-8.
11. Cune MS, de Putter C, Hoogstraten J. Treatment outcome with implant-retained overdentures: Part II--Patient satisfaction and predictability of subjective treatment outcome. *J Prosthet Dent.* 1994;72(2):152-8.
12. Herrmann I, Lekholm U, Holm S, Kultje C. Evaluation of patient and implant characteristics as potential prognostic factors for oral implant failures. *Int J Oral Max Impl.* 2005;20(2):220-30.
13. Garg AK, Winkler S, Bakaeen LG, Mekayarajananonth T. Dental implants and the geriatric patient. *Implant Dent.* 1997;6(3):168-73.
14. Raikar S, Talukdar P, Kumari S, Panda SK, Oommen VM, Prasad A. Factors affecting the survival rate of dental implants: a retrospective study. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2017;7(6):351-5.
15. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, Cauley JA. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet.* 1999;354(9183):971-5.
16. Strazzullo P, Nunziata V, Cirillo M, Giannattasio R, Ferrara LA, Mattioli PL ve ark. Abnormalities of calcium metabolism in essential hypertension. *Clin Sci.* 1983;65(2):137-41.
17. Wu X, Al-Abedalla K, Eimar H, Arekunnath Madathil S, Abi-Nader S, Daniel NG ve ark. Antihypertensive medications and the survival rate of osseointegrated dental implants: a cohort study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2016;18(6):1171-82.
18. Pierroz DD, Bonnet N, Bianchi EN, Bouxsein ML, Baldock PA, Rizzoli R ve ark. Deletion of beta-adrenergic receptor 1, 2, or both leads to different bone phenotypes

- and response to mechanical stimulation. *J Bone Miner Res.* 2012;27(6):1252–62.
19. Alsaadi G, Quirynen M, Komarek A, van Steenberghe D. Impact of local and systemic factors on the incidence of oral implant failures, up to abutment connection. *J Clin Periodontol.* 2007;34(7):610–7.
 20. Anner R, Grossmann Y, Anner Y, Levin L. Smoking, diabetes mellitus, periodontitis, and supportive periodontal treatment as factors associated with dental implant survival: a long-term retrospective evaluation of patients followed for up to 10 years. *Implant Dent.* 2010;19(1):57–64.
 21. Dowell S, Oates TW, Robinson M. Implant success in people with type 2 diabetes mellitus with varying glycemic control: a pilot study. *J Am Dent Assoc.* 2007;138(3):355–61.
 22. Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL. Dental implant failure rates and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005;20(4):569–77.
 23. Zupnik J, Kim SW, Ravens D, Karimbux N, Guze K. Factors associated with dental implant survival: a 4-year retrospective analysis. *J Periodontol.* 2011;82(10):1390–5.
 24. Daubert DM, Weinstein BF, Bordin S, Leroux BG, Flemming TF. Prevalence and predictive factors for peri-implant disease and implant failure: a cross-sectional analysis. *J Periodontol.* 2015;86(3):337–47.
 25. Ferreira SD, Silva GL, Cortelli JR, Costa JE, Costa FO. Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *J Clin Periodontol.* 2006;33(12):929–35.
 26. Oates TW Jr., Galloway P, Alexander P, Vargas Green A, Huynh-Ba G, Feine J ve ark. The effects of elevated hemoglobin A(1c) in patients with type 2 diabetes mellitus on dental implants: survival and stability at one year. *J Am Dent Assoc.* 2014;145(12):1218–26.
 27. Oates TW, Dowell S, Robinson M, McMahan CA. Glycemic control and implant stabilization in type 2 diabetes mellitus. *J Dent Res.* 2009;88(4):367–71.
 28. Tallarico M, Meloni SM. Retrospective analysis on survival rate, template-related complications, and prevalence of peri-implantitis of 694 anodized implants placed using computer-guided surgery: results between 1 and 10 years of follow-up. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2017;32(5):1162–71.
 29. Geckili O, Bilhan H, Geckili E, Cilingir A, Mumcu E, Bural C. Evaluation of possible prognostic factors for the success, survival, and failure of dental implants. *Implant Dent.* 2014;23(1):44–50.
 30. Jang HW, Kang JK, Lee K, Lee YS, Park PK. A retrospective study on related factors affecting the survival rate of dental implants. *J Adv Prosthodont.* 2011;3(4):204–15.

Ayrık Otuna Yer Açmak: Geleneksel Tıp ve Hasta–Hekim İlişkisi

Allowing the Weed in: Traditional Medicine and the Patient–Doctor Relationship

Öz

Amaç: Bu çalışmada hasta–hekim ilişkisinde potansiyel fayda ve zararları yeterince araştırılmamış olan geleneksel tıp metotlarına karşı uygun bir yaklaşım belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Türkiye’de ve dünyada geleneksel tıp metotlarına olan genel yönelim, bitkisel tedavilerin klinik tedavilerle etkileşimi ve bunun muhtemel sonuçları ile ortalama hastanın bu konudaki tavrı incelenip tartışılarak mantiki sonuçlara varılmıştır.

Bulgular: Dünyada ve Türkiye’de geleneksel tıp metotlarının kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Halkın, medyanın ve özel sektörün bu metotların kullanımına sıcak baktığı gerçeği göz önüne alındığında bu tersine çevrilebilir bir süreç gibi görünmemektedir. Hekimler ise konu hakkında yeterince bilgi ve farkındalık sahibi değildir.

Tartışma ve Sonuç: Bu gidişat halk sağlığını olumsuz etkileyebilir. Sorun çok yönlü olduğu için, çok yönlü bir çözüm stratejisine ihtiyaç vardır. Bu gibi yapısal sorunların çözümü uzun zaman alabilir; ancak hekimlerin konuya yapıcı yaklaşması pratik bir çözüm olarak durumu iyiye götürebilir.

Anahtar Sözcükler: geleneksel tıp; hasta–hekim ilişkisi

Abstract

Aim: This study aimed to determine an appropriate approach in the patient–doctor relationship to methods of traditional medicine whose potential benefits and harms have not been investigated adequately.

Materials and Methods: The general tendency toward traditional medical methods in Turkey and the world, herbal treatments’ possible consequential interactions with clinical treatments, and the average patient’s attitude toward traditional medicine were investigated and discussed to arrive at reasonable conclusions.

Results: There has been increasingly widespread use of traditional medical methods in Turkey and the world. Given the fact that the people, mass media, and private sector lean toward using these methods, it does not seem to be an easily irreversible trend. Physicians’ relevant knowledge and awareness, however, appear to be inadequate.

Discussion and Conclusion: This trend may affect public health negatively. Because it poses a multifaceted problem, a circumspect strategy of solution is needed. Solution of such structural problems may require prolonged efforts; however, a constructive physician attitude can help ameliorate the situation as a practical solution.

Keywords: patient–doctor relationship; traditional medicine

M. Alpertunga Kara

İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Geliş/Received : 23.09.2018

Kabul/Accepted: 05.10.2018

DOI: 10.21673/anadoluklin.462893

Yazışma yazarı/Corresponding author

M. Alpertunga Kara

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kuzey Kampüs, Ünalın Mah., Ünalın Sok.,
34700 İstanbul, Türkiye
E-posta: malpertunga@gmail.com

GİRİŞ

Geleneksel tıba etik açıdan nasıl yaklaşmak gerektiği ihtilafıdır. Bir görüşe göre, geleneksel tıp daha bütüncül bir yaklaşım içerdiği için standart etik değerlendirmeler için uygun değildir; ayrı bir tıp için ayrı bir etik gerekir. Diğer taraftan bireyin özerkliğini esas alan etik anlayışı da, kişilere saygı çerçevesinde kültürel değerleri dikkate almayı uygun görür. Ancak yararlılık ve zararsızlık prensipleri çerçevesinde konuya nasıl yaklaşmak gerektiği tartışılabilir. Hekimin yaygın geleneksel metotlar hakkında bilgi sahibi olması, bu metotlara karşı eleştirel yaklaşımı teşvik etmesi veya bu metotlarla kendi konvansiyonel tıp yaklaşımını entegre etmesi gibi görevlerinin olup olmadığı tartışılabilmektedir (1). Sağlık ve hastalık tıbbi tarafı dışında sosyal ve kültürel yönleri de olan kavramlardır. Bütün sağlık sistemleri bir tarihsel bağlam içinde ortaya çıkmıştır ve ait olduğu kültürün izlerini taşır (2). Dolayısıyla konuyu tıpla kültürün kesiştiği bir alan olarak görmek ve hasta–hekim ilişkisini bu bağlamda ele almak önemlidir. Hastanın “kadim” tıba bağlılığı karşısında hekimin tavrı ne olmalıdır?

“Geleneksel,” “alternatif” veya “tamamlayıcı” kelimeleri veya bunların kombinasyonları ile anılan tıp metotları konusunda tanım, terim ve görüşler farklılık arz etse de (3), “modern bilimsel tıp” dışında kalan bütün yöntemler kısaca “geleneksel tamamlayıcı alternatif tıp” (GTAT) olarak adlandırılabilir. Fito-terapi, apiterapi, homeopati, akupunktur, hipnoz, sülük uygulaması gibi pek çok farklı uygulama türü bu başlık altında toplanmaktadır. GTAT, dünyada ve Türkiye’de artan bir ilgi görmekle birlikte, etkililik ve güvenilirlik açısından tartışmalıdır. Modern tıbbın insanı bir bütün olarak ele almadığını, ticari kaygılar tarafından yönlendirildiğini düşünerek GTAT’ı destekleyenler olduğu gibi, bu uygulamaları aldatıcı ve belirsiz bularak karşı çıkanlar da mevcuttur (4). Üç yüz kadar farklı GTAT türü tespit edilmiştir (5). Otuz beş bin ile 70.000 kadar bitki türünün tedavi amacıyla kullanıldığı tahmin edilirken, bunlardan sadece 5.000 kadarı tıbbi açıdan incelenebilmiştir (6). Bitkisel kaynaklı etken maddeler ilaç sanayiinde de kullanılmaktadır. Mevcut ilaçların yarısı doğal veya yarı sentetik etken maddeler içermektedir (7). Bitkisel özütlere, izole edilerek verilen moleküllerden daha etkili olabilir. İlaç sanayii bitkileri hammadde olarak kullansa bile, etken molekülleri saflaştırarak kullanmaktadır. Fito-

terapide kullanılan özütlere ise aynı bitkiden birden fazla molekül bulunabilmekte ve bu moleküller bir araya geldiklerinde sinerjistik etki gösterebilmektedir. Daha az etken molekül kullanılarak aynı klinik etkiyi sağlamak, yan etkileri azaltmak bakımından da işe yarayabilir. Bazı durumlarda standardize özütlere izole moleküllerden daha etkili olduğu gösterilmiştir (8).

GTAT ile konvansiyonel tıbbın birlikte kullanımına entegratif tıp adı verilmektedir. 2000’li yıllardan itibaren, özellikle ABD’de olmak üzere, entegratif tıba ilgi artmıştır. Entegratif tıpta hasta–hekim ilişkisine, sağlığı koruyucu tedbirlerle, iyileşmenin sağlandığı ortama ve GTAT da dahil uygun olan her tür tedaviden istifadeye odaklanılır (9). GTAT’ın konvansiyonel tıpla birlikte uygulanmasının daha maliyet-etkili sonuçlar verebileceğine işaret eden bazı çalışmalar bulunmaktadır (10). Öte yandan hastada aynı anda hem konvansiyonel tıba hem de GTAT’a başvurulduğunda bu ikisinin yürütücüleri arasında sağlıklı bir iletişim ve iş birliği olmaması halinde olumsuz sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Diğer taraftan iki tedavi türü dayandıkları terapötik mantık bakımından örtüşmüyor veya çelişiyor olsalar bile, olumlu ve destekleyici bir yaklaşımla koordine edilebilirlerse, olumsuz sonuçlar azaltılarak kısmen olumlu sonuçlar elde edilebilmektedir (11).

Tablo büyük oranda belirsizlik içermektedir; pek çok metot bulunurken bunların çok azı hakkında bilimsel bilgi ve kanıt mevcuttur; dolayısıyla GTAT’ı tümünden “tehlikeli ve zararlı” ilan edip dışlamak için yeterli gerekçe bulunmamaktadır. Aksine, faydalı olabileceğine dair bulgular söz konusudur. Bu sebeple “peşin hükümlü” olmamak gerektiği sonucu çıkarılabilir. Buna mukabil, belirsizliğin boyutu ve zarar potansiyeli “ihtiyatsız” bir yaklaşımın da hatalı olacağını göstermektedir. Neyle karşı karşıya olduğumuzu anlamak için durumu daha yakından incelemek faydalı olacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada dünyada ve Türkiye’de GTAT metotlarına genel yönelim, bitkisel tedavilerin klinik tedavilerle etkileşimi ve bunun muhtemel sonuçları ile ortalama hastanın bu konudaki tavrı literatür taranarak ortaya konmuş ve mantıksal çıkarım yoluyla sağlık personelinin yaklaşımının nasıl olması gerektiği belirlenmeye çalışılmıştır.

BULGULAR

Dünyada ve Türkiye'de GTAT

Dünya nüfusunun dörtte üçünün GTAT'tan bir şekilde yararlandığı tahmin edilmekte ve bu oran giderek artmaktadır (12). Avrupa'da 100 milyon kişi GTAT'a, ABD'de yılda 600 milyon hasta GTAT uygulayan hekimlere başvurmaktadır. Almanya ve Fransa'da 45 yaşın üzerindeki nüfusta fitoterapi kullanım oranının %60'ı geçtiği belirtilmektedir. Bu sayılar yıldan yıla artmaktadır. Pazar payları ise milyar dolarlarla ifade edilmektedir (13-15). Avustralya'da nüfusun yaklaşık yarısının GTAT'tan yararlandığı, 2000 yılında bu alanda 2,3 milyar dolar harcama yapıldığı belirtilmektedir (16). Katar, Mısır, Ürdün gibi ülkelerde bitkisel ilaçlara talep yüksektir ve sağlık bakanlıklarınca konvansiyonel tıpla bitkisel tedavilerin entegrasyonuna girişilmiştir (17). Türkiye'de yapılan bir çalışmada 65 yaş üstü nüfusun %92,9'unun hekim tavsiyesi dışında ilaç kullandığı ve %89,3'ünün bitkisel ilaç kullandığı tespit edilmiştir (15). Başka bir araştırmada ise 60 yaş üzeri nüfusta GTAT'a ve bitkisel tedavilere başvurma oranı sırasıyla %98,3 ve %70,7 olarak bulunmuştur (12). Kardiyoloji kliniğinde yatan hastalarda yapılan bir çalışmada ise bitkisel ürün kullanma sıklığı %28,6 olarak bildirilmiştir (18).

Avrupa ve ABD'de bitkisel ilaçlarla ilgili çalışmalar yapılmakta ve bunların farmasötik ürünlerin tabii olduğu kalite standartlarında ve farmakopeye uygun şekilde üretilmesi şart koşulmaktadır (7). 2005'i müteakip on yılda bitkisel tedavilerle ilgili akademik derleme çalışmaları yirmi kat artmıştır. Diğer taraftan güvenilirlik, etkililik ve etkileşim konularında yeterli bilgi bulunmamaktadır (19). Türkiye'de 1985'te aktarlarda zehirli drogların satılması yasaklanmıştır. 1990'lardan itibaren konuyla ilgili yasal altyapı hazırlığına başlanmıştır (7). 1991'de Akupunktur Tedavi Yönetmeliği yayımlanmış (20), 2011'de Sağlık Bakanlığı'na bağlı Geleneksel, Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Uygulamaları Daire Başkanlığı kurulmuştur (13). Sağlık Bakanlığı tarafından 2014'te yayımlanmış olan Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği bu alanda düzenlemeler getirmekte, eğitim ve uygulama için yetkilendirilmiş olmayı şart koşturmaktadır (4).

Türkiye'de eczanelerde bulunabilen bitkisel ürünlere örnek olarak *Aesculus hippocastanum* (at kestane-

si), *Allium sativum* (sarımsak), *Ginkgo biloba* (mabet ağacı), *Passiflora incarnata* (çarkifelek), *Pinus brutia* (kızılçam), *Silybum marianum* (deve dikenini), *Valeriana officinalis* (kedi otu) kökenli müstahzarlar sayılabilir (7). Avrupa ülkelerinde ruhsatlandırma sağlık bakanlığı muadili kurumlar tarafından yapılır ve bitkilerin etkili kısımları eczanelerde satılırken, Türkiye'de bu ürünler gıda desteği kategorisi altında Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmakta ve aktarlarda satılmaktadır (15).

Bitkisel tedavilerin klinik tedavilerle etkileşimi

Bitkilerin birbirine benzemesi veya isimlerinin karıştırılması, hatalı kullanımlara yol açabilir. Bitkilerin toplanması, depolanması ve işlenmesi sırasındaki şartlardan kaynaklı problemler görülebilir. "Bitkisel ürün" olarak pazarlanan ticari karışımlarda, ürün etiketinde belirtilmeyen, sağlığı etkileyebilecek diüretik, laksatif, uyarıcı maddelere ve steroidlere rastlanabilmektedir. Bitkilerle tedavinin uzun vadedeki etkileri hakkında fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu sebeple mesela kanserojen olup olmadıkları bilinmemektedir. Teratojenite konusunda da yeterli bilgi bulunmamaktadır (21).

Türkiye'de yapılan bir araştırmada, deri hastalıklarının tedavisinde halk tarafından 115 tür bitki kullanılmakta olduğu, bunlardan 39'unun bilinen yan etkileri bulunurken sadece 23'ünün etki mekanizmasının çalışılmış olduğu tespit edilmiştir (22). Efedra ve sarı kantaron gibi bitkiler antidepresanlarla birlikte kullanılmamalıdır. Zencefil rizomunun ve sarımsağın antikoagülanlarla birlikte kullanılması konusunda dikkatli olmak gerekir. Okaliptüs esansı ve yaprağı, karaciğer enzimlerini uyararak ilaçların etkisini azaltabilmektedir. Karamuk kabuğu kemoterapide verimi düşürebilmektedir. Laksatif bitkilerin uzun süreli kullanımını sıvı-elektrolit dengesini bozabilmektedir. Dikkat eksikliğine yol açabilen kedi otu kökü ve çarkifelek otunun araç kullanan kişilerde özellikle sedatif ilaçlarla birlikte kullanımı tehlikeli olabilmektedir. Ginkgo, sarımsak ve zencefil gibi bitkiler NSAİ ilaçlarla etkileşebilmektedir. Ginseng antihipertansifler, diüretikler, antidiyabetikler, kardiyak glikozitler ve antidepresanlar gibi pek çok ilaçla etkileşime girebilmektedir (6,23). Bir çalışmada en sık kullanılan bitkisel ilaçların konvansiyonel ilaçlarla etkileşimi %68 ve en sık kullanılan konvansiyonel ilaçların bitkisel ilaçlarla etkileşi-

mi %94 oranında tespit edilmiştir (15). GTAT nedeniyle teşhis ve tedavide gecikme yaşanabilmekte veya hastalar tedavilerini yarıda bırakabilmektedir (13). Hekim tavsiyesi dışında bitkisel ilaç kullananlarda sıklıkla yan etkiler görüldüğü bildirilmektedir. Aynı zamanda semptomların değişmesinden dolayı klinik takip de aksayabilmektedir (15). İlaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri yaşla değiştiği ve yaşlı nüfusta ilaç kullanma oranı arttığı için, ilaçlarla etkileşebilecek bitkisel ürünler konusunda dikkatli olmak gerekmektedir (14,23).

Toplumdaki ilgi

GTAT metotlarının tercih edilme sebepleri arasında, hastalarla yeterince ilgilenilememesi, bazı hastalıkların tedavi edilememesi ve modern tıptan memnun olunmaması yanında, doğal yollarla çözüm arayışı da zikredilebilir (3,13). Sağlık sigortası olmamak, tedavilerin yan etki ve maliyetleri, modern tıpta kişilerin kendi sağlıkları üzerinde kontrol edici durumda olamamaları gibi sebepler de GTAT'a ilginin sebepleri arasında sayılmaktadır. Semptomların yönetilmesi ve hayat kalitesinin yükselmesi beklentisi özellikle etkili olabilir (12). Ayrıca modern tıba yönelik tepki dikkat çekmektedir. Modern tıp hastayı bir tarafa bırakıp sadece hastalığa odaklanmakla suçlanabilmekte, baskıcı bir otorite gibi algılanabilmektedir. Alternatif tıba talebin artması, modern tıbbın tekelinin ortadan kalktığı şeklinde yorumlanabilmektedir (2).

Konunun ticarileşmesi ve medyanın etkisi de önemlidir. GTAT pazar payı giderek artan bir sektör haline almıştır ve artan ilgide medyada geniş yer almasının payı bulunmaktadır. Türkiye'de yapılmış olan bir araştırmada, çalışan kadınların %56'sının GTAT'ı "modern tıbbın tamamlayıcısı," %12'sinin ise "para tuzağı" olarak gördükleri tespit edilmiştir. Yüzde 72'sinin televizyondaki alternatif tıp programlarını izledikleri görülmüştür (2). Yurt dışında olduğu gibi Türkiye'de de hastalar yakınlarından veya medyadan duyarak bitkisel ürün kullanmaya başlamakta ve çoğu zaman kullanacakları ürün hakkında bir araştırma yapmamaktadır. Genellikle hekime de danışılmamaktadır (18,23,24). Medya halkı bitkisel ürünler konusunda yanlış yönlendirebilmektedir. Gazetelerde GTAT hakkında çok sayıda haber, köşe yazısı ve reklam yayımlanmaktadır. Yayınlar genellikle teşvik edici mahiyette olup objektif veya uyarıcı yazılara daha az

rastlanmaktadır. GTAT metotları doğal ve zararsız, mucizevi tedaviler gibi sunulabilmektedir (2,3,6,13).

Üniversite öğrencileri de bitkisel tedavilere ilgi göstermektedir. Bitkisel ürün kullanan gençlerce aktarlara duyulan güven dikkate değer düzeydedir. Gençler bitkisel ürünleri çevrelerine de tavsiye edebilmektedir. Kullandığı ürün hakkında hekimine bilgi vermeyenlere sıklıkla rastlanabilmektedir (25). Aktarlar arasında mesleki eğitimi olanlar azınlıktadır ve konuyla ilgili mevzuat aktarlar tarafından desteklenmemektedir (26).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hekimin hastayla uygun bir iletişim kurmadan tepkisel bir tavırla GTAT aleyhinde görüş bildirmesi, hastaların durumu gizlemesiyle sonuçlanabilmektedir (13). Bitkisel ürün kullananların önemli bir kısmı hekim, eczacı veya hemşirelerine bilgi vermemektedir. Hekimler sıklıkla hastalarına bitkisel ürün kullanıp kullanmadıklarını sormamakta ve bunların yan etki ve ilaç etkileşimlerini bilmeyebilmektedir (6,9,11,15,17,18,23,24,27). Türkiye'de yapılan bir çalışmada, çalışmaya katılan hekimlerin %26'sının hastalarına GTAT metotlarını tavsiye ettikleri, buna mukabil konu hakkında bilgi seviyeleri sorulduğunda %67,5 oranında "az—çok az" ve %13 oranında "hiç" şeklinde cevapladıkları görülmektedir. Aynı çalışmada hekimlerin %69 ila 80'i tıp eğitimi ve asistanlık sırasında GTAT eğitimi verilmesini desteklediğini belirtmiştir (28). Sağlık personelinin hastalara GTAT konusunda yardımcı olamaması, hastaların bunları sağlık personelinin bilgisi dışında kullanmasına ve tedavinin aksamasına yol açabilir. Hastalar GTAT'ı sustimal eden kişilere yönelebilir. Sağlık personeli hasta ile yapıcı bir iletişim kurarak sürece dahil olmaya çalışmalıdır (8).

Özellikle ABD'de olmak üzere, dünyada tıp müfredatında GTAT'a yer verme yönünde bir eğilim görülmektedir (29). Almanya'da tüm müdavi hekimler ek bir eğitimle "natüropati" (fitoterapi, egzersiz, beslenme gibi farklı disiplinlerin dahil olduğu bir GTAT türü) sertifikası alabilmekte olup, 2014 itibariyle aktif olarak çalışan 360.000 hekimden 16.323'ü sertifikalı durumdaydı (10). 2001'de Japon Eğitim Bakanlığı geleneksel Japon tıp uygulaması Kamponun bütün tıp fakülte-

lerinde çekirdek müfredata eklenmesi çağrısında bulunmuş ve fakültelerin tamamına yakınında geleneksel tıp değişen oranlarda müfredata dahil edilmiştir (30). ABD’de dördüncü sınıf tıp öğrencileri için hazırlanan bir GTAT kursundan olumlu netice alınmıştır. Öğrencilerin kurs sonunda hastalara GTAT’tan yararlanıp yararlanmadıklarını sorabilecek, bu konuda hastalarla tartışabilecek ve hastalara danışmanlık verebilecek öz-güveni kazanmaları, elde edilen olumlu sonuçlardandır (5). Türkiye’de yapılan bir araştırmada tıp öğrencilerinin GTAT hakkında bilgilerini yaklaşık %90 oranında İnternet’ten elde ettikleri görülmüştür. Öğrencilerin üçte ikisi GTAT kullanımına olumlu bakmaktadır (29). Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi müfredatına 2006–2007 ders yılından itibaren 22 saatlik fitoterapi dersi eklenmiştir (8). İstanbul Medipol Üniversitesi’nde de bir GTAT araştırma ve uygulama merkezi kurulmuş bulunmaktadır (31). Geniş bir hacim tutacağı için bu çalışmada tam bir döküm verilemese de, ülkemizde konuyla ilgili bilimsel merkezlerin giderek arttığı, ticari işletme sayısının ise katlanarak arttığı medyadan takip edilebilmektedir.

GTAT’a yaklaşımda üzerinde durulması gereken ilk nokta, peşin hükümlü olmamaktır. Pek çok metot bulunmaktadır ve çoğunun faydalı mı zararlı mı olduğu henüz yeteri kadar araştırılmamıştır. Araştırmaların istenen seviyeye ulaşması için de zamana ihtiyaç vardır. Bu durum, katı ve dışlayıcı bir yaklaşım için yeterli dayanak olmadığı anlamına gelebilir. Ayrıca esnek bir tavır iletişim açısından da olumlu olabilir. Diğer taraftan, faydalı dahi olsalar, bu metotların uygun şekilde kullanılmaları gerekir. Ortada ciddi bir zarar potansiyeli olduğundan, tedbirli de olunmalıdır. Problemlerin bir kısmı sağlık organizasyonu ile ilişkilidir; hastalara daha fazla zaman ayırabilmek için gerekli şartların sağlanması, masraflarla ilgili sorunların çözülmesi gibi hususlar çok yönlü ve geniş kapsamlı bir strateji geliştirmek gerektiğine işaret etmektedir. Ancak daha hızlı çözülebilecek konular da bulunmaktadır. Medyadaki ticari yayınların denetlenmesi yerinde olacaktır. Tıp müfredatında konuya daha fazla yer verilmesi olumlu katkı sağlayabilir. Bunların yanında bir zihniyet değişikliğine ihtiyaç olduğu görülmektedir. En sık vurgulanan problem, hastanın hekime bitkisel ürün kullandığını söylememesidir ve bunun sebebi hekimin sormaması veya hastanın söylemeye

çekinmesi olarak gösterilmektedir. Önemsememek veya sert tepkilerle reddetmek yerine, eleştirel ama yapıcı şekilde yaklaşmak daha uygun olacaktır. Aksi takdirde, diğer meseleler çözülsün bile konu çözümsüz kalabilir. Hekimler entegratif yaklaşımı benimsemese bile çoğu hasta bunu halihazırda hayata geçirmektedir ve GTAT ile konvansiyonel tıbbın kontrolsüz birlikteliği halinde entegrasyonla ortaya çıkabilecek olandan daha olumsuz bir tablo ile karşılaşılabilir. Hastaların açık sözlü olmaları açısından, hekimlerin konuya “açık fikirli” yaklaşmaları faydalı olacaktır. “İstenmeyen ot-lardan kurtulmak” tercih edilebilir; ama “kök derinde” ise bu zor olabilir. Kurtulmak mümkün olmadığına ne yapılabileceği düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Vaught W. Complementary and alternative medicine the physician’s ethical obligations. In: Snyder L (ed.), *Complementary and Alternative Medicine: Ethics, the Patient, and the Physician*. Totowa: Humana Press; 2007:45–75.
2. Aytaç Ö, Kurttaş MÇ. Çalışan kadınların alternatif tıbbı bakış açıları sosyolojik analizi. *Sosyal Bilimler Derg.* 2014;16(2):1–26.
3. Polat G, Yıldırım G, Polat HH. Tamamlayıcı alternatif tıp ile ilgili gazete haberlerinin gazetecilik, halk sağlığı ve tıbbi etik boyutuyla değerlendirilmesi. *Int J Human Sci.* 2014;11(1):814–35.
4. Mollahaliloğlu S, Uğurlu FG, Kalaycı MZ, Öztaş D. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarında yeni dönem. *Ankara Med J.* 2015;15(2):102–5.
5. Karpa K. Development and implementation of an herbal and natural product elective in undergraduate medical education. *BMC Complement Altern Med.* 2012;12:57.
6. Uzun MB, Aykaç G, Özçelıkay G. Bitkisel ürünlerin yanlış kullanımı ve zararları. *Mersin ÜTF Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Derg.* 2014;4(3):1–5.
7. Süzgeç-Selçuk S, Eyişan S. Türkiye’deki eczanelerde bulunan bitkisel ilaçlar. *Marmara Pharm J.* 2012;16:164–80.
8. Yeşilada E. Hekim ve bitkisel ilaç; bilmek ya da bilmemek! *TAF Prev Med Bull.* 2009;8(3):259–62.
9. Jong MC, van Vliet M, Huttenhuis S, van der Veer D, van den Heijkant S. Attitudes toward integrative paediatrics: a national survey among youth health care physicians in the Netherlands. *BMC Complement Altern Med.* 2012;12:4.

10. Laux G, Musselmann B, Kiel M, Szecsenyi J, Joos S. Differences between practice patterns of conventional and naturopathic GPs in Germany. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163519.
11. Shim JM. The coordination of plural logics of action and its consequences: evidence from plural medical systems. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189841.
12. Sağkal T, Demiral S, Odabaş H, Altunok E. Kırsal kesimde yaşayan yaşlı bireylerin tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini kullanma durumları. *F Ü Sağ Bil Tıp Derg*. 2013;27(1):19–26.
13. Çalışkan D. Akciğer hastalıklarında herbal tedaviler: hastalardan gelen sorulara akılcı yanıt vermek için bilinmesi gerekenler. *Toraks Bülteni*. 2014;(6):49–52.
14. Dedeli Ö, Karadakovan A. Yaşlı bireylerde ilaç kullanımı, tamamlayıcı ve alternatif tedavi uygulamalarının incelenmesi. *Spatula DD*. 2011;1(1):23–32.
15. Doğan Ö, Avcı A. Bitkilerle tedavi ve ilaç etkileşimleri. *Türkiye Klinikleri J Public Health-Special Topics*. 2018;4(1):49–54.
16. Manya K, Champion B, Dunning T. The use of complementary and alternative medicine among people living with diabetes in Sydney. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12:2.
17. AlRawi SN, Khidir A, Elnashar MS, Abdelrahim HA, Killawi AK, Hammoud MM ve ark. Traditional Arabic & Islamic medicine: validation and empirical assessment of a conceptual model in Qatar. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17:157.
18. Pınar N, Topaloğlu M, Özer C, Alp H. Kardiyoloji hastalarında bitkisel ürün kullanımı. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2017;45(7):614–22.
19. McLay, JS, Pallivalappila AR, Shetty A, Pande B, Al Hail M, Stewart D. 'Asking the right question.' A comparison of two approaches to gathering data on 'herbals' use in survey based studies. *PLoS One*. 2016;11(2):e0150140.
20. Uysal H. Kardiyovasküler hastalıklarda tamamlayıcı ve alternatif tıp konusunda güncel yaklaşımlar. *Türk J Card Nur*. 2016;7(Sup 2):69–83.
21. Erdem S, Ata Eren P. Tedavi amacıyla kullanılan bitkiler ve bitkisel ürünlerin yan etkileri. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2009;66(3):133–41.
22. Tükenmez Demirci G, Mertoğlu E, Kıvanç Altunay İ. Türkiye'de deri hastalıklarında fitoterapi: geleneksel kullanılan bitkilerin bilinen etki ve yan etkileri. *Türkiye Klinikleri J Dermatol*. 2011;21(3):117–29.
23. Djuv A, Nilsen OG, Steinsbekk A. The co-use of conventional drugs and herbs among patients in Norwegian general practice: a cross-sectional study. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13:295.
24. Biçen C, Erdem E, Kaya C, Karataş A, Elver Ö, Akpolat T. Kronik böbrek hastalarında bitkisel ürün kullanımı. *Türk Neph Dial Transpl*. 2012;21(2):136–40.
25. Sucaklı MH, Ölmez S, Keten HS, Yenicesu C, Sarı N, Çelik M. Üniversite öğrencilerinin bitkisel ürünleri kullanım özelliklerinin değerlendirilmesi. *Medicine Science*. 2014;3(3):1352–60.
26. Adıgüzel F, Kızılaslan N. İstanbul ilinde tıbbi, aromatik ve baharat bitkileri satışı yapan aktarların yapısal özellikleri ve mevzuat hakkındaki görüşleri. *Anadolu J Agr Sci*. 2016;31:40–59.
27. Galicia-Connolly E, Adams D, Bateman J, Dagenais S, Clifford T, Baydala L ve ark. CAM use in pediatric neurology: an exploration of concurrent use with conventional medicine. *PLoS One*. 2014;9(4):e94078.
28. Göker K, Yıldız H, Karabacak E, Doğan B. Türkiye'de çalışan dermatologların tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemleri hakkında bilgi ve yaklaşımları. *Turkderm*. 2015;49(1):31–6.
29. Kilic S, Ogur R, Yaren H, Akkoyun NG, Kupcuk E. Knowledge of and attitudes toward complementary and alternative medicine amongst medical students in a Turkish medical school. *Pak J Med Sci*. 2009;25(2):319–24.
30. Arai M, Katai S, Muramatsu S, Namiki T, Hanawa T, Izumi S. Current status of Kampo medicine curricula in all Japanese medical schools. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12:207.
31. Tokaç M. Geleneksel tıbbı akademik yaklaşım: GET-TAM. *SD*. 2013;3:82–5.

Retroaortik Sol Renal Venin Klinik ve Radyolojik Önemi

Clinical and Radiological Significance of the Retroaortic Left Renal Vein

Öz

Amaç: Retroaortik sol renal ven (RSRV), saptanma sıklığı son yıllarda artan radyolojik görüntülemeye paralel olarak görece artmış bulunan, genellikle asemptomatik bir anatomik varyasyondur. Çalışmamızda RSRV'li asemptomatik hastalarda ven basıncı artışı olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Kontrastlı bilgisayarlı tomografide RSRV saptanan 138 hasta (RSRV grubu) ve bu hastalarla yaş ve cinsiyet bakımından benzer 100 kişi (kontrol grubu) çalışmaya dahil edildi. Sol renal ven çapı, en dar olduğu segmentte RSRV çapı ve sol gonadal ven çapı ölçülüp karşılaştırıldı.

Bulgular: RSRV ve kontrol grupları karşılaştırıldığında preaortik segmentte sol renal ven çapı RSRV'li hastalarda anlamlı olarak daha geniş bulundu. Bu hastalarda sol gonadal ven çapının da artmış olduğu görüldü.

Tartışma ve Sonuç: RSRV, sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte, sol renal venin aorta arkasında sıkışmasıyla sol renal ven ve gonadal venlerde basınç artışına neden olabilir. Bu basınç artışı kadınlarda pelvik konjesyon, erkeklerde ise varikozel etiyolojisinde önemlidir. Aynı zamanda hematüri ve yan ağrısı gibi klinik semptomlara da yol açabilir.

Anahtar Sözcükler: bilgisayarlı tomografi; pelvik konjesyon; retroaortik sol renal ven

Abstract

Aim: Retroaortic left renal vein (RLRV) is a usually asymptomatic anatomical variation whose detection frequency has increased relatively in parallel with the recently increased use of radiological imaging. In this study, we aimed to investigate if there is increased vein pressure in asymptomatic patients with RLRV.

Materials and Methods: A total of 138 patients diagnosed with RLRV by contrast-enhanced computed tomography (the RLRV group) and 100 participants (the control group) with similar age and sex characteristics were included. Left renal vein diameter, RLRV diameter at the narrowest segment, and left gonadal vein diameter were measured and compared.

Results: When the RLRV and control groups were compared, left renal vein diameter at the preaortic segment was found to be significantly greater in the patients with RLRV. Left gonadal vein diameter also was observed to have increased in these patients.

Discussion and Conclusion: RLRV, though usually asymptomatic, can cause increased pressure in the left renal vein and gonadal veins by compressing the left renal vein posteriorly to the aorta. This pressure increase is important in the etiology of pelvic congestion in women and varicocele in men. It can also lead to clinical symptoms such as flank pain and hematuria.

Keywords: computed tomography; pelvic congestion; retroaortic left renal vein

Fatma Aktaş

Gaziosmanpaşa Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Radyoloji AD

Geliş/Received : 08.10.2018
Kabul/Accepted: 28.11.2018

DOI: 10.21673/anoloklin.468690

Yazışma yazarı/Corresponding author
Fatma Aktaş

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Radyoloji AD, Tokat, Türkiye
E-posta: fatmakoccu79@hotmail.com

GİRİŞ

Retroaortik sol renal ven (RSRV), sol renal venin normal seyri yerine aorta arkasından seyrederek inferiyor vena kavaya drene olmasıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme sıklığının artması nedeniyle son yıllarda saptanma oranı artmaktadır. RSRV insidansı literatürde %0,5–3,6 aralığında bildirilmiştir (1–3). Hastalar sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte literatürde klinik semptomlu hastalar da bildirilmiştir (4). Aorta arkasında seyreden sol renal ven bazen aorta ve lomber vertebra arasında sıkışmakta, bu durum sol renal venin basıncında artmaya ve basınç artışına bağlı hematüri, varikosel, pelvik konjesyon gibi ürolojik problemlere neden olmaktadır (5,6).

Testiküler ven ve ovaryan venler solda sol renal vene (SRV), sağda direkt inferiyor vena kavaya drene olmaktadır. Ancak bu venlerin anatomik varyasyonları görülebilmektedir. SRV ve inferiyor vena kavada basınç artışına neden olabilecek herhangi bir durum ve gonadal venlerde reflü, erkeklerde tedavi edilebilir infertilitenin en sık nedeni olan varikosele neden olurken, kadınlarda kronik pelvik ağrının en sık nedeni olan pelvik konjesyona neden olmaktadır.

Biz bu çalışmada kontrastlı abdomen BT tetkikinde RSRV insidansı ile birlikte RSRV saptanan hastalarda sol gonadal ven (SGV) çaplarını ölçerek RSRV'nin sol gonadal venöz sistemde basınç artışına neden olarak varikosel ve pelvik konjesyon için predispozan etki gösterip göstermediğini saptamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastanemizin radyoloji kliniğinde 2014–2018 döneminde çekilen 1240 kontrastlı abdomen BT tetkiki RSRV açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Nefrektomi, kronik böbrek hastalığı, renal agenezia-atrofi, sirkumaortik SRV, çift SRV durumu olan, gonadal veni vizüalize edilemeyen, gonadal veni SRV'ye drene olmayan, yaygın intraabdominal mayii ve malignitesi olan ve pelvik cerrahi geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı. RSRV saptanan 138 hasta, hasta grubunu oluşturmak üzere çalışmaya dahil edildi. Hasta grubu ile benzer bir yaş ve cinsiyet dağılımına sahip, SRV anomalisi saptanmayan 100 kişi de kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm bireyler 100 ml int-

ravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası 64-kanal multidedektör BT ile 2,25 mm kalınlığında kesitlerle aksiyel planda (LightSpeed VCT; GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) tarandı. İş istasyonunda koronal, sagittal reformatlarla birlikte değerlendirildi. Önce SRV ve varyasyonları ile aksiyel planda sol gonadal venler tespit edilerek kesintisiz olarak takip edildi. Hastalar 10 yıl abdomen BT raporlama tecrübesi bulunan bir radyolog tarafından değerlendirildi.

Her bireyde RSRV varlığı, RSRV var ise SRV çapı böbrekten çıkıştan sonra preaortik segmentte ve aorta arkasında en dar segmentte olmak üzere iki ayrı lokalizasyondan, SGV çapı ise en geniş yerinde ölçülerek not edildi (Görsel 1). Kadın hastalar pelviste pelvik konjesyon düşündürülen variköz dilate venöz vasküler yapılar açısından değerlendirildi. Rutin abdomen BT çekimi peritestiküler alana kadar devam etmediğinden ve çalışmamız retrospektif olduğundan erkek hastalar varikosel açısından değerlendirilemedi.

İstatistiksel analiz

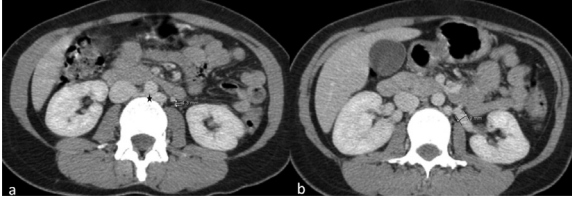
İstatistiksel analiz SPSS (v. 20) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılım göstermesi üzerine grupların karşılaştırılması parametrik test olan *samples t-test* kullanılarak yapıldı. Korelasyon analizi için Pearsan korelasyon testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

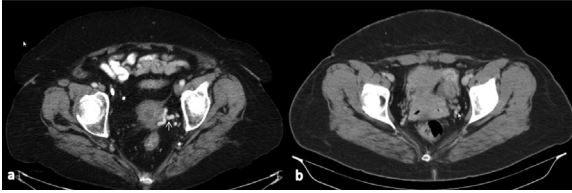
RSRV ve kontrol gruplarını oluşturan bireylerin yaş ortalaması sırasıyla $52,8 \pm 1,65$ (18–83) ve $51 \pm 1,91$ (21–82) idi. RSRV grubunu oluşturanların 62'si (%44) kadın, 76'si (%56) erkek, kontrol grubunu oluşturanların ise 42'si (%42) kadın, 58'i (%58) erkek idi. Her iki grup arasında yaş ortalaması ve cinsiyet bakımından anlamlı farklılık yoktu.

SRV çapı kontrol grubunda $8,1 \pm 1,9$ mm, RSRV grubunda preaortik segmentte $9,8 \pm 2,0$ mm idi. İki grup karşılaştırıldığında RSRV grubunda preaortik segmentte SRV çapları kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu.

RSRV'nin aorta arkasında en dar segmentteki çapı ortalama $4,59 \pm 1,7$ mm idi. Kontrol grubunda SRV retroaortik seyir göstermediğinden aorta arkasında SRV çapı ölçülmedi. Bu nedenle iki grup arasında retroaortik segment çapı karşılaştırılmadı.



Görsel 1. (a) Retroaortik sol renal ven (asterisk) ve solda gonadal ven çap ölçümü; (b) sol renal ven preaortik segment öncesi çap ölçümü.



Görsel 2. (a) 73 yaşında RSRV'li bir kadında sol pelvik variköz venöz yapılar; (b) 34 yaşında RSRV'li bir hastada bilateral pelvik variköz venöz yapılar.

Kontrol grubunda SGV çapı ortalama $3,4 \pm 0,12$ mm, RSRV grubunda ise $4,7 \pm 0,1$ mm idi. Kontrol grubu ve RSRV'li hastaların SGV çapları karşılaştırıldığında RSRV grubunda gonadal ven çapları anlamlı olarak daha geniş bulundu ($p < 0,05$). RSRV grubunda retroaortik segmentte SRV çapı ile SGV çapları arasında negatif korelasyon saptandı. Retroaortik segmentte SRV çapı azaldıkça SGV çapı artmaktaydı.

RSRV grubunda kadın hastalar pelvik konjesyon açısından değerlendirildiğinde 16 hastada (%25) pelviste pelvik konjesyonla uyumlu, variköz venöz yapılar saptanırken, kontrol grubunda 2 hastada (%4) pelvik konjesyon saptandı (Görsel 2). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında RSRV'li kadın hasta grubunda pelvik konjesyonun radyolojik bulgusu olan pelvik variköz venöz yapılar bulunan hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek idi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

SRV sağa göre daha uzun ve karmaşık embriyolojik gelişime sahiptir. Bu nedenle anomalileri daha sık görülmektedir. SRV anomalileri kendi içinde dört tipe ayrılır. Tip I'de SRV dorsal kolu oblitere olurken ventral kolu gelişimine devam eder ve normal seyirli preaortik SRV oluşur. Tip II'de ventral kolu oblitere olarak dorsal kolu gelişimine devam eder ve RSRV oluşur. Bu tipte SRV, IVK'ye katılmadan önce L4-L5 düzeyinde gonadal ven ve asendan lomber ven ile birleşir. Tip

III'te her iki kolu da oblitere olmaz ve sirkumaortik sol renal ven oluşur. Tip IV'te RSRV oluşur ve SRV ana iliak ven ile birleşir. Bu anatomik varyasyonlar özellikle cerrahi girişim durumlarında ciddi hemoraji ve ağır böbrek hasarı ile sonuçlanabileceğinden teşhis büyük önem taşımaktadır (1,7). Bu çalışmada tip IV SRV anomalisi olan hastalar değerlendirildi. RSRV grubunda kontrol grubuna göre SRV çapı preaortik segmentte istatistiksel olarak anlamlı genişti. SRV çapındaki bu artış, klinik olarak her zaman semptomatik olmasa bile RSRV varlığında SRV basıncının artabileceğini düşündürmektedir. Literatürde tekrarlayan hematüri, yan ağrısı gibi şikayetleri bulunan ve başka herhangi bir patoloji saptanamayan birkaç hastada renal ven anomalisi varlığı tespit edilmiş ve bu semptomlar renal ven anomalisine bağlanmıştır (8,9). Bir çalışmada ise rutin abdomen BT tetkikinde SRV tuzaklanmasını değerlendirilmiş ve renal ven tuzaklanması olan hasta oranı %10,9 iken bunların %6,5'i posteriyor tuzaklanma olarak tanımlanmıştır (6). Bu çalışmaya göre RSRV varlığı renal ven tuzaklanmasına kadar ilerleyebilen klinik ve radyolojik bir antitedir.

Çalışmamızda RSRV grubunda kontrol grubuna göre SGV çapının anlamlı olarak daha geniş olduğu saptandı. SRV'nin aorta ve vertebra arasında sıkışması SRV basıncında artmaya yol açarak sol böbrekte venöz konjesyon, sol yan ağrısı ve hematüriye neden olabilir. Gonadal, asendan lomber, üreteral, adrenal kapsüler venler SRV kompresyonu ve obliterasyonu olan hastalarda iyi bilinen kolateral yollardır. Afferent venöz sistemde oluşan bu basınç artışı kadınlarda pelvik konjesyon sendromu, erkeklerde ise varikosel ile sonuçlanabilir (10–13). Birkaç çalışmada RSRV ve ovaryan vende basınç artışının, ovaryan sendromunun ve pelvik konjesyon sendromunun nadir nedenleri arasında olduğu ileri sürülmüştür (11,14). Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak en dar RSRV çapı ile gonadal ven çapı arasında negatif korelasyon bulunması, RSRV bulunan kişilerde SRV ve gonadal ven basıncının arttığı hipotezimizi desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda RSRV grubunda kontrol grubuna kıyasla pelviste pelvik konjesyon düşündürülen variköz venöz yapılar saptanan hasta sayısının istatistiksel olarak anlamlı fazla çıkması RSRV hastalarında SGV basıncında artış olduğunu ve bu artışa sekonder pelvik konjesyon geliştiğini desteklemektedir. Bu nedenle

tekrarlayan varikoseli ve etiyolojisi ortaya konamamış pelvik ağrısı bulunan hastalarda tanı konmamış RSRV varlığı mutlaka akılda tutulmalıdır.

Nutcracker sendromunda (NCS), SRV'nin superior mezenterik arterle aorta arasında sıkışmasına veya retroaortik seyrederek aorta ile vertebra arasında sıkışmasına bağlı renal venöz hipertansiyon görülür. Bu hastalarda en yaygın klinik bulgular sol yan ağrısı, hematüri, ortostatik proteinüri gibi üriner semptomlar ve varikozel, infertilite, disparoni, pelviste variköz venlerle karakterize pelvik konjesyon gibi jinekolojik semptomlardır (10). Bu çalışmada SGV çapındaki artış venöz hipertansiyonu, RSRV grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı fazla bulunan pelvik variköz venöz yapılar pelvik konjesyonu desteklemektedir. NCS ayrıca ortostatik hipotansiyon gibi kardiyovasküler bulgulara ve venostaza sekonder adrenal bulgulara da neden olabilmektedir. Dolayısıyla RSRV'li hastaların NCS varlığı ve bu sendroma eşlik eden bulgular açısından mutlaka araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın en önemli limitasyonu, retrospektif olması nedeniyle RSRV'li hastaların klinik bulgularının ve RSRV'nin semptomatik olup olmadığının bilinmemesidir. Erkek hastalarda rutin abdomen BT tetkikinde peritestiküler alan incelenmediğinden varikozel sıklığı da değerlendirilemedi. RSRV'li erkek hastalarda SGV çapında artış saptamamız nedeniyle bu hastaların varikozel açısından araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz. Diğer bir limitasyon ise pelvik konjesyon tanısı için herhangi bir objektif kriterin olmaması, hastalığın pelvik ağrısı bulunan hastalarda diğer olası nedenler ekarte edildikten sonra pelviste variköz venöz yapıların saptanmasıyla tanılanmasıdır (14). Ancak bu venöz yapıların genişliği ile ilgili kesin bir ölçüt bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda radyolojik olarak pelvisteki variköz venöz yapılar bunları açıklayacak başka bir neden bulunmadığından pelvik konjesyon kabul edildi.

Sonuç olarak RSRV, genelde asemptomatik olmakla birlikte nispeten sık görülen bir anatomik varyasyondur. Bu varyasyona bağlı olarak SRV ve SGV basıncı artabileceğinden, açıklanamayan kronik pelvik ağrısı, üriner semptomları ve tekrarlayan varikoseli olan hastalarda RSRV varlığı araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Karaman B, Koplay M, Qzturk E, Basekim CC, Ogul H, Mutlu H ve ark. Retroaortic left renal vein: multidetector computed tomography angiography findings and its clinical importance. *Acta Radiol.* 2007;48:355e60.
2. Brancatelli G, Galia M, Finazzo M, Sparacia G, Pardo S, Lagalla R. Retroaortic left renal vein joining the left common iliac vein. *Eur Radiol.* 2000;10:1724e5.
3. Arslan H, Etlük O, Cevlan K, Temizoz O, Harman M, Kavan M. Incidence of retro-aortic left renal vein and its relationship with varicocele. *Eur Radiol.* 2005;15:1717e20.
4. Gibo M, Onitsuka H. Retroaortic left renal vein with renal vein hypertension causing hematuria. *Clin Imaging.* 1998;22(6):422-4.
5. Poyraz AK, Firdolas F, Onur MR, Kocakoc E. Evaluation of left renal vein entrapment using multidetector computed tomography. *Acta Radiol.* 2013;54(2):144-8.
6. Thomas TV. Surgical implications of retroaortic left renal. *Arch Surg.* 1970;100:738-40.
7. Mayo J, Gray R, St Louis E, Grosman H, McLoughlin M, Wise D. Anomalies of the inferior vena cava. *AJR Am J Roentgenol.* 1983;140:339-45.
8. Lee CM, Ng SH, Ko SF, Tsai CH, Tsai CC. Circumaortic left renal vein: report of a case. *J Formos Med Assoc.* 1992;91:356-8.
9. Lang EK, Emery K, Macchia RJ. Microscopic hematuria attributed to retroaortic left renal vein. *J Urol.* 2007;178(5):2164.
10. Berthelot JM, Douane F, Maugars Y, Frampas E. Nutcracker syndrome: a rare cause of left flank pain that can also manifest as unexplained pelvic pain. *Joint Bone Spine.* 2017;84(5):557-62.
11. Scultetus AH, Villavicencio JL, Gillespie DL. The nutcracker syndrome: its role in the pelvic venous disorders. *J Vasc Surg.* 2001;34(5):812-9.
12. Graif M, Hauser R, Hirschebein A, Botchan A, Kessler A, Yabetz H. Varicocele and the testicular-renal venous route: hemodynamic Doppler sonographic investigation. *J Ultrasound Med.* 2000;19:627-31.
13. Takahashi Y, Ohta S, Sano A, Kuroda Y, Kaji Y, Matsuki M ve ark. Does severe nutcracker phenomenon cause pediatric chronic fatigue? *Clin Nephrol.* 2000;53:174-81.
14. d'Archambeau O, Maes M, De Schepper A. The pelvic congestion syndrome: role of the "nutcracker phenomenon" and results of endovascular treatment. *JBR-BTR.* 2004;87(1):1-8.

Karaciğer Biyopsisi Nedenleri ve Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi

Reasons and Results of Liver Biopsy: A Single-center Experience

Öz

Amaç: Girişimsel doğasına, olası komplikasyonlarına ve son dönemde geliştirilen radyolojik görüntüleme yöntemlerinin varlığına karşın, karaciğer biyopsisi akut ve kronik karaciğer hastalıklarının tanı ve tedavisinde halen altın standart yöntemdir. Bu çalışmada, karaciğer nakil merkezimizde 2015–2018 döneminde gerçekleştirilmiş olan karaciğer biyopsilerinin neden ve sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2015–Mart 2018 döneminde kliniğimizde gerçekleştirilmiş olan karaciğer biyopsilerine dair dijital kayıtlar incelenmiştir. Biyopsi nedenleri ve histopatolojik inceleme sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplam 155 hastaya ait (erkek: 105, % 67,7; yaş ortalaması: 38±13,3) 155 karaciğer biyopsisi çalışmaya dahil edilmiştir. Karaciğer naklinde canlı verici değerlendirmesi en yaygın karaciğer biyopsisi nedeni olarak tespit edilmiş olup bunu karaciğer fonksiyon testlerindeki non-viral yükseklikler izlemiştir. Histopatolojik incelemelerin sonuçları sıklık sırasına göre non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kronik hepatit B, kronik hepatit C, toksik hepatit, otoimmün hepatit, karaciğer sirozu olarak tespit edilmiştir.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamız karaciğer nakli verici değerlendirme biyopsileri içerdiğinden, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı yüksek oranda tespit edilmiştir. Raporlanmış sonuçlardaki çeşitlilik ise histopatolojik incelemenin önemini göstermektedir. Daha sağlıklı değerlendirmeler için çeşitli merkezlerin verilerinin karşılaştırılmasına ve daha büyük ölçekli, prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: biyopsi; karaciğer; karaciğer nakli; karaciğer yağlanması

Abstract

Aim: Despite its invasive nature and possible complications and the recently developed radiological imaging methods, liver biopsy is still the gold standard method in the diagnosis and treatment of acute and chronic liver diseases. In this study, we aimed to retrospectively evaluate the reasons for and results of the liver biopsies performed in our liver transplantation center between 2015 and 2018.

Materials and Methods: Digital records of the liver biopsies performed at our clinic between January 2015 and March 2018 were reviewed. Reported reasons for biopsy and histopathological examination results were evaluated retrospectively.

Results: A total of 155 liver biopsies in 155 patients (male: 105, 67.7%; mean age: 38±13.3) were included. The most common reason for liver biopsy was found to be living donor assessment during liver transplantation, which was followed by nonviral elevations in liver function tests. Diseases revealed by the histopathological examinations were found to be nonalcoholic fatty liver disease, chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, toxic hepatitis, autoimmune hepatitis, and liver cirrhosis, in order of frequency.

Discussion and Conclusion: A high rate of nonalcoholic fatty liver disease was found in our study because it included biopsies for donor assessment during liver transplantation. The various results reported indicate the importance of the histopathological examination. Larger-scale, prospective, randomized controlled studies, as well as comparison of the data from various centers, are needed for more accurate assessment.

Keywords: biopsy; liver; liver transplantation; fatty liver

Genco Gençdal

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
GOP Hastanesi, Transplantasyon
Merkezi, Gastroenteroloji Bölümü

Geliş/Received : 04.09.2018

Kabul/Accepted: 14.10.2018

DOI: 10.21673/anadoluklin.457185

Yazışma yazarı/Corresponding author
Genco Gençdal

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji Bölümü, GOP, İstanbul,
Türkiye
E-posta: gencogencdal@yahoo.co.uk

GİRİŞ

İlk perkütan karaciğer biyopsisi 1883 yılında Paul Ehrlich tarafından Almanya'da yapılmış, 1950'lerin sonuna doğru Menghini tarafından aspirasyon yöntemi geliştirilmiştir (1). Günümüzde de birçok merkezde yaygın olarak bu teknikle perkütan karaciğer biyopsisi gerçekleştirilmektedir. Hala birçok karaciğer hastalığının tanı ve takibinde sıklıkla başvuru alan standart yöntemdir (2).

Tıbbi literatür incelendiğinde karaciğer biyopsisine en çok kronik karaciğer hastalıklarının tanısı, evrelendirilmesi ve tedaviye cevabın histopatolojik tetkiki için başvurulduğu görülmektedir. Bunlar dışında; karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklikler, karaciğerdeki lezyonların tanısı, sistemik hastalıklarda karaciğer tutulumunun değerlendirilmesi, karaciğer naklinde vericinin değerlendirilmesi, basit karaciğer yağlanması ve steatohepatit ayırımının yapılması gibi çeşitli nedenler de mevcuttur (3). Her girişimsel işlemde olduğu gibi karaciğer biyopsisinde de bazı komplikasyonlar gelişebilir. En sık görülen komplikasyon ağrı olup genellikle işlemden 1–2 saat sonra kendiliğinden kaybolmaktadır. Kanama, peritonit, safra yolları hasarı, pnömotoraks, hemo-toraks ise karaciğer biyopsisi sonrası görülebilen diğer komplikasyonlardandır (3,4). Bunları önlemek için işlem öncesinde hastaların kan tetkiklerinin ve riskli hastalarda trombosit ve kan ürünleri replasma-nının yapılması, işlemin ultrasonografi eşliğinde ve deneyimli bir merkezde gerçekleştirilmesi, işlemden sonra hastaların 6 saat boyunca takip edilmesi, riskli hastaların ise daha uzun süre ve yatırılarak takip edilmesi önerilmektedir (1,5,6). Merkezimizde yıllardır ultrasonografi eşliğinde perkütan karaciğer biyopsisi yapılmaktadır. Bir nakil merkezi olmamız nedeniyle, karaciğer biyopsisine gerek nakillerde verici değerlendirilmesi için gerekse yukarıda sayılan diğer nedenlerden ötürü sıklıkla başvurduğumuz. Ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalar az olduğundan, epidemiyolojik veriler sınırlıdır. Bu çalışmada, karaciğer nakil merkezimizde Ocak 2015—Mart 2018 döneminde yapılmış olan karaciğer biyopsilerini retrospektif olarak tarayıp, karaciğer biyopsisi nedenlerini ve histopatolojik değerlendirme sonuçlarını sunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma retrospektif dosya taraması olarak planlanmıştır. Hastanemizin dijital arşivi taranarak, Ocak 2015—Mart 2018 döneminde merkezimizde yapılmış olan karaciğer biyopsilerinin histopatolojik değerlendirme sonuçlarına ve hastaların klinik bilgilerine ulaşılmıştır. İlgili etik kurula sözlü olarak danışılmış, retrospektif olduğundan onay gerektirmediği bildirilen bu çalışma için etik kurulu onayı alınmamıştır.

Karaciğer biyopsisi yapılmadan önce, tüm hastalara işlemi yapacak hekim tarafından işlem ve komplikasyonları ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiş ve hastalardan yazılı onam alınmıştır. İşlem öncesi tüm hastalardan tam kan sayımı, aktif parsiyel tromboplastin zamanı ve protrombin zamanı/INR istenmiştir. Kanama riski yüksek (yüksek INR, düşük trombosit vs.) hastalarda karaciğer biyopsisi uygun kan ürünlerinin transfüzyonundan sonra yapılmıştır.

İşlem öncesinde ultrasonografi ile işaretleme yapıldıktan sonra cilt altına lokal anestezi (%1 lidokain) uygulanmıştır. 17-gauge Menghini tipi biyopsi iğnesi (Hepafix®, B. Braun Melsungen AG 34209 Melsungen, Almanya) ile işaretlenen interkostal aralıktan girilerek aspirasyon tekniği ile örnek alınmıştır. İşlem sonrası her hasta ünitemizde en az 6 saat gözlenmiştir. Yüksek riskli hastalar ise kliniğimize yatışları yapılarak en az 24 saat boyunca izlenmiştir. Bu süreler sonunda komplikasyon gözlenmeyen hastalar taburcu edilmiştir.

Çalışmamızda, karaciğer biyopsisi nedenleri 6 başlık altında toplanmıştır: karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, hepatit B, hepatit C, karaciğer nakli verici değerlendirmesi, karaciğer nakli alıcı değerlendirilmesi ve diğerleri. Histopatolojik değerlendirme sonuçları ise 9 başlık altında toplanmıştır: non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kronik hepatit B, kronik hepatit C, toksik hepatit, karaciğer sirozu, normal karaciğer dokusu, otoimmün hepatit, kronik rejeksiyon ve diğerleri.

İstatistiksel analiz

Bulguların istatistiksel analizi SPSS (v. 20.0) programıyla gerçekleştirilmiştir. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, ortanca, standart sapma) kullanılmıştır. Oransal verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya, ultrasonografi eşliğinde perkütan interkostal teknikle karaciğer biyopsisi yapılmış olan 155 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $38 \pm 13,3$ iken 105'i (%67,7) erkek, 50'si (%32,3) kadın idi. En sık karaciğer biyopsisi nedenleri sırasıyla karaciğer nakli verici değerlendirilmesi (n=64), non-viral karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik (n=35) ve viral

Tablo 1. Karaciğer biyopsisi nedenleri

| Neden | n (%) |
|------------------------------------------|-----------|
| Karaciğer nakli verici değerlendirilmesi | 64 (41,2) |
| Non-viral KFT yüksekliği | 35 (22,5) |
| Viral KFT yüksekliği (HBV, HCV) | 33 (21,3) |
| Karaciğer nakli alıcı değerlendirilmesi | 20 (13) |
| Diğer | 3 (2) |

KFT: karaciğer fonksiyon testi

Tablo 2. Karaciğer biyopsisi histopatolojik inceleme sonuçları (karaciğer nakli hastaları dahil)

| Tanı | n (%) |
|---------------------------------------|-----------|
| Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı | 44 (28,4) |
| Normal karaciğer dokusu | 32 (20,6) |
| Kronik hepatit B | 21 (13,5) |
| Kronik hepatit C | 11 (7,1) |
| Toksik hepatit | 9 (5,8) |
| Otoimmün hepatit | 8 (5,2) |
| Karaciğer sirozu | 8 (5,2) |
| Diğer | 22 (14,2) |

Tablo 3. Karaciğer biyopsisi histopatolojik inceleme sonuçları (karaciğer nakli hastaları hariç)

| Tanı | n (%) |
|----------------------------------|-----------|
| Kronik hepatit B | 20 (28,1) |
| Kronik hepatit C | 11 (15,5) |
| Non-alkolik karaciğer yağlanması | 8 (11,3) |
| Otoimmün hepatit | 8 (11,3) |
| Toksik hepatit | 5 (7) |
| Karaciğer sirozu | 5 (7) |
| Diğer | 14 (19,8) |

hepatitler (n=33) olarak tespit edilmiştir. Tüm nedenler Tablo 1'de sunulmuştur. En sık histopatolojik tanı non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olup, bunu sırasıyla normal karaciğer dokusu, kronik hepatit B, kronik hepatit C, toksik ve otoimmün hepatit tanıları izlemiştir. Karaciğer nakli hastaları çıkarıldığında ise en sık histopatolojik tanıları sırasıyla kronik hepatit B, kronik hepatit C, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, otoimmün ve toksik hepatitlerdi. Histopatolojik değerlendirme sonuçları karaciğer nakli hastaları dahil olarak Tablo 2'de, karaciğer nakli hastaları hariç olarak Tablo 3'te sunulmuştur.

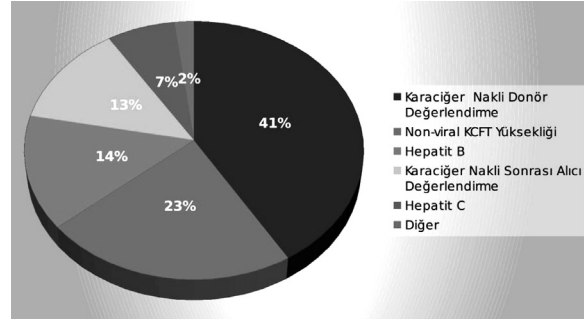
TARTIŞMA VE SONUÇ

Karaciğer biyopsisi (KB), ilk kez Ehrlich tarafından yapılmış, takip eden yıllarda giderek artan sıklıkla uygulanmıştır. Günümüzde, birçok karaciğer hastalığının tanı ve takibinde yoğun olarak kullanılmaktadır (1). KB girişimsel bir işlem olduğundan bazı riskler içermekte ve bazı komplikasyonlara neden olabilmektedir. Batın içi kanama, safra yolları hasarı ve pnömotoraks, bu komplikasyonlardandır. Bazı durumlarda, klinik tablo hastaların hayatını tehdit edebilecek kadar ciddi olabilmektedir (2-5). Biyopsi tekniği, uygulayan sağlık personelinin deneyimi, kullanılan biyopsi iğnesinin uygunluğu gibi etkenler komplikasyonların görülme sıklığını ve ciddiyetini belirlemektedir (6,7).

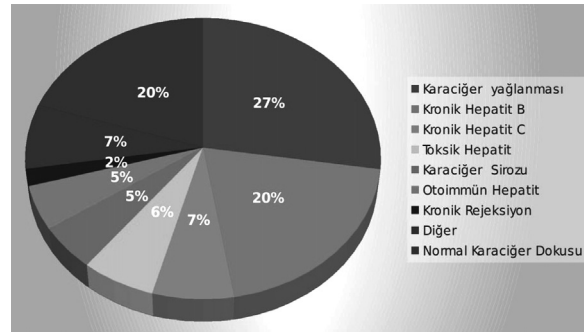
KB perkütan, transvenöz ve laparoskopik olmak üzere üç yolla yapılmakta olup bizim çalışmamızda ultrasonografi eşliğinde yapılan perkütan KB incelenmiştir. KB sonrası mortaliteye etki eden birçok faktör mevcut olup en önemli faktörler karaciğer hastalığının tipi ve hastanın genel durumudur (7,8). Tıbbi literatürde bu konuda yapılmış çeşitli çalışmalar mevcut olup, Picciniono ve ark. 68.276 KB içeren çalışmalarında KB'ye bağlı mortaliteyi %0,02 olarak tespit etmiştir. Aynı çalışmada KB sonrası komplikasyonların %60'ının ilk 2 saat içinde, %96'sının ise ilk 24 saat içinde gerçekleştiği bildirilmiştir (9). Üç bin ve 6000 KB içeren 2 ayrı çalışmada, KB'ye bağlı ciddi komplikasyon oranı %1 olarak tespit edilmiş olup, 6000 KB içeren çalışmada komplikasyonların %83'ünün ilk 24 saatte gerçekleştiği belirtilmiştir (10,11). Brezilya'da D'Incao ve ark.'ın retrospektif kohort çalışmasında tek merkezde 1993-2011 döneminde yapılan 1955 KB

değerlendirilmiş, en sık KB endikasyonları sırasıyla kronik hepatit C (%60,5), HCV+HIV koenfeksiyonu (%12,2) ve kronik hepatit B (%3,5) olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, KB'ye bağlı ölüm tespit edilmiştir (12). İtalya'da Filingeri ve ark. tarafından yapılan retrospektif, 2004–2013 dönemli, tek merkezli çalışmada, 847 KB değerlendirilmiş, hastalar karaciğer nakilliler (Grup A) ve karaciğer nakli olmamış kronik karaciğer hastaları (Grup B) olarak iki gruba ayrılmıştır. KB sonrası görülen komplikasyonlar sıklık sırasına göre ağrı (Grup A, %7,9; Grup B, %30,9), hipotansiyon (Grup A, %1; Grup B, %2,2), kanama (Grup A, %0,2; Grup B, %2,2) olarak tespit edilmiştir (14). KB sonrası komplikasyonlardan kanama, en önemli ölüm sebebidir. Bu nedenle, biyopsi öncesinde ve sonrasında hastanın kanama parametreleri yakından takip edilmeli ve kanama riski yüksek hastalarda uygun kan ürünleri ile destek tedavisi yapılmalıdır. Uygun olmayan hastalarda KB yapılmamalıdır (1,14). Aynı zamanda karaciğer nakil merkezi olarak da hizmet veren kliniğimizde KB sık uygulanmaktadır. Hastalar, KB'den sonra 6 saat boyunca gözlem altında tutularak vital bulgular takip edilmektedir. Çalışmamızda incelenen 155 KB vakasında majör kanama veya kanamaya bağlı ölüm gerçekleşmemiştir.

Başlıca KB nedenleri şöyle sıralanabilir: sebebi bilinmeyen akut hepatit; karaciğer fonksiyon testlerinde sebebi bilinmeyen yükseklik; kronik hepatitler (hepatit B, hepatit C, hepatit D); kronik karaciğer hastalıkları (alkole bağlı karaciğer hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, Wilson hastalığı, otoimmün karaciğer hastalıkları, primer biliyer kolanjit vs.); sebebi bilinmeyen portal hipertansiyon; hepatosplenomegali; karaciğer fokal ve kitle lezyonlarının ayırıcı tanısı; karaciğer nakli verici değerlendirme; ve karaciğer nakli alıcı değerlendirme (15). Bizim çalışmamızda tespit edilen biyopsi nedenleri literatürle uyumludur. Karaciğer nakil merkezimizde sıklıkla karaciğer nakli verici değerlendirme biyopsileri yapılmaktadır. Burada amaç genellikle non-alkolik yağlı karaciğeri olan vericilerde karaciğerde yağlanma düzeyinin histopatolojik olarak değerlendirilmesidir. Bu nedenle, çalışmamızda en sık görülen histopatolojik tanı non-alkolik karaciğer yağlanması olarak tespit edilmiştir. Toksik ve otoimmün hepatitler de tıbbi literatüre göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Bunun sebebi ise, klinik olarak hızlı



Görsel 1. Karaciğer biyopsisi nedenleri



Görsel 2. Karaciğer biyopsisi histopatolojik inceleme sonuçları

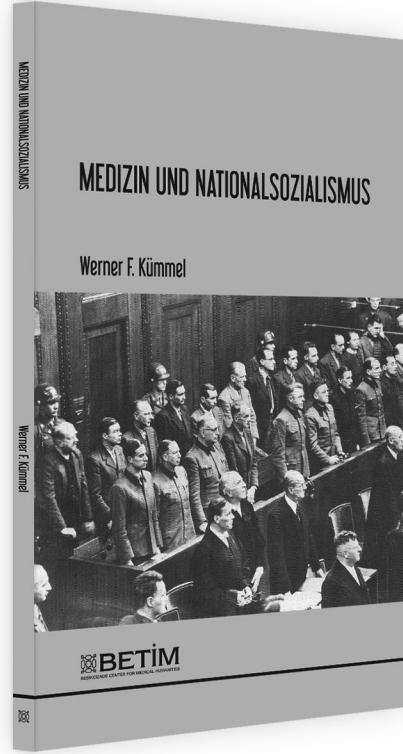
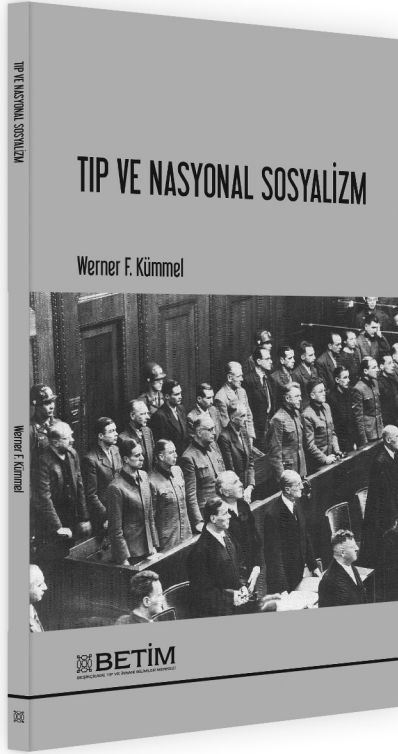
ilerleyen ve karaciğer fonksiyon testlerinde ciddi yüksekliklerle seyreden toksik ve otoimmün hepatitli hastaların sıklıkla merkezimize karaciğer nakli için değerlendirilmek üzere yönlendirilmiş olmasıdır. Karaciğer nakil hastaları çıkarıldığında ise hepatit B, hepatit C ve non-alkolik karaciğer yağlanması en sık tespit edilen histopatolojik tanı olarak sıralanmıştır; bu bulgular tıbbi literatürle uyumludur (12–14).

Çalışmamızın retrospektif olması, hastaların ulaşılabilen demografik ve klinik özelliklerini sınırlamıştır. Tek merkezli bir çalışma olduğundan kısıtlı sayıda hasta çalışmaya alınabilmiştir.

Ülkemizde KB ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar az sayıdadır. Bu nedenle, ülkemizde yapılan çalışmaları doküman ederken sıklıkla diğer ülkelere ait verileri örnek olarak sunmaktayız. KB neden ve sonuçlarıyla ilgili benzer çalışmalar Türkçe tıbbi literatüre katkıda bulunacaktır. Çalışmamız küçük ölçekli olmakla birlikte, karaciğer nakli verici değerlendirme biyopsilerini içermesi yönüyle diğer benzer çalışmalardan farklıdır. Bu konuda daha ayrıntılı verilere ulaşabilmek için ülkemizde çok merkezli, prospektif, geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017-44.
2. Rustagi T, Newton E, Kar P. Percutaneous liver biopsy. *Trop Gastroenterol*. 2010;31(3):199-212.
3. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344(7):495-500.
4. Czaja AJ, Carpenter HA. Optimizing diagnosis from the medical liver biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(8):898-907.
5. Tapper EB, Lok AS. Use of liver imaging and biopsy in clinical practice. *N Engl J Med*. 2017;377(8):756-68.
6. Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. In: Tekeli E, Balık İ (ed)., *Viral Hepatit*. Ankara: Viral Hepatit Savaşım Derneği; 2003:10-45.
7. Van Leeuwen DJ, Wilson L, Crowe DR. Liver biopsy in the mid-1990: questions and answers. *Seminars Liver Dis*. 1995;15:340-59.
8. Lebre D. Various approaches in obtaining liver tissue. *J Hepatol*. 1996;25:20-4.
9. Picciniono F, Sagnelli E, Pasquela G, Giusti G. Complications after percutaneous liver biopsy. *J Hepatol*. 1986;2:165-73.
10. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, Curto TM, Lee WM, Ghany MG ve ark. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(10):877-83.
11. Boyum JH, Atwell TD, Schmit GD, Poterucha JJ, Schleck CD, Harmsen WS ve ark. Incidence and risk factors for adverse events related to image-guided liver biopsy. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(3):329-35.
12. D’Incao RB, Silva MC, Almeida PR, Renon VP, Tovo CV. Percutaneous liver biopsy--2 decades of experience in a public hospital in the South of Brazil. *Ann Hepatol*. 2013;12(6):876-80.
13. Filingeri V, Sforza D, Tisone G. Complications and risk factors of a large series of percutaneous liver biopsies in patients with liver transplantation or liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(9):1621-9.
14. Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A IM, ve ark. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy. *Gut*. 1995;36:437-41.



TIP VE NASYONAL SOSYALİZM

Werner F. Kümmel

1933 yılına kadar bir hukuk devleti ve bir kültür milleti (Kulturnation) olan Almanya, daha sonra çok kısa bir süre içinde, hekimlerin ciddi destekleriyle ilk defa devasa ölçüde bir 'Biyopolitika'nın uygulandığı acımasız bir diktatörlük rejimine dönüşmüştür. O zamana kadar tasavvur dahi edilemeyen 'Biyodiktatörlük'ün, modern ve son derece uygar bir ülkede gelişmiş olması 'Tıp ve Nasyonal Sosyalizm' konusunun sadece Almanya için değil, aynı zamanda tüm dünya için de bir ders olmasını gerekli kılmaktadır.

Hem tıp tarihi hem de tıp etiği açısından bu kadar önemli olaylar ülkemizdeki farklı alanlarda eğitim ve araştırmalarda ya hiç yer almamakta ya da gerektiği kadar önemsenmemektedir. İşte bu konudaki önemli boşluğu doldurmak amacıyla Beşikçizade Tıp ve İnsani Bilimler Merkezi (BETİM) bu alanın dünyada en saygın uzmanlarından Prof. Dr. Werner Friedrich Kümmel'in kaleminden çıkmış bu telif eseri Dr. Süreyya İlkılıç'ın tercümesiyle ilk defa Türkçe olarak okuyucuların ilgisine sunmaktadır.

BETİM KİTAPLIĞI

Allele-specific Emulsion PCR (asePCR) as a Liquid Biopsy Method for Residual Tumor Detection

Rezidüel Tümör Tespiti İçin Bir Sıvı Biyopsi Yöntemi Olarak Alel-spesifik Emülsiyon PCR (asePCR)

Abstract

Aim: This study aimed to develop an allele-specific emulsion polymerase chain reaction (asePCR) technique for detection of cell-free circulating tumor DNA (ctDNA) in the blood plasma of cancer patients.

Materials and Methods: Genomic DNA extracted from normal (wild-type) and thyroid cancer (mutant) cell lines (MCF10A and B-CPAP) were used to obtain specific dilution series (spike-in) of mutant DNA with wild-type DNA. Two sequential PCR steps (regular and asePCR) were performed with specifically designed primers for each step to detect the spiked-in mutant DNA fraction within the wild-type normal DNA. The DNA products amplified by regular PCR were used as templates in the asePCR where specific reverse primers were designed to amplify either the mutant or wild-type allele while a common forward primer was covalently bound to the beads. The asePCR reaction mix was encapsulated in water-in-oil emulsion compartments and incubated in a thermocycler with specific PCR program settings. At the end of asePCR reaction, oil compartments were broken and DNA-coated beads were evaluated by FACS to determine the mutant and wild-type fractions for each sample.

Results: The asePCR technique successfully detected the mutant DNA in the background of wild-type DNA (0% mutant) as a proof-of-principle. A strong correlation ($r^2 > 0.99$) was found between the expected mutant fraction and the fraction measured by asePCR. asePCR was sensitive and specific enough to consistently detect various low mutant DNA fractions in the background of wild-type DNA with no false positives in the wild-type sample.

Discussion and Conclusion: Our asePCR can be used to detect mutant ctDNA in the plasma of cancer patients as a liquid biopsy method for tumor response evaluation and early detection of possible relapses.

Keywords: cancer; cfDNA; ctDNA; digital PCR; emulsion-PCR; liquid biopsy

Öz

Amaç: Bu çalışmada kanser hastalarının kan plazmasında sirkülasyondaki hücre dışı tümör DNA'sının (ctDNA) saptanışına yönelik alel-spesifik bir emülsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (asePCR) tekniği geliştirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Normal tip DNA ile mutant DNA'nın spesifik seyreltisini (spike-in) elde etmek için, normal (doğal tip) ve tiroit kanserli (mutant) hücre hatlarından (MCF10A ve B-CPAP) ekstrakte edilen iki tip genomik DNA kullanıldı. asePCR tekniğimizi doğrulamak için BRAFV600E hotspot mutasyonu hedeflendi. İki sıralı PCR adımı (düzenli ve asePCR), normal DNA içindeki mutant DNA fraksiyonunu tespit etmek için her bir adım için özel olarak tasarlanmış primerler ile gerçekleştirildi. Düzenli PCR ile çoğaltılan DNA örnekleri, asePCR'de spesifik olarak tasarlanmış mutant ve normal tip alel-spesifik primerler ve ortak primer ile kovalent olarak bağlanmış olan tanecikler ile birlikte kullanılmıştır. asePCR reaksiyon karışımı, mineral yağ içinde su emülsiyon bölmelerinde kapsüllendi ve spesifik PCR program ayarları ile bir termosistörde inkübe edildi. asePCR reaksiyonunun sonunda, mineral yağ bölmeleri kırıldı ve DNA kaplı taneler FACS ile değerlendirildi ve her örnek için mutant ve normal tip fraksiyonları sayıldı.

Bulgular: AsePCR tekniği, prensip kanıtı olarak normal tip DNA'nın (%0 mutant) arka planında mutant DNA'yı başarıyla tespit etti. Bilinen mutant fraksiyonu ile asePCR ile ölçülen fraksiyon arasında güçlü bir korelasyon ($r^2 > 0,99$) bulundu. AsePCR, normal tipteki örnekte hiçbir yanlış pozitiflik tespit etmediği gibi normal tip örnekteki DNA'nın arka planındaki çeşitli düşük mutant DNA fraksiyonlarını da tutarlı bir şekilde tespit edecek kadar hassas ve spesifikti.

Tartışma ve Sonuç: asePCR tekniğimiz, tümör yanıtını değerlendirmeye ve olası relapsları erken teşhise yönelik bir sıvı biyopsi yöntemi olarak, kanser hastalarının plazmasında mutant ctDNA tespiti için kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: ctDNA; cfDNA; dijital PCR; emülsiyon-PCR; kanser; sıvı biyopsi

Bedri Karakas

King Faisal Specialist Hospital and Research Center

Received/Geliş : 08.07.2018

Accepted/Kabul: 09.09.2018

DOI: 10.21673/anadoluklin.441594

Corresponding author/Yazışma yazarı

Bedri Karakas

P.O. box 3354 MBC-03, Riyadh, 11211

Saudi Arabia

E-mail: bkarakas@kfshrc.edu.sa

INTRODUCTION

Cell-free DNA (cfDNA) has been known to circulate in the blood plasma since the late 1940s (1). This important observation did not get enough attention until the mid-1970s (2). The levels of cfDNA were reported to increase in the plasma or serum of sick people, including cancer patients (3–5). In later years, however, it was found that the simple increase in cfDNA levels was not sensitive enough to be used as a disease marker due to both genetic variation and other environmental exposures (6). In cancer patients, attempts have been made to specifically quantify the plasma (cell-free) circulating tumor DNA (ctDNA) along with normal DNA (7). An advanced molecular technique such as polymerase chain reaction (PCR) allowed researchers to evaluate the cfDNA both quantitatively and qualitatively.

Polymerase chain reaction technique has become a core technique in almost every molecular biology laboratory (8). Since its introduction, many variations of it such as RT-PCR, real-time PCR, digital PCR, and emulsion PCR (emPCR) have been developed (8–10). Most recently, emulsion PCR has been utilized in various genetic applications, especially in detection of mutant DNA in tumor tissues as well as ctDNA in plasma samples (11).

Digital PCR techniques made it possible to detect as few as 2–3 copies of ctDNA in a milliliter of a patient's plasma (10–14). While highly sensitive in detecting very rare variants in the background of common ones, it is also prone to produce false positives and false negatives. Single nucleotide variations especially can generate false positives when differentiating between variant alleles, such as mutant and wild-type, during the detection step.

In this proof-of-principle study, we modified the emPCR (BEAMing) (15) into an allele-specific emulsion PCR (asePCR) technique in order to reduce false positivity, especially during the detection of ctDNA in the plasma. Our asePCR technique was sensitive enough to accurately detect the known mutant DNA fraction in the spiked-in mutant sample and specific enough to avoid false positives in the wild-type control sample.

MATERIALS AND METHODS

DNA isolation

Genomic DNA was isolated from the tissue-cultured normal mammary epithelial (MCF10A, BRAF wild-type) and thyroid cancer (B-CPAP, BRAFV600E) cell lines using Qiagen DNeasy Blood & Tissue Kit (cat# 69504) by following the manufacturer's instructions. Cell lines were grown in their respective media and into 80–90% confluency, trypsinized and centrifuged at 3000 rpm in a cold centrifuge for 5 minutes. The cell pellet was resuspended in lysis buffer and DNA was isolated and eluted in 100 ml elution buffer.

Verification of the BRAFV600E status

The MCF10A is known to be wild-type for the BRAF hotspot mutation site while B-CPAP cell line is positive for the BRAFV600E. We further verified this by sequencing the DNA isolated from these cell lines by the Sanger sequencing method.

Primer and probe design

We used primers for each of the two consequent PCR steps. In the first PCR step (regular), primers were designed to amplify regions harboring the DNA variant in question. These primers amplify both DNA types (mutant and wild-type) equally without any preference since the variation is in the middle of the target sequence. In the second PCR step, primers for each mutant and wild-type DNA were designed, the variant being in the middle of the primers, each with a specific tail sequence (Figure 1 and 2). Two separate probes, each labeled with a specific fluorophore, were designed to target the tail sequence of either mutant or wild-type primer (Figure 2).

Regular PCR and spike-in BRAFV600E in the wild-type DNA

The DNA region that harbored BRAFV600E hotspot mutation (~130bp) was amplified by regular PCR using common primer pair with tail sequences (Figure 1) and then the PCR product was quantified by Qubit fluorophore and the copy numbers for this size fragment were estimated as mentioned before (13). Four 10-fold-dilution series of the mutant fractions (10%, 1%, 0.1%, and 0.01%) were prepared by serial mixing of the first PCR mutant and wild-type products.

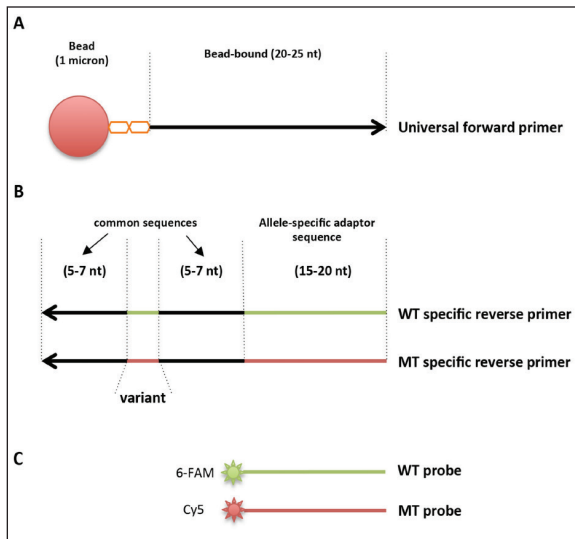


Figure 1. An overall schematic drawing of the allele-specific emPCR (asePCR) for detecting rare DNA variants. A) the common biotinylated forward primer covalently attached to streptavidin-coated magnetic beads; B) wild-type (WT) and mutant (MT) DNA-specific reverse primer with specific tail sequences; C) 5' 6-FAM fluorescently labeled WT tail-specific probe and 5' Cy5 fluorescently labeled MT tail-specific probe.

Preparing the asePCR and thermocycler settings

The asePCR mix and emulsifications were prepared for each BRAFV600E and BRAF wild-type sample and the rest of the steps were followed as described previously (13). The PCR products amplified from the MCF-10A and B-CPAP DNA samples were serially diluted to get 2% BRAFV600E DNA with wild-type DNA. The reaction mix (160 μ l) composed of 3 ml of allele-specific reverse primer mix (100 mM), 6 ml beads bound with forward primer, 8 ml Taq polymerase (5 units/ml), and about 5 pg of diluted PCR product (about 120 million copies) was added and the mix was encapsulated in water-in-oil emulsions with an average of 5 mM in size.

Following the formation of water-in-oil emulsions, of which 20% should have a single DNA template (mutant or wild-type), they were aliquoted into regular PCR tubes and placed in a thermocycler. The set thermal cycling program uses both touchdown and touchup to increase the annealing of allele-specific primers to their respective targets. The thermocycler conditions for the asePCR included the following steps: (95 °C for 2') x 1 cycle, (94 °C for 20",

70 °C for 45", 68 °C for 1') x 3 cycles; (94 °C for 20", 67 °C for 45", 68 °C for 1') x 3 cycles; (94 °C for 20", 64 °C for 45", 68 °C for 1') x 3 cycles; (94 °C for 20", 58 °C for 45", 68 °C for 1') x 3 cycles; (94 °C for 20", 55 °C for 45", 68 °C for 1') x 3 cycles; (94 °C for 20", 64 °C for 45", 68 °C for 1') x 45 cycles. The final annealing temperature during touchdown can be as low as 45 °C depending on the T_m and % GC content of the allele-specific primers.

Detection and quantification

After asePCR, samples were processed and individual DNA-coated beads (either wild-type or mutant) were isolated and counted by FACS as described previously (13). The emulsions were broken down and beads were isolated and resuspended in 100 ml TE buffer. A 20 ml aliquot from suspended beads of each sample (wild-type and 2% BRAFV600E mutant) was mixed with 1 mM 5'fluorescently labeled probes (specific for both wild-type and mutant DNA) in a 100 ml volume mix and placed in a thermocycler to carry out the hybridization reaction (Figure 2). After the reaction, beads were washed with wash buffer and then resuspended in 300 ml wash buffer. Finally, the number of mutant and wild-type beads were counted by a FACS machine.

RESULTS

When mutant DNA was spiked in the background of wild-type DNA in four 10-fold serial dilutions, asePCR accurately estimated the mutant fraction percentage in all these four samples. There was a strong correlation ($r^2 > 0.99$) between the known mutant fractions and the fractions estimated by asePCR (Figure 3). The asePCR detected a mutant fraction of 0.01% in the wild-type background (Figure 3).

Besides, asePCR did not produce any false positive results in the control sample that was wild-type DNA for BRAF hotspot mutation (Figure 4A) and accurately detected the known mutant DNA fraction (2%) in the background of wild-type DNA (Figure 4B).

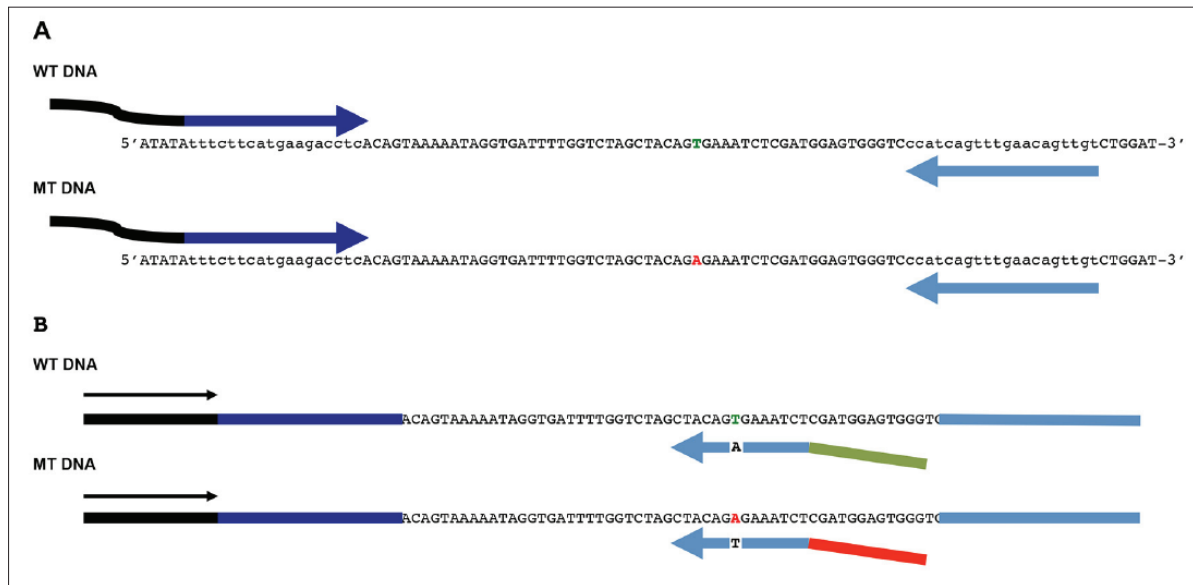


Figure 2. A) common forward primers specific to gene region (blue line) with common adaptors (black line) specific to primer-coated beads and reverse primers designed to amplify the specific gene regions harboring WT and MT DNA in the initial PCR step; B) forward primers attached to the magnetic beads common to both WT and MT DNA, and allele-specific primers to either WT or MT DNA amplified in step A, each with its own specific tail sequences. The tail sequences to be annealed by specific probes, each labeled with a separate fluorophore to detect both WT and MT DNA-coated beads by FACS.

DISCUSSION AND CONCLUSION

We modified an in-house emulsion-based digital detection technique known as BEAMing to the asePCR technique to detect rare plasmatic ctDNA in cancer patients with high sensitivity and specificity (15). This original technique was also used in clinical samples of several cancer types and in detecting fetal DNA in the maternal blood circulation through a laborious long protocol, especially during the hybridization of the probes producing nonspecific false positivity (11,13,16)

The specificity of the DNA probes for the desired DNA targets is critical to avoid false positives as well as false negatives. Reaching the highest specificity and sensitivity is more challenging, especially in detecting a mutant variant that is very rare in the plasma of cancer patients. The asePCR is a digital detection technique that is open to modification for various nucleic acid variants (DNA or RNA) across all the genome as opposed to commercially available technologies.

Currently there are several commercially available digital PCR platforms with various sensitivity that use TaqMan chemistry for high specificity (17). Since they are proprietary, these platforms are not open to modi-

fication except by the companies that provide costly reagents for only one mutant target at a time. asePCR can be used for many DNA mutations as well as for the digital detection of other nucleic acids such as mRNA and miRNAs.

In conclusion, asePCR is a very specific and sensitive technique in detecting rare mutant DNA and can

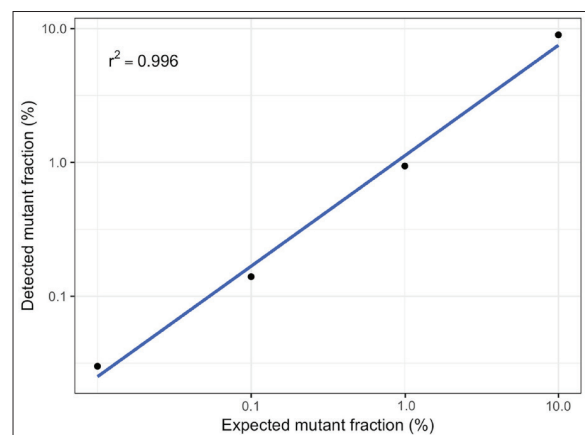


Figure 3. Serial dilution series of BRAFV600E mutant DNA with the wild-type DNA. Mutant DNA was diluted in 10-fold four dilution series (10% to 0.01% mutant) and samples were amplified by asePCR and counted by FACS and the values of known versus measured mutant fractions were graphed. There is a strong correlation between the expected and measured mutant fraction ($r^2 > 0.99$).

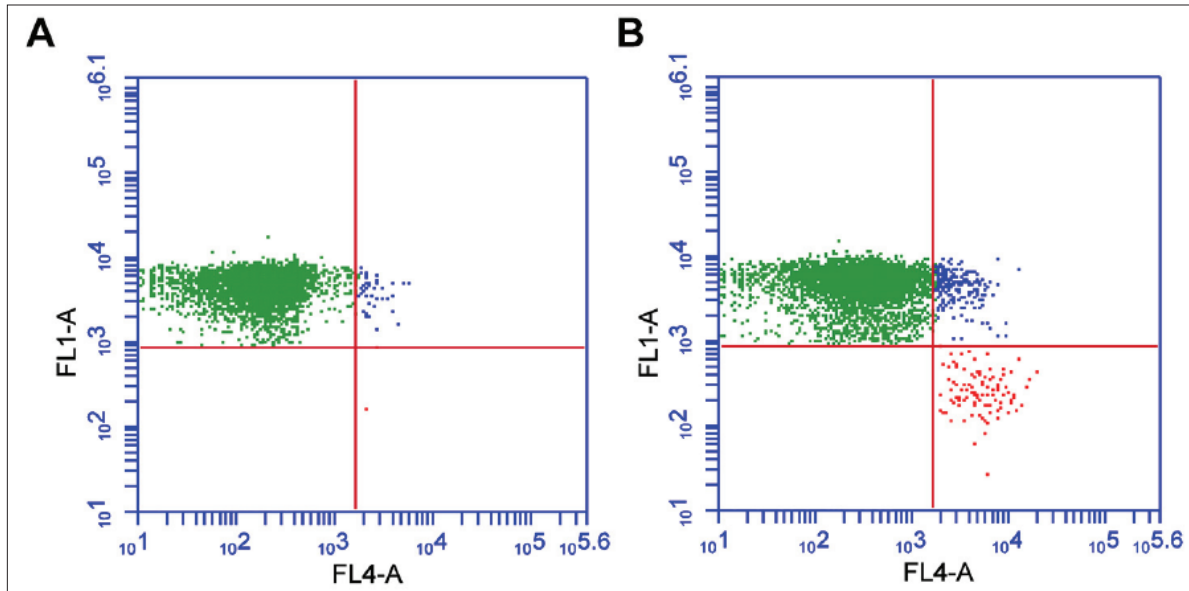


Figure 4. Representative FACS analysis of the asePCR results with A) wild-type DNA-coated beads (green events) and B) 2% mutant DNA-coated beads (red events). Wild-type DNA-coated beads are targeted by a probe labeled with 6-FAM (FL1) and mutant DNA-coated beads with a probe labeled with Cy5 (FL4).

be used for detecting rare mutations in tumors, blood plasma, and other body fluids. It can also be applied to targeting multiple mutations from the same specimen.

Acknowledgements

The author thanks the King Faisal Specialist Hospital and Research Center Administration for their support and Ms. Hannah Almubarak for critically reading the manuscript. This project was supported by the Kingdom of Saudi Arabia National Science, Technology and Innovation Plan (NSTIP) strategic technologies in the Kingdom-Award No 12-BIO951-20.

Statement of Conflict of Interest

The author has no conflict of interest to declare.

REFERENCES

1. Mandel P. Les acides nucleiques du plasma sanguin chez l'homme. *CR Acad Sci Paris.* 1948;142:241-3.
2. Steinman CR. Free DNA in serum and plasma from normal adults. *J Clin Invest.* 1975;56(2):512-5.
3. Steinman CR, Ackad A. Appearance of circulating DNA during hemodialysis. *Am J Med.* 1977;62(5):693-7.
4. Steinman CR. Circulating DNA in systemic lupus erythematosus. Isolation and characterization. *J Clin Invest.* 1984;73(3):832-41.
5. Leon SA, Shapiro B, Sklaroff DM, Yaros MJ. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy.

6. Lo YMD. Circulating nucleic acids in plasma and serum: an overview. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;945(1):1-7.
7. Maire F, Micard S, Hammel P, Voitot H, Lévy P, Cugnenc P-H, et al. Differential diagnosis between chronic pancreatitis and pancreatic cancer: value of the detection of KRAS2 mutations in circulating DNA. *Br J Cancer.* 2002;87(5):551-4.
8. Mullis KB. The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Sci Am.* 1990;262(4):56-61, 64-5.
9. Jones NL. PCR. Principles, procedures, and parameters. *Methods Mol Biol.* 2002;187:37-46.
10. Dressman D, Yan H, Traverso G, Kinzler KW, Vogelstein B. Transforming single DNA molecules into fluorescent magnetic particles for detection and enumeration of genetic variations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(15):8817-22.
11. Diehl F, Schmidt K, Choti MA, Romans K, Goodman S, Li M, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med.* 2007;14(9):985-90.
12. Vogelstein B, Kinzler KW. Digital PCR. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96(16):9236-41.
13. Karakas B, Qubbaj W, Al-Hassan S, Coskun S. Noninvasive digital detection of fetal DNA in plasma of 4-week-pregnant women following in vitro fertilization and embryo transfer. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126501.
14. Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, et al. Detection and localization of surgically resect-

- able cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018;359(6378):926–30.
15. Diehl F, Li M, He Y, Kinzler KW, Vogelstein B, Dressman D. BEAMing: single-molecule PCR on microparticles in water-in-oil emulsions. *Nat Meth*. 2006;3(7):551–9.
 16. Higgins MJ, Jelovac D, Barnathan E, Blair B, Slater S, Powers P, et al. Detection of tumor PIK3CA status in metastatic breast cancer using peripheral blood. *Clin Cancer Res*. 2012;18(12):3462–9.
 17. Day E, Dear PH, McCaughan F. Digital PCR strategies in the development and analysis of molecular biomarkers for personalized medicine. *Methods*. 2013;59(1):101–7.

Jüvenil İdiyopatik Artritli Hastalarda Pubertal Gelişim

Pubertal Development in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis

Öz

Amaç: Kronik hastalıklarda puberte gelişiminin olumsuz etkilendiği bilinmektedir. Bu çalışmada çocukluk çağıının en yaygın kronik romatolojik hastalığı olan juvenil idiyopatik artrit (JİA) puberte gelişimine olan etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza International League of Associations for Rheumatology tanı kriterlerine göre JİA tanısı almış 72 (42 kız, 30 erkek) çocuk dahil edildi. Pubertal gelişim Tanner–Marshall metoduyla değerlendirildi. Kızlarda göğüs gelişimi (telarş evre 1–5), erkeklerde testis hacmi (genital evre 1–5) değerlendirildi. Hastaların Tanner evreleri sağlıklı Türk çocuklarının önceden bildirilmiş pubertal gelişim ortalamaları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $13,8\pm 3,3$ yıl idi. JİA'lı kızlarda puberte başlangıç yaşı $10,87\pm 1,22$, menarş yaşı ise $12,83\pm 1,05$ yıl olarak saptandı. Kızların puberte başlangıç ve menarş yaşı sağlıklı Türk kızlarıninkinden ($p=0,07$) ve menarş yaşı kendi annelerinin menarş yaşından ($p=0,66$) farklı değildi; fakat pubertenin tamamlanmasının geciktiği saptandı ($p=0,001$). Erkek çocuklarda ise puberte başlangıç yaşı $13,8\pm 2,2$ yıl idi ve pubertenin başlamasının ve tamamlanmasının geciktiği tespit edildi (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,003$). Tüm hastalarda geç puberte oranı %4,1 olarak saptandı.

Tartışma ve Sonuç: JİA'lı kızlarda puberte başlangıç yaşı ve menarş yaşı etkilenmemekle birlikte pubertenin tamamlanmasının geciktiği, JİA'lı erkek çocuklarda ise hem puberte başlangıcının geciktiği hem de pubertenin tamamlanma süresinin uzadığı saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: juvenil idiyopatik artrit; menarş; puberte

Abstract

Aim: It is a known fact that pubertal development is negatively affected in patients with chronic diseases. In this study, we aimed to investigate the effects of juvenile idiopathic arthritis (JIA), the most common chronic rheumatic disease of childhood, on pubertal development.

Materials and Methods: A total of 72 children (42 girls, 30 boys) diagnosed with JIA according to the International League of Associations for Rheumatology diagnostic criteria were included. Pubertal development was assessed by the Tanner–Marshall method. Breast development in girls (thelarche stage 1–5) and testis volume in boys (genital stage 1–5) were assessed. The Tanner stages of the patients were compared with the pubertal development averages of healthy Turkish children reported previously.

Results: The mean patient age was 13.8 ± 3.3 years. The girls' mean age at puberty onset and menarcheal age were found to be 10.87 ± 1.22 and 12.83 ± 1.05 years, respectively. They did not differ from healthy Turkish girls in terms of puberty onset age and menarcheal age ($p=0.07$) and from their own mothers in terms of menarcheal age ($p=0.66$); however, their completion of puberty was delayed ($p=0.001$). The boys' mean age at puberty onset was 13.8 ± 2.2 years, and we found that both onset and completion of puberty were delayed ($p=0.001$; $p=0.003$, respectively). The rate of delayed puberty in all patients was found to be 4.1%.

Discussion and Conclusion: We found that completion of puberty was delayed in girls with JIA, although puberty onset age and menarcheal age were not affected, and that both onset and completion of puberty were delayed in boys with JIA.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; menarche; puberty

Elif Yüksel Karatoprak¹,
Müferet Ergüven²

¹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji BD

² Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Romatoloji BD

Geliş/Received : 03.05.2018

Kabul/Accepted: 06.07.2018

DOI: 10.21673/anadoluklin.420547

Yazışma yazarı/Corresponding author
Elif Yüksel Karatoprak
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk
Nöroloji BD, İstanbul, Türkiye
E-posta: elifyukse12001@yahoo.com

GİRİŞ

Jüvenil idiyopatik artrit (JİA), çocukluk çağının en sık görülen romatolojik hastalığı olup etiyojisi kesin bilinmemektedir (1). JİA tanısı klinik bulgulara ve *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) kriterlerine göre, diğer olası nedenler dışlanarak konur (2).

Puberte; birincil cinsel özelliklerin olgunlaşması (gonatlar ve genital organlar), ikincil cinsel özelliklerin ortaya çıkması (seksüel kıllanma, kızlarda göğüs gelişimi, erkeklerde ses kalınlaşması), vücut yağ dağılımının değişmesi, iskelet gelişimi ve boy uzaması ile, kızlarda menstrüasyonun, erkek çocuklarda spermatogenezin başlaması olarak tanımlanmaktadır (3,4). Gecikmiş puberte (GB), pubertenin ilk belirtilerinin normal ortalama görülme yaşından en az 2 standart deviasyon (SD) yıl geçmesine karşın ortaya çıkması, pubertenin kızlarda 13, erkeklerde ise 14 yaşına kadar başlamaması olarak tanımlanır (5,6). Kronik hastalıklarda GB bildirilmekle beraber insidansı bilinmemektedir (6). Kronik hastalıklarda GB nedenleri iki ana gruba ayrılabilir: (i) hastalığın kendisine bağlı etkiler, (ii) uygulanan (özellikle steroid) tedaviye bağlı etkiler (5). Her iki durum da büyüme hormonu-insülin benzeri büyüme faktörü-1 aksında ve gonadotropin salgılanmasında anormalliklere yol açar (5).

Yapılan çalışmalar JİA'lı hastalarda glukokortikoid tedavinin ve hastalığın subtipinin büyümeye olan etkilerini göstermiştir. Literatürde puberte gelişimini değerlendiren az sayıda çalışma olmasına karşın, ülkemizde bu konuda bir çalışmaya ulaşamadık (7-12). Çalışmamızda uzun süre yüksek doz non-steroid anti-enflamatuvar ilaç (NSAİİ), steroid, ve immünoşüpresif ilaç kullanmak zorunda kalan JİA'lı hastalarda puberte gelişiminin nasıl etkilendiğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırma kesitsel bir çalışma olup, S.B. İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Romatoloji Polikliniği'nde yapılmıştır. Aynı hastanenin etik kurulundan onay alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır.

Çalışmamıza hastalığının başlangıcından itibaren izlenip düzenli kontrolleri yapılan, ILAR teşhis kriterlerine göre JİA tanısı almış olan hastalar dahil edildi.

Ek kronik hastalıklar (malabsorbsiyon; malnütrisyon; kronik akciğer, karaciğer, kalp, böbrek hastalıkları; metabolik hastalıklar; endokrin patolojiler; diğer kronik enflamatuvar hastalıklar; psikişik bozukluklar) dışlanmış, 8 yaş ve üstü kız çocuklar ile 9 yaş ve üstü erkek çocuklar dahil edilmiştir.

Hastaların JİA subtipleri, hastalık aktivite durumları ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Hastalar, hastalık aktivite durumuna göre; ilaçsız remisyonda, ilaçlı remisyonda ve hastalığı aktif olanlar olarak, üç gruba ayrıldı. Remisyon içinde kabul edilenler en az altı aydır şikayetleri olmayan ve *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) skorları 0,5'ten daha düşük olan hastalardı. Aktif olarak değerlendirilen hastalar ise son altı aydır şikayetleri olan veya puberte muayenesi yapılırken şikayetleri nedeniyle ek ilaç tedavisine başlanan veya CHAQ skorları 0,5'ten yüksek olan hastalardı.

Hastaların boy ve kiloları ölçülüp vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Hastaların boyları kalibrasyonu yapılmış aynı ölçüm cihazı (SECA) ile ölçüm kurallarına dikkat edilerek, ayakta ve ayakbassız olarak ölçüldü. Kiloları ise 0,1 kg'a hassas tartı (Bauer) ile ölçüm kurallarına dikkat edilerek ölçüldü. VKİ; kilo (kg) / boy² (m²) formülü ile hesaplandı ve yaşa göre 5. persentil altı zayıf, 85. persentil üzeri fazla kilolu, 95. persentil üzeri ise şişman olarak değerlendirildi (13).

Hastaların pubertal gelişimi Tanner-Marshall metoduyla bütün çalışma boyunca bir klinisyen tarafından değerlendirildi (3,4). Kızlarda göğüs gelişimi (telarş evre 1-5) ve pubik kıllanma (evre 1-5), erkeklerde testis hacmi (genital evre 1-5) ve pubik kıllanma (evre 1-5) değerlendirildi. Testis hacimleri Prader orşidometre ile ölçüldü. Testis hacmi 1-3 cc arası genital evre 1 (G1), 4-9 cc arası genital evre 2 (G2), 10-14 cc arası genital evre 3 (G3), 15-20 cc arası genital evre 4 (G4), >21cc genital evre 5 (G5) olarak kabul edildi. Puberte başlangıcı kızlarda telarş evre 2, erkeklerde genital evre 2 (testis volümü ≥4 cc) olarak kabul edildi. Hastalara ve annelerine ilk adet tarihi sorularak menarş yaşı kaydedildi. Erken puberte, kızlarda 8 yaşından önce telarş evre 2'de olunması, erkeklerde 9 yaşından önce testis volümünün ≥4 cc olması olarak kabul edildi. Geç puberte ise kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşına kadar pubertenin başlamaması veya kızlarda meme gelişmesine rağmen 5 yıl içinde menarş olmaması ve

erkeklerde ilk pubertal belirtiler ile gonadal gelişimin tamamlanması arasında 4-5 yıldan uzun süre olması olarak kabul edildi. Hastaların Tanner evrelemesi, Semiz ve ark.'ın 2005 yılında 1562 kız ve 1749 erkek çocuk ile Denizli'de yaptığı çalışmada elde edilen normal popülasyon ortalamaları ile karşılaştırıldı (14).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS (v. 15.0) programıyla gerçekleştirildi. Sayısal veriler için tanımlayıcı istatistik, grup ortalamalarının yapılmış çalışmanın ortalaması ile karşılaştırılmasında *t* testi, iki grup oranlarının karşılaştırılmasında *sample t-test*, çoklu oranların karşılaştırılmasında ANOVA kullanılmıştır. Hesaplamalarda $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması $13,8 \pm 3,3$ yıl olan 72 hasta (30 erkek, 42 kız) dahil edildi. Hastaların ortalama izlem ve tedavi süreleri sırasıyla 53 ay ve 31 ay olarak saptandı. Hastaların sosyodemografik özellikleri, JİA subtiplerine göre dağılımı, hastalık aktivite durumu ve kullanılan ilaçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Kızların telarş evrelerine göre yaş dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastalarımızın ortalama değerleri Semiz ve ark.'ın sağlıklı Türk kızlarının telarş evre ortalama yaşları ile karşılaştırıldığında telarş evre 5 dışında anlamlı farklılık bulunmadı (14). Kızlarda puberte başlangıç yaşı $10,87 \pm 1,22$ yıl olarak saptandı. Menarş yaşına bakıldığında, en erken 10, en geç 14 olmak üzere ortalama $12,83 \pm 1,05$ yıl olarak hesaplanan 23 hasta incelendi. Normal Türkiye değerlerini yansıtan çalışmada bildirilen Türk kızlarının ortalama menarş yaşı ile JİA'lı kızların menarş yaşı karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,07$) (14). Çalışmaya alınan annelerin ortalama menarş yaşı $13,02 \pm 1,21$ yıl olarak saptandı. Kız hastalar ile annelerinin menarş yaşları kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,66$). İlaçlı remisyonda olan hastaların ve ilaçsız remisyonda olan hastaların menarş yaşları (sırasıyla $13,08 \pm 0,79$ ve $12,56 \pm 1,25$ yıl) normal popülasyonla karşılaştırıldığında ilaçlı remisyonda olan grupta menarş gecikmesi anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,013$ ve $p=0,68$) (14). Steroit kullananlar ile kullanmayanların menarş yaşlarına bakıldığında aralarında

anlamlı fark bulunmadı ($p=0,83$). Sistemik JİA'lı kızların menarş yaş ortalaması $12,75 \pm 1,06$ yıl, oligoartiküler JİA'lı kızların menarş yaş ortalaması $12,96 \pm 0,88$ yıl, poliartiküler JİA'lı kızların menarş yaş ortalaması $12,71 \pm 1,49$ yıl, entezit ile ilişkili JİA'lı kızların menarş yaş ortalaması $12,67 \pm 0,81$ yıl olarak saptandı. JİA subtiplerine göre menarş yaşları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,84$).

JİA tanılı erkek hastaların genital evrelerine göre yaş dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastalarımızın ortalama değerleri Semiz ve ark.'ın sağlıklı Türk erkek çocuklarının genital evre ortalama yaşları ile karşılaştırıldığında genital evre 1 ve evre 5 gelişimindeki gerilik anlamlı bulundu (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p=0,003$). JİA'lı erkek çocuklarda puberte başlangıç yaşı $13,8 \pm 2,2$ yıl olarak saptandı.

Çalışmamızda 1 kızda erken puberte saptandı. Hasta poliartiküler JİA tanısıyla izlenmekte ve metotreksat, sülfasalazin, steroid ve ek olarak anti-TNF- α (anti-tümör nekroz faktör alfa) tedavisi görmekteydi. Üç erkek hastada ise geç puberte tespit edildi. Bu hastaların üçünün de JİA tipi sistemik JİA idi. Üç hasta da metotreksat ve kortikosteroid tedavisi görüyordu, bir tanesi metotreksat ve kortikosteroid tedavisine ek olarak anti-TNF almaktaydı. Üçü de *pulse* steroid almıştı. Bu hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı 7,66 yıl ve tedavi süresi 5,6 yıl idi. Her 3 hastanın boy persentili 3. persentilin altındaydı. Tüm hastalarımız dikkate alındığında erken puberte oranı %1,38, geç puberte oranı %4,1 olarak saptanırken sadece erkek hastalarımız arasında ise geç puberte oranı %10 idi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Araştırmamızda çocukluk çağının en sık görülen kronik romatolojik hastalığı olan JİA'dan muzdarip hastalarda puberte gelişiminin nasıl etkilendiği ve inflamatuvar aktivite, hastalığın subtipi ve (özellikle kortikosteroid) tedavinin puberte üzerine etkisi incelendi. JİA'lı kızlarda puberte başlangıç yaşı $10,87 \pm 1,22$ yıl, menarş yaşı ise $12,83 \pm 1,05$ yıl olarak saptandı. Kızların puberte başlangıç ve menarş yaşının sağlıklı Türk kızlarınınkinden farklılık göstermediği, fakat puberteyi tamamlama süresinin uzadığı tespit edildi. Çalışmamızdaki tüm JİA'lı hastalarda geç puberte oranı %4,1 olarak saptandı.

El Badri ve ark.'ın 18'i kız 40 Faslı hasta ile yaptığı ve JİA'lı kızların puberte başlangıç yaşının değerlendirildiği çalışmada, kızlarda puberte başlangıç yaşı $10,33\pm 0,57$ yıl olarak saptanmış ve bunun kontrol grubuna göre geri olduğu bildirilmiştir (10). Maher ve ark.'ın 35'i kız 80 Mısırlı hasta ile yaptığı çalışmada da puberte başlangıç yaşı kontrol grubuna göre geridir bulunmuştur (12). Çalışmamızda JİA'lı kızlarda puberte başlangıcının göstergesi olan telarş evre 2 yaş ortalaması $10,87\pm 1,22$ yıl olarak saptandı. Semiz ve ark., sağlıklı Türk kızlarında telarş evre 2 yaş ortalamasını $10,16\pm 0,97$ yıl olarak saptamıştır (14). Çalışmamızda bu iki çalışmadan farklı olarak JİA'lı kızlarda puberte başlangıç yaşı normal popülasyondan 0,7 yıl geridir bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı, fakat telarş evre 5 gelişimi normal Türk kızlarındakinden geri bulundu. Çalışmamızda puberte başlangıcının göstergesi olan telarş evre 2 gelişiminin normal yaşta, telarş evre 5 gelişiminin ise geri olması nedeniyle JİA'lı kızlarda pubertenin tamamlanmasının geciktiği kanaatine vardık. Daha fazla sayıda hasta ile ilişkinin daha net değerlendirilebileceğini düşünüyoruz.

JİA'lı kızların menarş yaşına dair çalışmalarında farklı sonuçlar gözlenmektedir. İlk kez Fraser ve ark.'ın 68 JİA'lı kız ile yaptığı çalışmada menarş yaşının geciktiği saptanmıştır (7). Rusconi ve ark.'ın 83 JİA'lı kız ile yaptığı çalışmada menarş yaşı $13,6\pm 1,7$ yıl olarak saptanmış ve hastalar normal İtalyan popülasyonu ile karşılaştırıldığında menarş yaşındaki gecikme anlamlı bulunmuştur (8). Bununla birlikte Ostenson ve ark. çocukluk çağında JİA tanısı almış 126 romatoid artritli kadın hastayı geriye dönük olarak sorguladığında ortalama menarş yaşını 13 yıl olarak saptamış olup kontrol grubuna kıyasla farklılık saptamamıştır (15). Umlawska ve ark.'ın yaptığı çalışmada JİA'lı kızlarda menarş yaşı 12,8 yıl olarak saptanmış olup referans grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (16). El Badri ve ark.'ın yaptığı çalışmada JİA'lı kızlarda menarş yaşı $12,33\pm 1,63$ yıl olarak saptanmış olup kontrol grubuna göre 0,7 yıl geri bulunmuş, fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (10). Çalışmamızda JİA'lı kızların menarş yaşı $12,83\pm 1,05$ yıl olarak hesaplandı. Semiz ve ark.'ın yaptığı çalışmada normal Türk kızlarında menarş yaşı $12,41\pm 0,92$ yıl olarak saptanmıştır (14).

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

| | n (%) |
|----------------------|-----------|
| Cinsiyet | |
| Kız | 42 (58,3) |
| Erkek | 30 (41,6) |
| VKİ | |
| Zayıf | 4 (5,6) |
| Normal | 46 (63,9) |
| Fazla kilolu | 13 (18,1) |
| Obez | 9 (12,5) |
| JİA subtipleri | |
| Sistemik | 10 (13,9) |
| Oligoartiküler | 26 (36,1) |
| Poliartiküler | 11 (15,3) |
| Entezit ile ilişkili | 22 (30,6) |
| Psöriatik | 3 (4,2) |
| JİA aktivite durumu | |
| Aktif | 6 (8,3) |
| İlaçla remisyonda | 42 (58,3) |
| İlaçsız remisyonda | 24 (33,3) |
| Kullanılan ilaçlar | |
| NSAİİ | 12 |
| Steroid | 45 |
| Metotreksat | 41 |
| Sülfasalazin | 39 |
| Biyolojik ajan | 4 |

Tablo 2. Sağlıklı Türk çocuklarının ve JİA'lı çocukların genital gelişim evrelerindeki ortalama yaşları (ortalama±SD)

| | JİA'lı kızlar | Sağlıklı Türk kızları | p |
|----------------|-----------------------|------------------------------|-------|
| Telarş evre 1 | 9±1,3 | 7,74±1,08 | 0,08 |
| Telarş evre 2 | 10,87±1,2 | 10,16±0,97 | 0,33 |
| Telarş evre 3 | 11,2±1,9 | 11,72±1,3 | 0,5 |
| Telarş evre 4 | 12,8±0,8 | 12,97±1,17 | 0,75 |
| Telarş evre 5 | 16,3±1,8 | 13,6±0,9 | 0,001 |
| | JİA'lı erkek çocuklar | Sağlıklı Türk erkek çocuklar | |
| Genital evre 1 | 11,4±1,9 | 8,7±1,3 | 0,001 |
| Genital evre 2 | 13,8±2,2 | 11,76±1,28 | 0,25 |
| Genital evre 3 | 13,9±0,3 | 12,8±1,0 | 0,3 |
| Genital evre 4 | — | 13,1±0,87 | — |
| Genital evre 5 | 17,2±2,6 | 13,97±0,98 | 0,003 |

Çalışmamızda JİA'lı kızlarda menarş yaşı normal popülasyonunkinden 0,4 yıl geri saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Rusconi ve ark.'ın yaptığı çalışmada JİA'lı kızların menarş yaşı, anne menarş yaşı ile karşılaştırıldığında kızların menarş yaşındaki gecikme anlamlı bulunmuştur (8). Çalışmamızda ise JİA'lı kızların menarş yaşı, anne menarş yaşı ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.

El Badri ve ark. hastalık aktivitesi ile puberte başlangıcı arasında ilişki saptamamıştır (10). Çalışmamızda ise ilaçlı remisyonda olan hastaların ve ilaçsız remisyonda olan hastaların menarş yaşları normal popülasyonla karşılaştırıldığında ilaçlı remisyonda olan gruptaki menarş gecikmesi anlamlı bulundu. Steroit kullananlar ile kullanmayanların menarş yaşlarına bakıldığında ise aralarında anlamlı fark bulunmadı. İlaç kullanan hastalarımızda menarşın gecikmiş olması JİA tedavisi için kullanılan ilaçların menarşa olumsuz etki yapabileceğini düşündürürken, steroid alanlar ile almayanlar arasında fark saptanmaması steroid kullanım süresinin ve dozunun önemli olabileceğini düşündürmektedir.

JİA subtipleri ile menarş yaşları birlikte incelenmiştir. Rusconi ve ark.'ın çalışmasında sistemik JİA'lı ve oligoartiküler JİA'lı hastaların menarş yaşı karşılaştırıldığında sistemik JİA'lı hastaların menarş yaşı geri bulunmuş, sistemik ile poliartiküler, poliartiküler ile oligoartiküler JİA'lı hastaların menarş yaşı karşılaştırıldığında ise anlamlı fark bulunamamıştır (8). Çalışmamızda ise JİA subtipleri arasında menarş yaşı bakımından anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda sistemik tutulumlu ve entezit ile ilişkili JİA'lı menarş yaşında kız hasta sayısının az olmasından dolayı, ilişkinin yine daha fazla sayıda hasta ile daha net değerlendirilebileceği kanaatindeyiz.

JİA'lı erkek çocuklarda puberte başlangıcını değerlendiren az sayıdaki çalışmada da farklı sonuçlar gözlenmektedir. El Badri ve ark.'ın 22'si erkek 40 JİA'lı hasta ile yaptığı çalışmada erkeklerde puberte başlangıç yaşı $10,6 \pm 2,4$ yıl olarak saptanmış olup bunun kontrol grubuna göre geri olduğu bildirilmiştir (10). Maher ve ark.'ın 45'i erkek 80 JİA'lı hasta ile yaptığı çalışmada erkeklerde genital evre 2 gelişiminin özellikle poliartiküler JİA'lı hastalarda daha belirgin olmak üzere tüm JİA tiplerinde kontrol grubuna göre geri olduğu tespit edilmiştir (12). Aggarwal ve ark.'ın 70 JİA'lı erkek hasta ile yaptığı çalışmada ise diğer çalışmalardan farklı olarak puberte başlangıcının göstergesi olan genital evre 2'nin poliartiküler JİA'lı hastalarda normal popülasyon ile aynı yaşta, oligoartiküler JİA'lı hastalarda ise 0,4 yıl daha geç geliştiği görülmüştür. Fakat sistemik JİA'lı hastalarda puberte başlangıcı 0,7 yıl daha erken tespit edilmiş ve bu durumu açıklayacak bir sebep bulunamamıştır (11). Çalışmamızda genital

evre 2 yaş ortalaması $13,8 \pm 2,2$ yıl olarak saptandı ve Semiz ve ark.'ın sağlıklı Türk erkek çocuklarda puberte başlangıcının göstergesi olan genital evre 2 için verdiği yaş ortalaması olan $11,76 \pm 1,28$ yıl ile karşılaştırıldığında 2 yıl daha geri bulundu. Çalışmamızda JİA'lı erkek hastalarda özellikle genital evre 1 gelişimindeki geriliğin istatistiksel olarak anlamlı olması, erkeklerde puberte başlangıcının, yani genital evre 2'ye geçişin geciktiğini göstermektedir. Aggarwal ve ark.'ın yaptığı çalışmada 17 yaşına kadar hiçbir JİA'lı erkek hastanın genital gelişimini tamamlamadığı, yani genital evre 5'e geçmediği saptanmıştır (11). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak erkeklerde genital evre 5 yaş ortalaması $17,2 \pm 2,6$ yıl olarak, geri bulunmuştur. Çalışmamızda JİA'lı erkek çocuklarda puberte başlangıcının gecikmesinin yanında pubertenin tamamlanmasının da geciktiği saptandı. Kronik hastalıklarda puberte gelişiminin geri kaldığı bildirilmekte, fakat geç pubertenin sıklığı bilinmemektedir (6). El Badri ve ark. JİA'lı hastalarda geç puberte sıklığını %15, kontrol grubunda ise %1 olarak saptamış olup geç puberte sıklığının JİA'lı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttığını tespit etmiştir (10). Yine aynı çalışmada geç puberte saptanan 6 hastanın 5'i erkek 1'i kız iken bizim çalışmamızda geç puberte saptanan hastaların hepsi erkek idi. Amerika'da yapılan bir çalışmada normal popülasyonda 14 yaşındaki erkeklerin %2'sinde geç puberte saptanmıştır (17). Çalışmamızda geç puberte oranı tüm hastalarda %4,1, sadece erkek hastalarda ise %10 olarak saptandı. Bu da JİA'da özellikle erkek çocuklarda geç puberte oranının normal popülasyona göre arttığını göstermektedir. Aggarwal ve ark. sistemik JİA'lı erkek çocuklarda pubertenin normal popülasyona göre erken başladığını tespit etmiş, fakat bu durumu açıklayacak bir sebep öne sürememiştir. Bizim çalışmamızda ise bu bulgunun tam aksine geç puberte görülen hastaların üçü de sistemik JİA'lı idi. El Badri ve ark. kullanılan steroidin süresi ve dozu ile erkeklerde saptanan gecikmiş puberte arasında bir ilişki tespit etmiştir. Çalışmamızda üç hastada tespit edilen geç pubertenin, hastalık süresinin uzun, hastalık başlangıcının erken olmasına ve hastaların uzun süre yüksek doz steroid almasına bağlı olabileceğini düşündük. Çalışmamızda erken puberte oranı ise %1,38 olarak hesaplandı ve erken puberte için bir neden bulunamadı.

Bu çalışmanın limitasyonlarının ilki, kontrol grubu olarak daha önce Denizli ilinde yapılmış olan çalışmayı kullanmamızdır. Diğeri ise az sayıdaki diğeri çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da incelenen hasta sayısının az olmasıdır.

Sonuç olarak JİA'lı kızlarda puberte başlangıç ve menarş yaşının etkilenmediğini, JİA'lı erkek çocuklarda ise puberte başlangıcının geciktiğini, tamamlanışının uzadığını ve geç puberte sıklığının arttığını saptadık. Bu nedenle JİA'lı çocuklarda büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi kadar puberte muayenesinin de aksatılmaması gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca bu konuda daha geniş örneklemli, prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Çıkar Çatışması Bildirimi

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirir.

KAYNAKLAR

- Cassidy JT, Petty RE. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE (ed.), Textbook of Pediatric Rheumatology, 5. ed. Elsevier Saunders Company, 2005:206–60.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J vd. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390–2.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45:13–23.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44:291–303.
- Simon D. Puberty in chronically diseased patients. *Horm Res.* 2002;57:53–6.
- Pozo J. Delayed puberty in chronic illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16:73–90.
- Fraser PA, Hoch S, Erlandsob D, Partridge R, Jackson JM. The timing of menarche in juvenile rheumatoid arthritis. *J Adolesc Health Care.* 1988;9:483–7.
- Rusconi R, Corona F, Grassi A. Age at menarche in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr Endocrinol.* 2003;16:285–8.
- Umlawska W, Prusek-Dudkiewicz A. Growth retardation and delayed puberty in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arch Med Sci.* 2010;6(1):19–23.
- El Badri D, Rostom S, Bouaddi I, Hassani A, Chkirate B, Amine B ve ark. Sexual maturation in Moroccan patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2014;34(5):665–8.
- Aggarwal B, Bhalla AK, Singh S. Sexual maturation in boys with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2011;31(11):1419–21.
- Maher SE, Ali FI. Sexual maturation in Egyptian boys and girls with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2013;33(8):2123–6.
- Cole TJ, Bellini MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000;320:1240–3.
- Semiz S, Kurt F. Pubertal development of Turkish children. *J Pediatr Endocrinol.* 2008;21:951–61.
- Ostensen M, Almberg K, Koksvik HS. Sex, reproduction, and gynecological disease in young adults with a history of juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27(7):1783–7.
- Umlawska W, Krzyzanowska M. Growth and menarche during remission in children with juvenile idiopathic arthritis. *Med Wieku Rozwoj.* 2009;13(3):194–20
- Roche AF, Wellens R, Attie KM. The timing of sexual maturation in a group of US white youths. *J Pediatr Endocrinol.* 1995;8:11–5.

Karyomapping in Preimplantation Genetic Testing of Patients with Beta-thalassemia and Sickle Cell Anemia

Akdeniz Anemili ve Orak Hücreli Anemili Hastaların Preimplantasyon Genetik Testinde *Karyomapping* Tekniği

Abstract

Aim: This study aimed to first validate the karyomapping technique by using previously known beta globin (HBB) sample test results and then establish it as a sole PGT method for future detection of HBB mutations.

Materials and Methods: The karyomapping protocol was first validated on a total of 30 samples with HBB mutation detected by conventional PGT techniques. Then karyomapping was used in 31 embryo samples as the sole technique to identify the HBB mutation status.

Results: A high concordance (97%) was found between the karyomapping and conventional PGT results. Five PGT cycles with direct karyomapping for HBB mutations were carried out, and two pregnancies were established by transferring four unaffected and chromosomal normal embryos in two patients.

Discussion and Conclusion: Karyomapping technique can reliably detect HBB mutations during clinical practice without prior test development and prevent the transfer of aneuploid embryos.

Keywords: beta globin gene; karyomapping; PGT

Öz

Amaç: Bu çalışmada, karyomapping tekniğini önceden bilinen beta globin (HBB) numunesi test sonuçları üzerinden doğrulamak ve gelecekte HBB mutasyonlarını saptamada kullanılacak tek bir PGT yöntemi olarak ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: İlk olarak karyomapping protokolü konvansiyonel PGT teknikleri ile saptanmış HBB mutasyonlu toplam 30 örnek üzerinden doğrulandı. Daha sonra 31 embriyo örneğinde HBB mutasyon durumunu tanımlamak için tek teknik olarak karyomapping kullanıldı.

Bulgular: Karyomapping ve konvansiyonel PGT sonuçları arasında yüksek bir uyum (%97) bulundu. HBB mutasyonları için direkt karyomapping ile beş PGT döngüsü yapıldı ve iki hastaya dört etkilenmemiş ve kromozomal normal embriyo transfer edilerek iki hamilelik elde edildi.

Tartışma ve Sonuç: Karyomapping tekniği klinik uygulamada HBB mutasyonlarını güvenilir bir şekilde saptayabilir ve anöploit embriyoların transferini önleyebilir.

Anahtar Sözcükler: beta globin geni; karyomapping; PGT

Serdar Coskun

Alfaisal University, King Faisal
Specialist Hospital and Research
Center

Received/Geliş : 28.06.2018

Accepted/Kabul: 09.09.2018

DOI: 10.21673/anadoluklin.438117

Corresponding author/Yazışma yazarı
Serdar Coskun
P.O. box 3354 MBC 10, Riyadh, 11211
Saudi Arabia
E-mail: serdar@kfshrc.edu.sa

INTRODUCTION

Advanced molecular techniques made it possible to remove individual cells from early embryos for preimplantation genetic testing (PGT) in the assisted reproductive technology (ART) practice. The first successful PGT was performed for sex determination in two families who were at risk of transmitting an X-linked disease, adrenoleukodystrophy, and X-linked mental retardation (1). PGT was later applied in single-gene disorders and eventually became applicable to almost all inherited diseases with known molecular genetic diagnosis (2–3). Moreover, additional techniques such as human leukocyte antigen (HLA) testing of embryos (4) and aneuploidies can also be used along with mutation analysis (5).

PGT was originally developed to test the known mutation in a single cell in a single PCR reaction, which indicates the numerous challenges that are rarely faced in routine molecular diagnostic laboratories due to the limited amount of DNA in embryonic cells (6). These challenges include amplification failure (AF), allele dropout (ADO), and extraneous DNA contamination (7). Accordingly, multiplex PCR was later introduced to co-amplify the several informative linked markers located very close to the disease-causing gene, along with direct mutation testing to improve the diagnostic accuracy (8). Allele-specific PCR enabled the identification of AF, ADO, or the presence and source of any DNA contamination. However, it requires a long patient- and mutation-specific validation process, and no further testing would be possible in case of any problem with the biopsied sample. To overcome these limitations, whole genome amplification (WGA) techniques are applied, which allow for multiple testing on a single cell with the excess amount of amplified DNA for further analysis (9–10). WGA became a technique preferred over the direct single-cell PCR, and the availability of excessive amount of amplified DNA following WGA allowed for the application of advanced molecular techniques in PGT, including next-generation sequencing and microarray analyses (3).

Karyomapping, a universal linkage-based test, has recently been introduced (11). It utilizes single nucleotide polymorphism (SNP) genotyping of the parents along with a reference of known disease status of a family member to identify the parental origin

of chromosomes and disease status of the embryos (12). Karyomapping not only determines the disease status of the embryos, but also provides information about chromosomal abnormalities (13). Its main benefit over the direct mutation tests is its applicability to single or multiple regions covered by informative SNP loci with no need for patient- or disease-specific test development from a single experiment (14). Several live births have been reported in cases of PGT following karyomapping used as a diagnostic test (15–16).

Beta-thalassemia and sickle cell anemia (SCA) are autosomal recessive inherited blood disorders with reduction or absence of the beta globin (HBB) protein (17–18). Phenotypes range from severe anemia to clinically asymptomatic individuals (19). It is common among people of Mediterranean origin, Arabs, and Asians (19–20). PGT is one of the most effective options in the prevention of genetic disease transmission and is widely used in patients with HBB mutations. About 15% of the PGT use for single-gene disorders were related to HBB mutations in the ESHRE PGT Consortium data collection (21). Moreover, additional HLA typing along with disease testing makes PGT very attractive for these patients. Although SCA is caused by a single mutation, beta-thalassemia can result from hundreds of different mutations, requiring extensive validation for each mutation and patient (19). Therefore, karyomapping is a promising alternative to the traditional PGT testing.

In our study, we first validated karyomapping on a total of 30 samples with HBB mutation detected by conventional PGT techniques, and then used it directly as a sole method of PGT in patients with HBB mutations.

MATERIALS AND METHODS

Retrospective validation

Four patients underwent PGT for HBB mutations. The diagnosis was made by sequencing and linkage analysis following WGA by multiple displacement amplification (MDA) using biopsied cells from each embryo on day 3. All patients were chosen from women who got pregnant and delivered healthy babies. Following the delivery, a blind KM was performed using the remaining MDA products. Haploblock charts of each embryo from the MDA products were constructed to

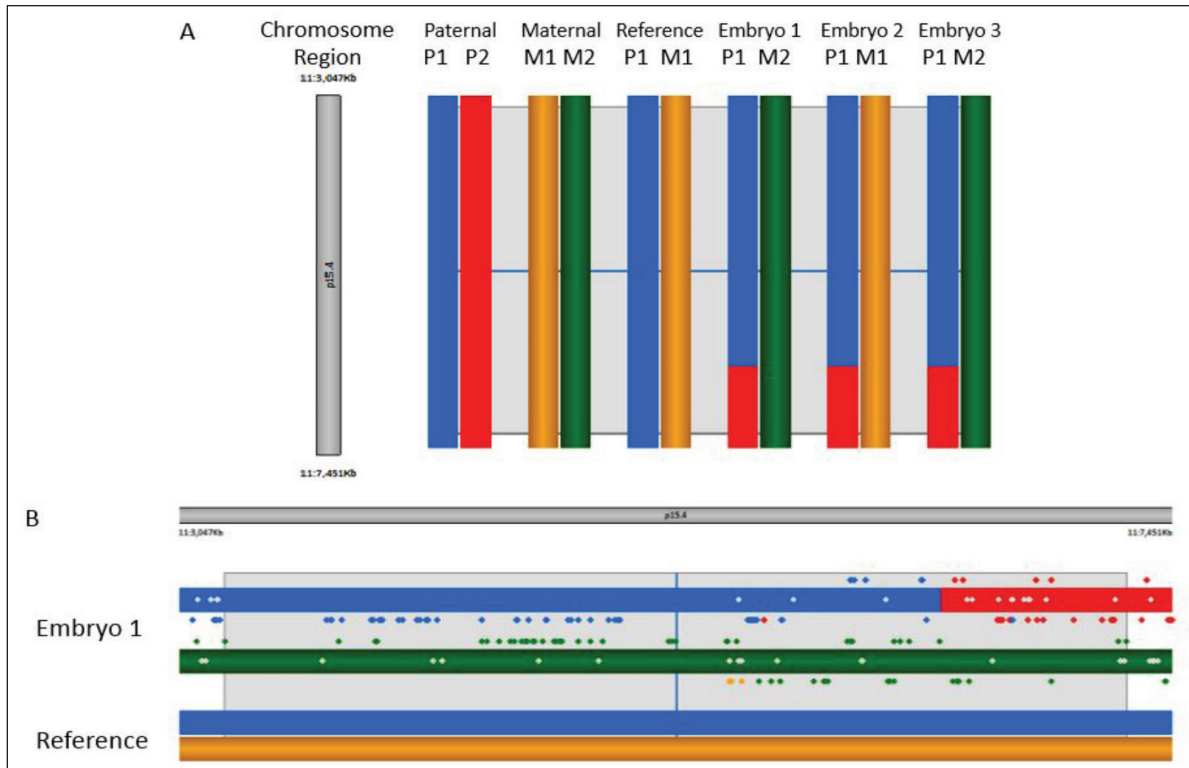


Figure 1. (A) Karyomaps of single blastomeres biopsied from cleavage-stage embryos. Paternal haplotypes are represented in blue(P1)/red(P2), maternal haplotypes in orange(M1)/green(M2). Haplotypes inherited by the affected reference are shown in blue/orange. Embryo 1 and 3 are carriers of affected paternal and normal maternal allele. Embryo 2 is affected having the same haploblock as the affected reference child. There are crossovers in P1 in all embryos indicating crossovers in the reference. (B) Detailed karyomap of the β -globin locus (HBB) in Embryo 1. The 2-Mb flanking regions proximal and distal to HBB gene are shown in the gray-shaded box. Key SNPs (upper dots) and non-key SNPs (lower dots) are used to phase the embryo to the reference. (SNP: single-nucleotide polymorphism.)

predict the presence of any HBB mutations. Results were compared to the sequencing and linkage analysis of the original cycles. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki principles.

PGT cycles with karyomapping

A total of five patients with different HBB mutations were included. Of the couples, two were carriers of beta-thalassemia and three carriers of SCA. In addition, two couples, one with beta-thalassemia and one with SCA, were also carriers of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency (Table 1). One of the beta-thalassemia couples also asked for HLA typing for their embryos to be a stem cell donor for an affected sibling. For these cycles, embryo biopsy was again performed on day 3 and karyomapping was used as the sole diagnostic procedure.

Cycles

Ovarian stimulation, oocyte retrieval, intracytoplasmic sperm injection (ICSI) procedure, embryo

biopsy, cell lysis, and MDA were performed as previously described (9, 22). For WGA, multiple displacement amplification was utilized according to the manufacturer's instructions for cell lysing, neutralization, and amplification steps of REPLI-g midi kit (Qiagen). Negative and positive controls were included in each PGD. Following WGA, mutation detection results were compared to DNA sequencing and linkage by a short tandem repeat (STR) identifier analysis of the original cycle of the validation cycles. The remaining MDA products from these cycles were used to validate the karyomapping analysis. For PGT cycles with direct karyomapping, MDA products were used directly.

Karyomapping

Karyomapping was performed as previously described (12). Briefly, all DNA samples were quantified, and SNP genotyping was carried out using Illumina Human CytoSNP-12 bead arrays. Processed arrays were scanned, and the image data were analyzed and

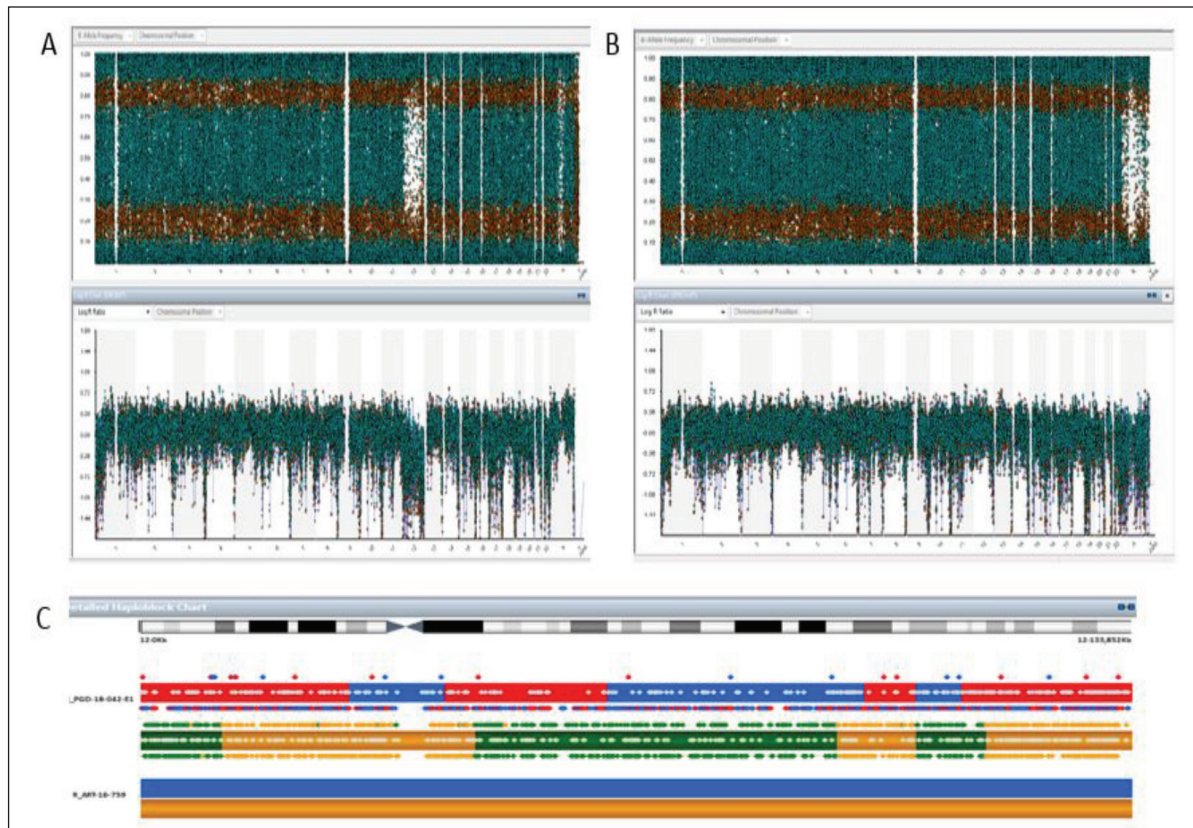


Figure 2. Examples of chromosomal analysis by karyomapping. (A) Abnormal chromosome pattern (monosomy 12), evident in a significant shift in log R ratio and B-allele frequency; (B) Normal chromosomal pattern with the presence of one X and one Y chromosome; (C) detailed haploblock analysis of chromosome 12 indicated the loss of paternal contribution, evident with mixed blue and red non-key SNPs.

converted to genotype data for karyomap analysis. The parental genotype combinations at each SNP locus were analyzed to identify the informative loci in which one parent is homozygous and the other heterozygous and the genotype of one of the siblings is selected as the reference (Figure 1). Beta allele charts were used to detect chromosomal abnormalities (Figure 2).

RESULTS

Retrospective validation

Whole genome-amplified DNA from 30 embryos biopsied on day 3 from earlier PGT cycles was used for DNA sequencing and linkage analysis. In these samples, karyomapping was performed retrospectively on the leftover MDA products. Out of the 30 embryos, only one MDA product failed to give a successful result due to low call rates. The remaining 29 embryos had valid call rates for the diagnosis. The average call rates and AB call rates for DNA were 96 and 30%, and

for the MDA products 72 and 15%, respectively. Of these, 23 samples had the same diagnosis in all three techniques (DNA sequencing, linkage analysis, and karyomapping). In five embryos, DNA sequencing results differed from those of the other two techniques, probably due to ADO during the sequencing process (Figure 3). One embryo was identified as affected by sequencing and linkage analysis, and gave a chaotic chromosomal analysis by karyomapping. It did not have any paternal contribution with six missing maternal chromosomes. The overall agreement with conventional PGT results compared to karyomapping was 97%.

PGT cycles with karyomapping

A total of 53 oocytes were obtained from the five patients, and 41 matured oocytes were injected with a single spermatozoon of the husband. Of the 41 injected oocytes, 32 (80%) were fertilized and 31 were biopsied on day 3. Karyomapping analysis was possible in all embryos. In two cases, karyomapping analysis was

| Sequencing | Linkage | Karyomapping |
|------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Normal | Normal | Normal -8(P), +22(M) |
| Affected | Affected | Affected -6(partial, M) |
| Normal | Normal | Normal -13(M), -14(M) |
| Normal | Normal | Normal |
| Normal | Carrier (P) | Carrier (P) |
| Normal | Normal | Normal |
| Normal | Normal | Normal -14(P) |
| Carrier | Carrier (P) | Carrier (P) |
| Affected | Affected | Affected |
| Normal* | Only normal maternal allele | Maternal normal Paternal -1, -3, -5, -7, -8, -9, -10, -11, -12, -13, -18, -19, -20, -22 Maternal: -4, -7, -8, -17, -22 |
| Normal | Normal | Normal |
| Affected | Carrier (P) | Carrier (P) |
| Affected | Affected | Affected |
| Affected | Carrier (M) | Carrier (M) |
| DNW | Normal | Normal |
| DNW | DNW | Poor SNP calls throughout |
| Normal | Normal | Normal |
| Carrier | Carrier (M) | Carrier (M) |
| Affected | Affected | Affected -9, -13, -15 (P), -12, -14, -16, -17, -18, -20 (M), -22 (F&M) |
| Affected | Affected | Affected |
| Affected | Affected | Affected -7, -22 (M) |
| Normal | Normal | Normal |
| Carrier | Carrier (P) | Carrier (P) |
| Affected | Affected | 1 to 22 XXY (P) -1, -2, -5, -9, -10, -13 (M) |
| Carrier | Carrier (M) | Carrier (M) |
| Normal | Normal | Normal |
| Normal | Normal | Normal -16 (M) |
| Normal | Normal | Normal |
| Affected | Affected | Affected -4, -6, -9, -16 (M), -1, -2, -3, -5, -10, -14, -18, -19, -20, -22 (P)-12, -13, -15, -21 (F&M) |
| Normal | Normal | Normal |

Figure 3. Comparison of PGT testing by different methods during validation. (P: paternal; M: maternal; DNW: did not work.)

* Normal by sequencing and only maternal allele was present by PGH and KM (monosomy).

** HBB region was homozygous in the affected child and linkage analysis. Absence of the paternal haplotype did not allow to predict the haplomap of the embryo.

performed for two loci, HBB at chromosome 11p15.4 and X-linked G6PD loci at Xq28 region. Out of 22 embryos, 12 were unaffected for both regions, with the status normal/normal, normal/carrier, or carrier/carrier (Table 3). However, 50% of these unaffected embryos were chromosomally abnormal. One of the patients tested for both HBB and G6PD genes had an embryo transfer and a successful twin pregnancy was established. The other patient did not have embryo transfer since the only embryo with unaffected karyomap and normal chromosomal constituent had an embryonic developmental arrest by day 5. The other three patients who harbored only HBB mutations had four carrier and five affected embryos. Of the four carrier embryos, two were from a patient who had normal chromosomal constituents. These embryos were transferred and another twin pregnancy was established. Unfortunately, two of the patients did not have any unaffected/euploid embryos to transfer. Additionally, for a couple who requested HLA typing, though not having any transferable embryos, HLA karyomapping was performed for extra information with no fully matched embryos available (Figure 4).

DISCUSSION AND CONCLUSION

In this study, we successfully validated karyomapping as a technique to detect HBB mutations in patients with SCA and beta-thalassemia. In addition, G6PD and HLA loci were also analyzed along with HBB loci without any additional experimentation. The conventional PGT testing relies on the sequencing of the region of interest along with linkage analysis of up- and down-stream of that region to increase the diagnostic accuracy (22). This requires patient- and mutation-specific pre-PGT workup, which necessitates a long optimization procedure (13). When there is a second mutation or a need for HLA typing, such optimization becomes even more difficult and time consuming (14). Karyomapping requires only the identification of the informative SNPs before starting the cycle, which can be accomplished by a single run within a week. If other loci should be included and tested, there is no need for additional experimentation (12). A second karyomap analysis with the same experimental data can be performed in a very short time. However, a prerequisite of karyomapping is the availability of a family member with known disease status with a sufficient number of key informative SNPs in the region of interest (12). Furthermore, karyomapping allows for analyzing chromosomal aneuploidies along with gene-specific linkage analysis (13).

The validation of karyomapping was performed by using the archived MDA samples from the previous cycles where conventional PGT testing was performed for HBB mutations. Overall concordance of sequencing, linkage analysis, and karyomapping was 79.3% (23/29). Of the remaining six embryos, five were concordant between karyomapping and linkage analysis. Four embryos were carriers by both linkage analysis and karyomapping. However, sequencing analysis showed that there were two normal, two affected, and one with AF. It is well-known that ADO is common during PGT and it might reach >20% (6). Therefore, including linkage analysis or performing karyomapping mostly eliminate misdiagnosis during PGT testing due to ADO or AF. Otherwise, two carrier embryos would have been discarded as affected. Moreover, two carrier embryos would have been transferred as normal. The concordance of linkage analysis and

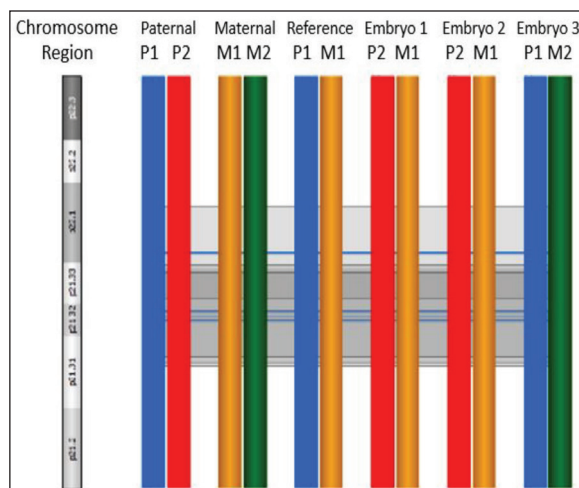


Figure 4. HLA typing of single blastomeres biopsied on day 3. Paternal HLA haplotypes are represented in blue(P1)/red(P2), maternal HLA haplotypes in orange(M1)/green(M2). Haplotypes inherited by the affected reference are shown in blue/orange. None of the embryos matched the reference child in need of HLA-matched bone marrow transplantation.

karyomapping was 96.6% (28/29), which was close to the 97% reported by Natesan et al. (12).

One embryo was concordant between the sequencing and linkage analysis that showed affected homozygous pattern. Karyomapping did not reveal the phase of the embryo. However, the comprehensive chromosomal analysis confirmed the embryo as monoploid since it did not have any of the paternal SNPs. A similar pattern of such paternal monosomy has also been recently reported in the diagnosis of Marfan syndrome along with cytogenetic analysis by karyomapping (13). They speculated that it could be due to parthenogenetic activation undetectable by aCGH (13). This embryo was discarded since it was abnormal. However, in case of carrying normal maternal chromosome by sequencing and linkage analysis while being monoploid, it could have been transferred without karyomapping analysis. Therefore, karyomapping prevents the transfer of embryos that have no chance of implantation or resulting in miscarriage/babies with chromosomal abnormalities. However, it should also be kept in mind that karyomapping cannot diagnose mitotic trisomies (23).

Upon successful validation, karyomapping was used as the sole technique of PGT in the second part of the study. A total of five couples were included and

all 31 embryos had full diagnosis. Two couples were carriers of both HBB and G6PD mutations. Karyomapping allowed for diagnosis through a single experiment by analyzing both loci separately. The conventional method for two loci PGT requires a long optimization and validation process prior to initiating the cycle (14). Karyomapping can be directly used regardless of mutation type or locus number in the same experiment including HLA typing (11).

There were a total of 16 transferable embryos diagnosed as normal or carrier genotype. Further analysis of chromosomal status excluded eight (50%) embryos due to aneuploidy, which agrees with the published results of embryonic aneuploidies (24). A good correlation between the aneuploidy results of aCGH and karyomapping has been reported (23,25). The inclusion of chromosomal analysis with karyomapping also prevented transfer of the aneuploid normal/carrier embryos in two couples. Although cancelling embryo transfer is upsetting to the patients, it prevented unnecessary treatment for luteal phase support until the negative pregnancy test. In case of positive pregnancy, it could end up with miscarriage or an abnor-

| Patient | Age | Disease 1 | Mutation 1 | Disease 2 | Mutation 2 |
|---------|-----|------------------|----------------------|-----------------|------------|
| 1 | 31 | Beta thalassemia | IVS II-1 G>A | G6PD deficiency | S188F |
| 2 | 35 | Beta thalassemia | IVS I 3' (-25bp del) | NA | |
| 3 | 32 | Sickle cell | p.E6V | G6PD deficiency | S188F |
| 4 | 32 | Sickle cell | p.E6V | NA | |
| 5 | 43 | Sickle cell | p.E6V | NA | |

Table 1. Patient age and diseases and the associated mutations in cycles with direct karyomapping. (G6PD: glucose-6-phosphate dehydrogenase; NA: not applicable.)

| # | Testing | Biopsied | N | A | C | N/C | N/A | C/A | HLA matched | Euploid* | ET | Gestational sac |
|--------------|----------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-------------|-------------|----------|-----------------|
| 1 | HBB+G6PD | 17 | 3 | 0 | 4 | 3 | 4 | 3 | | 5/10 | 2 | 2 |
| 2 | HBB+G6PD | 5* | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | | 1/2 | 0 | 0 |
| 3 | HBB+HLA | 3 | 0 | 1 | 2 | | | | 0 | 0/2 | 0 | 0 |
| 4 | HBB | 5 | 0 | 3 | 2 | | | | | 2/2 | 2 | 2 |
| 5 | HBB | 1 | 0 | 1 | 0 | | | | | 0 | 0 | 0 |
| Total | | 31 | 4 | 5 | 8 | 4 | 5 | 3 | | 8/16 | 4 | 4 |

Table 2. Karyomapping results with cycle outcomes. NA results are shaded.

* Out of the transferable embryos.

** Two embryos did not have enough SNP coverage in the HBB region to phase the embryo. Since they were chromosomally abnormal, no further analysis was carried out.

mal child of much greater psychological and financial effect. Karyomapping prevented such undesirable consequences. Although the number is low to suggest with certainty, high implantation and pregnancy rates could be obtained following karyomapping, as also reported by Konstantinidis et al. (15).

In conclusion, karyomapping can be reliably used as a sole PGT technique to detect HBB mutations without prior test development, regardless of mutation type. Moreover, additional loci were analyzed without additional experimentation. Since karyomapping provides information about chromosomal abnormalities, it prevents the transfer of aneuploid embryos.

REFERENCES

- Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature*. 1990;344(6268):768–70.
- Handyside AH, Lesko JG, Tarin JJ. Birth of a normal girl after in vitro fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;327(13):905–9.
- Sermon K. Novel technologies emerging for preimplantation genetic diagnosis and preimplantation genetic testing for aneuploidy. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17(1):71–82.
- Verlinsky Y, Rechitsky S, Schoolcraft W, Strom C, Kuliev A. Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching. *JAMA*. 2001;285(24):3130–3.
- Hellani A, Coskun S, Benkhalifa M. Multiple displacement amplification on single cell and possible PGD applications. *Mol Hum Reprod*. 2004;10(11):847–52.
- Coskun S, Alsmadi O. Whole genome amplification from a single cell: a new era for preimplantation genetic diagnosis. *Prenat Diagn*. 2007;27(4):297–302.
- Findlay I, Ray P, Quirke P, Rutherford A, Lilford R. Allelic drop-out and preferential amplification in single cells and human blastomeres: implications for preimplantation diagnosis of sex and cystic fibrosis. *Hum Reprod*. 1995;10(6):1609–18.
- Findlay I, Matthews PL, Mulcahy BK, Mitchelson K. Using MF-PCR to diagnose multiple defects from single cells: implications for PGD. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;183(Suppl 1):S5–12.
- Hellani A, Coskun S, Tbakhi A, Al-Hassan S. Clinical application of multiple displacement amplification in preimplantation genetic diagnosis. *Reprod Biomed Online*. 2005;10(3):376–80.
- Handyside AH, Robinson MD, Simpson RJ, Omar MB, Shaw MA, Grudzinskas JG, et al. Isothermal whole genome amplification from single and small numbers of cells: a new era for preimplantation genetic diagnosis of inherited disease. *Mol Hum Reprod*. 2004;10(10):767–72.
- Handyside AH, Harton GL, Mariani B, Thornhill AR, Affara N, Shaw MA, et al. Karyomapping: a universal method for genome wide analysis of genetic disease based on mapping crossovers between parental haplotypes. *J Med Genet*. 2010;47(10):651–8.
- Natesan SA, Bladon AJ, Coskun S, Qubbaj W, Prates R, Munne S, et al. Genome-wide karyomapping accurately identifies the inheritance of single-gene defects in human preimplantation embryos in vitro. *Genet Med*. 2014;16(11):838–45.
- Thornhill AR, Handyside AH, Ottolini C, Natesan SA, Taylor J, Sage K, et al. Karyomapping—a comprehensive means of simultaneous monogenic and cytogenetic PGD: comparison with standard approaches in real time for Marfan syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(3):347–56.
- Gould RL, Griffin DK. Karyomapping and how is it improving preimplantation genetics? *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17(6):611–21.
- Konstantinidis M, Prates R, Goodall NN, Fischer J, Tecson V, Lemma T, et al. Live births following karyomapping of human blastocysts: experience from clinical application of the method. *Reprod Biomed Online*. 2015;31(3):394–403.
- Ben-Nagi J, Wells D, Doye K, Loutradi K, Exeter H, Drew E, et al. Karyomapping: a single centre’s experience from application of methodology to ongoing pregnancy and live-birth rates. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(3):264–71.
- Ottolenghi S, Lanyon WG, Williamson R, Weatherall DJ, Clegg JB, Pitcher CS. Human globin gene analysis for a patient with beta-o/delta beta-thalassemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975;72(6):2294–9.
- Saiki RK, Chang CA, Levenson CH, Warren TC, Boehm CD, Kazazian HH Jr., et al. Diagnosis of sickle cell anemia and beta-thalassemia with enzymatically amplified DNA and nonradioactive allele-specific oligonucleotide probes. *N Engl J Med*. 1988;319(9):537–41.
- Weatherall D, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ*. 2001;79(8):704–12.

20. Teo CG, Wong HB. The innate resistance of thalassemia to malaria: a review of the evidence and possible mechanisms. *Singapore Med J.* 1985;26:504–9.
21. Goossens V, Traeger-Synodinos J, Coonen E, De Rycke M, Moutou C, Pehlivan T, et al. ESHRE PGD Consortium data collection XI: cycles from January to December 2008 with pregnancy follow-up to October 2009. *Hum Reprod.* 2012;27(7):1887–911.
22. Coskun S, Hollanders J, Al-Hassan S, Al-Sufyan H, Al-Mayman H, Jaroudi K. Day 5 versus day 3 embryo transfer: a controlled randomized trial. *Hum Reprod.* 2000;15(9):1947–52.
22. Qubbaj W, Al-Swaid A, Al-Hassan S, Awartani K, Deek H, Coskun S. First successful application of preimplantation genetic diagnosis and haplotyping for congenital hyperinsulinism. *Reprod Biomed Online.* 2011;22(1):72–9.
23. Natesan SA, Handyside AH, Thornhill AR, Ottolini CS, Sage K, Summers MC, et al. Live birth after PGD with confirmation by a comprehensive approach (karyomapping) for simultaneous detection of monogenic and chromosomal disorders. *Reprod Biomed Online.* 2014;29(5):600–5.
24. Simon AL, Kiehl M, Fischer E, Proctor JG, Bush MR, Givens C, et al. Pregnancy outcomes from more than 1,800 in vitro fertilization cycles with the use of 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic testing for aneuploidy. *Fertil Steril.* 2018;110(1):113–21.
25. Giménez C, Sarasa J, Arjona C, Vilamajó E, Martínez-Pasarell O, Wheeler K, et al. Karyomapping allows preimplantation genetic diagnosis of a de-novo deletion undetectable using conventional PGD technology. *Reprod Biomed Online.* 2015;31(6):770–5.

İnsizyonel Herni Cerrahisinde Açık ve Laparoskopik Yöntemin Karşılaştırılması: Tek Merkez Deneyimi

A Comparison of Open and Laparoscopic Techniques in Incisional Hernia Surgery: A Single-center Experience

Öz

Amaç: Bu çalışmada insizyonel hernide açık ve laparoskopik cerrahi onarım sonuçlarını literatür eşliğinde değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 2012–2016 döneminde insizyonel herni nedeniyle opere edilen 250 hasta incelendi. Hastalar, laparoskopik ve açık onarım yapılanlar olarak ikiye ayrıldı. Hastaların demografik özelliklerine, ameliyat ve yatış sürelerine, erken ve geç dönem postoperatif komplikasyonlarına ve nüks durumlarına dair veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 69'u (%27,6) erkek, 181'i (%72,4) kadındı. Ortalama hasta yaşı $52,4 \pm 13,3$ (aralık 27–82) yıl idi. 128 (%51,2) hastada açık ameliyat, 122 (%48,8) hastada laparoskopik ameliyat yapılmıştı. Ortalama takip süresi $3,5 \pm 2,5$ yıldır. Açık ve laparoskopik yöntem arasında perioperatif karakteristikler ve postoperatif komplikasyonlar bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tartışma ve Sonuç: Laparoskopik insizyonel herni onarımı, uygun hastalarda açık teknik kadar güvenli bir şekilde uygulanabilmektedir. Tekniğin daha standardize edilebilmesi için hala geniş hasta gruplu prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Sözcükler: açık herni; insizyonel herni; laparoskopik herni

Abstract

Aim: This study aimed to assess open and laparoscopic surgical repair outcomes in incisional hernia, with reference to the literature.

Materials and Methods: A total of 250 patients operated for incisional hernia between 2012 and 2016 were reviewed. The patients were divided into two groups as those who underwent laparoscopic repair or open repair. The data on patient demographics, operation and hospitalization times, early and late postoperative complications, and recurrence status were analyzed statistically.

Results: Of the patients, 69 (27.6%) were male and 181 (72.4%) were female. The mean patient age was 52.4 ± 13.3 (range 27–82) years. Open surgery was performed in 128 (51.2%) patients and laparoscopic surgery in 122 (48.8%). The mean follow-up time was 3.5 ± 2.5 years. No statistically significant difference was found between open and laparoscopic techniques in terms of perioperative characteristics and postoperative complications.

Discussion and Conclusion: Laparoscopic incisional hernia repair can be performed as safely as open technique in appropriate patients. We think that there is still a need for prospective controlled studies involving large groups of patients for better standardization of the technique.

Keywords: incisional hernia; laparoscopic hernia; open hernia

Yahya Çelik, Ozan Andaç Erbil

Gebze Fatih Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü

Geliş/Received : 16.08.2018

Kabul/Accepted: 27.09.2018

DOI: 10.21673/anadoluklin.453962

Yazışma yazarı/Corresponding author

Yahya Çelik

Gebze Fatih Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, Barış Mah. 1855, 28. Sok., Gebze, Türkiye
E-posta: dryahyacelik@mynet.com

GİRİŞ

İnsizyonel herni (İH), batin ameliyatlarından sonra insizyon yerinden abdominal organların bir kısmının abdominal duvar defekti boyunca çıkması olarak tanımlanabilir. İnsizyonel herniler karın ameliyatı sonrası en sık görülen komplikasyonlardan biridir ve orta hat laparotomiye takiben hastaların %9–30'unda görülür (1–3). Gelişiminde temel predispozan faktörler obezite ve postoperatif cerrahi alan enfeksiyonudur (4). Patogenezinde ileri sürülen teoriler; kollagen metabolizma bozuklukları, ekstraselüler matriks hastalıkları ve yara iyileşme bozukluğudur (5). İnsizyonel herni açık cerrahi ya da laparoskopik yöntemle tamir edilebilir (6). Son iki dekatta minimal invaziv cerrahideki gelişmeler laparoskopik insizyonel herni onarımını mümkün hale getirmiştir (7). Laparoskopik cerrahi ile düşük enfeksiyon riski, kısa yatış süresi ve daha düşük komplikasyon oranları bildirilmiştir (8). Ancak hangi hastada hangi yöntemin tercih edileceği yönünde tartışmalar sürmektedir (9).

Bu çalışmada, hastanemizde son beş yılda laparoskopik ve açık yöntemle insizyonel herni ameliyatı geçirmiş olan hastaların demografik verilerini ve postoperatif sonuçlarını literatür eşliğinde karşılaştırmak ve prognostik veriler ortaya koymak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yerel etik kurul onayı sonrasında insizyonel herni tanısı ile kliniğimizde opere edilen hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Toplam 262 hastanın dosyasına ulaşıldı. On sekiz yaş altı, kapalı başlanıp açık ameliyata geçilen ve primer tamir yapılan (meş kullanılmayan) hastalar çalışma dışında bırakıldı. Geriye kalan 250 hasta laparoskopik (Grup I, n=122) ve açık yöntem tercih edilenler (Grup II, n=128) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastalar; yaş, cinsiyet, VKİ, ameliyat ve hastanede kalış süreleri, nüks ve diğer komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Tüm ameliyatlar laparoskopi konusunda en az beş yıl deneyimli olan cerrahlar tarafından gerçekleştirildi.

Ameliyat öncesinde rutin antibiyotik (sefazolin sodyum) profilaksisi uygulandı. Açık yöntemle ameliyat edilen hastalarda fasya defekti ortaya kondu. Bütün kenarlardan en az 3 cm sağlam fasya olacak şekilde diseksiyon yapıldı. Fasyal defektin gerilimsiz kapatıla-

bildiği hastalara primer tamir yapıldıktan sonra polipropilen meş uygulandı. Gerilimsiz kapanmayan hastalara batin içi basıncı artırmamak için onlay dual meş uygulandı. Subkutan dokuya diseksiyon lojuna uygun kalibrasyonda Hemovac dren kondu.

Laparoskopik yöntem uygulanan hastalarda batına optik görüşlü 10 mm'lik trokar ile 10 mm / 0 derece / 30 cm optik kullanılarak ve lateral ön aksiller hat üzerinden spina iliaka anterior superiyor ile arkus kosta arasındaki mesafenin orta noktasından girilerek, CO₂ ile 14 mmHg pnömoperitoneum oluşturuldu. Takiben ameliyata 10 mm / 30 derece / 30 cm optik ile devam edildi. İki adet 5 mm'lik port midklaviküler hat üzerinden batına sol üst kadran ve sol alt kadrandan fitik kesesinden mümkün olduğunca uzak noktadan direkt görüş altında girildi. Yapışıklıklar keskin ve küt diseksiyon ile ayrılıp fitik kesesi içeriği batına gönderildikten sonra batin içi basınç fitik kesesi ölçümlerinin daha doğru yapılabilmesi için 9 mmHg'ya düşürüldü. Gönderilen steril cetvel ile fitik defekti ölçüldü. Çepe çevre en az 3 cm fazlalık olacak şekilde, dual meş en az dört adet fiksasyon sütürü ve absorbe edilebilen *tacker*lar ile batin ön duvarına içeriden tespit edildi. Dren kullanılmadı. Trokar giriş yerlerinde sadece cilt sütüre edildi.

Ameliyat sonrası 10. ve 30. günlerde hastalar kontrol edildi. Şikayeti olmayan hastalar 1 yıl sonra kontrole çağrıldı. Preoperatif bağırsak yaralanması, postoperatif 30. güne kadar oluşan yara yeri enfeksiyonu ve müdahale gerektiren seroma erken komplikasyon, nüks ve meş reaksiyonu ise geç komplikasyon olarak değerlendirildi. Nüks, meş reaksiyonu ve yara yeri enfeksiyonu gelişen hastalarda takip sonlandırıldı. Kontrollerde gerektiğinde yüzeysel doku ultrasonu yapıldı. Her iki gruptaki hastalar yaş, cinsiyet, VKİ, ameliyat ve hastanede kalış süreleri, nüks ve diğer komplikasyonlar açısından değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS (v. 17.0) programıyla gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogramlar ve Kolmogorov–Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizlerde ortalama, standart sapma, ortanca ile minimum ve maksimum değerler kullanıldı. Kategorik veriler Pearson ki-kare ve *Fisher's exact* testleriyle karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteren (parametrik) değişkenler gruplar arasında

Tablo 1. Hastaların ameliyat ve hastanede yatış süreleri

| | Açık | | | Kapalı | | | P |
|------------------------------|----------|-------|--------|----------|-------|--------|--------------------|
| | Ortalama | SS | Medyan | Ortalama | SS | Medyan | |
| Yaş (yıl) | 54,2 | ±13,9 | 55,0 | 50,5 | ±12,3 | 50,0 | 0,029 ² |
| Hastanede kalış süresi (gün) | 1,5 | ±1,1 | 1,0 | 1,6 | ±1,3 | 1,0 | 0,899 ¹ |
| Ameliyat süresi (dk) | 70,1 | ±42,9 | 60,0 | 72,1 | ±35,5 | 60,0 | 0,332 ¹ |

¹ Mann-Whitney U testi² Bağımsız t testi**Tablo 2.** Ameliyat yöntemine göre postoperatif komplikasyonlar

| n | | Açık | | Laparoskopik | | p |
|----------------------------|-----|------|--------|--------------|--------|-------|
| | | % | n | % | n | |
| Nüks | Var | 8 | 6,25 | 4 | 3,28 | 0,272 |
| | Yok | 120 | 93,75 | 118 | 96,72 | |
| Meş reaksiyonu | Var | 2 | 1,56 | 0 | 0 | 0,166 |
| | Yok | 126 | 98,44 | 122 | 100,00 | |
| Müdahale gerektiren seroma | Var | 3 | 2,34 | 2 | 1,64 | 0,691 |
| | Yok | 125 | 97,66 | 120 | 98,36 | |
| Bağırsak yaralanması | Var | 0 | 0 | 2 | 1,64 | 0,146 |
| | Yok | 128 | 100,00 | 120 | 98,36 | |

değerlendirilirken bağımsız gruplarda *t* testi, normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken Mann-Whitney *U* testi kullanıldı. Ölçümsel verilerin birbiriyle ilişkisinin analizinde Spearman korelasyon testinden faydalanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması $52,4 \pm 13,3$ (aralık 27–82) yıl olan 250 hasta dahil edilmiştir. Bunların 69'u erkek (%27,6), 181'i kadın (%72,4) olup 128'inde (%51,2) açık ameliyat, 122'sinde (%48,8) laparoskopik ameliyat yapılmıştı. Ortalama takip süresi $3,5 \pm 2,5$ yıldır.

Ameliyat yöntemi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Ameliyat yöntemine göre, açık ameliyat olan hastaların yaş ortalamasının ($54,2 \pm 14$), kapalı ameliyat olan hastalarınkine göre ($50,5 \pm 12,3$) daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0,03$).

Ortalama hastanede yatış süresi $1,5 \pm 1,2$ (laparoskopik $1,6 \pm 1,4$; açık $1,5 \pm 1,1$) gün olarak tespit edildi. Ortalama ameliyat süresi ise $71,1 \pm 39,4$ (laparoskopik $72,2 \pm 35,5$; açık $70,1 \pm 42,9$) dakika olarak ölçüldü (Tablo1).

Hastanede yatılan gün sayısı ve ameliyat süresi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Yaş ile ameliyat süresi ve hastanede kalma süresi arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($r = 0,2$, $p = 0,001$; $r = 0,168$, $p = 0,008$). Benzer şekilde ameliyat süresi ile hastanede kalma süresi arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon saptandı ($r = 0,364$, $p < 0,001$). Ameliyat süresi uzadıkça hastanede kalınan gün sayısı da artmıştır.

Bağırsak yaralanması laparoskopik grupta iki hastada (%1,6) görülürken açık grupta görülmedi. İstatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Nüks laparoskopik grupta %3,2, açık grupta %6,2 oranında tespit edildi. Ameliyat yöntemi ile nüks arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Açık yöntemle ameliyat edilen hastalardan 2'sinde (%1,6) postoperatif 1. ayda yara yeri enfeksiyonu ve operasyon lojunda apse tespit edildi. Drenaj uygulanmasına rağmen klinik gerileme görülmedi. Meş reaksiyonu olarak değerlendirilerek meş çıkarıldı. Her iki yöntem arasında istatistiksel fark izlenmedi. Seroma laparoskopik grupta %1,64, açık grupta %2,34 oranında görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 2).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bizim çalışmamızda iki teknik arasında ameliyat süresi bakımından anlamlı fark bulunmadı; fakat daha önceki çalışmalarda ameliyat süresinin laparoskopik yöntemde daha uzun olduğu bildirilmiştir (3,10,11). Ayrıca laparoskopik ameliyatta daha kısa hospitalizasyon süreleri bildirildiği gibi (13), her iki yöntem arasında anlamlı bir fark olmadığı da bildirilmiştir (13,11). Bizim çalışmamızda hastanede kalış süreleri açısından her iki yöntem arasında anlamlı bir fark izlenmemekle birlikte her iki yöntemde de süre literatürde bildirilenden daha kısa bulunmuştur. Bu durum hastanede kalış açısından objektif kriterler belirlenmemiş olmasından kaynaklanmış olabilir.

İtani ve ark., 146 hastanın 73'ünü laparoskopik yöntemle opere etmiş, bunların 3'ünde bağırsak yaralanması gelişmiş, açık ameliyat geçirenlerde ise bağırsak yaralanması görülmemiştir (11). Solmaz ve ark. 143 hastanın 43'ünü laparoskopik yöntemle opere etmiş, her iki grupta da bağırsak yaralanması görülmemiştir (10). Eker ve ark. 194 hastanın 94'ünü laparoskopik yöntemle opere etmiş ve laparoskopik gruptan 5, açık ameliyat geçirenlerden 1 hastada perioperatif bağırsak yaralanmasıyla karşılaşmıştır (3). Bizim serimizde 250 hastanın 122'si laparoskopik ameliyat geçirmişti ve bunların 2'sinde (%1,64) bağırsak yaralanması görüldü. Açık yöntemle opere edilmiş hastalarda ise bağırsak yaralanması görülmemiş olup bu bulgular literatür ile uyumludur (14–16).

Açık yöntemle ameliyat edilen 2 (%1,6) hastada meş reaksiyonu gelişti ve bu durum literatür ile uyumlu bulundu (18,19). Laparoskopik grupta meş reaksiyonu görülmedi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Nüks oranları karşılaştırıldığında her iki yöntem arasında fark izlenmedi. Ortalama nüks oranı laparoskopik yöntemle opere edilenlerde %4,9 (bizim çalışmamızda %3,28) (20), açık yöntemle opere edilenlerde %5,5 (bizim çalışmamızda %6,25) (11) olarak bildirilmiştir. Böylece nüks oranlarımız literatür ile uyumlu bulundu.

Önceki çalışmalarda açık yöntemle daha fazla yara yeri enfeksiyonu bildirilmiştir (12, 15, 21–25). İtani ve ark. seroma oranını açık teknikte daha yüksek bulmuştur (11). Sormaz ve ark.'ın çalışmasında seroma

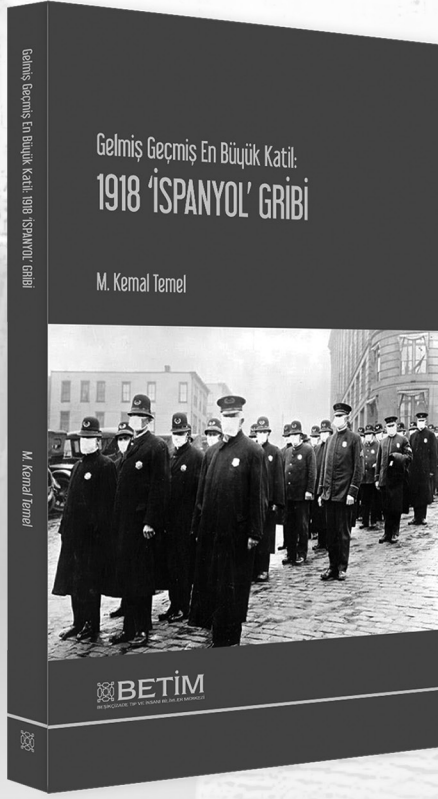
oranları eşittir (10). Bizim çalışmamızda iki yöntem arasında yara yeri enfeksiyonu ve seroma oluşum sıklığı açısından anlamlı fark izlenmedi.

Hastanemizde yaptığımız insizyonel herni ameliyatlarında son yıllarda kullandığımız laparoskopik tekniğin açık teknik kadar güvenli olduğunu, postoperatif komplikasyonlar açısından benzer sonuçlar verdiğini gördük. Literatürdeki benzer yayınlar incelendiğinde de laparoskopik tekniğin açık tekniğe uygun bir alternatif olabileceği görülmektedir. Ancak gerek literatüre gerekse kendi serimize baktığımızda hangi hastada hangi tekniğin kullanılacağına dair bir standardizasyon için daha ayrıntılı klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Fink C, Baumann P, Wente M, Knebel P, Bruckner T, Ulrich A ve ark. Incisional hernia rate 3 years after midline laparotomy. *Brit J Surg*. 2014;101(2):51–4.
2. Sanders DL, Kingsnorth AN. The modern management of incisional hernias. *BMJ*. 2012;344:e2843.
3. Eker HH, Hansson BM, Buunen M, Janssen IM, Pierik RE, Hop WC ve ark. Laparoscopic vs open incisional hernia repair: a randomized clinical trial. *JAMA Surgery*. 2013;148(3):259–63.
4. Llaguna OH, Avgerinos DV, Lugo JZ, Matatov T, Abbadesa B, Martz JE ve ark. Incidence and risk factors for the development of incisional hernia following elective laparoscopic versus open colon resections. *AMJ Surg*. 2010;200(2):265–9.
5. Rosch R, Junge K, Knops M, Lynen P, Klinge U, Schumpelick V. Analysis of collagen-interacting proteins in patients with incisional hernias. *Langenbecks Arch Surg*. 2003;387(11–12):427–32.
6. Çakır T, Aslaner A, Yardımcı EC, Gündüz UR, Mayır B, Doğan U ve ark. Dual mesh ile açık ve laparoskopik ventral insizyonel fitik onarımı karşılaştırılması. *Selçuk Tıp Derg*. 2015;31(4):341–3.
7. LeBlanc KA, Booth WV. Laparoscopic repair of incisional abdominal hernias using expanded polytetrafluoroethylene: preliminary findings. *Surg Laparosc Endosc*. 1993;3(1):39–41.
8. LeBlanc K, Booth W, Whitaker J, Bellanger D. Laparoscopic incisional and ventral herniorrhaphy: our initial 100 patients. *Hernia*. 2001;5(1):41–5.
9. Warren JA, Love M. Incisional hernia repair: minimally invasive approaches. *Surg Clin N Am*. 2018;98(3):537–59.

10. Sormaz İ, Canbay B, Bayraktar A, Azamat İf, Karakuş Ş, Hüseyinov E ve ark. Karın ön duvarı fitiklarının tamarinde açık ve laparoskopik yöntemlerin sonuçlarının karşılaştırılması. *İstanbul Tıp Derg.* 2017;80(2):54-8.
11. Itani KM, Hur K, Kim LT, Anthony T, Berger DH, Reda D ve ark. Comparison of laparoscopic and open repair with mesh for the treatment of ventral incisional hernia: a randomized trial. *Arch Surg.* 2010;145(4):322-8.
12. Pring CM, Tran V, O'Rourke N, Martin IJ. Laparoscopic versus open ventral hernia repair: a randomized controlled trial. *ANZ J Surg.* 2008;78(10):903-6.
13. Bingener J, Buck L, Richards M, Michalek J, Schwesinger W, Sirinek K. Long-term outcomes in laparoscopic vs open ventral hernia repair. *Arch Surg.* 2007;142(6):562-7.
14. Rudmik L, Schieman C, Dixon E, Debru E. Laparoscopic incisional hernia repair: a review of the literature. *Hernia.* 2006;10(2):110-9.
15. Itani KM, Neumayer L, Reda D, Kim L, Anthony T. Repair of ventral incisional hernia: the design of a randomized trial to compare open and laparoscopic surgical techniques. *AMJ Surg.* 2004;188(6):22-9.
16. Carlson M, Frantzides C, Shostrom V, Laguna L. Minimally invasive ventral herniorrhaphy: an analysis of 6,266 published cases. *Hernia.* 2008;12(1):9-22.
17. Lederman AB, Ramshaw BJ. A short-term delayed approach to laparoscopic ventral hernia when injury is suspected. *Surg Innov.* 2005;12(1):31-5.
18. Petersen S, Henke G, Freitag M, Faulhaber A, Ludwig K. Deep prosthesis infection in incisional hernia repair: predictive factors and clinical outcome. *Eur J Surg.* 2001;167(6):453-7.
19. Kirshtein B, Lantsberg L, Avinoach E, Bayme M, Mizrahi S. Laparoscopic repair of large incisional hernias. *Surg Endosc.* 2002;16(12):1717-9.
20. Itani K, Schumpelick V, Fitzgibbons R. *Recurrent Hernia: Prevention and Treatment.* Berlin: Springer-Verlag; 2007:10-7.
21. Gagner M. *Laparoscopic Ventral Hernia Repair [videotape].* Woodbury, CT/ABD: Cine-Med Inc.; 1997.
22. Chevrel J. The treatment of large midline incisional hernias by "overcoat" plasty and prothesis. *La Nouvelle presse medicale.* 1979;8(9):695-6.
23. Hurst P. Repair of long, large midline incisional hernias using reflected flaps of anterior rectus sheath reinforced with Marlex mesh. *AMJ Surg.* 1979;138(5):740-1.
24. Whiteley M, Ray-Chaudhuri S, Galland R. Combined fascia and mesh closure of large incisional hernias. *J R Coll Surg Edinb.* 1998;43(1):29-30.
25. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205.
26. Sabuncuoğlu MZ, Benzin MF, Dandin O, Celik G, Çakır T, Aslaner A. Laparoscopic and open incisional hernia repair: a prospective randomized study. *SJECR.* 2015;2(3):121-6.



Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 'İSPANYOL' GRIBİ

M. Kemal Temel

“...İnsanlar gripten pek korkmuyordu; daha çok yaşlıları öldürdüğü düşünülen grip, toplum düzenini bozmadan sürüp giden mutat bir dert olarak görülüyordu. Ne var ki 1889 pandemisi gribin artık ne denli hızlı yayılabileceğinin bir işaretiydi; pandemi daha tehlikeli bir tür virüsten kaynaklanmış olsaydı, sonuçlar çok daha ciddi olabilirdi. Ve 1918’de bu daha tehlikeli tür geldi.”

BETİM Tez Serisi, BETİM’in akademik faaliyet alanlarına uygun, nitelikli lisansüstü tezlerin basımının hedeflendiği özel bir yayın serisidir. Bu serinin ilk kitabı olarak 2015’te, İstanbul Tıp Fakültesi’nden Dr. M. Kemal Temel’in yüksek lisans tezinden yola çıkarak yazmış olduğu Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 “İspanyol” Gribi adlı eseri yayımlamış bulunmaktayız.

BETİM KİTAPLIĞI

1. GENEL BİLGİLER

- Dergilerin, uluslararası standartları göz önüne alarak, bir makalenin hazırlanması sırasında uyulması gereken ilkelere belirlemeleri ve değerlendirmeye alacakları makalelerde bu kurallara uygunluğu kontrol etmeleri, bilimsel yayıncılık standartlarımızın yükseltilmesi açısından önem taşımaktadır.
- Bilimsel dergilere gönderilecek bir makalenin hazırlığı sırasında uyulması gereken, uluslararası tıp dergilerinin de kabul ettiği ve uyguladığı en önemli standartlar şu şekildedir:
 - Yayımlanmak için gönderilen çalışmaların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir.
 - Eğer makalede daha önce yayımlanmışsa; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin alınması ve bunun makalede belirtilmesi gerekir. Bu konudaki hukuki sorumluluk yazarlara aittir.
 - Bilimsel toplantılarda sunulan yazılar, dipnot olarak belirtilmesi koşuluyla, değerlendirmeye alınır.
 - Türkçe makalelerin yazımında Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya <http://www.tdk.org.tr> adresi, ayrıca Türk tıp derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır.

2. BİLİMSEL SORUMLULUK

- Gönderilen bilimsel yazıda, tüm yazarların akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır.
- Dergi ile iletişim görevini yapan yazar, tüm yazarlar adına yazının son halinin sorumluluğunu taşır.

3. ETİK SORUMLULUK

- “İnsan” ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygunluk ilkesi aranır. Bu tip çalışmalarda yazarlardan, makalenin GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan “bilgilendirilmiş onam” (informed consent) aldıklarını belirtmeleri gerekmektedir.
- Çalışmada “hayvan” ögesi kullanılmış ise yazarlardan, makalenin GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve hayvan etik kurullarından onay aldıklarını belirtmelidirler.
- Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan “bilgilendirilmiş onam” (informed consent) alınmalıdır.
- Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vs. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) editöre sunum sayfasında belirtmelidirler.
- Makalede “etik kurul onayı” alınması gerekli ise; yazarlar, yazılı etik kurul izni / onayı aldıklarını “Gereç ve Yöntemler” bölümünde “.....etik kurulundantarih ve..... sayı ile etik kurul onayı alınmıştır” şeklinde beyan etmelidir. “Sözlü etik onay alınmıştır” ifadesi kullanılmamalıdır.

4. YAYIN/TELİF HAKKI

- Yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın/ telif hakları dergimize aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.

5. YAZI TÜRLERİNE GÖRE YAZIM KURALLARI

- Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.
- Her tür bilimsel yazı için, Word dosyası halinde ayrı ayrı “Editöre Sunum Sayfası” ve “Kapak Sayfası” hazırlanmalı ve dergiye başvuru esnasında ayrı birer dosya halinde gönderilmelidir. Bu sayfanın altında Türkçe ve İngilizce olarak “Editöre Sunum Sayfası” ve “Kapak Sayfası” na ait örnek şablonlar indirilebilir. Yazım dili Türkçe olan yazılar için sadece Türkçe şablonu, yazım dili İngilizce olan yazılar için ise sadece İngilizce şablonu doldurup göndermeleri yeterlidir.
- Her makale için yazarlar “TELİF HAKKI DEVİR FORMU” nu, bilimsel yazılarını dergiye başvuru esnasında doldurup imzalayarak, yazıları ile birlikte dergiye göndermelidirler. Türkçe ve İngilizce form İnternet sayfamızdan indirilebilir. Yazım dili Türkçe olan yazılar için sadece Türkçe formun, yazım dili İngilizce olan yazılar için ise sadece İngilizce formun doldurup gönderilmesi yeterlidir.
- Bilimsel yazı kabul edildikten sonra baskı öncesi kopyanın her sayfasının ve tüm yazarlar tarafından ıslak imza ile imzalanmış telif hakkı devir formunun BETİM Hasekisultan Mah., Topçu Emin Bey Çıkmaçı, no. 4, 34096 İstanbul adresine posta yoluyla gönderilmesi gerekmektedir (tel. 0212 632 0369; faks. 0212 632 0328). İlk başvuruda elektronik olarak yüklenmesi yeterlidir.
- Dergilere yayımlanmak üzere gönderilecek yazıların türlerine göre yazım kuralları aşağıda tanımlanmıştır.

5.1. ORJİNAL ARAŞTIRMA MAKALESİ

- Yazılar Microsoft Word® belgesi olarak hazırlanmalı ve 1,5 aralıklı, 12 punto, iki yana yaslı ve “Times New Roman” karakteri kullanılarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalı ve sayfa numaraları sayfanın sağ üst köşesine yerleştirilmelidir.
- Kör hakemlik ilkesine uymak amacıyla “Editöre Sunum Sayfası” ve “Kapak Sayfası” sisteme ayrı birer dosya halinde yüklenmelidir. Editöre sunum sayfasında olması gereken bilgiler, yazının türü, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu ve varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir. Kapak sayfasında ise Türkçe ve İngilizce olarak alt alta olacak şekilde yazının uzun başlığı ve 40 karakteri geçmeyen kısa başlığı, yazar bilgileri ve sorumlu yazar bilgileri ve önerilen hakem bilgilerinden oluşur. Sayfa altında yer alan örnek şablonlarda bu bilgilerin nerede ve nasıl verileceğine dair yönlendirmeler mevcuttur. Yazarlara, izin alınan etik kurullara ve kurumlarına ait bilgiler yazının ana metninde yer almamalıdır. GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde bu ibareler XXXXXXXX şeklinde yazılmalıdır.
- Yazıya ait ana metnin ilk sayfada çalışmanın uzun başlığı Türkçe ve İngilizce olarak yer almalı, başlık büyük harfler-

le yazılmalı ve sayfanın geri kalan kısmı boş bırakılmalıdır. Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır.

- Daha sonra önce “ÖZ” (çalışmanın yazım dili İngilizce ise “ABSTRACT”) bölümü yazılmalıdır. Bu bölüm en fazla 300 kelimedenden oluşmalıdır. Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Bu sayfa da ayrı bir sayfa olmalı ve anahtar sözcüklerden başka yazı bölümü içermemelidir.
- Yazının ana metni Türkçe ise önce ilk sayfaya Türkçe ÖZ, ikinci sayfaya İngilizce ABSTRACT yazılmalıdır. Yazının ana metni İngilizce ise önce ilk sayfaya İngilizce ABSTRACT, ikinci sayfaya Türkçe ÖZ yazılmalıdır.
- ÖZ veya ABSTRACT yapılandırılmış olmalıdır. Yapılandırılmış ÖZ (ABSTRACT) bölümünde
 - “Amaç (Aim),”
 - “Gereç ve Yöntemler (Materials and Methods),”
 - “Bulgular (Results),”
 - “Tartışma ve Sonuç (Discussion and Conclusion)”
 olmak üzere dört alt başlık yer almalıdır. ÖZ’de paragraflar içeriden başlamamalıdır.
- ÖZ bölümünün altına yazılacak anahtar kelime sayısı en az iki en fazla altı olmalı, Türkçe ve İngilizce özetin sonunda yer almalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalıdır. Örneğin; “Anahtar Sözcükler: Kelime 1; kelime 2; kelime 3...” İngilizce anahtar sözcükler “*Medical Subject Headings* (MESH)” ile uygun olarak verilmelidir. Anahtar kelime seçimi için, izleyen bağlantı tıklanarak açılan sayfada, ilgili konuya ait uygun kelime girilerek anahtar sözcüklere ulaşılabilir (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). Türkçe anahtar sözcükler Türkiye Bilim Terimleri’ne (TBT) uygun olarak verilmelidir (<http://www.bilimterimleri.com>).
- ÖZ ve ABSTRACT bölümünden sonra yeni bir sayfa GİRİŞ bölümü ile başlamalıdır. Yazıda GİRİŞ, GEREÇ VE YÖNTEMLER, BULGULAR, TARTIŞMA, SONUÇ, gerekli ise TEŞEKKÜR ve KAYNAKLAR ana bölümleri yer almalıdır. Ana bölümlerin başlığı büyük harflerle ve **bold** olarak yazılmalıdır. Ana başlıklar sola yaslı olmalıdır.
- GİRİŞ bölümünün son paragrafı çalışmanın amacını açıklamalıdır.
- Kaynaklar, ilgili cümlelerin sonunda parantez içinde numaralarla, metin içinde geçtiği sıraya göre verilmelidir. Örneğin; (1). veya (1,2). veya (3–5). gibi.
- Ana metinde paragraflar Word programında yer alan cetvel yardımıyla 1 cm içerden başlamalıdır.
- Yazıda yer alan tüm alt başlıkların sadece ilk harfi büyük olmalı ve *italik* yazılmalıdır.
- GEREÇ ve YÖNTEMLER bölümü ile BULGULAR bölümünde verilmesi düşünülen Tablo ve Şekil/Grafik/Resim yazılarının ilk harfi büyük olmalı ve **bold** yazılmalıdır. Örneğin; **Tablo 1.**, **Şekil 1.**..... gibi. Tablo yazıları ilgili tablonun üzerinde, şekil yazıları ise ilgili şeklin altında yer almalıdır.
- Dergiye gönderilecek yazılarda yer alacak tablo stilleri aşağıda örneklenmiştir. Ayrıca sayfanın altında yer alan “Yazı Şablonu” içinde de gösterilmiştir.
- Tablo ve şekiller metin içerisinde nerede geçiyor ise o bölümde ilgili cümlelerin sonuna parantez içinde **Tablo 1.** veya

Şekil 1. gibi yazılmalı, ancak ilgili tablo ve şekiller başlıklarıyla birlikte kaynaklardan sonra ve her birisi bir sayfada olacak şekilde ayrı ayrı verilmelidir. Şekil ve tablo üzerinde kısaltma ve/veya sembol kullanılmış ise tablo/şekil altında 8 punto ile açıklanmalıdır.

- Şekil ve fotoğraf metne eklenmemeli, ayrı bir dosya olarak (görüntü kalitesi 300 dpi olacak şekilde ve .jpeg, .bmp, .tif vb. formatta) sisteme yüklenmelidir. Şekil ve fotoğraf alt yazıları, son tablonun olduğu sayfadan hemen sonra, ayrı bir sayfada sırasıyla, ilk harfleri büyük olacak biçimde (**Şekil 1.** Açıklayıcı metin) yazılmalıdır.
- Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalı ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında parantez içinde belirtilmelidir.
- Çalışmada veri analizi yapılmış ise GEREÇ ve YÖNTEMLER bölümünün son alt başlığı olarak “İstatistiksel Analiz” başlığı tanımlanmalı ve bu bölüme hangi amaç için hangi istatistiksel yöntemlerin kullanıldığı ve ilgili paket programlar yazılmalıdır.
- Bulgular bölümünde yöntem adları verilmemelidir.
- Çalışmada TEŞEKKÜR bölümü gerekli ise bu bölümde, çıkar çatışması/çakışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım belirtilmelidir.
- KAYNAKLAR bölümü aşağıda belirtilen kurallara uygun olarak yazılmalıdır.

5.2. DERLEME TÜRÜ YAZILAR

Orijinal araştırma yazıları için yukarıda tanımlanan yazım kuralları derleme türü yazılar için de geçerlidir. Sadece aşağıda tanımlanan birkaç maddede değişiklik yapılması gerekir. Bunlar;

- Derleme türü yazılarda ana başlıklarda değişiklikler yapılabılır.
- Derleme türü yazılarda ÖZ en fazla 250 kelimedenden oluşmalıdır.

5.3. OLGU SUNUMU / OLGU SERİLERİ VE DİĞER TÜRDE YAZILAR

Orijinal araştırma yazıları için yukarıda tanımlanan yazım kuralları olgu sunumu veya olgu serileri türünde hazırlanan yazılar için de geçerlidir. Sadece aşağıda tanımlanan birkaç maddede değişiklik yapılması gerekir. Bunlar;

- Olgu sunumu türündeki yazılarda ana başlıklarda değişiklikler yapılabilir.
- Derleme türü yazılarda ÖZ en fazla 150 kelimedenden oluşmalıdır.
- Bu tür yazılarda kaynak sayısı 15’i aşmamalıdır.

Bu üç ana yazı türünden başka;

- Editöryel Yorum/Tartışma türünde (yayımlanan orijinal araştırma makalelerinin, araştırmanın yazarları dışında konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesi) veya
- Editöre Mektup türünde (son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimedenden oluşan yazı türü) yazılar da gönderilebilir. Bu yazıların hazırlanmasında da

genel yazım kuralları geçerlidir. Bu yazı türlerinde;

- Başlık ve özet bölümleri yoktur.
- Kaynak sayısı beş ile sınırlıdır.
- Sayı ve tarih verilerek hangi makaleye ithaf olunduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu ve adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

KAYNAK YAZIM KURALLARI

- Dergilerin atıf sayılarının sağlıklı olarak tespit edilebilmesi, kaynakların düzgün yazılmasıyla doğrudan ilişkilidir. Dergimizde Vancouver kaynak yazım stili kullanılmaktadır.
- Dergiye başvuru sırasında kaynakların ayrıştırılması, atıflar açısından büyük önem taşımaktadır. Bu ayrıştırmanın sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi kaynakların, Vancouver kaynak yazım stiline göre yazılması büyük önem arz etmektedir. Vancouver stiline ait kaynak yazım kuralları, kaynak yazımın türüne göre aşağıda tanımlanmıştır. Ayrıntılı bilgi için Vancouver kaynak yazım stili ile ilgili linki tıklayarak bilgi alabilirsiniz (<http://openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf>).

Dergi Makaleleri İçin Yazım Kuralları

Yazarın soyadı yazarın adının baş harfleri. Makalenin adı yalnızca ilk kelimenin ilk harfi büyük, geri kalanlar özel isim değilse küçük şekilde. Derginin adı italik ve her kelimenin ilk harfi büyük şekilde. Yıl;cilt(sayı): Sayfa numara aralığı.

ÖRNEK FORMAT

1. Abaraogu UO, Tabansi-Ochuogu CS. As Acupressure Decreases Pain, Acupuncture May Improve Some Aspects of Quality of Life for Women with Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Acupunct Meridian Stud.* 2015;8(5):220–8.

Kitaplar İçin Yazım Kuralları

Yazarın soyadı, ilk adının (bazen ilk iki adının) baş harfleri. (parantez içinde) yayının yılı, yapıtın adı, yayın bilgileri, noktalarla ayrılarak yazılır. Kitap adları başlığın ilk harfinden sonra (özel adlar dışında) bütünüyle küçük ve eğik harflerle yazılır. Kitaplar hakkında daha ayrıntılı bilgi için Vancouver inceleyiniz.

ÖRNEK FORMAT

1. Murray, PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. (2002), *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby.

İnternet Kaynakları İçin Yazım Kuralları

Yazarın soyadı, yazarın adının baş harfleri. (Yazının yayım tarihi). Yazının adı italik olarak, yalnızca ilk kelimenin ilk harfi büyük, geri kalanlar özel isim değilse küçük şekilde. Erişim tarihi: gün ay yıl, yazının linki.

Yayımlanmamış Yüksek Lisans/Doktora Tezleri İçin Yazım Kuralları

Yazarın soyadı, yazarın adının baş harfleri. (Yıl). Tezin adı italik olarak, yalnızca ilk kelimenin ilk harfi büyük, geri kalanlar özel

isim değilse küçük şekilde (Yayımlanmamış yüksek lisans/doktora tezi). Kurumun adı, kurumun yeri.

6. GENEL AÇIKLAMALAR

Medical Subject Headings (MeSH) nedir?

- Uluslararası başlıca makale tarama dizinleri ve veri tabanlarında, makalelerin sınıflandırılması için kullanılmakta olan, tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan ve sürekli güncellenen, İngilizce makalelerin anahtar sözcüklerinin seçilebileceği, geniş bir tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

Türkiye Bilim Terimleri (TBT) nedir?

Ulusal düzeyde tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan, şimdilik 186.000 tıbbi-biyolojik terim içeren ve sürekli güncellenen, Türkçe makalelerin anahtar sözcüklerinin seçilebileceği tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

Anahtar Sözcükler Neden MeSH ya da TBT Arasından Seçilmelidir?

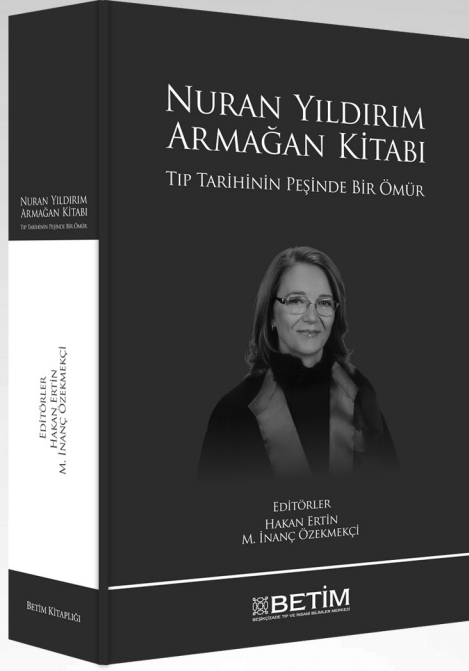
- MeSH ve TBT terimleri, ana başlıklar ve alt başlıklardan oluşan, birbiri ile ilişkilendirilmiş hiyerarşik bir yapı ile kodlanmışlardır
- Böylece tek bir terim ile yapılan aramada, ana başlıklar yanında terimin ilişkilendirildiği tüm alt başlıklar da otomatik olarak aramaya dahil edilir.
- Aynı terim, birden çok terminoloji ile tanımlanmış olduğundan, araştırmacının az veriyle, kolay ve hızlı bir şekilde mümkün olduğunca çok makaleye ulaşabilmesini sağlar.

KISALTMALAR

Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmeli ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" (*Scientific style and format: the CBE manual for authors, editors, and publishers*) kaynağına başvurulabilir.

7. YAZININ GÖNDERİM AŞAMASINDA DİKKAT EDİLECEK NOKTALAR

- Sorumlu yazar, "TELİF HAKKI DEVİR FORMU"nu doldurup, çalışma ile birlikte dergiye göndermelidir.
- Yazarlar, makaleyi değerlendirmek üzere potansiyel iki hakemin ismi ve güncel iletişim bilgilerini (e-posta, telefon, faks) Editöre Sunum sayfasında bildirmelidirler. Editörler, hakemleri seçme hakkını korur.
- Yazılar, TÜBİTAK ULAKBİM DergiPark Akademik sitesinde (<http://dergipark.gov.tr/anadoluklin>) dergi sistemine yüklenerek yapılmalıdır.
- Dergi sistemine başvururken, editöre sunum sayfası, kapak sayfası, yazının ana metni, telif hakkı devir formu ve varsa resim veya şekilleri ayrı dosyalar halinde yüklemelidir.
- Yazarlar dergi web sayfamızdaki hakem değerlendirme formlarını inceleyerek hakemlerin incelediği konulara özellikle dikkat ederlerse yazımdaki eksikliklerini hakem sürecinden dönmeden gidermiş olurlar. Yine de hakemler her türlü eleştiriyi yapma hakkına sahiptir.



NURAN YILDIRIM ARMAĞAN KİTABI

TIP TARİHİNİN PEŞİNDE BİR ÖMÜR

Nuran Yıldırım, Türkiye’de tıp tarihi disiplininin hiç kuşkusuz son dönemdeki en önde gelen temsilcisidir. Yıldırım’ı bu sahada özgün kılan husus, onun klasik tarih yazıcılığı ile sosyal tarih anlayışı arasında bir köprü kurmasıdır. Muazzam enerjisi ve sıkı iş disipliniyle arşiv kaynaklarını iğneyle kuyu kazarcasına ortaya çıkararak kendinden sonraki kuşaklara yol gösterici olmakla kalmamış, aynı zamanda tıp tarihinin bir bağlama oturtulması konusunda öncü bir rol üstlenmiştir. Diğer yandan Nuran Yıldırım’ın sadece arşiv kaynaklarıyla yetinen bir akademisyen olmadığı ve gerek İstanbul Tıp Fakültesi ile Edirne II. Bayezid Dârüşşifası’ndaki müzecilik faaliyetleri gerekse araştırmaları sonucunda Tophane Tebhirhanesi’nin de yıkılmaktan kurtulması örneklerinde gördüğümüz üzere maddi tarihin de izini sürerek bunun korunması için çaba harcayan - kelimenin tam anlamıyla- bir tarihçi olduğu da burada vurgulanmalıdır.

BETİM KİTAPLIĞI

KAN ŞEKERİ DÜZENİ HAKKINDA.

Kemal C. Berksoy

Üniversitât Fisiyoloji Ordinar Profesoru.

Kan şekeri dengi, füsülogiel olduğu kadar pathologiel şartlarda çağdaş biologinin en gözeğzer söz başlarından biri oldu. Bundan ötürüdür ki, hasta başındaki hekim için, nazari bir mesele olmaktan daha çok pratik bir değeri kazandı.

En son araştırmalar gösterdi ki, şeker uzviyette başlıca enerji kaynağıdır.

Bağırda yanan *glycogene*, glükosa çevrilerék kana geçer. Tamamile aç bırakılan bir insanda bağır *glycogene*'i (24) saatte tüketince, bu kez, uzviyetin yağları ve proteinleri glükosa çevrilir, ve böylece, uzviyetin enerji kaynağı yine düzeninde temin edilir. Bundan yirmi yıl önce arab harflerile basılan Fizioloji adlı kitabımızın 421 inci sayfasında *G l y c o g e n i e* söz başında söylediklerimiz değerini kaybetmedi, o zamandan bu güne değin yapılan yeni yeni araştırmalar bu fikri gün geçtikçe daha berkitmiş oldu. Orada demiştik ki, «bağırın 24 saatte bağır üstü kara damarları yolu ile kana verdiği glükos, o müddet zarfında hayvanın verdiği protein, yağ ve karbon hüdratlarının, nazari olarak verebilecekleri glükosa müsavidir; ve öyle sanılır ki yağ, protein ve karbonhüdrati taşıyan karışık bir yemek yemenin uzviyette enerji husule gelmesi bakımından maksadı, uzviyete ancak glükos oluşmasını temin etmektedir». Bu fikir, bu gün de, özkes, değışmemistir. Yalnız değışen şey, glükos'un doğuşu hakkındaki nazariyelerdir. Sanılmasın ki bu nazariyeler de bu gün artık son sözünü demiştir. Hepimiz biliriz ki, tababet, ve bu büyük bilginin dayandığı biyoloji durmadan ve her geçen günde yenileşmekte, daha doğrusu çevrini durmaktadır. Tıbbın tekâmülü, diyebiliriz ki, önceden bilinen şeyleri bozan, ve fakat bozulmağa namzed yeni temeller atan bir tekâmüldür. Neticede, bakarız ki, tıbbın yeni bir sözbaşı, tıbbi düşünüşümüzde bize yeni ufuklar açmıştır. İşte glükosun doğuşu ve tekâmülü de böyle çapraşık, fakat sonunda bize daha öğretici ve anlattıcı olmuştur.

Glükosun adelerde nasıl yandığı hakkında Meyerhof nazariyesince, *Glycogene* ilk önce *oxygene*'nin tesiri olmaksızın, yani, anaerobie bir surette glükosun iki Fosforlu bir eseri olan *Lactacidogene* kılığına geçer, ve bu son cisim *Oxygene* tesiri ve aerobie bir yöndemle *acide lactique*, ve *acide phosphorique* ve *Glycose* verir. *Acide lactique* cisminin kendi yapısında taşıdığı kimyasal energinin dörtte biri yanar, fakat öteki kısım *Lactacidogene* cisminin yeni baştan yaratılmasına yarar. Bu nazariyeye göre adede makinesindeki yanma, *glycose* cisminin açık havada yalın kat yanması gibi bir hadise değil, fakat ayrı ayrı ve do-

lambaçlı safhaları olan bir hadisedir.

Fakat, Lumsgaard taratından 1931'de, yani Meyerhof'dan daha sonra ileri sürülen bir fikir vardır ki, buna bakınca adale takallüsünde sarfolunan enerji için başka kaynaklar da vardır. Bu fikre göre *Acide Lactique* teşekkülünde açıkta kalan enerji, fosfor ekşisinin bir *İmid-uree* mürrekkebi olan guanidin ile birleşmesine yolaçar ve böylece bir *Guanidin - acide Phosphorique* birleşiminin teşekkülüne de yarar. Bu sırada bir *Adenyle* ekşisinin ve bir *Arginin-acide phosphorique* birleşiminin husule geldiğı de ileri sürüldü. Görülüyor ki, bu gün daha adale takallüsünün kimyasal yürüyüşü ve glükos ile *Acide Lactique*'in yanması ve bütün bu çapraşık meselelerin aydınlanması zaman ve meşai istiyor; önümüzde karanlık köşeler daha çoktur. Buralara girmek ve meseleyi kesip atarcasına halletmek için elimizde ve önümüzde kat'i bilgiler eksiktir.

Bağırdan kana geçen glükos, kanda ne kılıkta dolaşır?

Glycose, bazı spektrel özgülüne ve bazı reaksiyonlara bakarak ancak kimyasal formüllerine göre alfa ve beta glükos diye anılan ve glükos'dan husule geldiğı sanılan, fakat varlığı ancak farazi olarak kabul edilen, yani hiç bir zaman nırd edilib te şişeye konulmamış olan gama glükos halinde kanda dolaşır.

Bazı araştırmacılara bakarsak, gama glükos denilen farazi glükos, kanda *Acide phosphohexosique* yani, glühüş'la hamızı fosfor birleşigi kılığında bulunur ki, bu birleşik çözülmüce ondan alfa ve beta glükos ortaya çıkar. Bazı araştırmacılara göre *Glycogene* cismi, üç sayı gama glükos taşıyan bir *Triheoxsan* dir.

Görülüyor ki, kan şekerinin tabiatı hakkında bu günki bilgilerimiz bizi, istediğimiz gibi aydınlatamadı. Şu kadarını iyi biliyoruz ki, kan şekeri, bazı vasıflarile iyi tanıdığımız alfa ve beta glükos'a benzer bir cisimdir.

Şimdi gelelim, kandağı birleşik şeker meselesine. Kanda açık, yani serbest, daha doğrusu, irca edici şekerden başka şeker biçiminde birtakım maddeler daha vardır ki, bu maddeler de *Aldehyde* mecmuası abluka edilmiştir. Abluka sözünü anlatalım: Glükosun irca edici bir şeker olması, glükos yapısında abluka edilmemiş halde yani, miyarlarla hemen taamüle girecek kılıkta *Aldehyde* mecmuası bulunmasındandır. *Aldehyde* mecmuası, kimyaca yapılış bakımından eğer açık değil, yani abluka edilmiş halde ise, o cisim, irca edici tesir etmez. İşte kanda bulunan ve şeker tabiatında olan bazı cisimlerde *Aldehyde*, bu haldedir ve irca edici gibi te-

sir etmez. Bu maddeler, madeni ekşilerle muamele edilerek ilk önce *Hydrolyse* devri geçirirler ve ondan sonra *Aldehyde* mecmuaları açığa çıkabilir ve o zamandır ki, irca edici olarak tesir ederler. Bu nevi cisimler arasında dekstrin ve bazı *polysaccharide*'lerle *acide phosphosaccharique* ve *Acide glucorunique* cisminin bir takım birleşikleri gibi cisimler vardır. İşte bu, daha çok iyice mutalaa edilmiş olan şekerlere, kanın birleşik şekeri denilir. Biz bu birleşik şeker meselesini bir yana koyalım da kanda serbest ve açık dolaşan şekere gelelim. Herşeyden önce okurlarıma diyeyim ki, tababette bize büyük ve faydalı bir saha, pratik saha, açmış olan İnsulin gerek normal halde, gerek şekeri artmış olanlarda kanda gezen alfa ve beta glükosu, adale tarafından ancak yakılabilen gama glükos kılığına çevirir. Gama glükos, daha bugüne kadar elde edilemedi. Bu, farazi bir nesnedir ve bazı araştırmacılar gama glükosa, *Neoglucose* adını da takdilar. İnsulin, adale içinde alfa ve beta glükos ile fosfatlar arasındaki muameleyi ve birleşmeyi temin eder, ve böylece gama glükosdan yeni baştan *Glycogene* teşekkülünü idare eder. Bu nazariyeye göre İnsulin denilen cevher, alfa ve beta glükosu, onların isomer şekli olan gama glükosa çevirir. Gama glükos haline gelen şeker, fosfor ekşisi ile birleşerek yeni baştan *glycogene* meydana çıkar. Bu fikre göre, vücutte İnsulin azalırsa Gama glükos artık ne kebedde, ne de adale de *Glycogene* kılığına geçemez ve vücutte *Glycogene* teşekkülü vazifesi bozulur.

Kanda normal halde yüzde 0,8 - 0,11 yani, binde 0,80-1,1 gram kadar açık şeker vardır. Bu şekeri bağır verir. Barsaktan gelen glükos, bağırda *Deshydratation* geçirerek, yani su kaybederek, *Glucogene* haline geçer. Şeker kanda azalınca, bağır bu azalışı haber alır, ve kana tezelden şeker yetiştirmek için bağırda yürüklük (faaliyet) başlar. Bağır gözlelerinde (hüceyrelerinde - K. C) depo edilmiş olan *glycogene*, *glycogenolyse* denilen bir değişiklik geçirir. Bn söz, *glucogene* maddesinden glükos hasil olması demektir. Hasil olan glükos, bağırüstü (1) karadamarlarıyla kana girer, kan şekerini çağaltır, normal hale getirir.

Kanda dolaşan şeker, nasıl oluyor da düzeninde tutuluyor? Nasıl oluyorda denk duruyor?

Kanda şekerini azalıp çoğalmasa, bir *excitation* yerine geçer, ki bu halde uzuviyetin bağır, pankreas gibi uzuvlarında bir faaliyet doğmasına yol açılır. Vegetativ sinir sisteminin (2) basala ve ortabeyin kısmı, hatta üçüncü buteynin döşemesinde bulunan bazı bozcevherlerden bu tesir, büyük içeği (3) sinirlerle bir yandan bağıra gelerek oradaki

(1) Evrideki fevkalkebediye.

(2) Asabi hasevili kebir.

(3) Latincesi = Systeme .

glycogene cevherinden glükos doğuşunu, ve böbreküstü guddesinin ilik cevherinden Adrenalin çıkmasını temin eder. Bir yandan da kana geçen adrenalin, bağırdeki *Glycogene* maddesinden glükos doğuşunu tahrik eder. Kanda şeker artmış olursa ne olur? Eğer bu artış binde biri geçerse normal halde bu kadar şekeri sidiğe geçirmiyen böbrek, bu sefer, o şekeri geçirmeğe başlar, idrarda şeker bulunur: *Glucosurie*. Fakat aynı zamanda pankreas guddesi faaliyete geçer ve kendi örgü sünde bulunan *Langerhans* adacıklarının verimi olan İnsulin maddesini kana bolca bolca verir. İnsulin ise, yukarıda söylediğimiz mekanisme ile kandaki fazla şekeri bir yandan uzuviyet örgülerinde yanabilen gama glükos haline getirir, bir yandan onu *glycogene* kılığına sokar, ve bu işin sonunda da fazla şeker kandan çekilir. Eğer normal bir hayvana insulin içesalınırsa (zerkedilirse) kan şekeri binde 0,90-dan 0,45 kertilere düşer düşmez hayvanda, kan şekerinin azalmasından doğan bir takım hâdiseler ve başlıca çarpınma ve çirpınmalar görülür. Kara damarlara şeker mahfûlü atınca, yahut, kana şeker veren bağırın *glycogene* maddesinden glükos yapan Adrenalin sırınga edilince, kan şekeri azalmasından, yani *Hypoglycemie* den ileri gelen bütün bu çarpınma ve çirpınmaların ve ölümlün önüne geçilir.

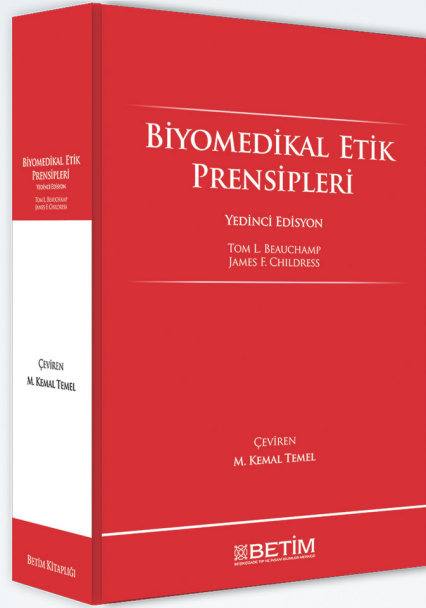
Bağır, henüz herkes tarafından inanılmamış olan *Loewi* nazariyesine göre kana *glycimine* denilen bir cevher verir. Bu cevher İnsulin maddesinin tersine tesir eder, yani örgülerin glükosu çekip kendilerine almalarını meneder ve bağırdeki *Glycogene* maddesinden kana bolca glükos veririr. Ancak, yukarıda dediğim gibi, *Loewi*'nin bu fikri, daha herkesce beğenilmemiştir.

Türoid guddesinin (guddesi derkiye) uzuviyetteki şeker değişimi meselesinde ve hâdisesindeki büyük rolüne gelelim. Hayvanlarda yapılan araştırmaları bir yana koyalım da insandaki müşahadelere bakalım. İnsanda Türoid guddesinin müessir cevheri, yani, hormonu, *Thyroxin* dir. Bu madde, tıpkı Adrenalin gibi tesir eder. Yani her iki cisim de, İnsulin cevherinin antagonistleridir. Nitekim *Bazdovv*'lu hastalarda çok kez şeker işeme görülüyor.

Öteyandan. Hüpofüs (gudde-i nuhamiye) guddesine gelirse, bu guddenin arka bölümünün hormonu olan pituitrin sağlam adama İnsulin verince doğan *Hypoglycemie* arazlarıdır, tıpkı Adrenalin gibi, karşı koyar. Yani, pituitrin maddesi de kan şekerini çoğaltır.

Ovar (1), yani yumurtalık hormonu olan *Folikulin* cevheri, erkek köpeklerle bolca glükos yedirilerek artırılmış olan kan şekerini azaltır; fakat garibtir ki, dişi köpeklerde bu tesir görülmez. Demek olur ki, yumurtalıkla da kan şekeri arasında bir ilişlik vardır. Ancak bu ilişlik yeni araştırmalara muhtaç bir davadır.

(1) Ovarum (Latince) mebfiz (os).



BİYOMEDİKAL ETİK PRENSİPLERİ

YEDİNCİ EDİSYON

TOM L. BEAUCHAMP - JAMES F. CHILDRESS

ÇEVİREN
M. KEMAL TEMEL

Amerikan filozoflar Tom L. Beauchamp ve James F. Childress tarafından yazılmış olan ve birçok ülkede benimsenen ana akım tıp etiği paradigmasının temelini oluşturan Biyomedikal Etik Prensipleri, Türkiye’de de klinik uygulama ve araştırmalarda, tıp eğitimi, etiği ve hukukunda esas alınan başlıca ilkelerin kaynağıdır. Bu kitap, İngilizce temel eserin yedinci edisyonu ve ilk Türkçe baskısıdır. İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı mensubu Uzm. M. Kemal Temel tarafından tercüme edilmiş ve üç yıllık kursuz bir çalışma sonucunda basılmıştır. Başta tıp ve insani bilimler olmak üzere, Türkiye’de bilimsel gelişim ve üretime adanmış bir kurum olan, Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı bünyesindeki Beşikçizade Tıp ve İnsani Bilimler Merkezi—BETİM, bu tercümeyi Türk akademisyen ve okurların istifadelerine iftiharla sunar.

BETİM KİTAPLIĞI

