

# Anadolu Kliniği

## Tıp Bilimleri Dergisi

Medical

TGM 254  
GDR 2 N25.4  
25.34  
58.52  
20 JH

GTR 547  
647

TRACKING  
RETINA PATH

THE JOURNAL OF THE ANATOLIAN  
CLINICAL SOCIETY OF  
MEDICAL SCIENCES  
ISSN 2149-5254  
E-ISSN 2458-8849  
PUBLISHED BY  
ANATOLIAN CLINICAL SOCIETY  
OF MEDICAL SCIENCES  
NO. 10000000000000000000

THE JOURNAL OF THE ANATOLIAN  
CLINICAL SOCIETY OF  
MEDICAL SCIENCES  
ISSN 2149-5254  
E-ISSN 2458-8849  
PUBLISHED BY  
ANATOLIAN CLINICAL SOCIETY  
OF MEDICAL SCIENCES  
NO. 10000000000000000000

THE JOURNAL OF THE ANATOLIAN  
CLINICAL SOCIETY OF  
MEDICAL SCIENCES  
ISSN 2149-5254  
E-ISSN 2458-8849  
PUBLISHED BY  
ANATOLIAN CLINICAL SOCIETY  
OF MEDICAL SCIENCES  
NO. 10000000000000000000

THE JOURNAL OF THE ANATOLIAN  
CLINICAL SOCIETY OF  
MEDICAL SCIENCES  
ISSN 2149-5254  
E-ISSN 2458-8849  
PUBLISHED BY  
ANATOLIAN CLINICAL SOCIETY  
OF MEDICAL SCIENCES  
NO. 10000000000000000000



### Orijinal Makale / Original Article

- An Investigation of the Relationship between Serum Vitamin B12 Levels and Hepatic Fibrosis Scores Determined by Transient Elastography (FibroScan) in Nonalcoholic Fatty Liver Disease  
*Alkole Bağılı Olmayan Karaciğer Yağlanması Transient Elastografi (FibroScan) Tekniğiyle Belirlenen Fibrozis Skoru ile Serum Vitamin B12 Arasındaki İlişkinin Araştırılması*
- Evre 1–2 Opere Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit Oranlarının Prognoz ile İlişkisi: Tek Merkez Deneyimi  
*The Relationship between Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios and Prognosis in Operated Patients with Stage 1–2 Non-small Cell Lung Cancer: A One-Center Experience*
- İnsidental Olarak Saptanan Bochdalek Hernilerinin Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi  
*Evaluation of Incidentally Detected Bochdalek Hernia by Multislice Computed Tomography*
- Kortikosteroid İçerikli Burun Spreyi Kullanımının Santral Seröz Koryoretinopati Gelişiminde Rolü Var mıdır?  
*Does Corticosteroid Nasal Spray Use Play a Role in Development of Central Serous Chorioretinopathy?*
- Zihinsel Yetersizliği Olan Yetişkinlerin Aileleri Üzerindeki Bakım Yükü ve İlişkili Faktörler  
*Family Caregiving Burden of Adults with Intellectual Disability and Associated Factors*
- Uzun Süre Hastanede Yatan Hastalarda *Clostridium difficile* Kolonizasyonunun Araştırılması  
*An Investigation of Clostridium difficile Colonization in Patients with Prolonged Hospitalization*

- Kronik Venöz Yetmezliği Olan Bireylerde Manyetik Alan Tedavisinin Ödem, Eklem Hareket Açıklığı, Depresyon ve Yaşam Kalitesine Etkisi  
*Effects of Magnetic Field Therapy on Edema, Range of Joint Motion, Depression, and Life Quality in Patients with Chronic Venous Insufficiency*
- Stres Üriner İnkontinanslı Kadınlarda Pelvik Taban Kas Eğitime Ek Olarak Uygulanan Elektromiyografik Biofeedback Eğitiminin Etkisinin İncelenmesi  
*An Investigation of the Effects of Electromyographic Biofeedback Training Applied in Addition to Pelvic Floor Muscle Training in Women with Stress Urinary Incontinence*

### Olgu / Case

- Hayatı Tehdit Eden Hiperkalsemi ile Başvuran Hipoparatiroidizmlü Hasta  
*Life-threatening Hypercalcemia in a Patient with Hypoparathyroidism*
- İdiyopatik Nöretinit Olgusu  
*A Case Report on Idiopathic Neuroretinitis*
- Seckel Sendromlu Hastada C-Mac Videolaryngoskop ile Nazotrakeal Entübasyon  
*Nasotracheal Intubation by C-Mac Videolaryngoscope in a Patient with Seckel Syndrome*

### Derleme / Review

- Az Gelişmiş Ülkelerde Klinik Araştırmalar ve Etik İhlaller: Nijerya Faz III Antibiyotik Deneyi Örneği  
*Clinical Trials in Underdeveloped Countries and Ethical Violations: the Nigerian Case of a Phase III Antibiotic Trial*
- Tip 2 Diyabette Fizyopatolojik Tedavi Yaklaşımı ve Pioglitazonun Yeri  
*Physiopathological Treatment Approach and the Place of Pioglitazone in Type 2 Diabetes*



# *Anadolu Kliniği*

*Tıp Bilimleri Dergisi*

**Anatolian Clinic**  
The Journal of Medical Sciences

.....  
Eylül 2017; Cilt 22, Sayı 3  
September 2017; Volume 22, Issue 3

# Anadolu Kliniği

Tıp Bilimleri Dergisi

Eylül 2017; Cilt 22, Sayı 3 / September 2017; Volume 22, Issue 3

## Sahibi / Ownership

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

## Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Managing Editor

Uzm. Dr. Hasan Demirhan

## Başeditör / Editor-in-Chief

Prof. Dr. Handan Ankaralı

## Editörler Kurulu / Editorial Board

Doç. Dr. Hakan Ertin  
Prof. Dr. Seyit Ankaralı  
Prof. Dr. Mahmut Gümüş  
Prof. Dr. Nusret Akpolat

## Türkçe & İngilizce Dil Editörü / Language Editor

Uzm. Dr. Mustafa Kemal Temel

## Yayın Kurulu / Publication Committee

Prof. Dr. İbrahim Yıldırım  
Prof. Dr. Zekeriya Tosun  
Prof. Dr. İlhan İlkılıç  
Prof. Dr. Mehmet Koç  
Prof. Dr. Mehmet Okka  
Prof. Dr. Şükrü Öksüz  
Doç. Dr. Cumali Karatoprak  
Doç. Dr. Ahmet Bilici  
Doç. Dr. Davut Akduman  
Doç. Dr. İlker İnanç Balkan  
Doç. Dr. Murat Coşkun  
Doç. Dr. Mustafa Duran  
Doç. Dr. Mustafa Kanat  
Yrd. Doç. Dr. Ahmet Selim Özkan  
Yrd. Doç. Dr. Fatih Kara  
Yrd. Doç. Dr. İbrahim Topçu  
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ali Sungur  
Yrd. Doç. Dr. Mustafa Doğan  
Uzm. Dr. Mustafa Kemal Temel  
Uzm. Dr. Hasan Demirhan  
Uzm. Dr. Ahmet Salduz  
Uzm. Dr. Zeynep İrem Yüksel Salduz  
Uzm. Dr. Enes Karabulut

## Tasarım Uygulama / Design

Ahmet Yumbul

## Baskı-Cilt / Printing-Binding

Seçil Ofset Matbaacılık Ltd. Şti. ☎ 0212 629 0615

## İletişim / Contact

Küçükmühendis Sk. 7 Fatih/İstanbul  
☎ 0212 588 2545 ☎ 0533 668 0911 ☎ 0212 632 8579  
✉ hsv.dergipark.gov.tr/anadoluklin  
✉ anadoluklinigi@gmail.com

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.

Dergide yer alan yazılardan yazarları mesuldür.

© 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.  
Submitted and published content is under the responsibility of the authors.  
Authors transfer all copyrights to the Journal. Published content can be cited  
provided that appropriate reference is given.

Derginin eski adı/The former name: Anadolu Kliniği (1933-1954)

Derginin kısa adı/The Short name: 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,  
ScopeMed, OAJI

## Editörlerden

Değerli okurlarımız,

*Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*'nin her sayısının yayımlanması-  
nın ardından, hissettiğimiz tatlı yorgunlukla birlikte, bir sonraki sayı  
için çalışmalarımıza yeni bir heyecanla başlıyoruz. Yine bu duygu-  
larla giriştiğimiz, 2017'nin son sayısı olan 22. cilt 3. sayımızı, sizlere  
sunabilmenin mutluluğu içindeyiz.

Bu sayımızda yayımladığımız toplam bilimsel yazı adedini 13'e  
çıkardık. Sekiz araştırma makalesi, üç olgu sunumu, bir derleme ve  
bir kısa derlemeden oluşan sayımızın siz okurlarımıza ve evrensel  
bilime faydalı olacağını umuyoruz.

Dergimizin de sahibi olan Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı;  
20-21 Temmuz 2017'de T.C. Sağlık Bakanlığı, İstanbul Medeniyet  
Üniversitesi ve Dünya İslami Tıp Birlikleri Federasyonu (*The  
Federation of Islamic Medical Associations— FIMA*) paydaşlığında  
gerçekleşen Afrika Sağlık Kongresi'ni düzenleyerek, bilimin  
insanlık için faydaya dönüşmesi yolunda çok katılımlı ve verimli bir  
organizasyona imza attı. Sağlıkın Afrika'daki her boyutuyla masaya  
yatırıldığı bu kongrede, dergimizin de tanıtımı yapılarak, hedef  
kitemizde uluslararası bir genişleme amaçlandı.

Öte yandan uluslararası yayıncılık platformunda yer alma gayretimiz  
de devam ediyor. Halihazırda üyesi olduğumuz *TR Dizin (TR Index)*,  
*Türkiye Citation Index*, *Google Scholar*, *Türk Medline (Pleksus)*,  
*SCILIT*, *Scientific World Index*, *AcademicKeys*, *ResearchBib*, *J-Gate*,  
*ScopeMed*, *OAJI* indekslerinden sonra, en önemli tıp indekslerinden  
biri olan PubMed'e başvurunun ön şartlarından *DOAJ* indeksi için  
hakem incelemesine alındık. En kısa zamanda *DOAJ* indeksine de  
kabul edilerek, istikrarla artan yayın sayımızı ve kalitemizi daha  
da artırmayı planlıyoruz. Bu yolda bize bilimsel yazı göndermek,  
hakemlik yapmak, atıfta bulunmak suretiyle verdiğiniz destek için  
teşekkür ediyor, katkılarınızın devamını diliyoruz.

Geçen yıl olduğu gibi, 2017 yılı içinde dergimize katkıda bulunan  
hakemlerimizin listesi, Ocak 2018 sayımızda ve İnternet adresimizde  
(<http://hsv.dergipark.gov.tr/anadoluklin>) yayımlanacaktır.

Saygılarımızla.

# İÇİNDEKİLER/CONTENTS

## ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- 141** An Investigation of the Relationship between Serum Vitamin B12 Levels and Hepatic Fibrosis Scores Determined by Transient Elastography (FibroScan) in Nonalcoholic Fatty Liver Disease  
*Alkole Bağlı Olmayan Karaciğer Yağlanması Transient Elastografi (FibroScan) Tekniğiyle Belirlenen Fibrozis Skoru ile Serum Vitamin B12 Arasındaki İlişkinin Araştırılması*  
Filiz Fusun Bolukbas, Seyda İgnak, Özlem Unay Demirel, Yavuz Furuncuoğlu, Ferhan Mantar, Sercen Cansu Sertel, Filiz Yarımcan Sağlam, Cengiz Bolukbas
- 149** Evre 1–2 Opere Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit Oranlarının Prognoz ile İlişkisi: Tek Merkez Deneyimi  
*The Relationship between Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios and Prognosis in Operated Patients with Stage 1–2 Non-small Cell Lung Cancer: A One-Center Experience*  
Ayşe Ocak Duran, İbrahim İleri, Mevlüde İnanç, Oktay Bozkurt, Ersin Öztaşlan, Mahmut Uçar, Metin Özkan
- 157** İncidental Olarak Saptanan Bochdalek Hernilerinin Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi  
*Evaluation of Incidentally Detected Bochdalek Hernia by Multislice Computed Tomography*  
Zafer Özmen, Eda Albayrak
- 163** Kortikosteroid İçerikli Burun Spreyi Kullanımının Santral Seröz Koryoretinopati Gelişiminde Rolü Var mıdır?  
*Does Corticosteroid Nasal Spray Use Play a Role in Development of Central Serous Chorioretinopathy?*  
Ahmet Elbay, Alper Yenigün, Hakan Özdemir, Ömer Faruk Çalım, Cansu Ekinci, Rukiye Çetinkaya
- 169** Zihinsel Yetersizliği Olan Yetişkinlerin Aileleri Üzerindeki Bakım Yükü ve İlişkili Faktörler  
*Family Caregiving Burden of Adults with Intellectual Disability and Associated Factors*  
Aynur Görmez
- 177** Uzun Süre Hastanede Yatan Hastalarda *Clostridium difficile* Kolonizasyonunun Araştırılması  
*An Investigation of Clostridium difficile Colonization in Patients with Prolonged Hospitalization*  
Şükrü Öksüz, Ayşe Daniş, Elif Öztürk, Emel Çalışkan, Nida Kılıç Akar, Mehmet Ali Sungur
- 183** Kronik Venöz Yetmezliği Olan Bireylerde Manyetik Alan Tedavisinin Ödem, Eklem Hareket Açıklığı, Depresyon ve Yaşam Kalitesine Etkisi  
*Effects of Magnetic Field Therapy on Edema, Range of Joint Motion, Depression, and Life Quality in Patients with Chronic Venous Insufficiency*  
Özlem Çınar Özdemir, Ramazan Kurul, Elif Duygu, M. Fatih Uysal, Yeşim Bakar, Ömer Osman Pala, Kemalettin Erdem, Handan Ankaralı
- 193** Stres Üriner İnkontinanslı Kadınlarda Pelvik Taban Kas Eğitimine Ek Olarak Uygulanan Elektromiyografik Biofeedback Eğitiminin Etkisinin İncelenmesi  
*An Investigation of the Effects of Electromyographic Biofeedback Training Applied in Addition to Pelvic Floor Muscle Training in Women with Stress Urinary Incontinence*  
Nuriye Özençin, Hatice Çankaya, Yeşim Bakar, Mehmet Ata Topçuoğlu, Handan Ankaralı

## OLGU / CASE

- 200** Hayatı Tehdit Eden Hiperkalsemi ile Başvuran Hipoparatiroidizmlili Hasta  
*Life-threatening Hypercalcemia in a Patient with Hypoparathyroidism*  
Hüseyin Karaaslan, Mehmet Nuri Turan, Mehmet Ali Eren, Tevfik Sabuncu
- 204** İdiyopatik Nöroretinit Olgusu  
*A Case Report on Idiopathic Neuroretinitis*  
Mustafa Doğan, Zübeyir Yozgat, Güliz Fatma Yavaş
- 208** Seckel Sendromlu Hastada C-Mac Videolarenoskop ile Nazotrakeal Entübasyon  
*Nasotracheal Intubation by C-Mac Videolaryngoscope in a Patient with Seckel Syndrome*  
Ahmet Selim Özkan, Sedat Akbaş, Mehmet Ridvan Yalın, Emine Özdemir

## DERLEME / REVIEW

- 212** Az Gelişmiş Ülkelerde Klinik Araştırmalar ve Etik İhlaller: Nijerya Faz III Antibiyotik Deneyi Örneği  
*Clinical Trials in Underdeveloped Countries and Ethical Violations: the Nigerian Case of a Phase III Antibiotic Trial*  
M. Kemal Temel
- 220** Tip 2 Diyabette Fizyopatolojik Tedavi Yaklaşımı ve Pioglitazonun Yeri  
*Physiopathological Treatment Approach and the Place of Pioglitazone in Type 2 Diabetes*  
Abdulhalim Şenyiğit, Mustafa Kanat

**ULUSLARARASI DANIřMA KURULU / INTERNATIONAL ADVISORY BOARD**

Prof. Dr. Elisabeth S.-Thiessen	Geriatrics	Germany
Prof. Dr. Moaath Musa Al-Smadi	General Surgery	Jordan
Prof. Dr. Münire Gündođan	Radiology	UAE
Prof. Dr. Ramesh Daggubati	Cardiology	USA
Prof. Dr. Talat Mesud Yelbuz	Pediatric Cardiology	Saudi Arabia
Prof. Dr. Yasser El Sayed	Pediatrics	Canada

**ULUSAL DANIřMA KURULU / NATIONAL ADVISORY BOARD**

Prof. Dr. Adem Akçakaya	Genel Cerrahi	İstanbul
Prof. Dr. Ali İhsan Taşçı	roloji	İstanbul
Prof. Dr. Ayten Erdođan	ocuk ve Ergen Psikiyatrisi	İstanbul
Uzm. Dr. Bülent zaltay	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul
Prof. Dr. Bülent Zülfikar	ocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İstanbul
Prof. Dr. Bünyamin řahin	Anatomi	Karabük
Yrd. Doç. Dr. Cansel zmen	Biyokimya	Tokat
Yrd. Doç. Dr. Çiđdem Yektař	ocuk ve Ergen Psikiyatrisi	Düzce
Doç. Dr. Serdar olakođlu	Anatomi	Düzce
Doç. Dr. E. Elif Vatanođlu-Lutz	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul
Doç. Dr. Erim Glcn	İç Hastalıkları	Kütahya
Prof. Dr. Erol Ayaz	Parazitoloji	Bolu
Prof. Dr. Ertan Kervanciođlu	Tıbbi Genetik	İstanbul
Prof. Dr. Ethem Güneren	Plas. Rek. ve Est. Cerrahi	İstanbul
Prof. Dr. Fahri Ovalı	ocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İstanbul
Yrd. Doç. Dr. Hasan Hüseyin Kozak	Nöroloji	Konya
Doç. Dr. İlhan Geçit	roloji	Ankara
Yrd. Doç. Dr. İhsan Boyacı	İç Hastalıkları	İstanbul
Doç. Dr. İnci Kara	Anestezi ve Reanimasyon	Konya
Prof. Dr. Kudret Doğru	Anestezi ve Reanimasyon	Kayseri
Prof. Dr. M. İhsan Karaman	roloji	İstanbul
Prof. Dr. M. Sait Keleş	Biyokimya	Erzurum
Prof. Dr. Medaim Yanık	Psikiyatri	İstanbul
Doç. Dr. Mehmet Ak	Psikiyatri	Konya
Doç. Dr. Mehmet Küçüköner	Tıbbi Onkoloji	Diyarbakır
Prof. Dr. Mehmet Yıldırım	Fizyoloji	İstanbul
Prof. Dr. Metin Kaplan	Beyin ve Sinir Cerrahisi	Elazığ
Doç. Dr. Muhammet Ali Kayıkçı	roloji	Düzce

Öğr. Gör. Dr. Muhittin Çalım	Anestezi ve Reanimasyon	İstanbul
Prof. Dr. Murad Atmaca	Psikiyatri	Elazığ
Prof. Dr. Murat Kaya	Göz Hastalıkları	Düzce
Doç. Dr. Murat Sezer	Göğüs Hastalıkları	İstanbul
Prof. Dr. Mustafa Samastı	Mikrobiyoloji	İstanbul
Yrd. Doç. Dr. M. Yasin Selçuk	Aile Hekimliği	Samsun
Prof. Dr. Mustafa Yıldırım	Enfeksiyon Hastalıkları	Düzce
Prof. Dr. Nesrin Çobanoğlu	Tıp Tarihi ve Etik	Ankara
Prof. Dr. Nida Taşçılar	Nöroloji	İstanbul
Prof. Dr. Nil Sarı	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul
Prof. Dr. Nuran Yıldırım	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul
Yrd. Doç. Dr. Okay Güven Karaca	Kalp ve Damar Cerrahisi	Düzce
Prof. Dr. Orhan Alimoğlu	Genel Cerrahi	İstanbul
Doç. Dr. Ömer Faruk Akça	Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi	Konya
Prof. Dr. Osman Günay	Halk Sağlığı	Kayseri
Prof. Dr. Osman Hayran	Halk Sağlığı	İstanbul
Yrd. Doç. Dr. Papatya Keleş	Anatomi	İstanbul
Yrd. Doç. Dr. Perihan Torun	Halk Sağlığı	İstanbul
Prof. Dr. Polat Durukan	Acil Tıp	Kayseri
Prof. Dr. Ramazan Akdemir	Kardiyoloji	Sakarya
Prof. Dr. Ramazan Özdemir	Kardiyoloji	Malatya
Prof. Dr. Recep Öztürk	Enfeksiyon Hast. ve Kl. Mikr.	İstanbul
Doç. Dr. Sani Namık Murat	Kardiyoloji	Ankara
Yrd. Doç. Dr. Sedat Akbaş	Anestezi ve Reanimasyon	Malatya
Prof. Dr. Seyfullah Oktay Arslan	Farmakoloji	Ankara
Prof. Dr. Sezai Yılmaz	Genel Cerrahi	Malatya
Prof. Dr. Sinan Canan	Fizyoloji	İstanbul
Doç. Dr. Şengül Cangür	Biyoistatistik	Düzce
Prof. Dr. Temel Tombul	Nöroloji	İstanbul
Prof. Dr. Tevfik Sabuncu	İç Hastalıkları	Şanlıurfa
Yrd. Doç. Dr. Vahdet Görmez	Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi	İstanbul
Prof. Dr. Vural Kavuncu	Fizik Tedavi ve Reh.	Afyon
Doç. Dr. Yalçın Büyük	Adli Tıp	İstanbul
Doç. Dr. Yıldız Değirmenci	Nöroloji	Düzce
Prof. Dr. Yunus Karakoç	Biyofizik	İstanbul
Yrd. Doç. Dr. Zafer Özmen	Radyoloji	Tokat



# An Investigation of the Relationship between Serum Vitamin B12 Levels and Hepatic Fibrosis Scores Determined by Transient Elastography (FibroScan) in Nonalcoholic Fatty Liver Disease\*

## Alkole Bağlı Olmayan Karaciğer Yağlanması Transient Elastografi (FibroScan) Tekniğiyle Belirlenen Fibrozis Skoru ile Serum Vitamin B12 Arasındaki İlişkinin Araştırılması

### Abstract

**Aim:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most frequent chronic liver disease. Because NAFLD is a complex disease, finding highly specific and sensitive biomarkers for diagnosis is very difficult. We investigated the possible relation between steatosis and fibrosis stages determined by FibroScan technique and serum vitamin B12 levels as a non-invasive biomarker in patients with NAFLD.

**Materials and Methods:** A total of 129 patients (45.68±12.9 years of age, 29 females) with NAFLD and 50 healthy subjects (43.44±15.3 years of age, 21 females) were included in this study. FibroScan was performed in all patients for the staging of fatty liver fibrosis. Liver enzymes were also analyzed in addition to serum vitamin B12 and C-reactive protein (CRP) levels.

**Results:** There was no difference with respect to age and gender between NAFLD and control groups. The serum alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyl transferase, and CRP levels were significantly higher in the patients with NAFLD than the controls ( $p<0.05$ ). On the contrary, serum vitamin B12 levels were lower in the patients with NAFLD, compared to the controls (352.8±125.2pg/mL vs 435.2±134.4,  $p<0.01$ ). There was a significant difference in mean serum B12 vitamin levels between the control group (435.2±134.4pg/mL) and the NAFLD subgroups with fibrosis staged F0 and F3 (366.17±129.7pg/mL, 285.22±101pg/mL,  $p<0.01$ ).

**Discussion and Conclusion:** Serum vitamin B12 levels were found to be significantly low in the patients with NAFLD in comparison to the control group. This decline in serum vitamin B12 levels was even more prominent as hepatic inflammation and fibrosis stage increased (F0–F3), but not in advanced fibrosis stage (F4).

**Keywords:** nonalcoholic fatty liver disease; fibrosis; FibroScan; liver; steatosis; vitamin B12

### Öz

**Amaç:** Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması (NAFLD) en sık rastlanan kronik karaciğer hastalığıdır. NAFLD kompleks bir hastalık olduğu için tanıda kullanılacak spesifik ve duyarlı biyobelirteçler bulmak oldukça güçtür. Çalışmamızda NAFLD'li hastalarda kullanılabilir invaziv olmayan bir biyobelirteç olarak transient elastografi (FibroScan) tekniğiyle belirlenen steatozis ve fibrozis skorları ile serum vitamin B12 düzeyleri arasındaki olası ilişki araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamıza toplam 129 NAFLD hastası (45,68±12,9 yaş, 29 kadın) ve 50 sağlıklı gönüllü (43,44±15,3 yaş, 21 kadın) dahil edilmiştir. Tüm hastaların fibrozis evresi FibroScan yöntemiyle belirlenmiştir. Serum vitamin B12 ve C reaktif protein (CRP) düzeylerinin yanı sıra çeşitli karaciğer enzimleri de incelenmiştir.

**Bulgular:** Yaş ve cinsiyet açısından NAFLD ile kontrol grupları uyumlu bulunmuştur. NAFLD hastalarında serum alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, gama-glutamil transferaz ve CRP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda ( $p<0,05$ ) yüksek bulunurken, serum vitamin B12 düzeyleri ise düşük (352,8±125,2pg/mL ile 435,2±134,4;  $p<0,01$ ) bulunmuştur. Ortalama serum B12 düzeylerinde kontrol grubu (435,2±134,4pg/mL) ve NAFLD fibrozis evre F0, F3 alt grupları (366,17±129,7pg/mL, 285,22±101pg/mL) karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde ( $p<0,01$ ) farklılık olduğu görülmüştür.

**Tartışma ve Sonuç:** Serum vitamin B12 düzeyinin NAFLD hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğu saptanmıştır. Serum vitamin B12 seviyesindeki bu düşüşün özellikle karaciğer enflamasyonu arttıkça ve fibrozis evresi yükseldikçe (F0–F3) daha belirgin olduğu, ancak ileri fibrozis düzeylerinde (F4) anlamlı bir fark görülmediği tespit edilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı; fibrozis; FibroScan; karaciğer; steatozis; vitamin B12

Filiz Fusun Bolukbas<sup>1</sup>, Seyda Ignak<sup>2</sup>, Ozlem Unay Demirel<sup>3</sup>, Yavuz Furuncuoglu<sup>1</sup>, Ferhan Mantar<sup>4</sup>, Sercen Cansu Sertel<sup>5</sup>, Filiz Yarımcan Saglam<sup>6</sup>, Cengiz Bolukbas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bahcesehir University Medical Faculty, Internal Medicine, Department of Gastroenterology, Istanbul Turkey

<sup>2</sup> Bahcesehir University Medical Faculty, Department of Medical Biology, Istanbul Turkey

<sup>3</sup> Bahcesehir University Medical Faculty, Department of Biochemistry, Istanbul Turkey

<sup>4</sup> Bahcesehir University Medical Faculty, Internal Medicine, Department of Endocrinology, Istanbul Turkey

<sup>5</sup> Bahcesehir University Medical Faculty

<sup>6</sup> Bahcesehir University Medical Faculty, Department of Medical Microbiology, Istanbul Turkey

Geliş Tarihi /Received : 09.03.2017

Kabul Tarihi /Accepted: 09.04.2017

DOI: 10.21673/anadoluklin.297152

Sorumlu Yazar/Corresponding Author  
Asst. Prof. Seyda Ignak  
Medical Faculty of Bahcesehir University,  
Department of Medical Biology,  
Sahrayicedid Mh. Batman Sk. No:66-68,  
Yenisahra-Göztepe, Istanbul Turkey  
E-mail: seyda\_ignak@hotmail.com

\* This study was presented as a poster at the 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) held in Tokyo from 20 to 24 February 2016.



## INTRODUCTION

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most frequent chronic liver disease that occurs across all age groups around the world due to the growing prevalence of obesity and overweight. NAFLD may be asymptomatic in most patients, but it is usually related with obesity and signs of metabolic syndrome such as type 2 diabetes, dyslipidemia, visceral adiposity, and hypertension. NAFLD includes a spectrum of hepatic pathology from benign hepatocellular steatosis to inflammatory nonalcoholic steatohepatitis, liver fibrosis, and cirrhosis. It was also shown that hepatocellular carcinoma may develop in patients with NAFLD (1–3).

The etiology of NAFLD is complex and multifactorial. There are theories which explain development and progression of NAFLD. According to the “two-hit hypothesis,” factors such as hepatic accumulation of lipid via sedentary lifestyle, the insulin resistance (IR), high fat diet, obesity sensitize the liver as the first hit and prepare a substructure for the second hit. The second hit activates inflammatory processes and fibrogenesis. Because this hypothesis cannot explain sufficiently the various molecular and metabolic changes in NAFLD, however, the “multiple-hit hypothesis” has been developed. This hypothesis considers multiple effects such as insulin resistance, hormones secreted from adipose tissue, nutritional factors, and gut microbiota, as well as genetic and epigenetic factors which work together on genetically predisposed subjects to induce NAFLD (4).

Because NAFLD is a complex disease and includes a spectrum of conditions, finding highly specific and sensitive biomarkers for diagnosis is very difficult. At the present time, there are a variety of scoring systems and panels for evaluating the progression of fatty liver to non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and cirrhosis by using different non-invasive parameters such as aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), platelet count, age, body mass index, etc. But none of them is specific for NAFLD and each has different limitations to determine the exact progression of NAFLD (5).

Confirmation of NAFLD diagnosis is usually achieved by radiologic imaging techniques, and staging of the disease requires a liver biopsy. Liver biopsy is the gold standard for the diagnosis and prognosis of NAFLD. However liver biopsy is an invasive procedure and leads to serious complications such as pain and hypotension. Liver biopsy can also increase the length of hospitalization and costs. In recent years some different non-invasive methods such as serum biomarkers and imaging methods such as ultrasonography and transient elastography (FibroScan) are frequently used to assess fibrosis and thus reduce the number of NAFLD patients requiring liver biopsy (6,7).

FibroScan (transient elastometer) is a device to examine liver stiffness. Lately published studies have shown that transient elastography is a valuable tool to detect fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis but has limitations in overweight patients. Also in some studies it was reported that transient elastography was accurate enough to detect high stage of fibrosis and cirrhosis without baseline etiology evaluation. *Hassemi et al.* have indicated that considering transient elastography in advanced fibrosis have results close to liver histology and that, because it can demonstrate the progress of liver fibrosis, it would be suitable in the follow-up period (8).

In our study, we tried to reveal the possible relation between staging of steatosis and fibrosis determined by FibroScan technique and serum vitamin B12 levels as a biomarker in patients with NAFLD.

---

## MATERIALS AND METHODS

We conducted a retrospective study. Our experimental group consisted of 129 patients with NAFLD whereas the control group consisted of 50 healthy controls from check-up outpatient clinic. The study was conducted between January 2011 and May 2015 in patients admitted to the Hospital's Gastroenterology Clinic with several metabolic complaints compatible with liver disease. This study was carried out in accordance with the Helsinki Declaration and approved by institutional medical ethics committee. For research involving human hospital records, informed consent

**Table 1.** Biochemical test results and demographic characteristics of NAFLD and control groups.

Parameters	NAFLD (n=129)	Controls (n=50)	p
Age	45.68±12.9	43.44±15.3	0.381
Gender (F/M), n	29/100	21/29	0.517
Vitamin B12	352.8±125.2	435.2±134.4	0.001
CRP	7.08±13.3	2.45±2.6	0.001
ALT	44.12±33.9	23.56±12.6	0.001
AST	28.75±18.3	20.7±5.9	0.03
GGT	51.44±34.4	21.59±9.3	0.001
ALP	73.11±27.5	64.10±19.6	0.055
Total cholesterol	214.93±49.4	211.92±49	0.668
Triglycerides	158.70±89.9	124.20±72.0	0.199
LDL cholesterol	142.20±38.4	137.66±41.6	0.874
HDL cholesterol	41.12±9.6	49.42±11.2	0.143
Platelet count	240.80±78.6	241.16±50.8	0.977
Hemoglobin	14.56±2.0	13.14±1.5	0.208
MCV	87.71±6.1	85.00±6.1	0.518
Glucose	107.7±34.3	96.12±17.7	0.032
Folic acid	6.63±1.9	7.70±2.7	0.364
Uric acid	5.00±1.2	5.33±1.7	0.674
Body mass index	28.4±3.6	27.8±4.1	0.26

CRP: C-reactive protein; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transferase; ALP: alkaline phosphatase; MCV: Mean cell volume

from each subject was obtained. Presence of the following constituted the exclusion criteria: chronic liver disease due to viral hepatitis, autoimmune liver disease, and metabolic or inherited liver disease, ascites, pregnancy, history of atrophic gastritis, megaloblastic anemia, malabsorption, Crohn's disease, vitamin B12 replacement therapy, and taking medications lowering vitamin B12 concentrations.

The grading of fatty liver was performed by using four known criteria (hepatorenal echo contrast, liver brightness, deep attenuation, and vascular blurring) based on ultrasonography performed by two radiologists with more than 5 years of experience using the Aloka SSD-650CL ultrasound machine (Aloka Co., Ltd., Tokyo, Japan) (9,10). Classification of fatty liver with ultrasound was done in three grades: Mild (Grade 1): minimal diffuse increase in hepatic echogenicity, with normal diaphragm and intrahepatic vessel con-

tour; Moderate (Grade 2): diffuse increase in hepatic echogenicity, slight deterioration in the visualization of the diaphragm and intrahepatic vessels; and Severe (Grade 3): marked increase in hepatic echogenicity, posterior segment of the right hepatic lobe is difficult to display, poor visualization of the intrahepatic vessels and diaphragm contour. Patients with Grade 1 to 3 hepatic steatosis on USG were included within the study.

FibroScan is also known as transient elastography that is used to evaluate the staging of steatosis and fibrosis. It is a reliable non-invasive technique and can be used as an alternative of liver biopsy (11). Liver stiffness evaluation (LSE) and liver steatosis detection and quantification were done with FibroScan device (Echo-sens touch 502 powered by VCTE, Paris, France) by a certificated hepatologist. LSE scores were measured as kilopascal (kPa). At least 10 successful measurements and a success rate over 60% with interquartile range/median ratios of <0.30 were obtained for a valid measurement. In our study, LSE cut-off scores for describing F0, F1, F2, F3, F4 were <6kPa, 6–7.2kPa, 7.2–9kPa, 9–11.8kPa, and >11.8kPa respectively. Controlled Attenuation Parameter (CAP) was used for detecting and quantifying steatosis and was described as dB/m.

Serum vitamin B12 levels were analyzed by using chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) technology in Abbott Architect ci8200 system (Abbott Park, IL, USA).

In addition to serum vitamin B12 levels, blood samples of the subjects were evaluated in terms of liver enzymes including aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP); and C-reactive protein (CRP), total bilirubin, albumin, total cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), platelet count, mean corpuscular volume (MCV), folic acid were analyzed by Sysmex XN-1000 hematology analyzer (Sysmex, Kobe, Japan).

To compare the parameters between test and control groups, independent t-test was used. The patients in the each group were compared with the control group and  $p < 0.05$  was accepted as statistically signifi-

**Table 2.** The biochemical test results according to ultrasonography grades in test and control groups

Parameter	Ultrasonography						
	Grade 1(n=83)	<i>p</i>	Grade 2(n=40)	<i>p</i>	Grade 3(n=6)	<i>p</i>	Control (n=50)
Vitamin B12	351.0±125.2	0.01	360.15±126.6	0.01	322.0±96.0	0.05	435.28±134.4
CRP	7.5±14.2	0.01	5.7±12.0	0.06	10.7±11.8	0.01	2.44±2.6
ALT	43.8±35.2	0.01	60.9±38.1	0.01	110±47.7	0.01	23.56±12.6
AST	30.02±24.2	0.01	31.2±16.2	0.01	51.0±15.0	0.01	20.7±5.9
GGT	61.4±19.6	0.01	21.5±9.3	0.01	106.75±50.4	0.01	21.59±9.3
ALP	75.9±33.2	0.03	64.1±19.6	0.18	71.0±18.9	0.45	64.1±19.6

CRP: C-reactive protein; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transferase; ALP: alkaline phosphatase

cant. The data were analyzed by using SPSS for Windows 11.0 software.

## RESULTS

In our study, there was no statistical difference with respect to age and gender between the NAFLD and control groups. The serum ALT, AST and GGT levels were found significantly higher in the NAFLD patients than in the controls ( $p < 0.05$ ). On the contrary, serum vitamin B12 levels were lower in the patients with NAFLD compared with the controls ( $352.8 \pm 125.2$  pg/mL vs.  $435.2 \pm 134.4$   $p < 0.01$ ). Although both are in the normal reference interval range, vitamin B12 levels were significantly lower in our NAFLD group when compared to the control group ( $p < 0.05$ ). BMI values were evaluated and found to be within normal limits. The values are similar in stages of fibrosis and the control group. Table 1 summarizes the results of the parameters analyzed in our study.

The mean values of vitamin B12 levels and other laboratory parameters that were found statistically significant between the NAFLD and control groups are presented in Table 2 according to staging by ultrasonography and in Table 3 according to staging by FibroScan.

According to the results there was a significant difference in the mean serum vitamin B12 levels between the controls ( $435.2 \pm 134.4$  pg/mL) and the NAFLD patients from the Grade 1 and 2 subgroups ( $p < 0.05$ ) determined by ultrasonography. But the difference was not statistically significant between the Grade 3 NAFLD patients and controls.

According to the results there was a significant difference in the mean serum vitamin B12 levels between the controls ( $435.2 \pm 134.4$  pg/mL) and NAFLD patients from F0 to F3 subgroups ( $366.17 \pm 129.7$  pg/mL,  $285.22 \pm 101$  pg/mL,  $p < 0.01$ ) determined by FibroScan. But the difference was not statistically significant between the Grade F4 NAFLD patients and controls. The CRP levels of the controls and NAFLD patients from F0 to F4 were also compared, and it was found that there was statistically significant difference between the CRP levels of the NAFLD patients from F1, F3 and F4, but not F2.

The association between the B12 and CRP levels and steatosis grade from A0 to A3 in the NAFLD patients determined by FibroScan were also investigated. There was statistically significant difference between the vitamin B12 levels of the A0 and A3 subgroups of NAFLD patients and the control group (Table 4).

## DISCUSSION AND CONCLUSION

About a quarter of patients with fatty liver develop liver inflammation (nonalcoholic steatohepatitis-NASH) and over a quarter of NASH patients develop severe fibrosis, which is associated with a high mortality rate. Thus detection of inflammation in fatty liver is very important by means of managing NAFLD. Inflammation may be diagnosed by microscopic examination of liver biopsy specimens. However, liver biopsy is an invasive procedure that has a serious risk of complication (5). In the literature the mortality due to liver biopsy is reported to be as high as 2% (12).

**Table 3.** The biochemical test results according to FibroScan stages in test and control groups

Parameter	FIBROSCAN (Fibrosis Stage)										
	F0(n=72)	p	F1(n=17)	p	F2(n=12)	p	F3(n=9)	p	F4(n=19)	p	Control (n=50)
Vitamin B12	366.17±129.7	0.01	309.59±101.4	0.01	337.73±108.8	0.04	285.22±101.0	0.01	368.24±124.8	0.19	435.28±134.4
CRP	5.1±7.2	0.02	17.02±27.8	0.01	2.4±1.2	0.94	12.4±13.7	0.01	4.86±5.0	0.05	2.44±2.6
ALT	46.2±34.7	0.01	50.00±31.8	0.01	79.1±50.4	0.01	39.71±25.7	0.01	65.64±51.0	0.01	23.56±12.6
AST	28.1±21.4	0.02	30.33±10.7	0.01	40.89±25.4	0.01	23.00±7.5	0.38	47.42±28.3	0.01	20.7±5.9
GGT	51.3±34.3	0.01	64.14±28.9	0.01	41.18±25.7	0.01	88.00±98.4	0.01	111.23±96.8	0.01	21.59±9.3
ALP	68.8±25.7	0.3	79.9±45.7	0.06	71.1±14.6	0.21	87.3±26.0	0.01	81.08±25.3	0.01	64.1±19.6

CRP: C-reactive protein; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transferase; ALP: alkaline phosphatase

While ultrasonography has many advantages such as safety, low cost, and repeatability (13), at the same time it has some important limitations including the relatively low sensitivity in detecting minor degrees of fatty liver changes, the low accuracy in obese patients, the ability to differentiate simple steatosis from NASH (14). FibroScan, on the other hand, measures liver stiffness which is well correlated with fibrosis stage in NASH, can be affected by elevated ALT levels, steatosis and may have technical problems especially by the presence of abdominal obesity (15,16).

According to the literature, one of the limitations of FibroScan is BMI and especially waist circumference measurement. There are two probes named as M and XL in FibroScan. Any misleading effect of obesity can lead to unreliable results that can be minimized significantly by probe choice (17,18). To overcome this limitation we used both M and XL probes when performing FibroScan procedure. When we used XL probe we detected LES scores, but not the Controlled Attenuation Parameter (CAP) score in obese patients. Also, there is no significant difference between our NAFLD and control groups in terms of age, sex and BMI. We observed hepatosteatosis in all patients in our NAFLD group determined by ultrasonography. On the other hand, the steatosis grade determined by FibroScan was within normal limits in 41 patients, and this group was classified as A0. In our A0 group, the level of ALT, GGT, CRP were higher and the vitamin B12 levels were significantly lower than those in the control group. Different types of probes are needed to be developed for the evaluation of these cases.

Vitamin B12 (cobalamin) is a water-soluble cobalt containing vitamin with an important role in biochemical processes. Ingested dietary vitamin B12 in food is released by the exposition of the low pH within the gastric lumen. After the release of vitamin B12, it is bound to haptocorrin (transcobalamin I) and carried to the duodenum. In the duodenum vitamin B12-transcobalamin complex undergo proteolytic cleavage, and vitamin B12 is bound to another carrier protein, intrinsic factor (IF) that is secreted by the gastric mucosa. This IF-cobalamin complex is absorbed by the terminal ileum. Then vitamin B12 dissociates from IF and enters the blood circulation where it binds transcobalamin II. Subsequently, vitamin B12 arrives in peripheral tissues and the liver via transcobalamin II. Vitamin B12 is mostly stored in the liver (19,20).

It is reported in several studies that liver diseases such as acute hepatitis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma and metastatic liver disease are associated with major changes in vitamin B12 levels in the blood (19).

Ermens et al. have suggested that inflammation-induced cell degradation causes the release of stored cobalamin, which in the circulation predominantly binds to haptocorrin. They report that plasma vitamin B12 level can reach high values as the severity of liver cirrhosis progresses (21).

Joske et al. reported that cirrhosis might be accompanied by relative vitamin B12 deficiency, secondary to impaired liver storage. This might be due to the increased release during hepatic cytolysis and/or decreased clearance by the affected liver (22).

Holdsworth et al. observed in their study that cirrhotic patients had lower serum vitamin B12 level. They explain that the vitamin B12 stores of the cirrhotic liver are already severely depleted and that cellular necrosis could liberate less of the vitamin into the bloodstream or the actual rate of cellular damage and necrosis gets slower as the fibrosis progresses (23).

In our study the vitamin B12 level was significantly lower in the NAFLD group than in the control group, and especially the difference between the two groups became more significant as the fibrosis grade determined by FibroScan increased from F1 to F3. Although in the F4 group the mean vitamin B12 level is still lower than in the control group, the difference is not statistically significant. However, vitamin B12 level in the F4 group is relatively higher than in the F1–F3 groups. We think that as the severity of the fibrosis progresses from F1 to F3 the serum vitamin B12 level decreases due to the damage in the liver, and vitamin B12 stores in the liver are liberated slowly. In the F4 group, because of the severe hepatocyte necrosis, vitamin B12 level gets relatively higher than in the F3 group in serum. Since we have a small number of patients in the F4 group, further studies with more patients on vitamin B12 level in advanced fibrosis and cirrhosis are needed to be done to prove our hypothesis.

Cobalamin is a cofactor and coenzyme involved in many biochemical reactions such as DNA synthesis, and methionine synthesis from homocysteine (20). Homocysteine levels are measured in some studies as an independent risk factor for cardiovascular disease and atherosclerosis (24,25). Furthermore NAFLD

and its strong relationship with metabolic syndrome has lead scientists to investigate the possible role of NAFLD in the development of cardiovascular disease (CVD). Recent studies also pointed out the association between NAFLD and high cardiovascular risk (2,27,28).

Pro-inflammatory cytokines including tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) and IL-6 are the major stimuli responsible for increased hepatic production of C-reactive protein (CRP) in NAFLD (26,27,28). According to various studies, the severity of histological features of NAFLD is also strongly correlated to increased hs-CRP levels as well as to increased insulin resistance and higher prevalence of the metabolic syndrome (MetS). Inflammation, including CRP level, is strongly related to insulin resistance and/or MetS (29). Thus, in our study high CRP levels can indicate predisposition to MetS and its risks.

It has been shown that insulin may affect some enzymes involved in homocysteine (Hcy) turnover and induce hyperhomocysteinemia as a possible component of metabolic syndrome. Also, the low status of vitamin B12 may be a potential trigger contributing to the development of hyperhomocysteinemia. Gulsen et al. observed that plasma Hcy concentrations significantly correlated with both grade of activity and stage of fibrosis in NASH patients (30). Our study is limited by lack of Hcy level.

The literature includes many studies evaluating the relationship between liver diseases and serum vitamin B12 levels because of the role of the liver in vitamin B12 metabolism and storage. These studies especially

**Table 4.** The biochemical test results according to FibroScan grades in test and control groups

Parameter	FIBROSCAN (Steatosis Grade)								
	A0(n=41)	<i>p</i>	A1(n=19)	<i>p</i>	A2(n=21)	<i>p</i>	A3(n=48)	<i>p</i>	Control (n=50)
Vitamin B12	345.58±119.8	0.01	396.89±127.7	0.28	354.7±157.7	0.47	338.26±112.3	0.01	435.28±134.4
CRP	7.88±14.1	0.01	6.4±9.0	0.01	3.97±4.9	0.12	7.82±15.9	0.02	2.44±2.6
ALT	39.5±31.3	0.01	33.35±15.3	0.01	75.65±39.6	0.01	60.28±44.4	0.01	23.56±12.6
AST	28.9±27.5	0.04	24.13±8.4	0.08	38.72±17.8	0.01	32.92±20.9	0.01	20.7±5.9
GGT	47.03±27.8	0.01	43.33±31.4	0.01	68.94±52.8	0.01	79.73±73.0	0.01	21.59±9.3
ALP	75.39±42.2	0.11	66.85±17.8	0.65	74.31±20.0	0.07	74.47±23.3	0.03	64.1±19.6

CRP: C-reactive protein; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transferase; ALP: alkaline phosphatase



focus on acute liver diseases, chronic liver diseases, and hepatocellular carcinoma (HCC) (20).

Koplay et al. compared 45 NAFLD patients with 30 healthy controls by means of ultrasonographic grading of fatty liver and assessing vitamin B12 levels. They found that the serum vitamin B12 levels were significantly lower in the NAFLD patients than in the control group, though levels still remained in the reference range. They proposed that low vitamin B12 levels might be associated with NAFLD, especially in grade 2 and grade 3 hepatosteatosis (31).

Nevertheless there are a few reports addressing the relationship of fibrosis in NAFLD and vitamin B12 levels. Polysoz et al. compared serum vitamin B12 levels in 30 liver biopsy-proven NAFLD patients with 24 healthy controls and investigated the association between B12 levels and disease severity. They did not find any significant difference between the two groups (32).

It has recently been reported that vitamin B12 level is an important indicator in the therapeutic process of HCV. It has also been emphasized that vitamin B12 deficiency causes impaired production of succinyl-CoA and methionine, increasing the risk of hepatic steatosis (33). The relation between vitamin B12 and steatosis observed in chronic hepatitis has not been clearly revealed yet. This subject is open to dispute.

If it had been possible to determine the plasma cytokeratin 18 (X-18) and its fragment levels in conjunction with FibroScan method in our study group, it would have strengthened our study. Because of the design of our study, we could not provide this progress. We hope further studies will focus not only on the diagnosis, but also on the treatment of NAFLD as well.

In conclusion, serum vitamin B12 levels were found to be significantly decreased in the patients with NAFLD than in the control group. The decline in the serum vitamin B12 levels was even more prominent as the liver inflammation and fibrosis stage increased, but not in advanced fibrosis stage. Further studies are needed to determine the role of serum vitamin B12 as a biological marker for NAFLD and an inflammatory marker in patients with severe liver fibrosis.

## REFERENCES

1. Abd El-Kader SM, El-Den Ashmawy EM. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World J Hepatol.* 2015; 7(6):846–58.
2. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol.* 2012;56(6):1384–91.
3. de Carvalho SC, Muniz MT, Siqueira MD, Siqueira ER, Gomes AV, Silva KA, et al. Plasmatic higher levels of homocysteine in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutr J.* 2013;12:37.
4. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016;65(8):1038–48.
5. Sanal MG. Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease-the emperor has no clothes? *World J Gastroenterol.* 2015;21(11):3223–31.
6. Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, Sollano JD. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(6):775–7.
7. Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis.* 2010;42(4):272–82.
8. Hashemi SA, Alavian SM, Gholami-Fesharaki M. Assessment of transient elastography (FibroScan) for diagnosis of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med.* 2016;7(4):242–252.
9. Osawa H, Mori Y. Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes. *J Clin Ultrasound.* 1996;24(1):25–9.
10. el-Hassan AY, Ibrahim EM, al-Mulhim FA, Nabhan AA, Chammas MY. Fatty infiltration of the liver: analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence on patient management. *Br J Radiol.* 1992;65(777):774–8.
11. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;51(2):454–62.
12. Thampanitchawong P, Piratvisuth T. Liver biopsy: complications and risk factors. *World J Gastroenterol.* 1999;5(4):301–4.

13. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123(3):745–50.
14. Roldan-Valadez E, Favila R, Martínez-López M, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Imaging techniques for assessing hepatic fat content in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2008;7(3):212–20.
15. Castéra L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 2010;51(3):828–35.
16. Wong GL. Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2013;1(1):19–26.
17. de Lédinghen V, Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chu SH, et al. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan®. *J Hepatol*. 2012;56(4):833–9.
18. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan AW, Chermak F, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(12):1862–71.
19. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - a 21st century perspective. *Clin Med*. 2015;15(2):145–50.
20. Andrés E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJ. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM*. 2013;106(6):505–15.
21. Ermens AA, Vlasveld LT, Lindemans J. Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clin Biochem*. 2003;36(8):585–90.
22. Joske RA. The vitamin B12 content of human liver tissue obtained by aspiration biopsy. *Gut*. 1963;4:231–5.
23. Holdsworth CD, Atkinson M, Dossett JA, Hall R. Assessment of the diagnostic and prognostic value of serum vitamin B12 levels in liver disease. *Gut*. 1964;5:601–6.
24. Catena C, Colussi G, Nait F, Capobianco F, Sechi LA. Elevated homocysteine levels are associated with the metabolic syndrome and cardiovascular events in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2015;28(7):943–50.
25. Leach NV, Dronca E, Vesa SC, Sampelean DP, Craciun EC, Lupsor M, et al. Serum homocysteine levels, oxidative stress and cardiovascular risk in non-alcoholic steatohepatitis. *Eur J Intern Med*. 2014;25(8):762–7.
26. Uchihara M, Izumi N. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP): a promising biomarker for the screening of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Nihon Rinsho*. 2006;64:1133–8.
27. Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1372–9.
28. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Iida H, Yonemitsu K, Kato S, et al. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. *J Gastroenterol*. 2007;42:573–82.
29. Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2005;16(4):421–7.
30. Gulsen M, Yesilova Z, Bagci S, Uygun A, Ozcan A, Ercin CN, et al. Elevated plasma homocysteine concentrations as a predictor of steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(9):1448–55.
31. Koplay M, Gulcan E, Ozkan F. Association between serum vitamin B12 levels and the degree of steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Investig Med*. 2011;59(7):1137–40.
32. Polyzos SA, Kountouras J, Patsiaoura K, Katsiki E, Zafeiriadou E, Zavos C, et al. Serum vitamin B12 and folate levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Food Sci Nutr*. 2012;63(6):659–66.
33. Amer RM, Amin MA, Sabry D, Abd Elaziz A. Impact of serum level of vitamin B12 on response to combined interferon and ribavirin therapy for chronic HCV Infection. *Med. J. Cairo Univ*. 2016;84(1):529–35.



# Evre 1–2 Opere Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit Oranlarının Prognoz ile İlişkisi: Tek Merkez Deneyimi

## *The Relationship between Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios and Prognosis in Operated Patients with Stage 1–2 Non-small Cell Lung Cancer: A One-Center Experience*

### Öz

**Amaç:** Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) ile çeşitli kanserlerin prognozu arasındaki ilişki gösterilmiştir. Ancak NLO ve PLO'nun küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) prognozuna etkisi hala tartışmalıdır. Bu çalışmamızın amacı, hastanemizde radikal rezeksiyon uygulanan Evre 1–2 KHDAK hastalarında operasyon öncesi NLO ve PLO'nun prognostik değerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 2001–2014 yıllarında merkezimizde takip edilen ve radikal rezeksiyon uygulanan 59 Evre 1–2 KHDAK hastası dahil edilmiştir. Hastaların takip dosyaları incelenmiş ve gerekli bilgiler alınmıştır. NLO ve PLO'nun optimal cut-off değeri için receiver operating curve (ROC) analizi kullanılmıştır (NLO için 4,7; PLO için 199). NLO ve PLO'nun genel sağkalım (GSK) ve hastalısız sağkalım (HSK) üzerine etkisini incelemek için tek değişkenli Kaplan–Meier analizi kullanılmıştır.

**Bulgular:** NLO ve PLO sınıflamaları ile klinik parametreler arasında yaş haricinde herhangi bir ilişki bulunmamıştır. NLO <4,7 olan grupta GSK ortanca değeri 47 ay, HSK ortanca değeri 38 ay, NLO >4,7 olan grupta ise GSK ortanca değeri 38 ay, HSK ortanca değeri 24 ay olarak bulundu (GSK için p=0,031; HSK için p=0,204). PLO <199 olan grupta GSK ortanca değeri 46 ay, HSK ortanca değeri 38 ay, PLO >199 olan grupta ise GSK ortanca değeri 37,5 ay, HSK ortanca değeri 31,5 ay olarak bulundu (GSK için p=0,033; HSK için p=0,518). Kaplan–Meier analizine göre NLO <4,7 olan hastalarda ve PLO <199 olan hastalarda yaşam süresinin istatistiksel olarak daha uzun olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0,005 ve p=0,011).

**Tartışma ve Sonuç:** Tedavi öncesi yüksek NLO ve PLO değerleri opere akciğer kanseri hastalarında kötü prognoz için bağımsız belirteçlerdir. Preoperatif NLO ve PLO değerleri, Evre 1–2 KHDAK hastalarında radikal rezeksiyon öncesi prognostik bir parametre olarak kullanılabilir.

**Anahtar Sözcükler:** küçük hücreli dışı akciğer kanseri; nötrofil/lenfosit oranı; platelet/lenfosit oranı

### Abstract

**Aim:** The relationship between neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) and prognosis in various cancers has been demonstrated. However, the effect of NLR and PLR on prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC) remains controversial. In this study, we aimed to investigate the prognostic value of NLR and PLR before surgery in patients with stage 1–2 NSCLC who underwent radical resection in our hospital.

**Materials and Methods:** Fifty-nine patients with stage 1–2 NSCLC who underwent radical resection and were followed up at our center between 2001 and 2014 were included in this study. The follow-up files of the patients were reviewed and the necessary data were obtained. Receiver operating curve (ROC) analysis was used for optimal NLR and PLR cut-off values (4.7 for NLR, 199 for PLR). The Kaplan–Meier univariate analysis was used to examine the effect of NLR and PLR on overall survival (OS) and disease-free survival (DFS).

**Results:** No relationship was found between NLR and PLR classifications and clinical parameters, except for age. In the group with NLR <4.7, the OS median was 47 months and the DFS median 38 months; in the group with NLR >4.7, the OS median was 38 months and the DFS median 24 months (p=0.031 for OS; p=0.204 for DFS). In the group with PLR <199, the OS median was 46 months and the DFS median 38 months; in the group with PLR >199, the OS median was 37.5 months and the DFS median 31.5 months (p=0.033 for OS; p=0.518 for DFS). According to the Kaplan–Meier analysis, the patients with NLO <4.7 and the patients with PLO <199 were found to have statistically longer survival (p=0.005 and p=0.011, respectively).

**Discussion and Conclusion:** High NLR and PLR values before treatment are independent predictors of poor prognosis in operated patients with lung cancer. Preoperative NLR and PLR values can be used as prognostic parameters in patients with stage 1–2 NSCLC before radical resection.

**Keywords:** non-small cell lung cancer; neutrophil/lymphocyte ratio; platelet/lymphocyte ratio

Ayşe Ocak Duran<sup>1</sup>, İbrahim İleri<sup>2</sup>,  
Mevlûde İnanç<sup>3</sup>, Oktay Bozkurt<sup>3</sup>, Ersin  
Özaslan<sup>3</sup>, Mahmut Uçar<sup>3</sup>,  
Metin Özkan<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ankara Dr. Abdurrahman Yurtasan  
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Ankara Türkiye

<sup>2</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç  
Hastalıkları AD, Kayseri Türkiye

<sup>3</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal  
Onkoloji AD, Kayseri Türkiye

Geliş Tarihi /Received : 21.05.2017

Kabul Tarihi /Accepted: 27.07.2017

DOI: 10.21673/anadoluklin.315155

Sorumlu Yazar/Corresponding Author  
Dr. Ayşe Ocak Duran

Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi  
Onkoloji Kliniği

E-mail: aocak2005@gmail.com

## GİRİŞ

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen ve 5 yıllık sağkalım oranı %18 olan önemli bir hastalıktır (1). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) akciğer kanserlerinin en sık görülen tipi olup (%83), 5 yıllık genel sağkalım oranı %21'dir ve dünya genelinde kanser nedeni ölümlerde en büyük paydan sorumludur (2).

KHDAK için son zamanlarda yeni tedavi seçenekleri öne sürülmüş ve yaşam beklentisi yeni tedavilerle uzamış olmakla birlikte hala sağkalım konusunda yeterince tatmin edici bir sonuç elde edilememiştir (3). KHDAK'de yaşam beklentisi ve prognozun geleneksel parametreler (TNM sınıflaması, yaş, histolojik tip, lenfovasküler invazyon, sınır durumu, visseral plevral invazyon vb.) yanında bazı moleküler belirteçlerle de öngörülebileceği bildirilmiştir (4). Yeni prognostik faktörlerin bulunması ile daha iyi bir risk sınıflaması yapılabilecek, yüksek riskli hastalar belirlenip bu hastalarda daha agresif tedavi stratejileri uygulanabilecektir. Şimdiye kadar KHDAK hastalarında prognoz için birçok belirteç araştırılmış, ancak hiçbiri klinik kullanım için tam olarak isteneni verememiştir (5). Bu nedenle KHDAK hastalarında kötü yaşam öngören ya da bunu düzelteren perioperatif faktörleri tespit etmeyi hedefleyen çalışmalar hala büyük ilgi görmektedir.

Enflamasyon ve tümör mikro çevresi kanser gelişimi ve progresyonu ile ilişkilidir (6). Enflamasyonda anahtar rol oynayan hücreler enflamasyonun tetiklediği kanser oluşumunda etkili olabilir ve tümör progresyonunu ve hastanın yaşam beklentisini etkileyebilir (6,7). Sistemik enflamatuvar yanıtın, kanser hücrelerinin oluşum ve progresyonunda önemli bir rol oynadığı daha önceki çalışmalarda tespit edilmiş olsa da kanser hastalarının prognozunu belirlemede hangi enflamatuvar parametrenin diğerlerine göre daha iyi olduğu belli değildir (6,8). Şimdiye kadar yapılan çalışmalar nötrofil/lenfosit oranının (NLO) ve platelet/lenfosit oranının (PLO) sistemik enflamasyon düzeyini gösteren önemli belirteçler olduğunu göstermiştir (9).

Daha önceki çalışmalarda NLO ve PLO'nun çeşitli organların kanserleri için önemli bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir (6–8,10–14). KHDAK hastalarında NLO ve PLO'nun prediktif değerleri henüz tam olarak belirlenmiş değildir. Bu çalışmanın amacı, kendi merkezimizde takip ettiğimiz ve radikal rezeksiyon uygulanan Evre 1–2 KHDAK hastalarında preo-

peratif bakılan NLO ve PLO'nun prognostik değerini incelemek, bunların genel sağkalım (GSK) ve hastaliksız sağkalım (HSK) ile ilişkisini araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 2001–2014 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Kliniği'nde, KHDAK tanısı konan ve radikal rezeksiyon uygulanan 150 hasta dahil edilmiştir. Veriler hastane kayıt dosyaları, elektronik kayıtlar ve kliniğimizin her hasta için tuttuğu özel dosyalardan retrospektif olarak elde edilmiştir. Hastaların evrelendirilmesi *The American Joint Committee on Cancer (AJCC)* sınıflama sistemine göre yapılmıştır. Evre 3 ve 4 hastalar ile kayıtlı verileri eksik olan hastalar çıkarıldığında Evre 1–2 olup radikal rezeksiyon uygulanan 59 KHDAK hastası çalışmaya dahil edilmiştir.

### İstatistiksel Analiz

Örnekleme yöntemi olarak amaçlı örnekleme yöntemi kullanıldı. Çalışmamız retrospektif olduğundan, belirlediğimiz zaman diliminde kliniğimizde takip edilen ve çalışma kriterlerine uyan tüm hastalar çalışmaya dahil edilerek örneklem büyüklüğü belirlendi. Verilerin analizi için SPSS (versiyon 19.0) kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluklarına göre ortalama ve ortanca değerleri verildi; gruplar arası farklar ise Student *t*-testi veya Mann–Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik parametrelerin sıklıkları sayı ve yüzde olarak verildi ve farkları ki-kare testi ile değerlendirildi. Tedavi öncesi hastaların PLO ve NLO düzeyleri tespit edildi ve en yüksek sensitivite ve spesifiteyi yansıtan oranı bulmak için ROC (*receiver operating curve*) analizi kullanıldı (Figür 1). Genel sağkalım süresi, tanı konan zamandan ölüm zamanına kadar geçen süre olarak hesaplandı. Hastaliksız sağkalım süresi, tanı konan zamandan hastalığın nüks ettiği zamana veya nüks bilgisi yoksa hastanın öldüğü zamana kadar geçen süre olarak ay cinsinden hesaplanarak belirlendi. Hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımı içeren zaman/olay analizi için Kaplan–Meier metodu kullanıldı. Hasta grupları arasındaki zaman/olay sonlanım noktalarının karşılaştırılması için *log-rank* testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin HSK ve GSK üzerine etkilerini değerlendirmek için *multivariable Cox pro-*

portional HR modeli kullanıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

ROC analizine göre %77 sensitivite ve %52 spesifiteyi gösteren değerler NLO için 4,7 (AUC:0,664; %95 CI:0,526–0,802;  $p=0,032$ ) ve PLO için 199 (AUC:0,639; %95 CI:0,497–0,781;  $p=0,062$ ) bulundu. Her iki değer için de hastalar bu değerlerin üstü ve altı olacak şekilde iki gruba ayrıldı. NLO için, 33 hasta NLO  $>4,7$  olan grupta, 26 hasta ise NLO  $<4,7$  olan grupta yer aldı. PLO için ise, 32 hasta PLO  $>199$  olan grupta, 27 hasta PLO  $<199$  olan grupta yer aldı.

Tüm hasta grubunda yaş ortalaması  $58 \pm 7$ , erkek cinsiyet oranı 54/59 (%91,5) idi. Hastaların sadece 7'si (%12) hiç sigara içmemişken, 28 hasta (%47) halen sigara içmekte idi. 24 hasta (%41) sigarayı bırakmıştı. Hastaların 27'si (%46) Evre 2'deyken, 32 hasta (%54) Evre 1'deydi. 59 hastanın 38'i (%64,4) adjuvan kemoterapi almışken, 21'i (%35,6) bu tedaviyi almamıştı. Performans durumu tespit edilen 45 hastadan 22 hastanın performans durumu 1, 23 hastanın performans durumu ise 0 idi. GSK ortalanca değeri 44 ay (3–200), HSK ortalanca değeri 33 ay (3–155) idi. Klinik parametrelerin NLO ve PLO ile korelasyonu Tablo 1'de sıralanmıştır. Buna göre NLO ve PLO sınıflamaları ile klinik parametreler arasında yaş haricinde herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

GSK ve HSK'nin yüksek ve düşük NLO ve PLO ile ilişkisi Tablo 2'de gösterilmiştir. NLO  $<4,7$  olan grupta GSK ortalanca değeri 47 ay iken HSK ortalanca değeri 38 ay bulundu. NLO  $>4,7$  olan grupta ise GSK ortalanca de-

ğeri 38 ay iken HSK ortalanca değeri 24 ay olarak bulundu (GSK için  $p=0,031$ , HSK için  $p=0,204$ ). PLO  $<199$  olan grupta GSK ortalanca değeri 46 ay iken HSK ortalanca değeri 38 ay, PLO  $>199$  olan grupta ise GSK ortalanca değeri 37,5 ay iken HSK ortalanca değeri 31,5 ay olarak bulundu (GSK için  $p=0,033$ , HSK için  $p=0,518$ ).

Figür 2'de genel sağkalım için Kaplan–Meier yaşam eğrisi çizilmiştir. Kaplan–Meier analizine göre NLO  $<4,7$  olan hastalarda, NLO  $>4,7$  olan hastalara göre yaşam süresinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,005$ ). Yaşam eğrisi PLO için incelendiğinde ise; PLO  $<199$  olan hastalarda PLO  $>199$  olan hastalara göre yaşam süresinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,011$ ). Hastalısız sağkalım açısından incelendiğinde ise hem NLO hem de PLO için yüksek ve düşük değerler arasında hastalısız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çok değişkenli analiz için *Cox proportional hazard* modeli kullanıldı. Buna göre, sadece PLO  $<199$  olması KHDK hastalarında genel sağkalım için prognostik faktör olarak bulunmuştur (HR=0,323; 95% CI 0,105–0,989;  $p=0,048$ ). NLO, yaş, cinsiyet ve adjuvan kemoterapi almış olmak bağımsız prognostik faktör olarak tespit edilmemiştir (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Kendi merkezimizde opere edilen 59 Evre 1–2 KHDK hastasını içeren bu retrospektif çalışmada, preoperatif bakılan NLO ve PLO'nun uzun süreli takipte prognostik değerinin olduğu gösterilmiştir. Daha önce buna benzer çalışmalar yapılmıştır; ancak

**Tablo 1.** KHDK'li hastalarda klinik parametreler ile NLO ve PLO arasındaki ilişki

	NLO		p	PLO		p
	<4,7	>4,7		<199	>199	
Yaş (yıl)	55±7	60±6	0,003	55±8	60±6	0,017
Cinsiyet (E)	24 (%40,7)	30 (%50,8)	0,848	24 (%40,7)	30 (%50,8)	0,504
Sigara (halen)	9 (%16,4)	14 (%25,5)	0,645	16 (%29,1)	11 (%20)	0,121
Hipertansiyon	4 (%6,8)	6 (%10,2)	0,776	3 (%5,1)	7 (%11,9)	0,272
KAH	3 (%5,1)	5 (%8,5)	0,687	2 (%3,4)	6 (%10,2)	0,205
KOAH	0	4 (%6,8)	0,066	1 (%1,7)	3 (%5,1)	0,388
DM	3 (%5,1)	4 (%6,8)	0,945	2 (%3,4)	5 (%8,5)	0,331
Aile hikayesi	2 (%3,4)	1 (%1,7)	0,397	0	3 (%5,2)	0,109
Performans<1	11 (%24,4)	12 (%26,7)	0,641	12 (%26,7)	11 (%24,4)	0,286
ADJKT alan	16 (%27,1)	22 (%37,3)	0,683	15 (%25,4)	23 (%39)	0,192

KHDK: küçük hücreli dışı akciğer kanseri; NLO: nötrofil/lenfosit oranı; PLO: platelet/lenfosit oranı; KAH: koroner arter hastalığı; KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; DM: *diabetes mellitus*; ADJKT: adjuvan kemoterapi

**Tablo 2.** Genel sağkalım ve hastalısız sağkalımın yüksek ve düşük NLO ve PLO ile ilişkisi

	NLO		p	PLO		p
	<4,7	>4,7		<199	>199	
GSK (ay)	47 (10–200)	38 (3–177)	0,031	46 (10–200)	37,5 (3–177)	0,033
HSK (ay)	38 (3–155)	24 (3–65)	0,204	38 (3–155)	31,5 (3–77)	0,518

NLO: nötrofil/lenfosit oranı; PLO: platelet/lenfosit oranı; GSK: genel sağkalım; HSK: hastalısız sağkalım

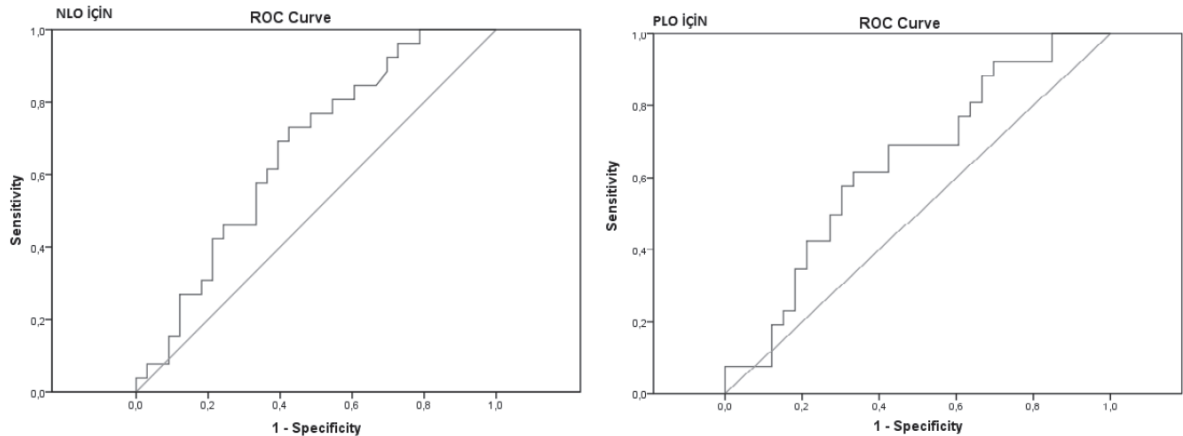
bizim çalışmamızın en önemli farkı, tüm evrelerdeki KHDAK hastalarını değil, homojenliği sağlama adına sadece Evre 1–2 KHDAK hastalarını çalışmaya dahil etmemizdir.

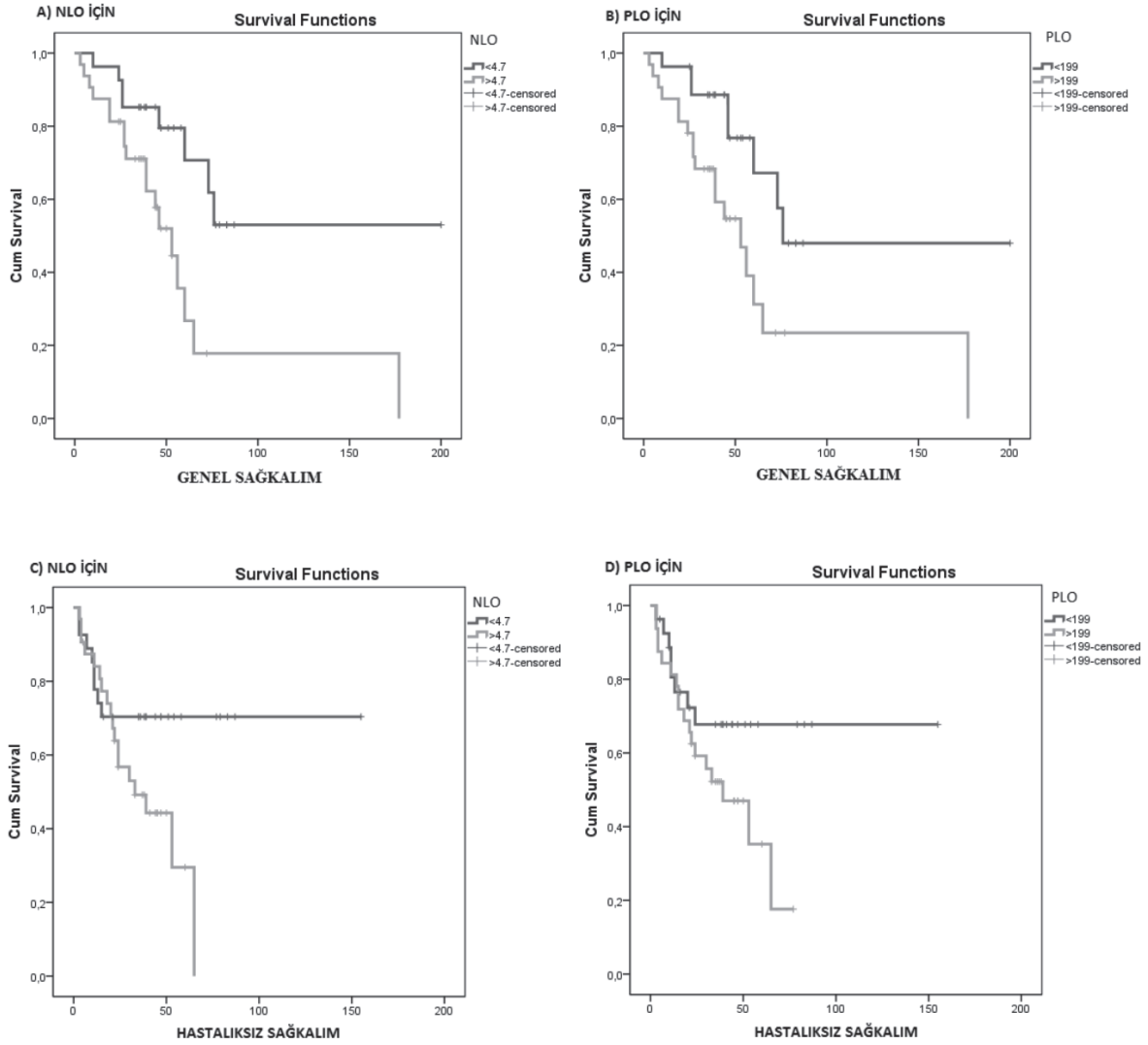
Çalışmalar NLO ve PLO'nun kanser hastalarında kötü sonuçlar ve tedaviye cevap konusunda iyi bir prediktör olduğunu göstermekle birlikte, NLO ve PLO için henüz kesin ve üzerinde uzlaşmış bir *cut-off* değeri yoktur. Bazı çalışmalarda ortanca değere göre ikiye ayrılmış, bazılarında ise 5 değeri *cut-off* değer olarak alınmıştır (15,16). NLO ve PLO'nun hayatta kalma için maksimum sensitivite ve spesifiteye sahip değeri ROC analiziyle bulunabilir. Çalışmamızda ROC analizine göre NLO için 4,7 ve PLO için 199 değerleri bulundu ve bu sınır değere göre hastalar iki gruba ayrılarak istatistiksel analiz yapıldı. Ancak yine de NLO ve PLO'nun KHDAK'deki optimal *cut-off* değerini bulmak için daha fazla standardizasyona ihtiyaç vardır. Çalışmamızda hem NLO hem de PLO oranlarını değerlendirerek daha fazla prognostik bilgi elde etmeyi amaçladık.

KHDAK hastalarında prognozu belirlemek için çeşitli moleküler biyolojik belirteçler çalışma konusu olmuştur (5). Bağışıklık sistemi hücrelerinin kanserin oluşum ve yayılımındaki rolü son zamanlarda ilgi ala-

nı olmuştur. Kanser oluşum ve progresyonunun enflamasyon ve immünite ile yakından ilişkili olduğu genel kabul gören bir görüştür (8). Enflamatuvar hücreler sitotoksik lenfositlerin fonksiyonlarını inhibe edecek maddeler salgılayabilir, bu salgıları ile ekstraselüler matriksin yapısını değiştirebilir ve tümör büyümesini, progresyonunu ve metastazını kolaylaştırabilirler (17). İnsan vücudundaki enflamasyonun derecesini yansıtan birçok belirteç mevcuttur. Preoperatif bakılan NLO ve PLO bu parametrelerden ikisidir ve enflamasyonun derecesini oldukça iyi yansıtır (9). Bu iki parametre de hem enflamasyonu yansıması açısından efektif, hem de basit, ucuz ve kolay bakılabilen parametrelerdir.

Artmış NLO ve PLO'nun çeşitli kanserler için (KHDAK dahil) bağımsız prognostik faktörler oldukları ve kötü yaşam beklentisiyle ilişkili oldukları gösterilmiştir (18,19). Yapılan çalışmalarda KHDAK hastalarında tedavi öncesi artmış NLO ve PLO'nun düşük HSK süresi ile ve düşük hayatta kalma oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18–20). Başka bir çalışmada primer akciğer kanserlerinde operasyon öncesi yüksek NLO'nun GSK için bağımsız bir belirteç olduğu ve Evre 1 hastalarda ölüm için yüksek riski gösteren bir belirteç olduğu gösterilmiştir (21). Bazı çalışmalarda

**Figür 1.** KHDAK'li hastalarda NLO ve PLO için receiver operating characteristic (ROC) eğrisi değerleri



**Figür 2.** Genel sağkalım için Kaplan–Meier yaşam eğrisi

A) NLO <4,7 olan hastalarda, NLO >4,7 olan hastalara göre yaşam süresinin istatistiksel olarak daha uzun olduğu saptanmıştır ( $p=0,005$ ); B) PLO <199 olan hastalarda PLO >199 olan hastalara göre yaşam süresinin istatistiksel olarak daha uzun olduğu saptanmıştır ( $p=0,011$ ); C) NLO <4,7 olan hastaların, NLO >4,7 olan hastalara benzer hastaliksiz sağkalıma sahip olduğu saptanmıştır ( $p=0,051$ ); D) PLO <199 olan hastaların PLO >199 olan hastalara benzer hastaliksiz sağkalıma sahip olduğu saptanmıştır ( $p=0,091$ )

ise KHDAK hastalarında NLO ve PLO prognostik bir faktör olarak bulunmamıştır (7,19,22). Bizim çalışmamızda KHDAK hastalarında NLO ve PLO ile GSK arasında anlamlı bir ilişki bulunurken, bu iki parametre ile HSK arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Lenfositler kansere karşı bağışıklıkta önemli bir rol oynarlar ve yüksek lenfosit düzeyi daha iyi klinik sonuçlarla ilişkilidir (5,23,24). Nötrofiller ise enflamasyon tarafından tetiklenen tümör oluşumunda önemli rol oynarlar ve yüksek nötrofil düzeyinin kötü klinik

sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). NLO'nun kanser progresyonu ile ilişkisini açıklayacak çeşitli mekanizmalar şimdiye kadar araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür. Nötrofil hücreleri, kanser hücrelerinin oluşum, proliferasyon ve yayılım süreçlerine katkıda bulunurlar (26,27). Metastaza katkılarını genellikle vasküler endotelial büyüme faktörlerinin aktivitesini ve bu yolla anjiyogenezi artırarak yaparlar (28). Artmış nötrofiller lenfosit ve diğer immün hücrelerin aktivitesini inhibe eder (29). Artmış NLO, nötrofil bağımlı



**Tablo 3.** Genel sağkalım için prognostik faktörlerin *multivariate Cox proportional hazards* regresyon modeli ile incelenmesi

	HR	%95 CI	p
NLO	,505	,171–1,494	,217
PLO	,323	,105–,989	,048
Cinsiyet	,396	,074–2,114	,279
Yaş	,948	,882–1,018	,142
Adjuvan KT	2,152	,903–5,131	,084

NLO: nötrofil/lenfosit oranı; PLO: platelet/lenfosit oranı; KT: kemo-terapi

enflamasyonda artışı, lenfosit bağımlı tümör cevabında azalışı ifade eder ve bu durumda tümörün büyüme ve metastaz ihtimali artmış demektir (28,29).

Aynı şekilde, PLO da sistemik enflamasyonun bir belirteçidir. Plateletler salgıladıkları çeşitli faktörler (*platelet-derived growth factor, platelet factor 4, thrombospondin*) ile diğer plateletler, koagülasyon sistemi ve vasküler hücre aktivasyonunda değişikliklere neden olurlar ve tümör gelişim basamaklarından adezyon, invazyon ve anjiyogenez gibi birçok basamağı etkileyerek kanser progresyon ve metastazında önemli bir rol oynarlar (30,31,32). Tümör tarafından aktive edilmiş ya da hasarlı endotel bölgelerine yapışarak içlerindeki aktif molekülleri lokal çevreye yayarak platelet ilişkili etkilerini gösterirler (30–32). Böylece platelet sayısının artması ve/veya lenfosit sayısının azalması kanser hücrelerinin ilerlemesine, embolisine, adezyonuna ve metastazına önemli bir katkıda bulunur (29,33).

Bizim tek merkezimizden elde ettiğimiz verilere göre; NLO <4,7 olan hastalarda NLO >4,7 olan hastalara göre ve PLO <199 olan hastalarda PLO >199 olan hastalara göre yaşam süresinin istatistiksel olarak daha uzun olduğu saptanmıştır. Yukarıda belirttiğimiz altta yatan mekanizmalara uygun olarak, artan nötrofil ve platelet sayıları ve azalan lenfosit sayıları ile yaşam süresinin kısalması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. Daha önce bu konu araştırılmış ve sonucumuza benzer sonuçlar elde edilmiştir (6,8,10,14,19,20). Çalışmamızın sonucu, KHDAK hastalarında enflamatuvar sistemin sağkalım üzerine etkisinin önemini vurgulamış, daha önce yapılan ve ilişki olduğunu gösteren çalışmaları Evre 1–2 hastalarda teyit etmiştir.

Ayrıca, çalışmamızın bir amacı da NLO ve PLO'nun KHDAK hastalarında prognozu ve sağkalımı operasyondan önce öngörebilecek ve böylece klinis-

yenlere operasyondan önce bir yol gösterecek parametreler olup olmadığını araştırmaktı. Hastaneye yatan tüm hastalarda bu parametreler rutin kan testleri olarak bakılmaktadır. Dolayısıyla operasyondan önce bu parametreleri elde etmek son derece kolay ve ucuzdur ve postoperatif dönem için oldukça iyi bilgiler vermektedir. Bu parametreler, opere edilecek Evre 1–2 KHDAK hastalarında, risk sınıflamasında kullanılabilir önemli parametrelerdir.

## SONUÇ

KHDAK hastalarında operasyon öncesi bakılan NLO ve PLO değerleri hastanın izlemi için kullanışlı biyolojik belirteçlerdir. Erken evre KHDAK'de immün hücrelerin rolü hala tam olarak açığa çıkarılamamıştır. Daha kapsamlı ve uzun süreli prospektif çalışmalar bu ilişkiyi daha iyi açıklayacak ve daha anlaşılır kılacaktır.

## SINIRLAMALAR

İlk olarak çalışmamız tek merkez verilerini ve az sayıda hasta içermektedir. Bu nedenler sonuçların genellenmesini engellemektedir. İkinci olarak çalışmamız retrospektif bir düzenle yapılmıştır. Bu nedenle sonuçları etkileyecek her faktörü değerlendiremedik.

## KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5–29.
2. Miller KD, Siegel RL, Lin CC ve ark. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):271–89.
3. Otsuka K, Hata A, Takeshita J ve ark. EGFR-TKI rechallenging with bevacizumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;76(4):835–41.
4. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4(7):792–801.
5. O'Byrne KJ, Gatzemeier U, Bondarenko I ve ark. Molecular biomarkers in non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis of data from the phase 3 FLEX study.

- Lancet Oncol. 2011;12:795–805.
6. Wang J, Kalhor N, Hu J ve ark. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with poor survival in patients with stage I-III non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163397.
  7. Cukic V. Neutrophil/Lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in patients with NSCLC. *Mater Socio-med*. 2016;28(5):378–81.
  8. Deng M, Ma X, Liang X, Zhu C, Wang M. Are pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio useful in predicting the outcomes of patients with small-cell lung cancer? *Oncotarget*. 2017;8(23):37200–7.
  9. Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, Yang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol*. 2016;36:94–9.
  10. Stotz M, Pichler M, Absenger G ve ark. The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage III colon cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(2):435–40.
  11. Sonpavde G, Pond GR, Armstrong AJ ve ark. Prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2014;12(5):317–24.
  12. Yang JJ, Hu ZG, Shi WX, Deng T, He SQ, Yuan SG. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(9):2807–15.
  13. Jiang R, Zou X, Hu W ve ark. The elevated pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor outcome in nasopharyngeal carcinoma patients. *Tumour Biol*. 2015;36(10):7775–87.
  14. Zhao QT, Yuan Z, Zhang H ve ark. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancers: a metaanalysis including 3,720 patients. *Int J Cancer*. 2016;139(1):164–70.
  15. Unal D, Eroglu C, Kurtul N, Oguz A, Tasdemir A. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(9):5237–42.
  16. Pinato DJ, Mauri FA, Ramakrishnan R, Wahab L, Lloyd T, Sharma R. Inflammation-based prognostic indices in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2012;7(3):587–94.
  17. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860–7.
  18. Kemal Y, Yucel I, Ekiz K, Demirag G. Elevated serum neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios could be useful in lung cancer diagnosis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(6):2651–4.
  19. Wu G, Yao Y, Bai C, Zeng J. Combination of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer patients. *Thorac Cancer*. 2015;6(3):275–87.
  20. Hua Z, Liuwei G, Bin Z, Lianmin Z. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:22618.
  21. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(2):425–8.
  22. Pinato DJ, Shiner RJ, Seckl MJ, Stebbing J, Sharma R, Mauri FA. Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in primary operable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(8):1930–5.
  23. Aerts JG, Hegmans JP. Tumor-specific cytotoxic T cells are crucial for efficacy of immunomodulatory antibodies in patients with lung cancer. *Cancer Res*. 2013;73(8):2381–8.
  24. Kaneko M, Nozawa H, Sasaki K ve ark. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in advanced colorectal cancer patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Oncology*. 2012;82(5):261–8.
  25. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y ve ark. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer*. 2009;45(11):1950–8.
  26. Grange JM, Krone B, Mastrangelo G. Infection, inflammation and cancer. *Int J Cancer*. 2011;128(9):2240–1.
  27. Moore MM, Chua W, Charles KA, Clarke SJ. Inflammation and cancer: causes and consequences. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(4):504–8.
  28. Li X, Han Z, Cheng Z ve ark. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of recurrence following thermal ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *PLoS One*. 2014;9(10):e110546.
  29. Lan H, Zhou L, Chi D ve ark. Preoperative platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios are independent prognostic factors for patients undergoing lung cancer radical surgery: a single institutional cohort study. *Oncotarget*. 2017 May 23;8(21):35301–10.
  30. Franco AT, Corken A, Ware J. Platelets at the interfa-



- ce of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood*. 2015;126(5):582–8.
31. Zhou X, Du Y, Huang Z ve ark. Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(6):e101119.
  32. Goubran HA, Burnouf T, Radosevic M, El-Ekiaby M. The platelet-cancer loop. *Eur J Intern Med*. 2013;24(5):393–400.
  33. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(2):123–34.

# İnsidental Olarak Saptanan Bochdalek Hernilerinin Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi

## Evaluation of Incidentally Detected Bochdalek Hernia by Multislice Computed Tomography

### Öz

**Amaç:** Erişkinlerde çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile insidental olarak saptanan asemptomatik Bochdalek hernisi sıklığını araştırmak, obezite ve diyafragma krus kalınlığı ile Bochdalek hernisi arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** 870 adet toraks ve abdomen çok kesitli bilgisayarlı tomografi tetkiki retrospektif olarak tarandı. Bochdalek hernisi varlığı, prevalansı ve herni lokalizasyonu araştırıldı. Bochdalek hernisi saptanan hastalarda aksiyal kesitlerde, defekt komşuluğundan diyafragma krus kalınlığı ve umbilikus hizasında sağ paramedyan alandan ciltaltı yağ dokusu kalınlığı ölçüldü. Ayrıca defektin boyutu ve herni kesesinin hacmi de aynı görüntülerde hesaplandı. Daha sonra defekt boyutları ve herni kesesinin hacmi ile diyafragma krus kalınlığı ve ciltaltı yağ dokusu kalınlığı arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

**Bulgular:** 30 hastada toplam 34 adet (%3,9) Bochdalek hernisi saptandı. Bochdalek hernisi 13 (%43,3) hastada sağda, 13 (%43,3) hastada solda, 4 (%13,3) hastada ise bilateral idi. Herni kesesinin içeriği 32 (%94) hastada omental yağ dokusundan, 1 (%3) hastada karaciğerden, 1 (%3) hastada ise kolondan oluşmaktaydı. Herniye segment hacmi kadın hastalarda 153 [84–361] µl, erkek hastalarda 339 [202–432,5] µl hesaplanmış olup, bu değer kadın hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha düşüktü ( $p=0,032$ ). Diyafragma krus kalınlığı ve ciltaltı yağ dokusu ile hem herniye segment hacmi hem de defekt boyutu arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi ( $p>0,05$ ).

**Tartışma ve Sonuç:** Çalışmamızda çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile saptanan, insidental Bochdalek hernisi sıklığı %3,9'dur ve herniye segment hacmi kadınlarda erkeklere göre daha düşük bulunmuştur. Obezite diğer intraabdominal hernilerin patogenezinde önemli bir rol oynamasına rağmen, asemptomatik insidental Bochdalek hernisinde defekt genişliği ile obezite ve diyafragma krus kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Bochdalek hernisi; çok kesitli bilgisayarlı tomografi; diyafragma

### Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to investigate the adult incidence of asymptomatic Bochdalek hernia detected incidentally by multislice computed tomography and the relation between Bochdalek hernia and obesity as well as diaphragmatic crus thickness.

**Materials and Methods:** Eight hundred and seventy multislice computed tomography images of the thorax and abdomen were screened retrospectively to investigate Bochdalek hernia presence, prevalence, and localization. In the patients with Bochdalek hernia, diaphragmatic crus thickness at defect border and subcutaneous fat tissue thickness in the right paramedian area at umbilicus level were measured in the axial sections. Defect size and hernia sac volume were also calculated on the same images. Then, possible correlation of defect size and hernia sac volume with diaphragmatic crus thickness and subcutaneous fat tissue was investigated.

**Results:** Thirty-four Bochdalek hernia (3.9%) sacs were detected in 30 patients. Bochdalek hernia was on the left side in 13 patients (43.3%), on the right side in 13 patients (43.3%), and bilateral in 4 patients (13.3%). The hernia sac consisted of omental fat tissue in 32 patients (94%), of liver in 1 patient (3%), and of colon in 1 patient (3%). The segmental volume of hernia was 153 [84–361] µl in female patients and 339 [202–432.5] µl in male patients, and the difference was statistically significant ( $p=0.032$ ). Neither segmental volume of hernia nor defect size was found to be correlated with diaphragmatic crus thickness or subcutaneous fat tissue ( $p>0.05$ ).

**Discussion and Conclusion:** In our study, incidence of Bochdalek hernia detected by multislice computed tomography is 3.9% and segmental volume of hernia was found to be significantly lower in females compared to males. Although obesity plays an important role in pathogenesis of intraabdominal hernia, no significant correlation was detected between defect size of asymptomatic incidental Bochdalek hernia and obesity as well as diaphragmatic crus thickness.

**Keywords:** Bochdalek hernia; multislice computed tomography; diaphragm

Zafer Özmen, Eda Albayrak

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı,  
Tokat Türkiye

Geliş Tarihi /Received : 03.07.2016

Kabul Tarihi /Accepted: 09.08.2017

DOI: 10.21673/anadoluklin.325702

Sorumlu Yazar/Corresponding Author  
MD Zafer Özmen

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı,  
60100 Tokat, Turkey.  
E-mail:doktor.zafer@mynet.com

## GİRİŞ

Diyafragma göğüs ve karın boşluğu arasında anatomik bir bariyer görevi görmektedir ve gövde duvarı kasları, septum transversum, plöroperitoneal membranlar ve özefagusun dorsal mezenteri ile birlikte gebeliğin birinci ve dördüncü ayları arasında oluşur (1,2).

Diyafragmanın konjenital bozuklukları, diyafragmanın birleşme defektlerinin sonucudur. Konjenital diyafragma hernileri Bochdalek (posterolateral), Morgagni (anteriyör-retrosternal) ve hiyatal hernilerle birlikte septum transversum defekti şeklinde sınıflandırılır (3). Bochdalek hernisi (BH) en sık görülen tiptir ve konjenital diyafragma hernilerinin %95'ini oluşturur. Çoğu olgu doğumda asemptomatiktir ve neonatal dönemde tanı alır. Çoğu BH asemptomatik olduğundan erişkinlikte insidental olarak saptanır. Erişkin BH prevalansı net olarak bilinmemekle beraber yapılan çalışmalarda %0,17 ile %6 arasında değiştiği rapor edilmiştir (4-7).

Son yıllarda çok kesitli bilgisayarlı tomografinin (ÇKBT) yaygın olarak kullanıma girmesi sonucu, daha ince kesit kalınlığında ve daha yüksek çözünürlüklü reformat görüntüler elde edilebilmektedir. Bu ilerlemeler sonucu asemptomatik BH saptama oranında artış olduğu kaydedilmiştir (8).

Bu çalışmanın amacı, erişkinlikte ÇKBT'de insidental olarak saptanan BH prevalansını araştırmak ve BH'deki defekt genişliğinin, diyafragma krus kalınlığı ve obezite ile ilişkisini değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Aralık 2014-Kasım 2015 döneminde Radyoloji Anabilim Dalı'nda çeşitli ön tanılarla elde edilmiş toplam 870 toraks ve abdomen ÇKBT incelemesi retrospektif olarak tarandı. Yaklaşık %80 güç, %2,4'lük toplum BH sıklığı göz önüne alındığında öngörülen %3,9'lük BH sıklığı ile birlikte yaklaşık 870 örnek ile çalışıldı. Örnek hacmi Gpower 3.1.2 programı ile hesaplandı. Çalışmanın yapılabilmesi için üniversite etik kurulundan onay alındı. Çalışma retrospektif olarak yapıldığından hasta onam formu alınmasına gerek duyulmadı. Hasta bilgileri saklı tutuldu. Abdominal ve torakal cerrahi geçiren hastalar, travma hastaları, diyafragmatik kitlesi olan hastalar ve çeşitli nedenlerle

artefakt bulunan incelemeler değerlendirmeye alınmadı. İnceleme, sekiz kanallı ÇKBT (GE Healthcare, Milwaukee, WI/ABD) cihazı ile hasta sırtüstü yatar pozisyondayken gerçekleştirildi. 5 mm kesit kalınlığında aksiyal ardışık kesitler, 5 mm kolimasyon, 120 kVp ve otomatik tüp modülasyonu ile 120-220 mA kullanılarak elde edildi. *Window width* 340-350 HU, *window level* 20-40 HU idi. Tüm imajlar en az 10 yıllık deneyime sahip iki radyolog tarafından incelendi. Veri alma ve analiz *archive and communication system* (PACS) *workstation* (Centricity RA 1000, GE Healthcare Milwaukee, WI/ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Görüntüler aksiyal, koronal ve sagittal planda tarandı.

Hastalarda BH varlığı araştırıldı. Diyafragma posteriyör ve posterolateral kesimde defekt tespit edilen hastalar BH kabul edildi. Bu hastalarda toraksa herniye olan abdominal yağ dokusu ve diğer abdominal yapılar içeriğine göre incelendi. Ayrıca BH lokalizasyonuna göre sağ, sol ve bilateral olmak üzere üç gruba ayrıldı. Daha sonra BH tespit edilen hasta grubunda aksiyal kesitlerde diyafragma krus kalınlığı, ciltaltı yağlı doku kalınlığı, diyafragmatik defekt boyutu ve herni kesesinin boyutları ölçüldü. Diyafragma krus kalınlığı aksiyal kesitlerde, herniye segmentin hemen yanındaki diyafragma kesiminden, ciltaltı yağ dokusu kalınlığı ise umbilikus hizasında sağ paramedyan alandan yapıldı. Herni kesesinin boyutları aksiyal, koronal ve sagittal planda (mm) ölçüldükten sonra basit bir formülle  $((a \times b \times c) / 2)$  herni kesesinin hacmi hesaplandı (9). Diyafragma krus kalınlığı ve ciltaltı yağ dokusu kalınlığı ile defekt boyutu ve herni kesesinin hacmi arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca diyafragma krus kalınlığı, ciltaltı yağ dokusu kalınlığı

**Tablo 1.** Kalitatif değişkenlerin dağılımı

Değişkenler	n	%	
Cinsiyet	Kadın	17	56,6
	Erkek	13	43,4
Herniye komponent	Yağ	32	94
	Yağ ve karaciğer	1	3
	Yağ ve bağırsak	1	3
Lokalizasyon	Sağ	13	43,3
	Sol	13	43,3
	Bilateral	4	13,3

n: hasta sayısı

**Tablo 2.** Kantitatif değişkenlerin dağılımı

Değişkenler	İstatistik
Yaş	63,47±14,7
Defekt genişliği (mm)	12 [6–25]
Herniye segment hacmi (µl)	250,25 [120–391]
Ciltaltı yağ dokusu kalınlığı (mm)	30,11±16,94
Diyafragma kalınlığı (mm)	3,57±1,45

Veri ortalama±standart sapma ya da ortanca [25. ve 75. yüzdellik] ile sunulmuştur (mm: milimetre, µl: mikrolitre).

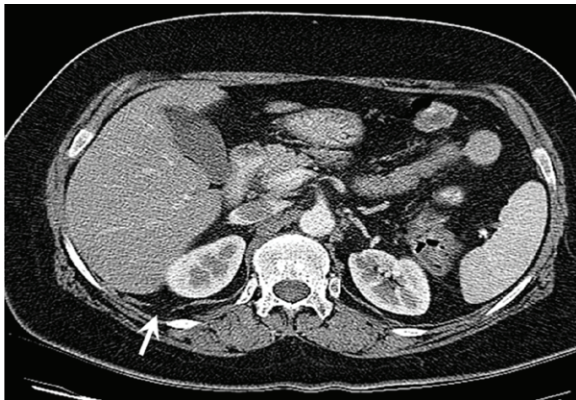
ğ, herniye segment boyutu ve defekt boyutlarının yaş, cinsiyet ve lokalizasyon ile ilişkisi araştırıldı.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmada nicel değişkenler ortalama, standart sapma ya da ortanca, 25. ve 75. yüzdellikler ile nitel değişkenler frekans ve yüzde kullanılarak sunuldu. Nicel değişkenlerin gruplara göre ortalamaları arasındaki farklılıkları varsayımların sağlandığı durumda iki grup olduğunda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve Mann–Whitney U testi ile arandı. Nicel değişkenler arasındaki korelasyon için Pearson ya da Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. p değerleri 0,05'in altında hesaplandığında istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı. (IBM SPSS Statistics 19, SPSS Inc., an IBM Co., Somers, NY/ABD).

### BULGULAR

870 abdominal ÇKBT tetkiki tarandı ve 30 hastada toplam 34 adet (%3,9) BH saptandı. 13 (%43,3) hasta-



**Resim 1.** Aksiyel ÇKBT'de, diyafragma sağ krusu posteriyöründe yaklaşık 9 mm genişliğinde defekt ve defekti dolduran intraabdominal yağlı doku görülmekte (beyaz ok).

da defekt sağda, 13 (%43,3) hastada solda, 4 (%13,3) hastada ise bilateraldi. Herni kesesinin içeriği çoğu hastada (n= 32, %94) omental yağ dokusundan oluşmaktaydı (Resim 1, 2, 3). Geri kalan 2 hastada karaciğer (n=1) ve kolon (n=1) herni kesesi içinde yer almaktaydı.

BH saptanan hastaların 17'si (%56,6) kadın, 13'ü (%43,4) erkekti. Hastaların yaşı 45–87 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 63,47±14,7 idi. Cinsiyet, lokalizasyon ve herniye komponentin içeriğine ilişkin veriler Tablo 1'de sunulmuştur.

Ortanca [25. ve 75. yüzdellik] değerler defekt boyutu için 12 [6–25] mm, herniye segment hacmi için 250,25 [120–391] µl idi. Ortalama ve standart sapma değerleri ciltaltı yağ dokusu kalınlığı için 30,11±16,94 mm ve diyafragma krus kalınlığı için 3,57±1,45 mm bulundu. Yaş, defekt genişliği, herniye segment hacmi, ciltaltı yağ dokusu kalınlığı ve diyafragma kalınlığına ilişkin veriler Tablo 2'de sunulmuştur.

Herniye segment hacmi kadın hastalarda 153 [84–361] µl, erkek hastalarda 339 [202–432,5] µl olarak hesaplanmış olup, bu değer kadın hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha düşüktü (p=0,032). Cinsiyet yaş ve lokalizasyon ile defekt hacmi, herniye segment hacmi ve diyafragma krus kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,058). Yaş, defekt genişliği, herniye segment boyutu, ciltaltı yağ dokusu kalınlığı ve diyafragma kalınlığının cinsiyete göre dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Korelasyon analizinde, yaş ile ciltaltı yağ dokusu arasında negatif yönlü orta düzeyli bir ilişki saptandı (r= -0,482; p=0,004). Ancak diyafragma krus kalınlığı ve ciltaltı yağ dokusu kalınlığı ile hem herniye segment hacmi hem de defekt boyutu arasında anlamlı bir ilişki görülmedi (p=0,060).

### TARTIŞMA

BH sıklıkla çocukluk çağında ortaya çıkan bir herni türüdür ve plöroperitoneal kanalın inkomplet kapanması sonucu diyafragma'nın posterolateral kesiminde meydana gelir. Çoğunluğu klinik olarak neonatal periyotta kardiyorespiratuvar semptomlarla karşımıza çıkar. Geç ortaya çıkan vakalar gastrik volvulus, splenik rüptür, gastrik ve intestinal obstrüksiyon veya

**Tablo 3.** Kantitatif değişkenlerin cinsiyete göre dağılımı

Değişkenler	Cinsiyet		P
	Kadın (n=18)	Erkek (n=16)	
Yaş	65,44±14,26	61,25±15,33	0,415
Defekt genişliği (mm)	11 [4,8–22]	15,85 [7,6–27]	0,240
Herniye segment hacmi (µl)	153 [84–361]	339 [202–432,5]	0,032
Ciltaltı yağ dokusu kalınlığı (mm)	31,93±16,13	28,06±18,11	0,514
Diyafragma kalınlığı (mm)	3,61±1,59	3,53±1,33	0,884

Veri ortalama±standart sapma ya da ortanca [25. ve 75. yüzdelik] ile sunulmuştur (n: hasta sayısı, mm: milimetre, µl: mikrolitre).

perforasyona sebep olabilir (10–13). Ancak erişkin çağda ortaya çıkan vakaların çoğu asemptomatik olup, insidental olarak saptanırlar. Edinsel BH'nin genel kabul gören sebepleri fiziksel egzersiz, travma, gebelik, doğum ve kronik öksürüktür (14).

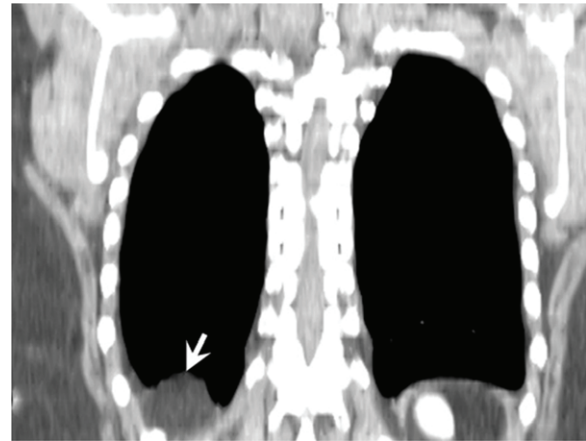
BH tanısında çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Akciğer grafisi, batın grafisi, floroskopi, baryumlu görüntüleme yöntemleri, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme bu yöntemler arasında sayılır. Ancak ÇKBT en çok tercih edilen noninvaziv görüntüleme yöntemidir (15–17).

BH sıklığı farklı toplumlarda değişkenlik gösterdiğinden, erişkin grupta gerçek prevalans hakkında net bir bilgi bulunmamaktadır. Mullins ve ark. BH prevalansını %0,17 olarak açıklamışlardır (7). Ancak bu çalışmada tarama amaçlı ÇKBT kullanılmadığından oran oldukça düşüktür. Biz, çalışmamızda ÇKBT uygulamalarıyla daha yüksek bir oranda BH varlığı saptadık. Ancak ÇKBT ile yapılan bazı çalışmalarda, BH prevalansı bizim çalışmamızdakinden daha yüksek saptanmıştır (18). Çalışmamızda rutin abdominal ve toraks BT incelemesinde tercih edilen 5 mm kalınlığındaki kesitler üzerinden inceleme yapılmıştır. Bu nedenle bizim çalışmamızda BH insidansının bazı çalışmalardan (18) daha düşük bulunması hem rutin elde edilen aksiyal kesitlerde, hem de reformat görüntülerde kesit kalınlığının daha fazla olmasından kaynaklanabilir.

BH yerleşimi hakkında çeşitli sonuçlar bildirilmiştir. Çoğu çalışmada en sık sol yerleşimli olduğu rapor edilmiştir (6–8,16). Sağ tarafta yer alan karaciğerin koruyucu bir bariyer olduğuna inanılmaktadır. Ancak Mullins ve ark. sağ yerleşimli BH prevalansının sola oranla daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (7). Bizim çalışmamızda sağ ve sol yerleşimli BH preva-

lansı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca defekt genişliğinde ve herniye segment hacminde lokalizasyona göre anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Obezite başta hiyatal herni ve inguinal herni olmak üzere tüm intraabdominal hernilerin etiolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (19–21). Obezite, intraabdominal basınç artışına ve karın duvarında zayıflamaya sebep olmak suretiyle herni oluşumuna predispozisyon oluşturur (19,22). Obezite, diğer intraabdominal hernilerin fizyopatolojisinde önemli bir rol oynamasına rağmen, biz çalışmamızda BH'de defekt genişliği ile obezite arasında bir ilişki saptamadık. Literatürde BH ile obezite arasında ilişki bulunup bulunmadığını gösteren bir çalışmaya (18) rastlanmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızı destekler biçimde obezite ve BH arasında ilişki saptanmamıştır. Obezitenin derecesi ve ciltaltı yağ dokusu kalınlığı arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (23). Bu sebeple çalışmamızda obezite de-



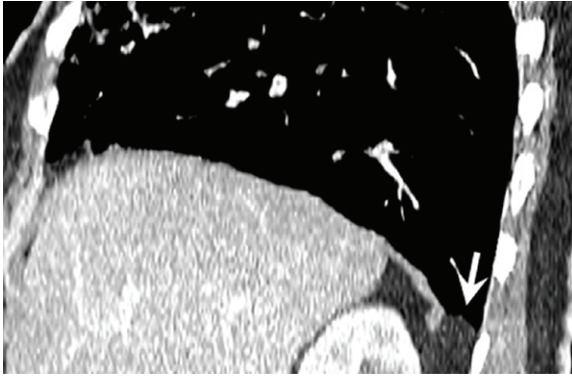
**Resim 2.** Koronal reformat ÇKBT'de, sağ diyafragma krusu posteriyöründe defekt ve defekten toraksa uzanım gösteren intraabdominal yağlı doku görülmekte (beyaz ok).



recesinin göstergesi olarak ciltaltı yağ dokusu kalınlığı kullanılmıştır.

## SONUÇ

Bu çalışmada ÇKBT ile saptanan, insidental BH sıklığı %3,9 bulunmuş olup, diyafragmatik herni sağ ve sol tarafta eşit oranda görülmektedir. Herniye segment hacmi kadınlarda erkeklere göre daha düşük bulunmuştur. Obezite diğer intraabdominal hernilerin patogenezinde önemli bir rol oynamasına rağmen, asemptomatik insidental BH'de defekt genişliği ile obezite arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca diyafragma krus kalınlığının BH oluşumunda herhangi bir rolünün bulunmadığı da çalışmamızda gösterilmiştir.



**Resim 3.** Sagittal reformat ÇKBT'de, sol diyafragma krusu posteriyöründe defekt ve defektten toraksa uzanım gösteren intraabdominal yağlı doku görülmekte (beyaz ok).

## KAYNAKLAR

- Losanoff JE, Sauter ER. Congenital posterolateral diaphragmatic hernia in an adult. *Hernia*. 2004;8:83-5.
- Skandalakis JE, Gray SW. *Embryology for Surgeons*, 2. ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994:502-15.
- Goh BK, Teo MC, Chng SP, Soo KC. Right-sided Bochdalek's hernia in an adult. *Am J Surg*. 2007;194:390-1.
- Salacin S, Alper B, Cekin N, Gulmen MK. Bochdalek hernia in adulthood: a review and an autopsy case report. *J Forensic Sci*. 1994;39:1112-6.
- La Ganga V, Rossi G, Montobbio A, Gaione M. Bochdalek's diaphragmatic hernia in adults. Description of a clinical case. *Minerva Chir*. 1999;54:443-5.
- Kinoshita F, Ishiyama M, Honda S, Matsuzako M, Oikado K, Kinoshita T ve ark. Late-presenting posterior transdiaphragmatic (Bochdalek) hernia in adults: prevalence and MDCT characteristics. *J Thorac Imaging*. 2009;24:17-22.
- Mullins ME, Stein J, Saini SS, Mueller PR. Prevalence of incidental Bochdalek's hernia in a large adult population. *AJR*. 2001;177:363-6.
- Gale ME. Bochdalek hernia: prevalence and CT characteristics. *Radiology*. 1985;156:449-52.
- Feuerlein S, Kern M, Muche R, Ernst AS, Juchems MS, Pauls S. Cisterna chyli in patients with malignancy: is there a correlation between changes in cisterna volume and progression or regression of the tumor? *Eur J Radiol*. 2010;76:177-9.
- Robb BW, Reed MF. Congenital diaphragmatic hernia presenting as splenic rupture in an adult. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:9-10.
- Gale ME. Bochdalek hernia: prevalence and CT characteristics. *Radiology*. 1985;156:449-52.
- Pelizzo G, Lembo MA, Franchella A, Giombi A, D'Agostino F, Sala S. Gastric volvulus associated with congenital diaphragmatic hernia, wandering spleen, and intrathoracic left kidney: CT findings. *Abdom Imaging*. 2001;26:306-8.
- Sakorafas GH, Delibasis G. Large right congenital diaphragmatic (Bochdalek) hernia: an incidental finding in an aged patient with acute intestinal obstruction. *Dig Surg*. 2001;18:431.
- Baglaj M, Dorobisz U. Late-presenting congenital diaphragmatic hernia in children: a literature review. *Pediatr Radiol*. 2005;35:478-88.
- Chai Y, Zhang G, Shen G. Adult Bochdalek hernia complicated with a perforated colon. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:1729-30.
- Eren S, Ciris F. Diaphragmatic hernia: diagnostic approaches with review of the literature. *Eur J Radiol*. 2005;54:448-59.
- Habib E, Bellaiche G, Elhadad A. Complications of misdiagnosed Bochdalek hernia in adults. *Ann Chir*. 2002;127:208-14.
- Temizöz O, Gençhellaç H, Yekeler E, Umit H, Unlü E, Ozdemir H, Demir MK. Prevalence and MDCT characteristics of asymptomatic Bochdalek hernia in adult population. *Diagn Interv Radiol*. 2010;16:52-5.
- Dessy LA, Mazzocchi M, Fallico N, Anniboletti T, Scuderi N. Association between abdominal separation and

- inguinal or crural hernias: our experience and surgical indications. *J Plast Surg Hand Surg.* 2013;47:209–12.
20. Ruhl CE1, Everhart JE. Risk factors for inguinal hernia among adults in the US population. *Am J Epidemiol.* 2007;165:1154–61.
  21. Knox RD, Berney CR. A preoperative hernia symptom score predicts inguinal hernia anatomy and outcomes after TEP repair. *Surg Endosc.* 2015;29:481–6.
  22. Lambert DM, Marceau S, Forse RA. Intraabdominal pressure in the morbidly obese. *Obes Surg.* 2005;15:1225–32.
  23. Seidell JC, Oosterlee A, Deurenberg P, Hautvast JG, Ruijs JH. Abdominal fat depots measured with computed tomography: effects of degree of obesity, sex, and age. *Eur J Clin Nutr.* 1988;42:805–15.



# Kortikosteroid İçerikli Burun Spreyi Kullanımının Santral Seröz Koryoretinopati Gelişiminde Rolü Var mıdır?

*Does Corticosteroid Nasal Spray Use Play a Role in Development of Central Serous Chorioretinopathy?*

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı kortikosteroid içerikli burun spreyi kullanımının santral seröz koryoretinopati (SSR) gelişimine ve koroid ve retina pigment epiteli-Bruch membran kompleksi (RPE-BM) kalınlığı üzerine etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya mometazon içerikli burun spreyi tedavisine başlanan 29 hasta (18 kadın, 11 erkek) dahil edildi. Hastaların ilaç kullanımından önce ve ilaç kullanmaya başladıktan bir hafta ve bir ay sonra sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), görme keskinliği, göz içi basıncı ile koroid ve RPE-BM kalınlıkları ölçüldü. Optik koherens tomografi kesitleri SSR gelişimi açısından incelendi. Ölçümler sağ gözden yapıldı.

**Bulgular:** Tedavi sonrası hiçbir hastada SSR saptanmadı. Ortalama koroid kalınlığı ölçümlerinde başlangıç değerlerle kontrol muayenelerindeki ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmadı: Temporal tarafta başlangıçta  $292,48 \pm 73,02 \mu\text{m}$ , birinci haftada  $296,83 \pm 79,09 \mu\text{m}$ , birinci ayda  $295,41 \pm 74,13 \mu\text{m}$  ( $p=0,405$ ); fovea altında başlangıçta  $360,62 \pm 92,44 \mu\text{m}$ , birinci haftada  $364,04 \pm 93,65 \mu\text{m}$ , birinci ayda  $365,66 \pm 95,86 \mu\text{m}$  ( $p=0,208$ ); nazal tarafta başlangıçta  $282,86 \pm 96,11 \mu\text{m}$ , birinci haftada  $285,28 \pm 93,25 \mu\text{m}$ , birinci ayda  $284,28 \pm 98,14 \mu\text{m}$  ( $p=0,819$ ); RPE-BM başlangıçta  $21,65 \pm 2,86 \mu\text{m}$  iken birinci haftada  $21,24 \pm 2,61 \mu\text{m}$ , birinci ayda ise  $21,58 \pm 2,09 \mu\text{m}$  olarak ölçüldü. Farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,450$ ). Göz içi basıncı ( $p=0,450$ ), SKB ( $p=0,257$ ) ve DKB ( $p=0,249$ ) ölçümlerinde de anlamlı fark saptanmadı.

**Tartışma ve Sonuç:** Kortikosteroid kaynaklı SSR insidansını incelemek ve SSR gelişimi ile koroid ya da RPE-BM kalınlığı arasında bir ilişki olup olmadığını kesin olarak belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** santral seröz koryoretinopati; koroid kalınlığı; retina pigment epiteli-Bruch membran kompleksi; kortikosteroid; nazal sprej

## Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to investigate effects of corticosteroid-containing nasal spray use on central serous chorioretinopathy (CSC) development and thickness of choroid and retinal pigment epithelium-Bruch membrane complex (RPE-BM).

**Materials and Methods:** Twenty-nine patients (18 female, 11 male) receiving nasal mometasone spray treatment were included in the study. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), visual acuity, intraocular pressure and choroidal and RPE-BM thickness were measured before and one week and one month after the medication. Optical coherence tomography sections were examined for CSC development. The measurements were made from the right eye.

**Results:** Central serous chorioretinopathy was not detected in any of the patients. Mean choroidal thickness values did not show any statistically significant changes between the initial and follow-up measurements: On the temporal side  $292.48 \pm 73.02 \mu\text{m}$  in beginning,  $296.83 \pm 79.09 \mu\text{m}$  one week after,  $295.41 \pm 74.13 \mu\text{m}$  one month after ( $p=0.405$ ); under the fovea  $360.62 \pm 92.44 \mu\text{m}$  in beginning,  $364.04 \pm 93.65 \mu\text{m}$  one week after,  $365.66 \pm 95.86 \mu\text{m}$  one month after ( $p=0.208$ ); on the nasal side  $282.86 \pm 96.11 \mu\text{m}$  in beginning,  $285.28 \pm 93.25 \mu\text{m}$  one week after,  $284.28 \pm 98.14 \mu\text{m}$  one month after ( $p=0.819$ ); and RPE-BM  $21.65 \pm 2.86 \mu\text{m}$  in beginning,  $21.24 \pm 2.61 \mu\text{m}$  one week after,  $21.58 \pm 2.09 \mu\text{m}$  one month after. Differences were not statistically significant ( $p=0.450$ ). There was no significant difference in intraocular pressure ( $p=0.450$ ), SBP ( $p=0.257$ ) and DBP ( $p=0.249$ ) measurements.

**Discussion and Conclusion:** Further studies are needed to determine the incidence of corticosteroid-induced CSC and the cause-effect relationship between CSC development and choroid or RPE-BM thickness.

**Keywords:** central serous chorioretinopathy; choroidal thickness; retinal pigment epithelium-Bruch membrane complex; corticosteroid; nasal spray

Ahmet Elbay<sup>1</sup>, Alper Yenigün<sup>2</sup>,  
Hakan Özdemir<sup>1</sup>, Ömer Faruk Çalım<sup>2</sup>,  
Cansu Ekinç<sup>1</sup>, Rukiye Çetinkaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göz Hastalıkları AD, İstanbul Türkiye

<sup>2</sup> Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
KBB AD, İstanbul Türkiye

Geliş Tarihi /Received : 09.09.2017

Kabul Tarihi /Accepted: 13.09.2017

DOI: 10.21673/anadoluklin.337345

Sorumlu Yazar/Corresponding Author  
Uzm. Dr. Ahmet Elbay

Adnan Menderes Bulvarı, Bezmialem Vakıf  
Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği,  
34093 Fatih/İstanbul  
E-mail: elbayamd@gmail.com

## GİRİŞ

Arka kutupta sensöryel retina altında sıvı birikimine bağlı fokal bir retina dekolmanı olan santral seröz koryoretinopati (SSR) ilk olarak Graefe tarafından tanımlanmıştır. Değişiklikler santral maküler alanda olduğunda hasta metamorfopsi, pozitif skotom ve mikropsiden şikayet eder. Görme keskinliği genellikle hafifçe azalmıştır ve küçük bir hiperoptik düzeltme ile iyileşir. SSR klasik olarak sistemik başka bir hastalığı olmayan genç ve orta yaş erkeklerde görülür. Sıklıkla fundus muayenesinde fark edilir ve tanı floresein anjiyografi ile konur (1-3). Gelişimi ile ilgili birçok mekanizma tarif edilmiş olsa da patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır (2,4).

Kortikosteroidler uzun yıllar SSR tedavisinde kullanılmış, ancak sonraki yıllarda buna zıt olarak kortikosteroid kullanan çok sayıda hastada SSR geliştiği veya hastalığın şiddetlendiği rapor edilmiştir. Ayrıca, gebelik, stres ve A tipi kişilik gibi SSR insidansında artış ile ilişkili diğer koşulların endojen hiperkortizolizm ile karakterize olduğu ve adrenal yapıdan salgılanan steroid yapıda hormonlar olan glukokortikoidlerin SSR gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir (3).

SSR gelişiminde birincil rol koroide aittir. Hastalığın enflamasyon, staz ya da iskemiye bağlı olarak koroide damar geçirgenliğinin artmasıyla başladığı düşünülmektedir (5). Bu durum SSR hastalarının her iki gözünde koroide kalınlaştığını gösteren optik koherens tomografi (OKT) bulguları ile desteklenmiştir (6). Ayrıca Bruch membranı ve retina pigment epitelindeki (RPE) hasarların SSR patogenezinde yeri olduğu bildirilmiştir (2,7).

Bu bulgulara dayanarak kortikosteroidlerin koroide, Bruch membranı ya da RPE yapısını ve işleyişini etkileyerek SSR'ye yol açtığı hipotezi ile steroid kullanan hastalarda koroide kalınlığının artacağı ya da RPE-Bruch membran kompleksinde (RPE-BM) hasar olacağı düşünülebilir.

Mometazon furoat sentetik bir glukokortikoiddir. Beklometazonun 16 alfa metil analogudur. Alerjik rinitte burun içi sprey olarak, dermatolojik hastalıklarda ise topikal olarak başarıyla kullanılmaktadır. Yan etkileri betametazonla kıyaslanabilir olan mometazonun, klobetazol furoat kadar bir güce sahip olduğu bildirilmiş olup, bu seviye orta güçte bir steroide denk gelmektedir (8-11). Bu çalışmada mometazon içerikli

nazal sprey kullanımının koroide kalınlığı ve RPE-BM kalınlığı üzerine etkisi prospektif olarak araştırıldı. Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla kortikosteroidlerin RPE-BM kalınlığı üzerine etkisini değerlendiren ilk çalışmadır.

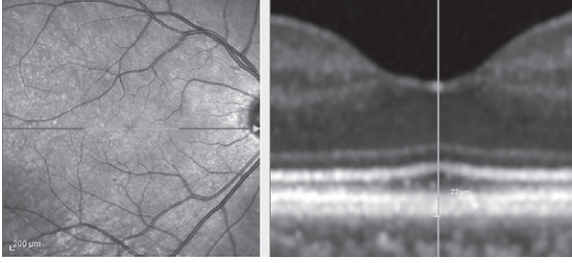
## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif çalışma için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu ve Sağlık Bakanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan onay alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak düzenlenmiştir. Çalışmayla ilgili bilgilendirme sonrası onam formları tüm hastalar tarafından imzalandı.

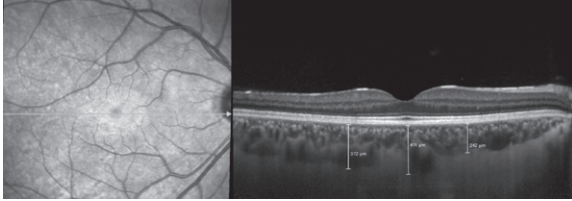
Çalışma Ekim 2015 – Aralık 2015 tarihleri arasında hastanemiz kulak burun boğaz kliniğinde alerjik rinit tanısı ile günde iki defa mometazon içerikli burun spreyi tedavisine başlanan 29 hastayı (18 kadın, 11 erkek) içermektedir. Katılımcıların detaylı anamnezi alındıktan sonra kan basıncı ölçüldü ve detaylı göz muayenesi yapıldı. Sistemik hastalığı bulunanlar, 2 diyoptriden fazla miyop veya hipermetrop sferik eşdeğeri olanlar, glokom, retina hastalığı, üveiti olanlar, katarakt gibi detaylı fundus muayenesi ve oküler testleri engelleyecek ölçüde ortam bulanıklığı yapan göz hastalığı bulunanlar, son üç ayda herhangi bir alerji tedavisi görmüş olanlar, göze yönelik lazer, göz içi enjeksiyon ya da cerrahi işlem uygulanmış olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı (SKB ve DKB), görme keskinliği, göz içi basıncı, koroide kalınlığı ve RPE-BM kalınlığı tedavi öncesinde ve tedaviden bir hafta ve bir ay sonra ölçüldü. Maküladan geçen OKT kesitleri SSR gelişimi açısından incelendi. Tedavi için her bir püskürtmede 50 mikrogram mometazon bulunan burun içi sprey günde iki puf şeklinde reçete edildi. Hastalara ilacı nasıl kullanacakları anlatıldı ve herhangi bir yan etki görülmemesi durumunda ilacı kesmemeleri gerektiği belirtildi.

## Göz Tetkikleri

Retina pigment epiteli – Bruch membranı kompleksi ve koroide kalınlığı bir Spectralis OKT cihazının (yazılım versiyonu 5.3, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) EDI OKT modu ile pupil dilate



**Şekil 1.** Optik koherens tomografi kesitinde retina pigment epiteli-Bruch membranı kalınlığı ölçümü



**Şekil 2.** Optik koherens tomografi kesitinde koroid kalınlığı ölçümü

edilmeden yapıldı. Foveadan geçen yatay kesit tarama çizgisi olarak alındı. RPE-BM olarak en dıştaki hiperreflektif çizginin kalınlığı ölçüldü. Ölçüm, cihazın verdiği ilk görüntünün cihaz yazılımında bulunan dört kat büyütme seçeneği kullanılarak büyütülmesi ile yapıldı. Ölçüm için ilk tercih olarak fovea altı seçildi (Şekil 1). Sınırın fovea altında net olarak seçilemediği olgularda foveaya en yakın ve sınırın seçildiği noktadan ölçüm gerçekleştirildi. RPE-BM'ye karşılık gelen bu hiperreflektif çizginin dış kısmı ile koroid-sklera kesişim bölgesine uyan hiporeflektif çizgi arasında kalan mesafe koroid kalınlığı olarak değerlendirildi (Şekil 2). Koroid kalınlığı ölçümü subfoveal bölgeden ve foveaya 1500 µm mesafede nazal ve temporal noktalardan alındı. Tüm OKT ölçümleri aynı kişi tarafından hastaların sağ gözünden yapıldı. Diurnal varyasyonun etkisini ortadan kaldırmak için her bir hastanın ilk ölçümü hangi saatte yapılmışsa sonraki ölçümleri de aynı saatte yapıldı.

### İstatistiksel Analiz

Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, Chicago, IL, ABD) 20.0 sürümü kullanıldı. Başlangıçta Kolmogorov-Smirnov testi ile verilerin dağılımının normalitesi değerlendirildi. Sayısal veriler, dağılımı normal olanlarda ortalama±standart sapma, dağılımı normal olmayanlarda ise ortanca (minimum ve mak-

simum) olarak ifade edildi. Ortanca ya da ortalamaları karşılaştırmak için *repeated measures* ANOVA testi ya da Friedman testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmanın başlangıcında yer alan 48 hastadan 19'u tedavisine yeni ilaç eklenmesi, ilacı düzenli kullanmamış olması ya da kontrol muayenelerine gelmemesi sebebiyle çalışmadan çıkarıldı. Bunun sonucunda kalan 29 hastanın 29 sağ gözü değerlendirildi. Hastaların 11'i (%37,9) erkek, 18'i (%62,1) kadındı. Ortalama yaşları  $32,6 \pm 1,6$  idi. Hastaların refraksiyon kusuru, ortalama sferik eşdeğer olarak  $-0,25 \pm 1,08$  idi. Ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği  $0,98 \pm 0,04$  idi. Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Göz içi basıncı tedavi öncesi ortalama  $16,02 \pm 2,71$  mmHg iken tedaviden sonra birinci haftada  $16,74 \pm 2,97$  mmHg ve birinci ayda  $16,47 \pm 3,91$  mmHg idi. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,450$ ). Ortalama koroid kalınlığı başlangıçta temporal tarafta  $292,48 \pm 73,02$  µm, fovea altında  $360,62 \pm 92,44$  µm ve nazal tarafta  $282,86 \pm 96,11$  µm iken kontrol muayenelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmadı: Temporal tarafta birinci haftada  $296,83 \pm 79,09$  µm, birinci ayda  $295,41 \pm 74,13$  µm ( $p=0,405$ ); fovea altında birinci haftada  $364,04 \pm 93,65$  µm, birinci ayda  $365,66 \pm 95,86$  µm ( $p=0,208$ ); nazal tarafta birinci haftada  $285,28 \pm 93,25$  µm, birinci ayda  $284,28 \pm 98,14$  µm ( $p=0,819$ ).

Bruch membran-RPE kompleksi başlangıçta  $21,65 \pm 2,86$  µm iken birinci haftada  $21,24 \pm 2,61$  µm, birinci ayda ise  $21,58 \pm 2,09$  µm olarak ölçüldü. Farklılıklar arasında istatistiksel anlamlılık yoktu ( $p=0,450$ ).

Sistolik kan basıncının ortanca (maksimum-minimum) değeri başlangıçta 120 (100-150) mmHg iken kontrol muayenelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı: birinci haftada 120 (100-150) mmHg, birinci ayda 120 (100-150) mmHg ( $p=0,257$ ).

Diyastolik kan basıncında da anlamlı değişiklik saptanmadı: tedavi öncesi 80 (50-100) mmHg, birinci haftada 80 (50-90) mmHg, birinci ayda 80 (50-100) mmHg ( $p=0,249$ ). Tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen parametrelerin değişim seyri Tablo 2'de özetlenmiştir.

## TARTIŞMA

Kortikosteroidlerin SSR ile ilişkisinden ilk olarak Jain ve Singh 1966 yılında bahsetmişler ve Reiter sendromu nedeniyle kortikosteroid tedavisi gören bir hastada SSR'ye benzeyen bir koryoretinopati saptadıklarını bildirmişlerdir (12). Sonraki yıllarda sistemik steroid tedavisinin SSR gelişimiyle birlikteliğini gösteren birçok raporun yanı sıra 1977 yılında Gass, SSR için kullanılan steroidlerin hastalığı şiddetlendirdiğini belirtmiştir (13,14). Ayrıca topikal olarak cilt üzerine ya da nazal sprey olarak kortikosteroid içerikli ilaç kullanılan birçok hastada da SSR geliştiği rapor edilmiştir (15–18).

Fazla miktarda kortizol kapiller frajilitede artışa ve hiperpermeabiliteye neden olur. Glukokortikoidler ise kan pıhtılaşmasını artırır, bu da koroidal hipoperfüzyona, trombüse bağlı retina ven dal tıkanıklığında olduğu gibi damar içi basınç artışına bağlı venüllerde dilatasyona ve damar duvarında geçirgenlik artışına neden olabilir. Mekanizması ortaya konmamakla birlikte SSR'de de venöz dilatasyon gösterilmiştir. Glukokortikoidler ayrıca nitrik oksit, prostaglandinler ve serbest radikallerin üretimini etkileyerek de koroid damarlarındaki geçirgenlik artışına katkıda bulunabilir (19). Kortikosteroid içerikli ilaçların ve glukokortikoidlerin bu etkileri SSR patofizyolojisindeki rollerine dair fikir vermektedir.

SSR hastalarındaki koroid kalınlığı ölçümlerinde ise normal popülasyona göre daha kalın koroid saptandığı ve fotodinamik tedavi sonrası koroid kalınlığında belirgin azalma olduğu bildirilmiştir (6,20,21). Fakat bu çalışmalarda aktif hastalık sırasındaki koroid kalınlığından bahsedilmiş olup steroid kullanımı öncesi koroid kalınlığına dair bilgi bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda koroid kalınlığı normal popülasyona göre daha kalın olduğu bildirilmiş olan (22) alerjik rinit hastaları alınmış, günde iki defa kullanılan ve her bir püskürtmede 50 mikrogram bulunan burun içi steroid sprey tedavisinden sonra koroid kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmamış ve hiçbir hastada SSR gelişmemiştir.

Han ve ark. (23) da steroid kullanımının koroid kalınlığını artırarak SSR gelişimini indükleyeceği hipotezi üzerinden planladıkları çalışmada benzer sonuçlar bulmuşlardır. Günlük 500 mg'dan fazla kortikosteroid

**Tablo 1.** Katılımcıların demografik özellikleri

Katılımcı (n)	29
Yaş (yıl) (ort±SS)	32,6±1,6
Cinsiyet (E/K) (n)	11/18
EDGK (ort±SS)	0,98±0,04
Refraksiyon (SE)	-0,25±1,08

ort±SS: ortalama±standart sapma

E/K: erkek/kadın

EDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği

SE: sferik eşdeğer

tedavisi uyguladıkları 20 hastanın koroid kalınlığında artış olmadığını, sadece bir hastada SSR geliştiğini ve bu hastada tedavi öncesi kalın koroid ve PED olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca günlük 10–100 mg kortikosteroid alımı sonrasında SSR gelişen kısıtlı sayıdaki hasta üzerinden, günlük alınan steroid dozunun SSR gelişiminde önemli olduğu yorumu yapılan çalışmalara (24,25) atıfta bulunarak, steroide bağlı SSR gelişiminde steroid dozundan ziyade tedavi öncesindeki yapısal koroid kalınlığı ve PED varlığının önemine dikkat çekmişlerdir. Bu çalışmayla karşılaştırıldığında bizim çalışmamız, kalın koroidi olan hastalara düşük doz steroid verilmiş olması itibarıyla farklılık arz etmektedir.

Bu çalışmalara ait veriler ve literatürdeki SSR olgularının çoğunun sistemik kullanım sonrası ortaya çıkması (2,26) birlikte değerlendirildiğinde, kullanılan steroid dozu önemli olmakla birlikte belirleyici faktör değil gibi görünmektedir. SSR hastalarında saptanmış olan kalınlaşmış koroid kalınlığının ise sebep olmaktan ziyade bir sonuç olabileceğini düşünüyoruz. Bu bağlamda Han ve arkadaşlarının çalışmasındaki (23) SSR gelişen hastada, tedavi öncesi saptanan kalın koroid ve PED'in, belirgin SSR'den bir önceki safha olduğu ve steroid alımının durumu alevlendirerek, klinik olarak da belirgin bir SSR'ye dönüştürdüğü düşünülebilir. Bununla ilgili kesin bilgiler için SSR gelişimi öncesi koroid kalınlığı değerlerinin de ölçüldüğü geniş serili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Glukokortikoidler ayrıca Bruch membranının ana komponenti olan kolajen yapımını inhibe ederler. Epitelin iyon ve su transportunu değiştirerek RPE'nin işlevini bozabildikleri gibi doğrudan RPE hücrelerine ve sıkı bağlantılarına hasar veriyor olabilirler ve ekstraselüler matriks proteinlerinin sentezini ve fibroblastik



**Tablo 2.** Tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen parametrelerin değişim seyri

	Tedavi öncesinde	Birinci haftada	Birinci ayda	p
Temporal, µm (ort±SS)	292,48±73,02	296,83±79,09	295,41±74,13	0,405*
Fovea altı, µm (ort±SS)	360,62±92,44	364,04±93,65	365,66±95,86	0,208*
Nazal, µm (ort±SS)	282,86±96,11	285,28±93,25	284,28±98,14	0,819*
RPE-BM, µm(ort±SS)	21,65±2,86	21,24±2,61	284,28±98,14	0,819*
GİB, mmHg (ort±SS)	16,02±2,71	16,74±2,97	16,47±3,91	0,450*
SKB, mmHg (ortanca (min-maks))	120 (100-150)	120 (100-150)	120 (100-150)	0,257**
DKB, mmHg (ortanca (min-maks))	80 (50-100)	80 (50-90)	80 (50-100)	0,249**

ort±SS: Ortalama ± standart sapma; RPE-BM: Retina pigment epiteli-Bruch membran kompleksi; GİB: göz içi basıncı

\*Repeated measures ANOVA testi

\*\*Friedman testi

aktiviteyi inhibe ederek hasarlanmış RPE hücrelerinin tamirini engelliyor ya da geciktiriyor olabilirler (19). Glukokortikoidlerin bu etkilerine dayanarak çalışmamızda steroid alımı öncesi ve sonrasında OKT görüntülerinde foveada RPE-BM olarak tanımlanan bant kalınlığı ölçüldü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ölçümün tek noktadan yapılmış olması bize kısıtlı bilgi vermektedir. Bandın uzun hat boyunca sınırlarını net bir şekilde gösterecek ve alan hesabı yapacak bir program daha yararlı veriler sunabilirdi.

Kortikosteroid tedavisinin SKB'yi artırdığı gösterilmiştir.(27) Sistemik hipertansiyonla ilişkili olarak koroid damarlarında ortaya çıkan dengesizlik, koroidal hidrostatik basıncı artırıyor ve subretinal sıvı birikimiyle sonuçlanıyor olabilir (28). Dolayısıyla hiperkortikosteroidizmin indüklediği sistemik hipertansiyonun, kortikosteroid alımına bağlı SSR patogenezinde yer alabilir olabileceği düşünülebilir. Ancak çalışmamızda steroid alımından önceki değerle karşılaştırıldığında tedavi sonrası hiçbir ölçümde ortalama SKB'de anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Bu bulgu nazal steroid kullanımına bağlı gelişen SSR'lerin kan basıncını artırmak suretiyle olmadığını düşündürmektedir.

Tan ve ark. (29) fovea altı koroid kalınlığındaki değişimlerin SKB'deki değişimlerle pozitif korelasyonu olduğunu bildirirken, Ulas ve ark. (30) hemodiyaliz hastalarıyla yaptıkları çalışmada SKB değişiminin fovea altı koroid kalınlığına etkisi olmadığını rapor etmişlerdir. Çalışmamızda SKB'de değişiklik saptanmadığı için SKB ile koroid kalınlığı arasında bir korelasyon analizi yapılmadı.

Çalışmamızın bazı eksik yanları vardır. Bunlardan biri çalışmada yer alan hasta sayısının az olmasıdır.

Daha fazla sayıda hastayla yapılacak olan bir çalışma ile SSR gelişecek hastaların oranı üzerinden steroidin alımının tetiklediği SSR insidansı bulunabilir. Ayrıca bu sayede tedavi öncesindeki koroid kalınlığı ya da RPE-BM'nin SSR gelişimindeki rolüne dair fikir elde edilebilir.

Sonuç olarak, steroid içerikli nazal sprey kullanımı sonucu hastalarımızın koroid ve RPE-BM kalınlığında anlamlı bir değişiklik olmadı ve hiçbir hastada SSR gelişmedi. Steroid kaynaklı SSR insidansını incelemek ve kortikosteroid uygulamasından sonra oluşan SSR ile koroid ya da RPE-BM kalınlığı arasında bir ilişki olup olmadığını kesin olarak belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Von Graefe A. Ueber centrale recidivierende Retinitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1866;12:211-5.
2. Nicholson B, Noble J, Forooghian F, Meyerle C. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. Surv Ophthalmol. 2013;58(2):103-26.
3. Bouzas EA, Karadimas P, Pournaras CJ. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids. Surv Ophthalmol. 2002;47(5):431-48.
4. Mirza RG, Gill M. Central serous chorioretinopathy associated with unusual routes of steroid administration. Retinal Cases Brief Rep. 2009;3(1):99-101.
5. Yannuzzi LA. Central serous chorioretinopathy: a personal perspective. Am J Ophthalmol. 2010;149(3):361-3
6. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. Retina. 2009;29(10):1469-73

7. Sibayan SA, Kobuch K, Spiegel D, Eckert E, Leser R, Monzer J ve ark. Epinephrine, but not dexamethasone, induces apoptosis in retinal pigment epithelium cells in vitro: possible implications on the pathogenesis of central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2000;238(6):515-9.
8. Kerscher MJ, Hart H, Korting HC, Stalleicken D. In vivo assessment of the atrophogenic potency of mometasone furoate: a newly developed chlorinated potent topical glucocorticoid as compared to other topical glucocorticoids old and new. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1995;33(4):187-9.
9. Wishart JM, Lee IS. Mometasone versus betametasone creams: a trial in dermatoses. *N Z Med J.* 1993;106(256):203-5.
10. Samson C, Peets E, Winter-Sperry R, Wolkoff H. Mometasone furoate -Elocon- A medium potency topical corticosteroid with favorable efficacy / safety profile. In: Maibach HI, Surber C (ed.), *Topical Corticosteroids.* Basel: Karger AG; 1992:462-79.
11. Berkowitz RB, Bernstein DI, Laforce C, Pedinoff AJ, Roklin AR, Damaraju CR ve ark. Onset of action of mometasone furoate nasal spray (NASONEX) in seasonal allergic rhinitis. *Allergy.* 1999;54(1):64-9.
12. Jain IS, Singh K. Maculopathy a corticosteroid side-effect. *J All India Ophthalmol Soc.* 1966;14(6):250-2.
13. Gass JDM. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment, 2. ed.* St Louis: CV Mosby; 1977:28-41.
14. Harada T, Harada K: Six cases of central serous choroidopathy induced by systemic corticosteroid therapy. *Doc Ophthalmol.* 1985;60(1):37-44.
15. Fernandez CF, Mendoza AJ, Arevalo JF. Central serous chorioretinopathy associated with topical dermal corticosteroids. *Retina.* 2004;24(3):471-4.
16. Ricketti PA, Unkle DW, Cleri DJ, Prenner JL, Colucciolo M, Ricketti AJ. Central serous chorioretinopathy secondary to corticosteroids in patients with atopic disease. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(2):123-9.
17. Haimovici R, Gragoudas ES, Duker JS, Sjaarda RN, Elliott D. Central serous chorioretinopathy associated with inhaled or intranasal corticosteroids. *Ophthalmology.* 1997;104(10):1653-60.
18. Kleinberger AJ, Patel C, Lieberman RM, Malkin BD. Bilateral central serous chorioretinopathy caused by intranasal corticosteroids: a case report and review of the literature. *Laryngoscope.* 2011;121(9):2034-7.
19. Tuncay FY, Gürelik G. Santral seröz koryoretinopati. *Ret-Vit.* 2010;18(2):85-111.
20. Pryds A, Larsen M. Choroidal thickness following extrafoveal photodynamic treatment with verteporfin in patients with central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(8):738-43.
21. Jirattanasopa P, Ooto S, Tsujikawa A, Yamashiro K, Hangai M, Hirata M ve ark. Assessment of macular choroidal thickness by optical coherence tomography and angiographic changes in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2012;119(8):1666-78.
22. Yenigun A, Elbay A, Dogan R, Ozturan O, Ozdemir MH. The effect of allergic rhinitis with positive skin prick test on choroidal thickness. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(6):2477-81.
23. Han JM, Hwang JM, Kim JS, Park KH, Woo SJ. Changes in choroidal thickness after systemic administration of high-dose corticosteroids: a pilot study effect of corticosteroids on choroidal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(1):440-5.
24. Wakakura M, Song E, Ishikawa S. Corticosteroid-induced central serous chorioretinopathy. *Jpn J Ophthalmology.* 1997;41:180-85.
25. Wakakura M, Ishikawa S. Central serous chorioretinopathy complicating systemic corticosteroid treatment. *British J Ophthalmol.* 1984;68(5):329-31.
26. Tittl MK, Spaide RF, Wong D, Pilotto E, Yannuzzi LA, Fisher YL ve ark. Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1999;128(1):63-8.
27. Dodic M, Wintour EM, Coghlan J. Effect of steroid hormones on blood pressure. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1999;26(7):550-2.
28. Tittl M, Maar N, Polska E, Weigert G, Stur M, Schmetterer L. Choroidal hemodynamic changes during isometric exercise in patients with inactive central serous chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(12):4717-21.
29. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(1):261-6.
30. Ulaş F, Doğan Ü, Keleş A, Ertilav M, Tekçe H, Çelebi S. Evaluation of choroidal and retinal thickness measurements using optical coherence tomography in non-diabetic haemodialysis patients. *Int Ophthalmol.* 2013;33(5):533-9.



# Zihinsel Yetersizliği Olan Yetişkinlerin Aileleri Üzerindeki Bakım Yükü ve İlişkili Faktörler

## Family Caregiving Burden of Adults with Intellectual Disability and Associated Factors

### Öz

**Amaç:** Bakım veren yükü, zihinsel yetersizliği (ZY) olan bireylerde yaşam beklentisinin artması ile yetişkinlerle ilgili giderek ilgi çeken bir araştırma konusu olmuştur. Ülkemizde yetişkinlerin bakım yükü ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Bu çalışmanın amacı ZY'li yetişkinlerin aileleri üzerindeki bakım verme yükünü ölçmek ve bakım yükü ile sosyodemografik ve klinik parametrelerin ilişkisini incelemektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 102 ZY'li yetişkin ve bunların bakım veren aileleri; poliklinikler, rehabilitasyon merkezleri ve okullar aracılığıyla ulaşılarak dahil edilmiştir. Veriler çalışma için hazırlanıp yapılandırılmış bir form, Zarit Bakıcı Yükü Ölçeği ve Gelişimsel Bozukluğu Olan Yetişkinlerde Psikiyatrik Tarama Ölçeği aracılığıyla toplanmıştır.

**Bulgular:** Ortalama bakım yükü puanı  $54,68 \pm 13,8$  idi. Bakım yükünü artıran en önemli etken ZY'li bireyde otizm spektrum bozukluğu eştanısı olmasıydı ( $p=0,001$ ). ZY'li kişide davranış sorunlarının olması da yükü artıran diğer bir etkendi ( $p=0,031$ ). En yüksek bakım yükü puanının üniversite mezunu bakım verenlere ait olduğu görüldü. ZY'li bireylerin yaşı, cinsiyeti, bakım süresi, fiziksel ve ruhsal hastalıkları, inkontinans durumu, ev dışı etkinlik düzeyi ve sözel becerisi ile bakım yükü arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

**Tartışma ve Sonuç:** Davranış sorunlarının önlenmesi ve uygun yönetimi ile otizm spektrumundaki ZY'li bireylerin ailelerinin ihtiyaç ve beklentilerinin belirlenmesi ailelerin bakım yükünü hafifletmede önemli bir adım olacaktır. Ayrıca en yüksek bakım yükünün, sorunların daha çok farkında olması muhtemel üniversite mezunu aileler tarafından bildirilmesi de dikkat çekici bir husustur.

**Anahtar Sözcükler:** zihinsel yetersizlik; aile; bakım veren; bakım yükü; erişkin; yetişkin

### Abstract

**Aim:** In the literature there has been growing interest in caregiving burden of adults with intellectual disability (ID), following the increase in life expectancy of adults with ID. There is no adequate data concerning the caregiving burden of this age group in Turkey. In this study we aimed to determine family caregiving burden of adults with ID and to investigate the relationship between caregiving burden and various clinical and sociodemographic parameters.

**Materials and Methods:** One-hundred and two adults with ID and their families were included in this study, all of whom were reached through polyclinics, rehabilitation centers, and schools. The data were collected by using a specifically designed, structured form, the Zarit Caregiver Burden Scale, and the Psychiatric Assessment Scale for Adults with Developmental Disabilities.

**Results:** The mean caregiving burden score was  $54.68 \pm 13.83$ . The primary factor increasing the caregiving burden was found to be a comorbid diagnosis of an autism spectrum disorder (ASD) in the individual with ID ( $p=0.001$ ). Presence of behavioral problems was another factor increasing the caregiving burden ( $p=0.031$ ). The highest caregiving burden score was observed in university-graduate caregivers. No significant relationship was found between caregiving burden and gender, age, physical and mental illnesses, incontinence status, physical disability status, community services attendance, and verbal ability level of people with ID as well as the duration of the care given.

**Discussion and Conclusion:** Prevention and appropriate management of behavioral problems, in addition to determining the needs and expectations of families of people with ID on the autism spectrum will be a critical step in lessening the caregiving burden on the families. Another remarkable point is that the highest caregiving burden reported belonged to university-graduate caregivers, who are likely to have a greater awareness of problems.

**Keywords:** intellectual disability; family; caregiver; caregiving burden; adult

### Aynur Görmez

İstanbul Medeniyet Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, İstanbul  
Türkiye

Geliş Tarihi /Received : 11.07.2017  
Kabul Tarihi /Accepted: 13.08.2017

DOI: 10.21673/anadoluklin.327742

Sorumlu Yazar/Corresponding Author  
Yrd. Doç. Dr. Aynur Görmez  
Göztepe EAH, Merdivenköy Poliklinikleri,  
Psikiyatri Anabilim Dalı, Ressam Salih  
Ermez Caddesi, İstanbul; Kadıköy,  
İstanbul  
E-mail: aynurdemirel@yahoo.com

## GİRİŞ

Zihinsel yetersizlik (ZY) etiyojide pek çok farklı etkenin rol oynayabildiği, entelektüel ve uyumsuz işlevlerde sorunlar ile karakterize bozukluklar yelpazesidir (1). Dünya çapında yaygınlığı %0,9–1,7 olarak bilinmektedir ve gelişmemiş ülkelerde bu oranın %3'e kadar çıktığı tahmin edilmektedir (2). Zihinsel yetersizlik dünyada pek çok farklı terimlerle ifade edilir; zeka geriliği, mental retardasyon ve zihinsel engellilik gibi. Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı beşinci baskısında (DSM-5), nörogelişimsel bozukluklar grubu altında anlaksal yeti yitimi olarak tanımlanır ve tanı için şu üç ölçütün karşılanması beklenir: (a) hem klinik değerlendirme hem de bireye göre uygulanan, kabul gören bir zeka ölçümü ile doğrulanan, usamlama (akıl yürütme), sorun çözme, tasarlama, soyut düşünme, yargılama, okulda öğrenme ve deneyimlerinden öğrenme gibi entelektüel işlevlerde eksiklikler; (b) kişisel bağımsızlık ve toplumsal sorumluluk için gelişimsel ve toplumsal-kültürel ölçüleri karşılayamama ile sonuçlanan, uyum işlevselliğinde eksiklikler; (c) entelektüel ve uyumsuz eksiklikler gelişimsel evre sırasında başlar (3). DSM-5 zihinsel yetersizliği ağırlığına göre dört alt gruba ayırır: hafif, orta, ağır ve çok ağır.

Ailesinde ciddi bir hastalığı bulunan kişiyle ilgilenen aile bireylerinin bu hastalığa bağlı olarak yaşadıkları zorluklar, genel olarak "bakım veren yükü" olarak tanımlanmıştır (4). Zihinsel yetersizliği olan bireylerin aileleri şüphesiz ki yakınlarının kronik ve geri dönüşsüz olan bu durumlarından etkilenirler. Aileler sadece bakım verip günlük işlerde yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda ZY'li bireyleri duygusal olarak da desteklerler. ZY'li bireyi desteklemek çoğu zaman dolaylı olarak hayatın diğer alanlarına ayrılan zaman, enerji ve ekonomik kaynaklardan kısma anlamına da gelmektedir. Bu da bakım verenin iş, sosyal hayat ve diğer ilişkilerini etkileyen bir duruma dönüşebilmektedir. Ayrıca tıp, teknoloji ve beslenmedeki gelişmelerle ZY'li bireylerin yaşam beklentileri, normal gelişen bireyler kadar olmasa da artmıştır ve aileler hala birincil bakım veren olmaya devam etmektedirler (5). Bu da ileri yaştaki ZY'li grubun genişlemesine ve hem ZY'li bireyin hem de bakım verenin yaşlanması ile gelen komorbid durumlarla bakım yükünün artmasına sebep olabilmektedir (6).

Zihinsel yetersizliği olan çocuklara ve son zamanlarda yetişkinlere bakım verme yükünün ağırlığı birçok çalışma ile araştırılmıştır (7,8). Ülkemizde ZY'li çocukların bakım yükü ile ilgili çalışmalar olsa da (9,10), literatürden gördüğümüz kadarıyla yetişkin grubun bakım yükünü değerlendiren daha önce yapılmış bir çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı zihinsel yetersizliği olan yetişkin bireylerin aileleri üzerindeki bakım yükünü ölçmek ve bakım yükü ile ZY'li bireyin sosyodemografik ve klinik parametreleri arasındaki ilişkiyi incelemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 71306642-050.01.04 sayılı onay alınmıştır. Çalışmaya katılım tamamen gönüllülük esasına dayalı olup, katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Çalışmaya 18 yaş ve üzerinde herhangi bir seviyede (hafif, orta, ağır, çok ağır) ZY tanısı uygun psikometrik testlerle teyit edilmiş bireyler ve bakım veren aileleri dahil edildi. Aralık 2016 – Mayıs 2017 döneminde çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve ulaşılabilen herkes çalışmaya dahil edildi. Katılımcılar, İstanbul'da bir üniversite hastanesindeki psikiyatri ve heyet polikliniğine başvuranlardan, İstanbul'da ulaşılabilen aile sağlığı ve özel eğitim merkezlerinden hizmet alanlardan oluşmuştur. Çalışma süresi zarfında ulaşılabilen ve kriterleri karşılayan 102 ZY'li birey ve bunların bakım veren aileleri araştırmanın örneklemini oluşturdu.

Çalışma için hazırlanmış yapılandırılmış görüşme formu bakım verenler tarafından dolduruldu. Bunun yanı sıra bakım verenler Zarit Bakıcı Yükü Ölçeği (ZBYÖ) ve Gelişimsel Bozukluğu Olan Yetişkinlerde Psikiyatrik Tarama Ölçeği'ni (GBY-PTÖ) de doldurdular.

Bakım veren ve ZY'li bireylerin bazı sosyodemografik özelliklerinin yanı sıra, ZY'li bireylerin sözel becerisi, otizm spektrum bozukluğu (OSB) tanısı, ev dışı etkinlik varlığı, fiziksel sakatlığı, inkontinans durumu, epilepsi ve tedavi gördükleri başka tıbbi hastalıkları hakkında da bilgi alındı. Ayrıca bu grupta sık görülen davranış sorunları dört ayrı kategoride sorgulan-

dı: kendine zarar verme; etrafa/eşyalara zarar verme; başka insanlara zarar verme / saldırganlık; ve normal düzeni bozacak kadar hareketli/gürültülü olma.

#### Zarit Bakıcı Yükü Ölçeği (ZBYÖ)

Demanslı hastaların akrabalarında bakım veren yükünü değerlendirmek için Zarit ve arkadaşları (4) tarafından geliştirilen ölçek, sonraki çalışmalarda şizofreni hastalarının ailelerinde bakım veren yükünü değerlendirmek için de kullanılmıştır (11). Orijinal versiyonu 22 maddeli olan ölçeğin şizofreni hastalarının bakım verenlerinde yapılan Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında 3 madde çıkarılmış ve Türkçe versiyon 19 maddeden oluşmuştur (12). Ölçek; “asla,” “nadiren,” “bazen,” “sık sık” ya da “hemen her zaman” şeklinde 1’den 5’e kadar değişen Likert tipi değerlendirmeye sahiptir. Ölçekten en az 19, en fazla 95 puan alınabilir. Ölçeğin bir kesme puanı olmamakla beraber, yüksek olması bakım veren yükünün yüksek olduğunu göstermektedir. Türkçe sürümünün iç tutarlılık katsayısı (Cronbach alfa=0,83) bulunmuştur (12).

#### Gelişimsel Bozukluğu olan Yetişkinlerde Psikiyatrik Tarama Ölçeği (GBY-PTÖ)

Zihinsel yetersizliği olan bireylerde psikiyatrik bozuklukları belirlemek amacıyla GBY-PTÖ kullanıldı. GBY-PTÖ mental retardasyonu olan yetişkin bireylerde psikiyatrik bozuklukları taramak amacıyla geliştirilmiş (13,14) 25 sorudan oluşan, aile ve bakım verenler tarafından kolaylıkla doldurulabilen bir ölçektir. Ölçekten elde edilen beş alt grup skoru (A, B, C, D, E) toplanarak üç olası tanı grubu oluşturulur: (i) olası organik psikiyatrik bozukluk (A+B), (ii) olası afektif/nevrotik bozukluk (B+C+D), (iii) olası psikotik bozukluk (E). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır ve 0,75 Cronbach alfa değeri ile güçlü bir iç tutarlılık gösterilmiştir. Ölçeğin Türkçe sürümünün duyarlılığı %78,7 iken özgüllüğü %78,8 olarak bulunmuştur (15).

#### İstatistiksel Analiz

Araştırma tanımlayıcı ve ilişki arayıcı türdendir. Tüm istatistiksel değerlendirmeler *Statistical Package for Social Sciences for Windows* versiyon 20.0 (SPSS, Chicago, IL) ile yapılmıştır. ZBYÖ puanı bağımlı değişken olarak kabul edilerek, diğer bağımsız değişkenlerin ZBYÖ toplam puanına etkisi araştırılmıştır. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. İki farklı grup söz

konusu iken normal dağılım gösteren nicel değişkenler Student *t*-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplanmıştır. Grup sayısı  $\geq 3$  ise normal dağılım gösteren nicel değişkenler tek yönlü ANOVA, normal dağılım göstermeyenler ise Kruskal-Wallis testi uygulanarak saptanmıştır. Sürekli bir bağımsız değişken ile ZBYÖ puanı arasındaki korelasyonu incelemek için normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Spearman korelasyon testi, normal dağılım gösterenlerde Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Ayrıca ANOVA testi ile anlamlı ilişki saptanan bir hesaplamada Tukey HSD testi kullanılarak *post hoc* analiz yapılmıştır. Sonuçlar  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamıza Aralık 2016 – Mayıs 2017 tarihleri arasında ulaşılan ZY’li 102 yetişkin ve bakım verenleri dahil edildi. Katılımcıların %40’ına psikiyatri polikliniğinden, %25’ine sağlık kurulu heyet polikliniğinden, %24’üne çeşitli rehabilitasyon merkezlerinden, %6’sına aile sağlığı merkezlerinden ve kalan %5’ine ise

Tablo 1. ZY’li yetişkinlerin özellikleri

		n	%
<b>Cinsiyeti</b> n=102	Kadın	37	36,3
	Erkek	65	63,7
<b>ZY derecesi</b> n=99	Hafif	31	31,3
	Orta	39	39,4
	Ağır	25	25,3
	Çok ağır	4	4,0
<b>OSB tanısı</b> n=101	Var	32	31,7
	Yok	69	6,3
<b>Fiziksel engeli</b> n=102	Var	25	24,5
	Yok	77	75,5
<b>İnkontinans</b> n=102	Var	20	19,6
	Yok	82	80,4
<b>Epilepsi</b> n=102	Var	26	25,5
	Yok	76	74,5
<b>Ek tıbbi hastalık (epilepsi dışında)</b> n=99	Var	20	19,6
	Yok	79	77,5
<b>Sözel beceri</b> n=101	Hiç	11	10,9
	Birkaç kelime	26	25,7
	Birkaç cümle	25	24,8
	İyi	39	38,6
<b>Etkinlik</b> n=102	Hiç yok	23	22,5
	Haftada 1 gün	11	16,2
	Haftada 2-3gün	35	51,5
	Haftada 4-5 gün	22	32,4

özel eğitim okullarından ulaşıldı. ZY'li bireylerin yaş ortalaması 25,09±8,25 idi

Çalışmaya dahil edilen ZY'li bireylerin bazı özelliklerinin genel dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1'de görüldüğü üzere ZY'li bireylerin %36,3'ü kadın, %63,7'si erkekti. Bireylerin %31,3'ü hafif, %39,4'ü orta, %25,3'ü ağır, %4'ü ise çok ağır zihinsel yetersizlik grubundaydı. Katılımcıların %25,5'inde epilepsi; %19,6'sında tedavi görülen, epilepsi dışında bir tıbbi hastalık; %24,5'inde fiziksel sakatlık; %19,5'inde ise inkontinans sorunu vardı. ZY'li bireylerin %31,7'si otizm spektrumunda idi. Örneklemim %10,9'unda sözel beceri hiç (*nonverbal*) yokken, %25,7'sinin konuşma becerisi birkaç kelime, %24,8'nin ise birkaç cümle ile sınırlıydı.

Katılımcıların biri hariç hepsi tam zamanlı olarak aileleri ile yaşamaktaydı. 102 kişinin 95'ine annesi, ikisine babası, üçüne kardeşi, ikisine ise başka birisi bakmaktaydı. Bakım verenlerin eğitim durumları ise şöyleydi: 4'ü hiç okula gitmemiş, 56'sı ilköğretim, 15'i lise, 11'i ise üniversite ve lisansüstü eğitim mezunu idi. Bakım verme süresi 2-52 yıl arasında değişmekte olup ortalama süre 23.48±8.74 yıldır.

**Tablo 2.** ZY'li bireylerde GBY-PTÖ ile belirlenen olası psikiyatrik tanıları (n=102)

	n	%
<b>Organik psikiyatrik bozukluk</b>	13	12,7
<b>Affektif/nevrotik bozukluk</b>	51	50,5
<b>Psikotik bozukluk</b>	15	14,7
<b>Organik/affektif/psikotik gruptan herhangi biri</b>	55	54,5

GBY-PTÖ ile ZY'li bireylerin %54,5'inde affektif, psikotik ya da organik psikiyatrik bozukluklar grubundan en az birinin taramada pozitif çıktığı belirlendi. Bu olası bozuklukların dağılımı Tablo 2'de verilmiştir. Bunlar içerisinde 36 (%35,6) kişide bir psikiyatrik tanı, 14 (%13,9) kişide iki tanı, 5 (%5) kişide ise üç tanı mevcuttu.

Ailelerden alınan bilgi ile ZY'li kişilerin davranış sorunları Tablo 3'te verilmiştir. Örneklemimizin %46,1'inde en az bir tip davranış sorunu olduğu, %20'sinde ise birden çok türde davranış sorununun olduğu ortaya çıktı.

Örneklemimizde Zarit Bakıcı Yükü Ölçeği puanları 24-84 arasında değişmekte olup ortalama

**Tablo 3.** ZY'li bireylerde davranış sorunları (n=102)

	n	%
Kendine zarar verme davranışı	19	18,6
Etrafına/eşyaya zarar verme davranışı	21	20,6
İnsanlara zarar verme davranışı	19	18,6
Aşırı (genel düzeni bozacak kadar) gürültülülük/hareketlilik	24	23,5
Yukarıdakilerden herhangi biri	47	46,1

54,68±13,83 olarak bulundu. ZBYÖ puanları ile çeşitli sosyodemografik ve klinik değişkenlerin ilişkisi Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4 incelendiğinde ZBYÖ puanı ile sadece üç değişken arasında anlamlı istatistiksel ilişki görülmektedir. Bunlar içinde en güçlü ilişki otizm spektrum bozukluğu eştanısı olan ( $p=0,001$ ) vakalara aitti. ZY'li bireylerde davranış sorunlarının olması bakım yükünü artıran diğer bir etkendi ( $p=0,031$ ).

Az sayıda olduklarından hiç eğitim almayan 4 kişi dışarıda bırakılarak yapılan tek yönlü ANOVA analizinde bakım verenlerin eğitimi ile bakım yükü arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ( $p=0,030$ ). En yüksek bakım yükü puanı ( $62,91±11,28$ ) üniversite mezunu aile bireylerine aitti. Yapılan *post hoc* analizle bu farkın lise mezunu ile üniversite mezunu aileler arasındaki farktan kaynaklandığı ortaya çıktı ( $p=0,024$ ).

ZY'li bireylerin yaşı, cinsiyeti, bakım alma süresi, fiziksel ve ruhsal hastalıkları, fiziksel sakatlıkları, inkontinans durumu, ZY derecesi, ev dışı etkinlik düzeyi ve iletişim becerisi ile bakım yükü arasında anlamlı bir ilişki çıkmadı ( $p>0,05$ ).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Ülkemizdeki diğer bakım yükü çalışmaları ile karşılaştırıldığında genel olarak ZY'li yetişkin bireylerin bakım yükünün daha ağır olduğunu söylemek mümkündür. Örneğin şizofreni hastasına bakan aile bireylerinde bakım yükünü araştıran bir çalışmada ortalama ZBYÖ puanı  $23±14,99$  olarak bulunmuştur (16). Yine bir başka çalışmada serebral palsili çocukların annelerinde ZBYÖ puanı ortalama  $40,7±6,9$ , geriyatrik hemiplejik hastalara bakım veren yakınlarında ise ortalama  $50,9±5,7$  olarak bulunmuştur (17). Bu çalışmadaki ortalama ise  $54,68±13,83$  idi.

**Tablo 4.** Sosyodemografik ve klinik değişkenlerin ZBYÖ puanı ile ilişkisi

	n (%)	ZBYÖ skoru* (Ortalama±SD)	Test istatistiği	p**
Hastanın yaşı	25,09±8,25		r=-0,138	0,200
Bakım verme süresi	23,48±8,74		r=-0,149	0,137
<b>Cinsiyeti (n=102)</b>				
Kadın	37 (%36,3)	53,68±12,52	t=0,549	0,584
Erkek	65 (%63,7)	55,25±14,59		
<b>ZY derecesi (n=99)</b>				
Hafif	31 (%31,3)	50,03±13,25	F=2,678	0,074
Orta	39 (%39,4)	56,26±15,55		
Ağır/çok ağır	29 (%29,4)	57,55±11,30		
<b>Sözel Beceri (n=101)</b>				
Hiç	11 (%10,9)	57,36± 9,88	F=1,595	0,196
Birkaç kelime	26 (%25,7)	57,27±12,37		
Birkaç cümle	25 (%24,8)	57,00±15,27		
İyi	39 (%38,6)	51,05±14,37		
<b>Bakım verenin eğitimi (n=82)***</b>				
İlkokul	56 (%68,3)	54,73±14,41	F=3,580	0,032****
Lise	15 (%18,2)	48,73±9,90		
Üniversite	11 (%13,42)	62,91±11,28		
<b>Haftalık etkinlik (n=91)</b>				
Hiç yok	23 (%25,2)	55,30±14,32	F=1,161	0,329
Haftada 1 gün	11 (%12,0)	57,64±13,44		
Haftada 2-3gün	35 (%38,4)	52,00±12,03		
Haftada 4-5 gün	22 (%24,1)	58,36±15,11		
<b>Epilepsi (n=102)</b>				
Var	26 (%25,5)	53,72±14,23	t=-1,192	0,236
Yok	76 (%74,5)	57,46±12,60		
<b>Tıbbi eştanı (n=99)</b>				
Var	20 (%19,6)	55,75±13,09	t=-0,385	0,701
Yok	79 (%77,5)	54,41±14,07		
<b>Fiziksel sakatlık (n=102)</b>				
Var	25 (%24,5)	50,84±12,94	t=1,608	0,111
Yok	77 (%75,5)	55,92±13,97		
<b>İnkontinans (n=102)</b>				
Var	20 (%19,6)	50,43	Z=-0,181	0,856
Yok	82 (%80,4)	51,76		
<b>OSB eştanısı (n=101)</b>				
Var	32 (%31,7)	44,07	Z=-3,491	0,000
Yok	69 (%68,3)	65,94		
<b>Psikiyatrik (olası) tanı (n=101)</b>				
Var	55 (%54,5)	56,89±13,12	t=-1,680	0,096
Yok	46 (%45,5)	52,28±14,43		
<b>Davranış problemleri (n=102)</b>				
Var	47 (%46,1)	58,34	Z=-2,159	0,031
Yok	55 (%53,9)	45,65		

\* Nonparametrik testler için sıra ortalaması değeri verilmiştir.

\*\* p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

\*\*\* Sayıca az olduklarından hiç eğitim almadığını belirten dört kişi analiz dışı bırakılmıştır.

\*\*\*\* Tukey HSD testi kullanılarak yapılan *post hoc* analizler bu farklılığın üniversite mezunu ve lise mezunu bakıcılar arasındaki farktan kaynaklandığını ortaya çıkarmıştır (p=0,024).

Çalışmada zihinsel yetersizlik ve OSB birlikteliği bakım yükünü artıran en önemli etken olarak ortaya çıkmaktadır. Literatüre bakıldığında bu sonucun şartırtıcı olmadığı söylenebilir. Yakın zamanda 3-17 yaş arası otizmlili bireylerin aileleriyle yapılan geniş çaplı karşılaştırmalı bir çalışmada OSB'li ailelerin diğer gelişimsel bozukluk ve/veya ruh sağlığı sorunu olan çocukların ailelerine kıyasla, daha yüksek oranda

mevcut hizmetleri kullanmada güçlükler, hizmetlerde yetersizlikler ve aile hayatına olumsuz etkiler bildirdikleri görülmüştür (18). Yaş ortalaması 23 olan Down sendromlu, serebral palsili ve OSB'li üç ayrı gruptan oluşan, gelişimsel bozukluktan muzdarip toplam 246 genç yetişkinin aileleri ile yapılan bir çalışmada ise OSB'li bireylerin ailelerinin ergenlikten yetişkinliğe geçiş döneminde diğer gruplara göre önemli ölçüde



daha kaygılı ve diğer iki grubun ailelerine göre daha çok bakımevi beklentisi içinde oldukları bildirilmiştir (19).

Literatürde ZY'li yetişkinlerde davranış sorunlarının ve komorbid psikiyatrik bozukluklarının bakım yükünü artırdığını ortaya koyan pek çok yayın vardır (20,21). Bu çalışmada örnekleminde de literatürle uyumlu olarak davranış sorunlarının bakım yükünü artırdığı bulunmuş, ancak (olası) psikiyatrik bozukluklarla bakım yükü arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Bu bulgu dikkatli yorumlanmalıdır. Öncelikle bu çalışmada psikiyatrik tanıları klinik muayene ile değil GBY-PTÖ ile belirlenmiştir. GBY-PTÖ bir tarama ölçüğüdür ve amacı taramada pozitif çıkan bireylerin detaylı psikiyatrik muayeneye yönlendirilmesidir. Dolayısıyla taramadaki tanı oranlarının klinik tanı oranlarını yansıtmaması muhtemeldir. Ayrıca ZY'li grupta davranış sorunları ile psikiyatrik semptomların ilişkisi hala tartışmalı bir konudur. Bazı araştırmacılar davranış sorunlarını bir tip psikiyatrik bozukluk olarak kategorize ederken, diğerleri psikiyatrik tanıların dışında tutmuşlardır (22). Aslında davranış sorunlarının farklı yaklaşımlarla değerlendirilmesi, ZY'li yetişkinlerde psikiyatrik bozukluk yaygınlığının %13,9'dan %75,2'ye kadar varan geniş bir aralıkta bulunmasına yol açan önemli sebeplerden biridir (23).

Çalışmada bakım yükünü etkileyen diğer bir etken bakım verenlerin eğitim düzeyi idi. En yüksek bakım yükü üniversite mezunu bakım verenler tarafından bildirilirken, tek anlamlı fark lise ve üniversite mezunu aileler arasında gözlemlendi. Buradan lise mezunu ailelerin (belki ilköğretim mezunlarına göre) yeterince bilgili ve çocuklarının durumlarının farkında olmaları nedeniyle beklentilerinin gerçekçi olması ve böylece baş etme becerilerinin daha iyi olduğu yorumu yapılabilir. Üniversite mezunu bakım verenlerin ev dışında da çalışıyor olmaları daha muhtemeldir ve bu da genel olarak yüklerini artırıyor olabilir. Ülkemizde bir çalışmada engelli çocuk sahibi olmanın ailenin hayal ve planlarına olan etkisi sorgulandığında, en olumsuz etkilenme bildirimini üniversite mezunu ailelerden gelmiştir (9).

Çalışmada gün içi etkinlik sayısı/sıklığı ile bakım yükü arasında ilişki bulunmaması beklenen bir sonuç değildir. Kişinin bakım verenden bağımsız etkinlikle-

rinin olmasının bakım verme yükünü azaltması beklenir. Ancak bu sonuç ülkemizde sunulan hizmetler bağlamında değerlendirilmelidir. Ankette "Haftada kaç gün ev dışı bir etkinliğe katılıyor?" diye sorulmuştu. Ancak ailelerce belirtilen gün sayısının çoğu zaman tam gün olmaktan ziyade bir ya da birkaç saat ile sınırlı bir zaman dilimi olduğu klinik tecrübeden bilinmektedir. Hatta otizm ya da ciddi davranış sorunları olan kişilere aileler servis araçlarında ve gittikleri merkezde eşlik etmek durumunda da kalmaktadırlar. Dolayısı ile çocuklarının eğitim ya da rehabilitasyon süreçleri ailelere ek bir yük olarak dönebilmektedir.

Bu örneklemden kişinin direkt işlevselliği ölçülmesi de günlük yaşamını etkileyebilecek bedensel hastalıklar, sakatlıklar, inkontinans ve sözel beceri seviyeleri sorgulandı. Ancak bu değişkenlerle ZBYÖ puanları arasında anlamlı bir ilişki ortaya çıkmadı. Pek çok çalışma kişinin günlük yaşam becerileri düştüğünde bakım yükünün arttığını göstermiştir (24,25). Ancak çalışmalarda özellikle objektif bakım yükü ölçümlerinde ("Günde kaç saatinizi yakınınızın bakımına harcıyorsunuz?" gibi) artış tespit edilirken subjektif yük artışı bunlara her zaman eşlik etmemiştir (26). Zarit Bakıcı Yükü Ölçeği'nin subjektif yükü araştırır nitelikte olması bu sonuçları açıklayabilir. Diğer taraftan bilindiği kadarıyla Türkiye'de ZY'li yetişkinlerin işlevselliğini ölçen geçerlilik ve güvenilirliği çalışılmış bir enstrüman bulunmamaktadır.

Çalışmada bakım yükünün ZY'li bireyin sosyodemografik ve klinik özellikleri ile olan ilişkisi incelendi. Bakım yükünü etkileme potansiyeli olan, bakım verenlere ait bazı özelliklerin (yaş, ekonomik durum, ruhsal ve bedensel hastalıklar vs.) incelenmemesi çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Ayrıca OSB eştanısı klinik muayene ile tespit edilmemiş, daha önce verilmiş tanıyı ailelerin bildirmeleri ile belirlenmiştir.

Sonuç olarak örneklemden otizm spektrum bozukluğu eştanısı ve kişinin sergilediği davranış sorunları bakım yükünü artıran önemli etkenler olarak ortaya çıkmaktadır. Bundan yola çıkarak özellikle otizmi olan ZY'li bireylerin ailelerinin daha çok hizmet ve desteğe ihtiyaç duyduklarını söylemek mümkündür. Diğer önemli bir etken olan davranış sorunlarının ortaya çıkıp yerleşmesinde pek çok etken rol oynayabileceğinden, sorunların erken dönemde tespit edilip uygun bir

şekilde yönetilmesi de oldukça önemlidir. Ayrıca ZY'li bireylere yönelik hizmetler planlanırken, ailelere daha çok söz ya da rol verecek mekanizmaların geliştirilmesi de bu anlamda yararlı olacaktır.

Sonuç olarak ZY'li yetişkinlerin ailelerinin bakım yükünü, sorun ve ihtiyaçlarını belirlemek ve bunlara yönelik politikalar geliştirmek için daha kapsayıcı ve geniş örneklemde yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

### TEŞEKKÜR VE FİNANSAL DESTEK

Bu çalışmaya dahil edilen bütün katılımcılara, ailelerine ve destek olan bakımevi ve rehabilitasyon merkezi çalışanlarına teşekkür ediyoruz. Bu çalışma TÜBİTAK BİDEB 2232 programı kapsamında desteklenen 115C015 numaralı projenin çıktılarında biridir.

### KAYNAKLAR

- Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioural Sciences/Clinical Psychiatry, 11. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015:1118–20.
- Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. *Res Dev Disabil.* 2011;32(2):419–36.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. ed. Arlington, VA/ABD: American Psychiatric Association; 2013:33–38.
- Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist.* 1980;20(6):649–55.
- Williamson HJ, Perkins EA. Family caregivers of adults with intellectual and developmental disabilities: Outcomes associated with US services and supports. *Ment Retard.* 2014;52(2):147–59.
- Coppus A. People with intellectual disability: what do we know about adulthood and life expectancy? *Dev Disabil Res Rev.* 2013;18(1):6–16.
- Robinson S, Weiss JA, Lunsby Y, Ouellette-Kuntz H. Informal support and burden among parents of adults with intellectual and/or developmental disabilities. *J Appl Res Intellect.* 2016;29(4):356–65.
- Al-Krenawi A, Graham JR, Al-Gharaibeh F. The impact of intellectual disability, caregiver burden, family functioning, marital quality, and sense of coherence. *Disability Soc.* 2011;26(2):139–50.
- Cangür Ş, Civan G, Çoban S, Mazhar K, Karakoç H, Budak S ve ark. Düzce ilinde bedensel ve/veya zihinsel engelli bireylere sahip ailelerin toplumsal yaşama katılımlarının karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Derg.* 2013;3(3):1–9.
- Sivrikaya T, Tekinarslan İÇ. Zihinsel yetersizliği olan çocuğa sahip annelerde stres, sosyal destek ve aile yükü. *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Özel Eğitim Derg.* 2013;14(02):17–29.
- Hanzawa S, Tanaka G, Inadomi H, Urata M, Ohta Y. Burden and coping strategies in mothers of patients with schizophrenia in Japan. *Psychiat Clin Neuros.* 2008;62(3):256–63.
- Özlü A, Yıldız M, Aker T. Zarit bakıcı yük ölçeğinin şizofreni hasta yakınlarında geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Noropsikiyatri Ars.* 2009;46:38–42.
- Moss S, Prosser H, Costello H, Simpson N, Patel P, Rowe S ve ark. Reliability and validity of the PAS-ADD Checklist for detecting psychiatric disorders in adults with intellectual disability. *J Intell Disabil Res.* 1998;42(2):173–83.
- Moss S. The PAS-ADD Checklist (Revised). Brighton, BK: Pavilion Publishing; 2002.
- Görmez A, Kırpınar İ. The psychiatric assessment schedule for adults with developmental disability checklist: reliability and validity of Turkish version. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology.* 2017:1–10.
- Pazvantoğlu O, Sarısoy G, Böke Ö, Aker AA, Özturan DD, Ünverdi E. Şizofrenide bakım veren yükünün boyutları: hastaların işlevselliğinin rolü. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences.* 2014;27:53–60.
- Karahan, A, İslam, S. Fiziksel engelli çocuk ve yaşlı hastalara bakım verme yükü üzerine bir karşılaştırma çalışması. *MÜSBED.* 2013;3(Suppl. 1):S1–S7
- Blacher J, Kraemer B, Howell E. Family expectations and transition experiences for young adults with severe disabilities: does syndrome matter? *Adv Ment Health Intellect Disabil.* 2010;4(1):3–16.
- Vohra R, Madhavan S, Sambamoorthi U, St Peter C. Access to services, quality of care, and family impact for children with autism, other developmental disabilities, and other mental health conditions. *Autism.* 2014;18(7):815–26.
- Maes B, Broekman T, Došen A, Nauts J. Caregiving burden of families looking after persons with intellectual di-

- sability and behavioural or psychiatric problems. *J Intell Disabil Res.* 2003;47(6):447–55.
21. Irazábal M, Marsà F, García M, Gutiérrez-Recacha P, Martorell A, Salvador-Carulla L ve ark. Family burden related to clinical and functional variables of people with intellectual disability with and without a mental disorder. *Res Dev Disabil.* 2012;33(3):796–803.
  22. Allen D, Lowe K, Matthews H, Anness V. Screening for psychiatric disorders in a total population of adults with intellectual disability and challenging behaviour using the PAS-ADD checklist. *J Appl Res Intellect.* 2012;25(4):342–9.
  23. Buckles J, Luckasson R, Keefe E. A systematic review of the prevalence of psychiatric disorders in adults with intellectual disability, 2003–2010. *J Ment Health Res Intellect Disabil.* 2013;6(3):181–207.
  24. Pinquart M, Sörensen S. Gender differences in caregiver stressors, social resources, and health: an updated meta-analysis. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2006;61(1):P33–P45.
  25. Heller T, Hsieh K, Rowitz L. Maternal and paternal caregiving of persons with mental retardation across the lifespan. *Fam Relat.* 1997:407–15.
  26. Chou Y-C, Fu L-y, Lin L-C, Lee Y-C. Predictors of subjective and objective caregiving burden in older female caregivers of adults with intellectual disabilities. *Int psychogeriatr.* 2011;23(4):562–72.

# Uzun Süre Hastanede Yatan Hastalarda *Clostridium difficile* Kolonizasyonunun Araştırılması

## An Investigation of *Clostridium difficile* Colonization in Patients with Prolonged Hospitalization

### Öz

**Amaç:** *Clostridium difficile* antibiyotik ile ilişkili ishal ve kolitlerin en önemli nedenidir. Dünyada önemli bir sağlık sorunu olan antibiyotik ile ilişkili ishal olgularının %15–30'undan sorumlu tutulmaktadır. *Clostridium difficile* enfeksiyonu hafif ishalden toksik megakolon oluşumuna kadar varan, değişken bir klinik tablo sergilemektedir. İleri yaş, hastanede yatma ve özgün antibiyotiklere maruz kalma *Clostridium difficile* enfeksiyonu için en yaygın risk faktörleridir. Bu çalışmada uzun süre hastanede yatan hastalarda *Clostridium difficile* toksin A/B varlığı araştırılmıştır; bu tür bir araştırma bölgemizde daha önce hiç yapılmamıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışma 1 Temmuz 2015 – 30 Eylül 2015 tarihleri arasında, Düzce Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde yapılmıştır. Yatarak tedavi gören, hastanede yatış süresi  $\geq 72$  saat olan 77 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalarda enfeksiyon ya da kolonizasyon gelişiminde etkili olan risk faktörleri prospektif olarak sorgulanarak kaydedilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların gaita örneklerinde *Clostridium difficile* toksin A/B varlığı ELISA yöntemi ile araştırılmıştır. Bulgular SPSS v.22 paket programı ile analiz edilmiştir.

**Bulgular:** 77 hastaya ait 104 örneğin yalnızca üçü (%2,8) *Clostridium difficile* toksin A/B pozitif bulunmuştur. Pozitif bulunan üç hastada ortak özellik olarak, en az beş gündür yatarak tedavi görülmüş olması, altta yatan hastalıkların bulunması, ve antibiyotik ve proton pompa inhibitörü türü ilaç kullanımı dikkat çekmiştir.

**Tartışma ve Sonuç:** Sonuçlarımız, hastanemizden ve bölgemizden bildirilen ilk veriler olması yönünden önemlidir. Çalışmamızda %2,8 olarak saptanan *Clostridium difficile* kolonizasyon oranı düşük olarak değerlendirilmiş ancak daha önce bölgemizde bu konuda yapılmış bir çalışmaya ulaşılamadığından karşılaştırma imkanı olmamıştır. Bu konuda farklı yöntemler kullanılarak, geniş örneklem grupları oluşturularak, çok merkezli çalışmalar yapılmasının faydalı olacağı düşünülmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** *Clostridium difficile*; toksin A/B; risk faktörleri; psödömembranöz enterokolit (PMC).

### Abstract

**Aim:** *Clostridium difficile* is the major cause of antibiotic-associated diarrhea and colitis. It is responsible for 15–30% of cases of antibiotic-associated diarrhea, an important health problem around the world. *C. difficile* infection manifests in clinical conditions varying from mild diarrhea to toxic megacolon formation. Advanced age, hospitalization, and exposure to mature antibiotics are the most common risk factors for *Clostridium difficile* infection. In this study, we investigated presence of *C. difficile* toxin A/B in patients with prolonged hospitalization. No similar study was performed in our locality previously.

**Materials and Methods:** This study was conducted at Düzce University Health Research and Application Hospital between 1 July 2015 and 30 September 2015. Seventy-seven inpatients who had been hospitalized for  $\geq 72$  hours were included in the study. Risk factors leading to *Clostridium difficile* infection or colonization in these patients were recorded through a prospective investigation. Stool samples from the patients were examined by the ELISA method for the presence of *Clostridium difficile* toxin A/B. The findings were analyzed by using the SPSS (v. 22) software package.

**Results:** Only three of the 104 samples (2.8%) from the 77 patients were found *Clostridium difficile* toxin A/B positive. The common characteristics observed in the three toxin-positive patients were hospitalization for at least five days, presence of underlying diseases, and use of antibiotics and proton pump inhibitors.

**Discussion and Conclusion:** Our findings are important for being the first relevant data reported in our hospital and locality. The *Clostridium difficile* colonization rate, which was found to be 2.8% in our study, was evaluated as low, but no comparison could be made due to the lack of former data. Investigations and multicenter studies to be conducted by using different methods and larger samples would be beneficial.

**Keywords:** *Clostridium difficile*; toxin A/B; risk factors; pseudomembranous enterocolitis (PMC)

Şükrü Öksüz<sup>1</sup>, Ayşe Danış<sup>2</sup>,  
Elif Öztürk<sup>1</sup>, Emel Çalışkan<sup>1</sup>, Nida  
Kılıç Akar<sup>1</sup>, Mehmet Ali Sungur<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konuralp Düzce Türkiye

<sup>2</sup> Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Kontrol Komitesi, Konuralp Düzce Türkiye

<sup>3</sup> Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Konuralp Düzce Türkiye

Geliş Tarihi /Received : 20.03.2017

Kabul Tarihi /Accepted: 19.04.2017

DOI: 10.21673/anadoluklin.298926

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Prof. Dr. Şükrü Öksüz

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

Konuralp-Düzce

E-mail: droksuz@gmail.com

## GİRİŞ

*Clostridium difficile* yüksek gelirli ülkelerde toksijenik nozokomiyal ishalin en önemli etkenidir. *Clostridium difficile* gram-pozitif, subterminal yerleşimli sporlu basildir. *Clostridium difficile* ile ilişkili hastalığın ana virülans faktörleri toksin A ve toksin B'dir. (1,2)

*Clostridium difficile* basit bir ishal tablosundan hayatı tehdit eden kolit tablosuna kadar geniş bir hastalık spektrumunda karşımıza çıkar. Sağlıklı erişkinlerde herhangi bir probleme yol açmadan bağırsakta normal florada az sayıda bulunur. Tedavi amacı ile kullanılan antibiyotikler, sitostatik ilaçlar, radyasyon ve bağırsakların cerrahi işlem öncesi mekanik temizliği gibi hastalara uygulanan invaziv işlemler, kolon florasını bozarak çevrede yaygın olarak bulunan *Clostridium difficile* sporlarının yerleşmesine zemin hazırlamaktadır (1-3).

Antibiyotikle ilişkili ishallerin %20-30'u, kolitlerin %50-75'i, psödomembranöz enterokolitlerin (PMC) ise %90'dan fazlası *Clostridium difficile* etkeninden ileri gelir. PMC'nin eşlik ettiği ciddi hastalık durumlarında mortalite %10-15'tir. *Clostridium difficile* enfeksiyonu ayrıca hasta başına fazladan 2.000-5.000 dolar maliyete yol açarken, aynı zamanda hastanede kalış süresini 18-30 gün uzatmaktadır (4).

Bu çalışmada, hastanede yatarak tedavi gören ve yatış süresi  $\geq 72$  saat olan hastalarda *Clostridium difficile* varlığı, ELİSA yöntemiyle risk faktörleriyle birlikte araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Hastaların Seçimi

Bu çalışma, 1 Temmuz 2015 - 30 Eylül 2015 tarihleri arasında, Düzce Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde yapılmıştır. Hastanede yoğun bakım üniteleri, dahili klinikler ve cerrahi kliniklerde yatarak tedavi gören ve yatış süresi  $\geq 72$  saat olan erişkin hastalar prospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Hastalara ait ilk gaita örnekleri, yatışlarından 72 saat sonra alınmıştır. Hastalardan; yatışlarından itibaren birinci hafta (3.-7. günler arası), ikinci hafta (8.-14. günler arası), üçüncü hafta (15.-21. günler arası), dördüncü hafta (22.-28. günler arası) ve beşinci hafta (28. gün ve sonrası) gaita örnekleri alınmıştır. Örnekler ça-

lışılınca kadar  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmıştır.

### Epidemiyolojik Veriler

Çalışmaya dahil edilen hastaların adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, yaşadığı yer (merkez, ilçe, köy), yatış tanısı, altta yatan hastalıkları, yatış süresi, örnek alma haftası, antibiyotik tedavisi alıp almadığı, alıyorsa antibiyotikğin özelliği ve kaçınıcı günü olduğu, kanser tedavisi görüp görmediği, üremi bulgusu, nazogastrik ve/veya endotrakeal tüp varlığı, gastrointestinal sistem operasyonu geçirip geçirmediği, mide koruyucu tedavi görüp görmediği ve görüyorsa tedavinin türü sorgulanmış ve elde edilen veriler *Microsoft Office Excel* programına kaydedilmiştir.

### Çalışma Yöntemi

Gaita örneklerinden *Clostridium difficile* A ve B toksinlerinin kantitatif olarak araştırılması için R-Biopharm AG, RIDASCREEN (Darmstadt, Almanya) ticari marka, *Clostridium difficile* Toxin A/B ELİSA kiti kullanılmış ve üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışma yapılmıştır.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS v.22 paket programı kullanılarak tanımlayıcı istatistikler hesaplanmıştır. Sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik veriler frekans ve yüzde şeklinde özetlenmiştir. Çalışmaya başlamadan önce Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 17.02.2015 tarih ve 2014/118 sayılı ile bilgilendirilmiş onam formunu da içeren etik kurul onayı alınmıştır.

## BULGULAR

Araştırmaya alınan 77 (37 erkek, 40 kadın) hastanın yaş ortalaması  $68,9 \pm 15,5$  idi. Hastaların hastanede ortalama yatış sürelerinin 12 (4-240) gün olduğu, 59'unun yoğun bakımda, 36'sının dahili servislerde, 9'unun ise cerrahi kliniklerde yattığı saptandı. Araştırmamızda en sık kaydedilen yatış nedeninin kronik kalp hastalığı olduğu görüldü. Çalışmaya alınan hastaların altta yatan hastalıklarının dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların *Clostridium difficile* açısından risk faktörlerinin dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.



**Tablo 1.** Çalışmaya alınan hastaların altta yatan hastalıklarının dağılımı

Hastalık	n=77	%
Kronik kalp hastalığı	32	41,6
Serebrovasküler hastalık	9	11,7
Kronik akciğer hastalığı	9	11,7
Malignite	7	9,1
Kronik böbrek hastalığı	7	9,1
Yok	7	9,1
DM	2	2,6
Enfeksiyon	2	2,6
Alzheimer/Parkinson	1	1,3
Gebe	1	1,3

Çalışmaya alınan 77 hastaya ait 104 numuneden yalnızca üç farklı hastaya ait gaita örneğinde *Clostridium difficile* toksin A/B pozitif sonuç saptanmış ve bu hastalara ait özellikler Tablo 3'te gösterilmiştir. *Clostridium difficile* toksin A/B pozitif saptanan üç hastanın da proton pompa inhibitörü ilaç kullandığı belirlenmiştir.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

*Clostridium difficile* mikrobiyolojik tanısı ve epidemiyolojik özellikleri çok iyi tanımlanmış olmasına rağmen ülkemizdeki görece düşük sıklık nedeniyle yeterli veri birikimi sağlanamamıştır. Araştırmamızda yatan hastalarda *Clostridium difficile* kolonizasyonu sıklığı %2,8 olarak bulunmuş ve antibiyotik kullanımı, kronik hastalıklar ve uzun süre hastanede yatma gibi etkenlerin kolonizasyon riskini artırmış olabileceği belirlenmiştir.

*Clostridium difficile* enfeksiyonlarında çoğu zaman kaynak, *Clostridium difficile* ile enfekte hasta ve çevresidir. Sağlıklı kişilerde *Clostridium difficile* taşıyıcılık oranı %3 civarında iken, hastanede yatan, antibiyotik kullanan kişilerde taşıyıcılık oranının %40'lara ulaştığı bildirilmektedir (8). Mikroorganizma ve sporları tuvaletlerde, telefonlarda, stetoskoplarda, banyo zeminlerinde ve hasta bakımıyla uğraşan sağlık çalışanlarının ellerinde izole edilmiştir. Enfeksiyonun gelişmesinde önemli risk faktörlerinden biri de kolonize ya da enfekte olmayan kişilerin hasta ile aynı odayı paylaşmasıdır. Böylece hastadan hastaya veya çevreden hastaya çapraz bulaş yoluyla enfeksiyon gelişebilmektedir.

Garcia ve ark. nozokomiyal ishali hastaların %35,2'sinde *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal tespit etmiş ve *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının hastane ortamında sık yayıldığını göstermiştir (9).

*Clostridium difficile* toksinini belirlemede altın standart olarak kabul edilen yöntem duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan sitotoksik testlerdir. Ancak bu testlerin pahalı olması, yanı sıra hücre kültür olanakları, fekal filtrat için 24–48 saat gibi uzun bir inkübasyon süresi ve tecrübeli bir personel gerektirmesi gibi dezavantajlar nedeniyle, pek çok laboratuvarında *Clostridium difficile* toksin A/B tespitinde yaygın olarak ELİSA yöntemi kullanılmaktadır. Tunçcan ve ark. 2008'de Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 74'ü nötroopenik ve 75'i non-nötroopenik toplam 149 hastada *Clostridium difficile* toksin A/B pozitiflik oranını sırasıyla %24,3 ve %21,3 olarak belirlemiştir (10). Deniz ve ark. ise 2011'de Marmara Üniversitesi Hastanesi'nde yatan 633 hastanın dışkı örneklerinde toksin pozitiflik oranını enzim immünoassay testiyle %4,7 olarak bildirmiştir (11).

Ju Lin ve ark. *Clostridium difficile* varlığını araştırdıkları çalışmalarında toksijenik *Clostridium difficile* oranını %17,8 olarak saptamıştır. Yine aynı çalışmada kolonizasyondan ishale geçiş süresi 55,6 gün olarak hesaplanmıştır (12). Bizim çalışmamızda *Clostridium difficile* toksin A/B pozitiflik oranı ELİSA yöntemiyle %3,8 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda saptadığımız oranlar literatürle uyumlu bulunmuştur.

*Clostridium difficile* etkenli ishali oluşmasına neden olan antibiyotik kullanımı dışındaki risk faktörleri ise ileri yaş, hastanede yatma ve altta yatan ciddi bir hastalığın varlığıdır. (10). Yaşlı, altta yatan hastalığı

**Tablo 2.** Risk faktörlerinin dağılımı

Risk Faktörleri	n=77	%
Antibiyotik kullanımı	77	100
PPİ* kullanımı	77	100
65 yaş üstünde olma	50	64,9
NGT/ ETT**	35	45,5
Üremi varlığı	20	26
Kanser varlığı	9	11,7
GIS operasyonu geçirmiş olmak	4	5,2

\* PPİ: Proton pompa inhibitörü

\*\* NGT/ ETT: Nazogastrik tüp / Endotrakeal tüp

Tablo 3. Clostridium difficile toksin A/B pozitif saptanan hastaların epidemiyolojik özellikleri

Özellik	1. HASTA	2. HASTA	3. HASTA
Yaşadığı yer	Şehir Merkezi	Şehir Merkezi	Köy
Yaş/Cinsiyet	60/K	72/E	68/E
Örnek alınan gün	60. gün	30. gün	5. gün
Yatış tanısı	Morbid obezite	SVO*	Anemi
Altta yatan hastalığı/hastalıkları	Hipertansiyon, kalp yetmezliği	Koroner arter hastalığı	KOAH**
Yattığı klinik	Genel cerrahi	Cerrahi yoğun bakım ünitesi	Dahiliye
65 yaş ve üstü	Hayır	Evet	Evet
Antibiyotik tedavisi	Evet	Evet	Evet
Kullanılan antibiyotik türü	Meropenem	Meropenem	Seftriakson
Nazogastrik tüp takılması	Evet	Evet	Hayır
Endotrakeal tüp takılması	Hayır	Evet	Hayır
GİS operasyonu geçirme hikayesi	Evet	Hayır	Hayır
PPİ*** kullanımı	Evet	Evet	Evet

\* SVO: Serebrovasküler olay \*\* KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı \*\*\* PPİ: Proton pompa inhibitörü

olan ve hastaneye yatan bir hasta antibiyotik de alırsa Clostridium difficile ile ilişkili hastalık gelişme olasılığı sekiz kat daha fazladır. Yoğun bakımda yatan, cerrahi işlem –özellikle abdominal cerrahi– uygulanmış hastalar, yanık ünitesi ve onkolojide yatan hastalar, Clostridium difficile enfeksiyonu/kolonizasyonu için en fazla risk altında olan diğer hastalardır. Kronik hastalığı olanların daha sık ve daha uzun süre hastanede yatmaları sebebiyle Clostridium difficile ile kolonize olma ihtimali artmaktadır (13). Ercis ve ark. Clostridium difficile toksin A/B pozitif tespit ettikleri hastaların %52,9’unda altta yatan bir hastalık olduğunu, bunların da kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), böbrek yetmezliği ve kanser olarak belirlendiğini bildirmiştir (14). Altuğlu ve ark. ise toksin A pozitif bulunan hastaların operasyon geçirme, politravma, vaskülit, solid tümör, organik fosfat zehirlenmesi, beyin içi kanaması, KOAH gibi nedenlerden dolayı yoğun bakımda yatmakta olduklarını tespit etmiştir (15). Loo ve ark. hasta bakımı ve Clostridium difficile kolonizasyonu arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, yaş ortalaması 63,3±14,7 olan ve antibiyotik kullanma, kemoterapi görme, proton pompa inhibitörü, H2 reseptör blokleri, glukokortikoid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanma veya nazogastrik tüp uygulanma durumu bulunan 123 hastanın %2,5’inde yedi

günde kolonizasyon geliştiğini bildirmiştir (16). Nissle ve ark. geriyatrik hastalarda asemptomatik Clostridium difficile taşıyıcılığı, risk faktörleri ve prevalansını araştırdıkları çalışmalarında, Clostridium difficile enfeksiyonu geliştiren hastaların çoğunun kolonize olduğunu (%87,5) bildirmiştir (17). Çalışmamızda da Clostridium difficile toksin A/B pozitif çıkan üç hastanın genel özellikleri incelendiğinde, birinci hastanın 68 yaşında erkek olduğu, dahiliye kliniğinde anemi ön tanısı ile yatarak tedavi gördüğü, altta yatan KOAH olduğu, yatışından beri sefalosporin grubu (seftriakson) antibiyotik ve mide koruyucu ilaç tedavisi aldığı tespit edilmiştir. İkinci hastanın 60 yaşında kadın olduğu, morbid obezite tanısı ile genel cerrahi kliniğinde yattığı, gastrointestinal sisteme yönelik cerrahi girişim geçirdiği, altta yatan hipertansiyon ve solunum yetmezliği hastalıkları olduğu, yatışı esnasında nazogastrik tüp takıldığı, karbapenem grubu (meropenem) antibiyotik ve proton pompa inhibitörü tedavisi aldığı belirlenmiştir. Üçüncü hastanın ise 72 yaşında erkek olduğu, anestezi ve reanimasyon ünitesinde hemorajik serebrovasküler olay tanısı ile yattığı, altta koroner arter hastalığının olduğu, tedavi süresince nazogastrik tüp ve endotrakeal tüp işlemleri uygulandığı, yatışı boyunca antibiyotik ve proton pompa inhibitörü tedavisi aldığı belirlenmiştir. Clostridium difficile toksin A/B

pozitif saptadığımız hastaların genel özellikleri literatürdeki diğer çalışmalarla benzer bulunmuş, pozitif hastalarla negatif hastalar arasında epidemiyolojik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

*Clostridium difficile* etkenli ishal oluşumunda en önemli risk faktörü antibiyotik kullanımınıdır. Tüm antibiyotikler hastalığın gelişiminde etkili olmakla beraber, *Clostridium difficile* ile ilişkili diyare ve kolit sıklıkla ampisilin, amoksisilin, sefalosporinler ve klindamisin gibi antibiyotiklerle ilişkilidir (18). Ercis ve ark. *Clostridium difficile* etkenli ishali hastaların büyük bir kısmında (32/68) beta laktam-beta laktamaz inhibitörü antibiyotik kombinasyonlarının kullanımını sonucunda geliştiğini, bunu aminoglikozidlerin (12/68) ve sefalosporinlerin (8/68) izlediğini saptamışlardır (14). Altındiş ve ark., *Clostridium difficile* toksin pozitif hastaların %84,6'sının ampisilin-sulbaktam, %7,7'sinin ise trimetoprim-sülfametoksazol ve makrolid antibiyotik kullandığını belirlemişlerdir (19). Altuğlu ve ark. toksin A pozitif bulunan hastaların beşinin üçüncü kuşak sefalosporin, birinin trimetoprim-sülfametoksazol ve birinin de siprofloksasin kullanmakta olduğunu saptamışlardır (15). Avustralya'da yapılan ve *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal olgularının incelendiği epidemiyolojik bir çalışmada; üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımının kontrol altına alınması ile *Clostridium difficile* ilişkili ishal olgularının azaltılabileceği bildirilmiştir (20). Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde *Clostridium difficile* toksin A/B pozitif saptanan hastaların üçünün de beta laktam antibiyotiklerden olan sefalosporin grubu seftriakson ve karbapenem grubu meropenem tedavisi aldığı saptanmıştır.

Sonuçlarımız, hastanemizden ve bölgemizden bildirilen ilk veriler olması yönünden önemlidir. Çalışmamızda %2,8 olarak saptanan *Clostridium difficile* kolonizasyon oranı düşük olarak değerlendirilmiş, ancak daha önce bölgemizde bu konuda daha önce yapılmış bir çalışma varlığı saptamadığından karşılaştırma imkanı olmamıştır. Bu konuda yapılacak araştırmalarda, farklı yöntemler kullanılarak karşılaştırmalar yapılması çok yerinde olacaktır. Ayrıca geniş örneklem grupları oluşturularak incelemeler ve çok merkezli çalışmalar yapılmasının faydalı olacağı düşünülmüştür.

## TEŞEKKÜR

Çalışmamızı 2015.04.01.323 protokol numaralı proje ile destekleyen Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Projeler Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Bilgehan H. Gram Olumlu Sporlu Basiller. In: Klinik Mikrobiyoloji, 8. baskı. İzmir: Barış Yayınları; 1994:282-311.
2. Ondedonk AB, Allen SD. Clostridium. In: Murray PR, Baron E, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (ed.), Manual of Clinical Microbiology, 6. ed. Washington DC: American Society for Microbiology; 1995:574-86.
3. Drudy D, Fanning S, Kyne L. Toxin A-negative, toxin B-positive Clostridium difficile. Int J Infect Dis. 2007;11:5-10.
4. Geric B, Rubnik M, Gerding DN, Grabnar M, Johnson S. Distribution of Clostridium difficile variant toxinotypes and strains with binary toxin genes among clinical isolates in an American hospital. J Med Microbiol. 2004;53:887-94.
5. Görenek L, Beşirbellioğlu B. Antibiyotik kullanımının diğer bir yüzü: Clostridium difficile'ye bağlı ishal. Sendrom. 1997;9(10):87-94.
6. Kıyan M. Anaerob, Gram pozitif, sporlu basiller. In: Ustaçelebi Ş (ed.), Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Ankara Güneş Tıp Kitabevi; 2005:623-50.
7. Taşova Y. Psödomembranöz enterokolit ve Clostridium difficile. In: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (ed.), Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları, 2. baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2012. 453-87.
8. Hookman P, Barkin JS. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis. World J Gastroenterol. 2009;15(13):1554-80.
9. Garcia C, Samalvides F, Vidal M, Gotuzzo E, Dupont HL. Epidemiology of Clostridium difficile associated diarrhea in a Peruvian tertiary care hospital. Am J Trop Med Hyg. 2007;77(5):802-5.
10. Güzel Tunçcan Ö, Ulutan F, Karakuş R. Antibiyotiğe bağlı ishal gelişen nötropenik ve nötropenik olmayan hastalarda Clostridium difficile toksin sıklığı ve risk faktörlerinin analizi. Mikrobiyol Bul. 2008;42(4): 573-83.
11. Deniz U, Ülger N, Aksu B, Karavuş M, Söyletir G. Marmara Üniversitesi Hastanesinde yatan ishalleri hastalardan izole edilen Clostridium difficile kökenlerinde toksin genlerinin araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2011;45(1):1-

- 10.
12. Ju Lin H, Pin Hung Y, Chuan Liu H, Chieh Lee J, I Lee C, Hui Wu Y ve ark. Risk factors for Clostridium difficile-associated diarrhea among hospitalized adults with fecal toxigenic C. difficile colonization. J Microbiol Immunol Infect. 2015;48(2):183–9.
13. Barbut F, Petit JC. Epidemiology of Clostridium difficile associated infections. Clin Microbiol Infect. 2001;7(8):405–10.
14. Ercis S, Ergin A, Hasçelik G. Clostridium difficile'ye bağlı ishal olgularının 6 yıllık değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2004;38(1-2):45–50.
15. Altuğlu İ, Aydemir Ş, Zeytinolu A, Erensoy S, Bilgiç A. Antibiyotikle ilişkili nozokomiyal diyarelerde Clostridium difficile toksin A araştırılması. Turkish J Infect. 2001;15(4):495–7.
16. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N ve ark. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization. N Engl J Med. 2011;365:1693–703.
17. Nissle K, Kopf D, Rösler A. Asymptomatic and yet Clostridium difficile-toxin positive? Prevalence and risk factors of carriers of toxigenic Clostridium difficile among geriatric in-patients. BMC Geriatrics. 2016;16:185.
18. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile infection. Annu Rev Med. 1998;49:375–90.
19. Altındış M, Usluer S, Çiftçi İH, Tunç N, Çetinkaya Z, Aktepe OC. Antibiyotige bağlı ishal olgularında Clostridium difficile varlığının kültür ve toksin saptama yöntemleriyle araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2007;41(1):29–37.
20. Thomas C, Stevenson M, Williamson DJ, Riley TV. Clostridium difficile-associated diarrhea: epidemiological data from Western Australia associated with a modified antibiotic policy. Clin Infect Dis. 2002;35(12):1457–62.

# Kronik Venöz Yetmezliği Olan Bireylerde Manyetik Alan Tedavisinin Ödem, Eklem Hareket Açıklığı, Depresyon ve Yaşam Kalitesine Etkisi

## Effects of Magnetic Field Therapy on Edema, Range of Joint Motion, Depression, and Life Quality in Patients with Chronic Venous Insufficiency

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı düşük frekanslı kesikli manyetik alan (KEMA) tedavisinin kronik venöz yetmezliği olan hastalarda ödem, yaşam kalitesi, depresyon ve eklem hareket açıklığına etkisini incelemektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmaya kronik venöz yetmezlik tanısı almış, CEAP (klinik-etiyolojik-anatomik-patofizyolojik) sınıflamasına göre C3-C6 olan 55 hasta dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri çalışma öncesinde toplandı ve analiz edildi. Klinik değerlendirmelerde ise Venöz Yetmezlikte Epidemiyolojik ve Ekonomik Çalışma-Yaşam Kalitesi Anketi (VEINES-QOL), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), eklem hareket açıklığı (EHA) ve çevre ölçümleri kullanıldı. Hastalar tedavi (n=21) ve kontrol grubu (n=24) olarak rastgele sayı oluşturucu kullanılarak iki gruba ayrıldı. Tüm testler çalışmanın başlangıcında ve bitişinde olmak üzere iki kez uygulandı. İlk değerlendirmenin ardından KEMA terapisi haftanın 5 günü 6 hafta boyunca uygulama grubuna uygulandı. Bireylere aynı zamanda kompresyon çorabı verilerek 6 hafta kullanmaları istendi. Kontrol grubu ise 6 hafta boyunca sadece kompresyon çorabı kullandı.

**Bulgular:** Her bir grubun ilk ölçüm, son ölçüm değerleri karşılaştırıldığında, tedavi grubunda etkilenen ekstremitelerde ayak bileği dorsifleksiyon ve plantar fleksiyon hareketlerinde ve depresyon ölçümlerinde anlamlı fark bulundu ( $p<0,001$ ;  $p=0,007$ ;  $p<0,001$ ). Çevre ölçümleri, depresyon ve yaşam kaliteleri bakımından gruplar karşılaştırıldığında depresyon değerlendirmesi ve ayak bileği (CB) ve ayak bileği üstündeki bölgenin (CB1) çevre ölçümlerinde anlamlı fark olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).

**Tartışma ve Sonuç:** Bu çalışma düşük frekanslı KEMA tedavisi uygulamasının kronik venöz yetmezliği olan bireylerde eklem hareket açıklığını artırdığını, ödem ve depresyonu azalttığını gösterdi. Bu çalışma ülkemizde manyetik alan tedavisinin kronik venöz yetmezliğin diğer evrelerinde de kullanıldığı ilk çalışmadır. Uzun dönem takip edilen daha büyük bir örneklemlerle tekrarlanması literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** manyetik alan; ödem; yaşam kalitesi

### Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to investigate effects of low frequency pulsed electromagnetic field therapy (PEFT) therapy on edema, life quality, depression, and range of joint motion in patients with chronic venous insufficiency.

**Materials and Methods:** Fifty-five patients with chronic venous insufficiency who were at C3-C6 according to the clinical-etiological-anatomic-pathophysiological (CEAP) classification were included the study. The demographic data of the patients were obtained and analyzed before the study. Clinical evaluations tools included the Venous Insufficiency Epidemiological and Economic Study-Quality of Life Questionnaire (VEINES-QOL), the Beck Depression Inventory (BDI), and range of joint motion and circumferential measurements. The patients were divided into two groups using random number generator as treatment (n=21) and control (n=24) groups. All tests were performed at both the beginning and the end of the study. Following the initial assessment, LFAM therapy was administered to the treatment group for 5 days a week for 6 weeks. The individuals were asked to use compression stockings for 6 weeks at the same time. The control group used only compression stockings for 6 weeks.

**Results:** When the first and last measurements of the both groups were compared, there was a significant difference in the ankle dorsiflexion and plantar flexion and depression measurements ( $p<0,001$ ,  $p = 0,007$ ,  $p <0,001$ ). When the groups were compared in terms of circumferential measurements, depression, and life quality, a significant difference was found in depression evaluation and circumferential measurements of the ankle (CB) and the area above the ankle (CB1) ( $p <0,05$ ).

**Discussion and Conclusion:** This study showed that low-frequency low-dose electromagnetic field (PEFT) therapy increases joint motion range and decreases edema and depression in individuals with chronic venous insufficiency. This is the first study in our country where magnetic field therapy has been used in other stages of chronic venous insufficiency. We believe that the repetition of the study on a larger sample with longer follow-up periods might contribute to the literature.

**Keywords:** magnetic field; edema; life quality

Özlem Çınar Özdemir<sup>1</sup>, Ramazan Kurul<sup>1</sup>, Elif Duygu<sup>1</sup>, M. Fatih Uysal<sup>1</sup>, Yeşim Bakar<sup>1</sup>, Ömer Osman Pala<sup>2</sup>, Kemalettin Erdem<sup>3</sup>, Handan Ankaralı<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Abant İzzet Baysal Üniversitesi K.D. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu, Bolu Türkiye

<sup>2</sup> Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara Türkiye

<sup>3</sup> Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Bolu Türkiye

<sup>4</sup> İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD, İstanbul Türkiye

Geliş Tarihi /Received : 30.03.2017  
Kabul Tarihi /Accepted: 18.04.2017

DOI: 10.21673/anoloklin.303034

Sorumlu Yazar/Corresponding Author  
Yard. Doç. Dr. Özlem Çınar Özdemir  
Abant İzzet Baysal Üniversitesi  
K. D. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon  
Yüksek Okulu Gölköy Kampüsü Bolu  
E-mail: ozlemcinar314@hotmail.com



## GİRİŞ

Kronik venöz yetmezlik (KVY) alt ekstremitelerde venöz sistemi etkileyen, kramp, bacaklarda huzursuzluk, ödem, ağrı ve deri değişiklikleri gibi çeşitli semptomları içeren bir hastalıktır. Yetişkinlerde KVY görülme olasılığı %5–30 olarak tahmin edilmektedir (1,2). KVY nedeniyle ödem, hiperpigmentasyon, egzama gibi kronik deri değişiklikleri de görülmektedir (3).

Alt ekstremitte venöz sistemi derin, yüzeysel ve perforan venöz sistem olarak incelenir. Bu sistemlerde gelişen çeşitli patolojiler sonucunda venöz basınç yükselir ve bu durum tüm alt ekstremitteyi etkiler. Bu patolojileri kapak yetersizliği, venöz obstrüksiyon veya kalf kas pompasının yeterli çalışmaması oluşturur (1). Kalf kas pompası alt ekstremiteden kalbe kanın dönüşünde temel mekanizmadır. Ayak bileği eklemi kalf kas pompasının esas komponentidir, bu nedenle ayak bileği dorsifleksiyon ve plantar fleksiyon hareketleri kalf kas pompasının etkili fonksiyonu için temeldir (3). Limitli ayak bileğinin KVY'li hastalarda ödem formasyonunu ve venöz reflü şiddetini artırdığı bilinmektedir (4).

Mikrosirkülasyon, arteriyoller, kapillerler ve venüller gibi mikrodamar yapılarındaki kan akımını ifade eder. Vücut dokularının ve organlarının beslenmesi ile doğrudan ilişkilidir. Dokunun metabolik ihtiyacına göre değişiklik gösterir ve lokal regülatör mekanizmalarla kan akımını ve kan basıncını stabilize eder (5). Mikrosirkülasyon sadece küçük damarları etkilemekle kalmaz, damarların ilişkide bulunduğu hücresel ve plazmatik komponentler de etkilenir. Kan akımındaki artışla birlikte transkapiller sıvı alışverişi ve lenfatik akım da artar (6).

KVY'de fizyoterapi uygulamaları olarak kompleks boşaltıcı fizyoterapi (KBF), pnömatik kompresyon, kompresyon çorapları, venöz egzersiz programları, hasta eğitimi, biyomekanik stimülasyon terapi, PNF gevşeme teknikleri, hidroterapi ve manyetik alan tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (7,8). Kullanılan manyetik alan tedavisinin kökleri geçmişe dayanmaktadır. Antik dönemde Yunan, Çin, Japonya ve Avrupa'da manyetik maddelerin günlük yaşamda çeşitli uygulamalar esnasında farklı amaçlarla kullanıldığı bilinmektedir. Günümüzde manyetik alan tedavi uygulamalarının temellerinin ise İsviçreli bilim insanı Paracelsus'un 500 yıl önce, hastalıkları tedavi etmek

için mıknatısı kullanmasıyla atılmış olduğu söylenebilir. Son yıllarda özellikle tıp alanında tedavi amaçlı elektromanyetik alan kullanımı, çeşitli yöntemlerle yaygınlaşmaya başlamıştır (9).

Tüm maddeler ve canlıların hücresel düzeyde elektriksel yükler taşıdığı ve bu yüklerin akım oluşturabileceği göz önünde bulundurulduğunda, zayıf ya da güçlü bir manyetik alan özeliğinin tüm canlılarda bulunabileceği düşünülmektedir. İnsan vücudu bünyesinde bulundurduğu biyoelektrik yüklerin hareketi sayesinde aynı zamanda manyetik alana da sahiptir. Oluşan bu manyetik alan vücutta biyoelektrik oluşturan herhangi bir yapıda bulunabilir. Bu nedenle insan için hayati öneme sahip kalp, beyin, kas ve sinir gibi organlarda da manyetik alan mevcuttur ve vücut içerisinde hücresel düzeyde haberleşmede önemli role sahip olan manyetik alan sinyalleri birbiriyle uyum içinde bulunur (10).

Tedavide elektromanyetik alan uygulamaları vücut hastalıklarına vermiş olduğu doğal iyileşme sürecini ortaya çıkarmak için kullanılır. Fizyolojik anlamda vücuttaki metabolik olayların pek çoğu hücresel düzeyde ortaya çıkan elektriksel yükler ve bu yüklerden kaynaklanan mikro düzeyde elektriksel akımlar ile gerçekleşir. Hücresel düzeyde ortaya çıkan bu akımlar aynı zamanda hücreler arası iletişimde, vücut fizyolojik metabolizmasının düzenlenmesinde oldukça önemli role sahiptir (9).

KEMA tedavisinin ağrı, kırık kaynama gecikmesi, Parkinson vb. hastalıklarda kullanıldığı bilinmektedir ve tedavinin faydalarının statik ve zamanla değişen manyetik alanlarla elde edilebildiği bildirilmektedir (11).

Elektromanyetik alanların, lokal doku oksijen basınçlarında yükselmelere ve doku ödeminde azalmalara, bununla birlikte doku perfüzyonunda değişikliklere sebep olduğu klinik çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu dolaşım değişikliklerinin yapılan hayvan deneylerinde, sağlıklı insanlarda ve periferik damar hastalığı bulunanlarda tutarlı olduğu belirtilmiştir (12–15).

Yaşam kalitesinde azalma KVY'de görülen ağrı, fiziksel fonksiyon ve mobilite kaybına bağlı gelişmektedir (16). KVY'li kişilerin yaşam kalitelerinin daha kötü olduğu araştırmalarda bildirilmiştir (17,18). Venöz hastalıklar yüksek prevalansa sahiptir. Ancak bu hastalık grubunda hastalığın yaşam kalitesi, günlük

Tablo 1. Bireylerin demografik özellikleri

	Tedavi grubu n=21 X±SS	Kontrol grubu n=24 X±SS	p
Yaş (yıl)	52,14±15,41	54,62±12,54	0,561
Boy(cm)	167±11,20	162±7,25	0,082
Kilo (kg)	84,28±16,47	80,43±14,90	0,415
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	30,96±5,58	31,07±6,29	0,956

VKİ: vücut kitle indeksi; cm: santimetre; kg: kilogram; n: birey sayısı; X±SS: ortalama±standart sapma; p<0,05

fonksiyonlar ve depresyon üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar sınırlıdır (18–21).

Bu çalışmanın amacı düşük frekanslı KEMA tedavisinin KVV tanıli hastalarda ödem, yaşam kalitesi, depresyon ve EHA üzerine etkisini incelemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Katılımcılar

Bu çalışmaya KVV tanısı almış 95 hasta dahil edildi. Dahil edilme kriterlerini karşılayan CEAP (klinik-etiyolojik–anatomik–patofizyolojik) sınıflamasına göre C3–C6 olan 55 hasta çalışmaya dahil edildi. Dahil edilme kriteri Doppler ultrasonografi ile KVV tanısı almış olmak, dışlanma kriterleri ise derin ven trombozu, akut venöz hastalıklar, renal bozukluklar, malign prognoz, bakteri veya mantar kaynaklı enfeksiyonlar ve bölgede geçirilmiş cerrahi öyküsü olarak belirlendi. Hastalardan bilgilendirilmiş onam çalışmaya başlamadan alındı. Çalışma etik olarak Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (2013/431).

Denek sayısı G-Power\* kullanılarak Piatkowski'nin (22,23) çalışması örnek alınarak anlamlılık ve istatistiksel gücü sırası ile %5 ve %80 olarak hesaplandı ve yapılan analizde her grup için en az 20 birey alınması gerektiği tespit edildi.

Dahil edilme kriterlerini sağlayan hastalar tedavi (n=21) ve kontrol grubu (n=24) olarak rastgele sayı oluşturucu kullanılarak iki gruba ayrıldı. Çalışma esnasında kişisel nedenlerden dolayı tedavi grubundan 1 kişi, kontrol grubundan ise 2 kişi olmak üzere toplam 3 hasta çalışmadan ayrıldı. Çalışmanın başlangıcından itibaren değerlendirilen ve analiz edilen bireyler akış diyagramında belirtildi (Şekil 1).

### Klinik Değerlendirme

Hastaların demografik bilgileri çalışma öncesinde toplandı ve analiz edildi. Klinik değerlendirmelerde ise Venöz Yetmezlikte Epidemiyolojik ve Ekonomik Çalışma–Yaşam Kalitesi Anketi (VEINES-QOL), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), eklem hareket açıklığı (EHA) ve çevre ölçümleri kullanıldı. Tüm testler çalışmanın başlangıcında ve bitişinde olmak üzere iki kez uygulandı.

VEINES-QOL hastalığa özgü yaşam kalitesi ölçeği olarak kullanıldı. Ölçek toplam 26 sorudan oluşmaktadır. KVV semptomları, KVV'ye bağlı günlük yaşam aktivite kısıtlılığı, psikolojik etkileri, son bir yıl içinde etkilenen bacakta olan değişiklikler ve bacakta bulunan problemin gün içerisinde en yoğun olduğu zaman olarak 5 alt basamağa ayrılır. Her soru için skor 0–6 arasında değişmektedir. Yüksek skorlar daha iyi sonuç olduğunu göstermektedir (24).

BDÖ kişinin kendi bildirimine dayanan depresyonun karakteristiğini ve semptomlarını ölçmeyi amaçlayan 21 soruluk bir ölçektir. Her soru için alınabilecek skor 0–3 arasında değişmektedir. Yüksek skorlar kliniğin kötü olduğunu göstermektedir (25).

Bireylerde ayak bileği dorsifleksiyon ve plantar fleksiyon gonyometre ile değerlendirildi. Ölçümler sırtüstü pozisyonda alındı. Pivot noktası olarak lateral malleol kullanıldı. Eklem hareketleri derece cinsinden kaydedildi (26).

Bireylerin alt ekstremitte ödem miktarlarını belirlemek amacıyla çevre ölçümleri mezura ile alındı. Ölçümlerin daha standart olması amacıyla çevre ölçümleri yapılırken Leg-O-Meter ölçüm aleti kullanıldı. Cihaz ayağın ve bacağın yerleştirildiği tahta bir düzlemde oluşmaktadır. Bu düzlem üzerinde santimetre cinsinden aralıklar mevcuttur ve bu durum çevre ölçümlerinin hep aynı noktadan yapılmasına olanak

**Tablo 2.** Bireylerin venöz semptomları ve tanımlayıcı özelliklerinin gruplara göre dağılımı

		Tedavi grubu		Kontrol grubu	
		n	%	n	%
Sigara kullanımı	Var	3	14,3	8	33,3
	Yok	18	85,7	16	66,7
Ağrı gerginlik	Var	16	76,2	20	83,3
	Yok	5	23,8	4	16,7
Varikoz ven	Var	12	57,1	16	66,7
	Yok	9	42,9	8	33,3
Bacak yorgunluğu	Var	18	85,7	21	87,5
	Yok	3	14,3	3	12,5
Kronik deri değişikliği	Var	9	42,9	5	20,8
	Yok	12	57,1	19	79,2
Telenjiektazi	Var	12	57,1	11	45,8
	Yok	9	42,9	13	54,2
Pigmentasyon	Var	4	19	6	25
	Yok	17	81	18	75

%; yüzde; n: birey sayısı

verir. Leg-O-Meter, alt ekstremitte venöz hastalığı olan kişilerde kullanılan, klinik bulguların objektif olarak değerlendirilip diğer bacakla karşılaştırılabileceği bir ölçüm sağlayan, standardize bir ölçüm aracıdır (27). Ölçüm sırasında hastanın bacağı Leg-O-Meter üzerine yerleştirildi ve mezura ile bacak çevre ölçümleri yapıldı. Çevre ölçümlerinde hassaslık derecesi 0,1 cm olan bükülebilir, elastik olmayan, 7 mm genişliğinde standart bir mezura kullanıldı. Mezuranın "0" (sıfır) ucu sol elde diğer ucu sağ elde olmak üzere ölçüm alınacak bölgeye sarılarak 0 (sıfır) noktasının üzerine gelen rakam not edildi. Ölçüm yapılırken mezuranın 0 (sıfır) noktası ile ölçüm sayısının üst üste değil, yan yana gelmesine dikkat edildi. Her ölçümde standardizasyonu sağlamak amacıyla hasta sırtüstü yatma pozisyonundayken ölçüm yapıldı. Ölçümler metatars başı hizası (CA), topuk-bilek (CY), bileğin en ince yeri (CB), gastroknemiyus kas gövdesinin başlangıcı (CB1), gastroknemiyus ortası (CC), fibula başı hizası (CD) ve diz orta noktası (CE) olmak üzere yedi noktadan yapıldı.

### Uygulama

Yanlılığın önlenmesi için hastalar hangi gruba dahil edildiklerini bilmeksizin uygulamaya alındı.

Aynı zamanda veri analizi çalışma grupları gizlenerek üçüncü bir analiste yapıldı.

İlk değerlendirmenin ardından düşük frekanslı KEMA terapisi haftanın 5 günü 6 hafta boyunca biyo-elektro-manyetik-enerji-regülasyon (BEMER) cihazı kullanılarak tedavi grubuna uygulandı. Başlangıç dozu olarak 30  $\mu$ T ile başlanıp her hafta 30  $\mu$ T artırılarak 120  $\mu$ T seviyesine kadar çıkıldı. Uygulama 6 hafta boyunca her gün 8 dakika yapıldı. Uygulama esnasında herhangi bir yan etki gözlenmedi. Bireylere aynı zamanda kompresyon çorabı verilerek 6 hafta kullanmaları istendi. Kontrol grubu ise 6 hafta boyunca sadece kompresyon çorabı kullandı ve başka bir tedavi almadı. Hastalar çorabı kullanma konusunda bilgilendirildi. Yataktan kalkmadan önce çorabı giymeleri, akşam yatana kadar çıkarmamaları ve gece uyurken kullanmamaları hususunda uyarıldı. Tedavide Jobst marka, ikinci sınıf basınç seviyesine sahip (23–32 mmHg) diz altı kompresyon çorabı kullanıldı. Çalışma süresince hem tedavi grubundaki hem de kontrol grubundaki hastalardan ayak bileği pompası egzersizini (3 set 10 tekrarlı) ve günlük 30 dakikalık yürüme egzersizlerini yapmaları istendi.

Tablo 4. Yaşam kalitesi, depresyon ve çevre ölçüm farklarının gruplar arası karşılaştırılması

	Tedavi grubu n=21 X±SS	Kontrol grubu n=24 X±SS	p
VEINES-QOL	6,10±25,95	1,79±11,74	0,469
BDÖ	7,55±7,98	0,16±7,16	<b>0,002</b>
cA (cm)	0,93±3,03	0,69±2,65	0,066
cY (cm)	1,06±3,61	1,77±4,07	0,543
cB (cm)	3,41±7,43	0,67±2,91	<b>0,026</b>
cB1 (cm)	5,30±7,43	0,79±3,52	<b>0,016</b>
cC (cm)	0,84±1,11	0,78±1,20	0,873
cD (cm)	1,15±2,23	0,07±2,55	0,095
cE (cm)	2,49±9,02	0,05±2,30	0,190

p<0,05 *independent t*-testi; VEINES-QOL: Venöz Yetmezlikte Epidemiyolojik ve Ekonomik Çalışma-Yaşam Kalitesi Anketi; BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; n: birey sayısı; X±SS: ortalama±standart sapma; cA: metatars başı hizası; cY: topuk-bilek; cB: bileğin en ince yeri; cB1: gastroknemiyus kas gövdesinin başlangıcı; cC: gastroknemiyus ortası; cD: fibula başı hizası; cE: diz orta noktası; cm: santimetre

### İstatistiksel Analiz

Çalışmanın sayısal değişkenleri ortalama standart sapma (X±SS), sayı ve yüzde olarak gösterildi. İlgili sayısal değişkenlerin ortalamaları bakımından cinsiyetlerin karşılaştırılmasında ise *independent-samples t*-testi kullanıldı. Ayrıca her bir grupta egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası arasındaki farkların anlamlı olup olmadığı bağımlı iki grubun karşılaştırılmasında kullanılan *paired t*-testi ile değerlendirildi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak %5 alındı ve test sonucunda hesaplanan p değeri %5'ten küçük ise sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin analizi için SPSS (v. 16.0) istatistik programı kullanıldı.

### BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 52,14±15,41 yıl ve 54,62±12,54 yıl olan KVVY tanısı almış 55 birey dahil edildi. Bireylerin yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksi değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark olmadığı görüldü (Tablo 1).

Çalışmaya dahil edilen manyetik alan grubundaki bireylerin %76,2'sinde ağrı-gerginlik, %85,7'sinde bacak yorgunluğu, 57,1'inde telenjiektazi mevcuttu. Kontrol grubunda ise bireylerin %83,3'ünde ağrı-gerginlik, %87,5'inde bacak yorgunluğu, %45,8'inde ise telenjiektazi bulguları gözlemlendi (Tablo 2).

Her bir grubun ilk ölçüm, son ölçüm değerleri kar-

şılaştırıldığında, tedavi grubunda etkilenen ekstremitede ayak bileği dorsifleksiyon ve plantar fleksiyon hareketlerinde ve depresyon ölçümlerinde anlamlı fark bulundu (p<0,001; p=0,007; p<0,001). Tedavi grubunun ilk ölçüm son ölçüm değerleri karşılaştırıldığında etkilenmeyen ekstremitenin dorsifleksiyon ve plantar fleksiyon hareketlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p>0,05). Kontrol grubunda ise ilk ölçüm son ölçüm karşılaştırıldığında hiçbir parametrede anlamlı fark görülmedi (p>0,05) (Tablo 3).

Çevre ölçümleri, depresyon ve yaşam kaliteleri değerleri bakımından tedavi grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında depresyon değerlendirmesi ve ayak bileği (CB) ve ayak bileği üstündeki bölgenin (CB1) çevre ölçümlerinde anlamlı fark olduğu saptandı (p=0,002; p=0,026; p=0,016). Gruplar karşılaştırıldığında yaşam kalitesi değerleri, metatars başı hizası (CA), topuk-bilek (CY), gastroknemiyus ortası (CC), fibula başı hizası (CD), diz orta noktası (CE) bölgesinden yapılan çevre ölçüm değerlerinde anlamlı fark olmadığı bulundu (p>0,05) (Tablo 4).

### TARTIŞMA

Bu çalışma düşük seviye düşük doz KEMA tedavisi uygulamasının KVVY'li bireylerde EHA'yı artırdığını, ödem ve depresyonu azalttığını gösterdi.

KVY'de mikrosirkülasyon etkilenir. Israrlı ambulator venöz hipertansiyon sonucu cildin bozulan dolaşımı venöz egzamadan ülsera kadar çeşitli patolojilerin açığa çıkmasına sebep olur. Bunun yanı sıra kapillerler çevresindeki fibrin cuff oluşumu da mikrosirkülasyonu olumsuz etkiler. KVY'deki mikrosirkülasyondaki bozulma lipodermatoskleroz açığa çıkmadan çok daha önce meydana gelmektedir (28). Bu yüzden mikrosirkülasyon bozuklukları CEAP C3'ten itibaren gözle görülmeye başlamaktadır. Çalışmamıza da C3-6 arasında sınıflandırılan hastalar alındı. Widmer'in sınıflamasına göre KVY şiddeti arttıkça dokudaki kapillerler sayısı azalmaktadır (28).

Manyetik alana maruz kalan doku veya kan damarlarındaki değişimleri inceleyen çalışma sayısı gittikçe artmaktadır (5). Manyetik alanın çeşitli vücut sistemleri üzerine olumlu etkileri literatürde bildirilmiştir. Manyetik alan uygulaması analjezi sağlamada (29,30), kırıkların hızlı iyileşmesinde, kartilaj tamirinde (31,32), sinir rejenerasyonunun hızını artırmada etkili olabilmektedir (5). Kronik yaralarda (nöropatik, dekübit vb.), kas iskelet sistemi yaralanmalarında, kanser tedavisinde, nörolojik bozukluklarda düşük frekanslı KEMA tedavisi kullanımı bildirilmiştir (33). Devamlı manyetik alan uygulamalarına göre KEMA'nın önemli avantajı kesikli olmasından dolayı, devamlı manyetik alanın yarattığı ısıya bağlı doku hasarına karşı koruma sağlamasıdır (34).

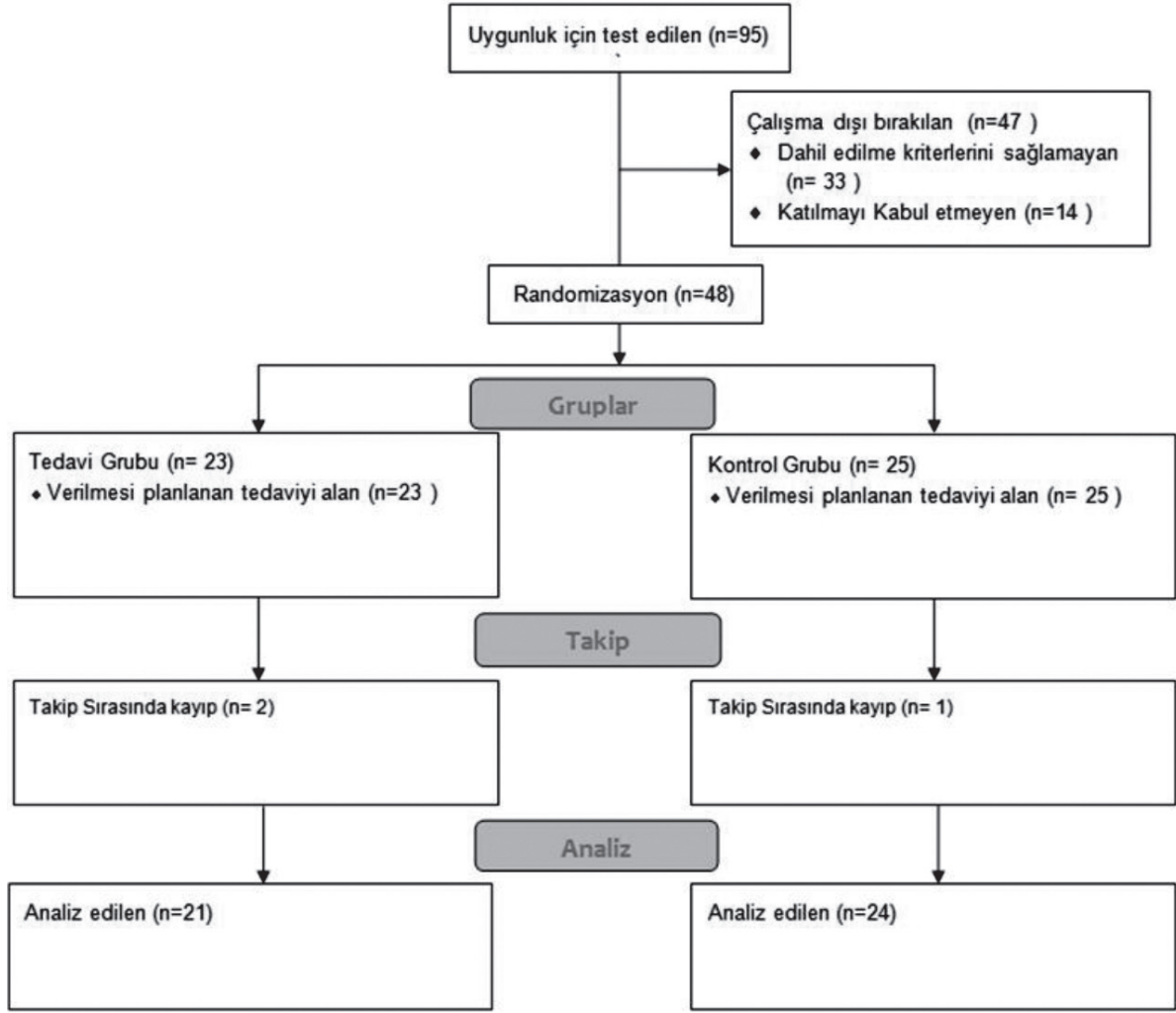
Vazomosyon dokuya giden kan miktarını belirlemede esansiyeldir. Prekapiller arteriyoller ve postkapiller venüllerdeki vazomosyon normal şartlar altında dakikada 3-5'tir. Artan yaş ve hastalık şiddetiyle vazomosyon azalır. Prekapiller arteriyol ve postkapiller venüllerde 10 dakikada 1 vazomosyona kadar düşer. Yetersiz kan akımına bağlı olarak doku hasarı meydana gelir (35). Nispeten büyük damarlar reseptör içerdiğinden santral, hümorale ve nöral kontrol altındadır. Küçük damarlardaki vazomosyon sayısı daha fazla ve otoritmiktir, düzenleme için reseptör içermez. Bu yüzden nispeten büyük damarlardaki gibi ilaç benzeri kimyasal enerji transferi ile uyarımı mümkün değildir. Dokulardaki mikrosirkülasyonun en önemli lokal düzenleyicisi spontan otoritmik vazomosyondur. Bu damarlardaki vazomosyon EMA gibi fiziksel enerjinin transferinden etkilenir (6). BEMER vücudun kendi regülatör mekanizmasını ve vazomosyonu stimüle eden

fiziksel bir tedavi metodudur. Artan vazomosyonla birlikte kapiller ağdan venüllere drenaj belirgin şekilde artar (6). Hastaların yaşam kalitesi artar ve ağrısı azalır. Bunun sebebi artan venöz, lenfatik drenaj ve doku beslenmesinin venöz semptomların hafiflemesini sağlaması olabilir. Bununla birlikte düşük frekanslı düşük yoğunlukta KEMA tedavisinin potansiyel yan etkisi olmadan antienflamatuar etkisi olabileceği literatürde belirtilmiştir (36).

Ayak bileği hareketleri gastroknemiyus kasının aktivitesi ile venöz kanın kalbe geri dönüşü için önemlidir. Ayak bileği hareketinin azalması ödemi artırdığı gibi ödemin azalması ile normal eklem hareketinde artış görülmektedir (3,37). Ayak bileği limitasyonu KYV olan hastalarda ödem oluşmasını ve devamlı geri kaçırtmaktadır. Zamanla ödemde biriken fibrotik dokular ise ayak bileğinde hareket kısıtlılığına yol açar. İnaktiviteye bağlı kalf kas pompası bozulur ve kanın geri dönüşü azalarak ödemde ve KVY semptomlarında artış görülür (4). Kas pompasının aktivasyonu için yürüme veya aktif kas kontraksiyonuna ek olarak dorsifleksiyon hareketinin en az 90 derece olması gerektiği bildirilmiştir (38). Çalışmamızda eklem hareket açıklığı değerlendirildiğinde etkilenen tarafta manyetik alan uygulaması sonrasında plantar fleksiyon ve dorsifleksiyon değerlerinde tedavi grubu lehine anlamlı değişim bulunmuştur. Klyscz ve Yang (39) yaptıkları çalışmalarda egzersizin kas pompası üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda her iki grup kompresyon çorabı kullandığı halde EHA'daki anlamlı artışın sadece tedavi grubunda görülmesi bu değişimin manyetik alan tedavisinin mikrosirkülasyonu artırıcı ve özellikle ayak bileği çevresinde ödemi azaltıcı etkisinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Ayrıca çevre ölçümlerinde ayak bileği çevre ölçümü (CB) ve ayak bileği üstündeki gastroknemiyus kasının başlangıç bölgesinde (CB1) her iki grup arasında anlamlı fark bulundu. Aynı zamanda diğer bölgelerde de anlamlı fark görülmesi de çevre ölçümlerinin ortalama değerlerinde azalma gözlenmiştir. Bu sonuçlar ayak bileğindeki ödem miktarının azalmasının ayak bileği normal eklem hareketinde de artış sağladığını gösterdi.

Kapiller hipertansiyon, kapiller filtrasyon ve protein permeabilitesinin artışı ve azalmış lenfatik rezorpsiyonun bir kombinasyonu olarak sonuçlanan bacak





Şekil 1. Çalışmanın akış diyagramı

ödemi KVV'de en yaygın semptomdur (40). KVV'de dekompansemanın erken işareti olan ödem, CEAP klinik sınıflamasına göre C3 olarak sınıflandırılmıştır. Bacak ödemi değerlendirme için çeşitli yöntemler kullanılır. En yaygın olanı mezura ya da daha ayrıntılı bir biçimde Leg-O-Meter ile yapılan bacak çevre ölçümleridir. Diğer yöntemler ise volümetrik ölçümler, bilgisayarlı volüm ölçüm sistemleri ve biyoelektrik impedanstır (41). Bu yöntemler ulaşılabilir objektif ölçümler olmasına rağmen, yüksek fiyatları nedeniyle klinik pratikte rutin olarak kullanılmazlar (27). Çalışmamızda da çevre ölçümlerinin standart olarak hep aynı noktadan ölçülebilmesini sağlamak için Leg-O-Meter cihazı kullanıldı.

KVV, semptomların ilerlemesi ile birlikte hastanın yaşam kalitesini etkileyen kronik bir hastalıktır (42). KVV'li kişilerin yaşam kalitelerinin daha kötü olduğu araştırmalarda bildirilmiştir (17,18). Bu nedenle hastalığın etkisini belirlemek amacıyla uygulanan yaşam kalitesi ölçümleri problemin değerlendirmesinde önemlidir. Andreozzi ve ark. (21) yaşam kalitelerini inceledikleri çalışmalarında, CEAP 3. evre KVV'nin diabetes mellitus ve karsinoma ile aynı seviyede olduğunu, evre 4 KVV'nin karsinomadan ve kronik obstrüktif pulmoner hastalıktan daha kötü olduğunu ve evre 5-6 KVV'nin kalp yetmezliğine benzer olduğunu belirtmişlerdir (43).

KVV'ye özel yaşam kalitesi anketi olan VEINES-QoL, hastanın psikolojik, sosyal ve fonksiyonel yeter-

liliklerini değerlendiren bir ankettir (44). KVV olan hastalar üzerinde yapılan geniş çaplı bir araştırmada evrelere göre hastalar ayrılmış ve hastaların günlük yaşam aktivitelerinin hastalık nedeniyle nasıl değiştiği vurgulanarak hastalığa spesifik anket kullanımı önerilmiştir (43). Çalışmamızda tedavi grubunda hastalığa özgü yaşam kalitesinde artış olmasına rağmen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunmamıştır. Kontrol grubunda ise tedavi sonrasında hastalığa özgü yaşam kalitesinde anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu sonuçlar manyetik alan uygulamasının yaşam kalitesi üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermektedir.

KYV'de depresyon düzeyini belirlemek için BDÖ daha önce yapılan çalışmalarda kullanılmıştır. Bu hastalarda çeşitli derecelerde depresyon varlığı gösterilmiş, genel depresyon varlığı ise %59 olarak bulunmuştur (45,46). Çalışmamızda KVV'li bireylerin depresyon düzeyleri incelendiğinde tedavi grubu lehine anlamlı azalma olduğu saptandı. Bu durum bize manyetik alan tedavisinin depresyon üzerinde olumlu etkisi olduğunu gösterdi. Bunun sebebinin KVV semptomlarının düzelmesi, ödemin azalmasıyla birlikte hastanın rahatlaması olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak bu çalışma manyetik alan tedavisinin EHA, ödem ve depresyon üzerinde etkili olduğunu gösterdi. Bu araştırma manyetik alan tedavisinin KVV'nin venöz ülser oluşumundan önceki evrelerinde kullanıldığı ilk çalışmadır. Sekiz dakika gibi kısa bir tedavi süresinin olması ve yan etkisinin olmaması, portatif olması, evde bile kullanılabilmesi düşük frekanslı KEMA tedavisinin önemli avantajlarıdır.

Teknik yetersizliklerden dolayı mikrosirkülasyonun etkisinin direkt olarak değerlendirilmemesi çalışmamızın en önemli limitasyonlarından. Kısa dönemde KEMA tedavisi KVV'li bireylerin yaşam kalitesini artırmış olsa da uzun dönem sonuçları değerlendirilmedi. Tedavi grubundaki hastaların kompliyansı iyi olmasına rağmen kontrol grubundaki hastaların kompresyon çorabı kullanımı düzenli olarak takip edilemedi. Mikrosirkülasyonun da değerlendirildiği, uzun dönem takip yapılan daha büyük bir örnekleme çalışmanın tekrarlanması literatüre katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

## AÇIKLAMALAR

Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklenmiştir (Proje no: 2014.14.01.691).

## KAYNAKLAR

1. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PDC, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med.* 2006;355(5):488-98.
2. Callam M. Epidemiology of varicose veins. *Br J Surg.* 1994;81(2):167-73.
3. van Uden CJ, van der Vleuten CJ, Kooloos JG, Haenen J, Wollersheim H. Gait and calf muscle endurance in patients with chronic venous insufficiency. *Clin Rehab.* 2005;19(3):339-44.
4. Kunitomo B, Cooling M, Gulliver W, Houghton P, Orsted H, Sibbald RG. Best practices for the prevention and treatment of venous leg ulcers. *J Wound Ostomy.* 2001;47(2):34-51.
5. McKay JC, Prato FS, Thomas AW. A literature review: the effects of magnetic field exposure on blood flow and blood vessels in the microvasculature. *Bioelectromagnetics.* 2007;28(2):81-98.
6. Bohn W, Hess L, Burger R. The effects of the "physical BEMER® vascular therapy", a method for the physical stimulation of the vasomotion of precapillary microvessels in case of impaired microcirculation, on sleep, pain and quality of life of patients with different clinical pictures on the basis of three scientifically validated scales. *J Complement Integr Med.* 2013;10(Suppl):S5-S12.
7. Weiss RA, Munavalli G (ed.), *Endovenous Ablation of Truncal Veins. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery.* Elsevier: 2005.
8. Mariani F. Compression Consensus Document Based on Scientific Evidence and Clinical Experiences. *Wounds International:* 2015.
9. Topal O. Ağız diş ve çene cerrahisinde darbeli elektromanyetik alan uygulamasının kemik iyileşmesi üzerine etkileri. *SDÜ Sağlık Bil Der.* 2016;7(3):51-4.
10. Yalçın A, Saygın M. Elektromanyetik alanların üreme sistemi üzerine etkileri. *Müh Bilim Tas Der.* 2016;4(2):105-24.
11. Gümüştay M, Kaya A. Düşük Enerjili Darbeli Elektromanyetik Alanların Yara İyileştirmesine Etkileri Effects of Low Energy Pulsed Electromagnetic J Wound Heal.
12. Houghton P. Effects of therapeutic modalities on wound healing: a conservative approach to the management of chronic wounds. *Phys Ther Rev.* 1999;4(3):167-82.
13. Mayrovitz HN, Larsen PB. Effects of pulsed electromagnetic fields on skin microvascular blood perfusion. *Wounds.* 1992;4(5):197-202.
14. McMeeken JM. Magnetic fields: effects on blood flow in hu-

- man subjects. *Physiother Theory Pract.* 1992;8(1):3-9.
15. Santoro D, Ostrander L, Lee B, Cagir B, editors. Inductive 27.12 MHz diathermy in arterial peripheral vascular disease. Engineering in Medicine and Biology Society, 1994 Engineering Advances: New Opportunities for Biomedical Engineers Proceedings of the 16th Annual International Conference of the IEEE; 1994: IEEE.
  16. Keith SL, McLaughlin DJ, Anderson FA, Cardullo PA, Jones CE, Rohrer MJ ve ark. Do graduated compression stockings and pneumatic boots have an additive effect on the peak velocity of venous blood flow? *Arch Surg.* 1992;127(6):727-30.
  17. Klyszcz T, Jünger M, Schanz S, Janz M, Rassner G, Kohnen R. Quality of life in chronic venous insufficiency (CVI). Results of a study with the newly developed Tübingen Questionnaire for measuring quality of life of patients with chronic venous insufficiency. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete.* 1998;49(5):372-81.
  18. Kurz X, Lamping DL, Kahn SR, Baccaglini U, Zuccarelli F, Spreafico G ve ark. Do varicose veins affect quality of life? Results of an international population-based study. *J Vas Surg.* 2001;34(4):641-8.
  19. Kaplan RM, Criqui MH, Denenberg JO, Bergan J, Fronck A. Quality of life in patients with chronic venous disease: San Diego population study. *J Vas Surg.* 2003;37(5):1047-53.
  20. Smith JJ, Guest MG, Greenhalgh RM, Davies AH. Measuring the quality of life in patients with venous ulcers. *J Vas Surg.* 2000;31(4):642-9.
  21. Garratt AM, Ruta DA, Abdalla MI, Buckingham JK, Russell IT. The SF36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine use within the NHS? *BMJ.* 1993;306(6890):1440-4.
  22. Piatkowski J, Haase R, Ziemssen T. Long-term effects of bio-electromagnetic-energy-regulation therapy on fatigue in patients with multiple sclerosis. *Altern Ther Health Med.* 2011;17(6):22.
  23. Piatkowski J, Kern S, Ziemssen T. Effect of BEMER magnetic field therapy on the level of fatigue in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. *J Altern Complement Med.* 2009;15(5):507-11.
  24. Özdemir ÖC, Tonga E, Tekindal A, Bakar Y. Cross-cultural adaptation, reliability and validity of the Turkish version of the Chronic Venous Disease Quality of Life Questionnaire (CIVIQ-20). *SpringerPlus.* 2016;5(1):381.
  25. Kapci EG, Uslu R, Turkcapar H, Karaoglan A. Beck Depression Inventory II: evaluation of the psychometric properties and cut-off points in a Turkish adult population. *Depression and Anxiety.* 2008;25(10):E104-E10.
  26. Otman SA. *Tedavi Hareketlerinde Temal Değerlendirme Prensipleri*, 4. ed. Ankara: Yücel Ofset; 2008.
  27. Bérard A, Kurz X, Zuccarelli F, Abenheim L. Validity of the Leg-O-Meter, an instrument to measure leg circumference. *ANG.* 2002;53(1):21-8.
  28. Wollina U, Abdel-Naser MB, Mani R. A review of the microcirculation in skin in patients with chronic venous insufficiency: the problem and the evidence available for therapeutic options. *Int J Low Extrem Wounds.* 2006;5(3):169-80.
  29. Shupak NM, McKay JC, Nielson WR, Rollman GB, Prato FS, Thomas AW. Exposure to a specific pulsed low-frequency magnetic field: a double-blind placebo-controlled study of effects on pain ratings in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients. *Pain Res Manag.* 2006;11(2):85-90.
  30. Thomas AW, Graham K, Prato FS, McKay J, Forster PM, Moulin DE ve ark. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial using a low-frequency magnetic field in the treatment of musculoskeletal chronic pain. *Pain Res Manag.* 2007;12(4):249-58.
  31. Haddad JB, Obolensky AG, Shinnick P. The biologic effects and the therapeutic mechanism of action of electric and electromagnetic field stimulation on bone and cartilage: new findings and a review of earlier work. *J Altern Complement Med.* 2007;13(5):485-90.
  32. Ryaby JT. Clinical effects of electromagnetic and electric fields on fracture healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;355:205-15.
  33. Aziz Z, Cullum N, Flemming K. Electromagnetic therapy for treating venous leg ulcers. *Cochrane Libr.* 2013.
  34. Athanasiou A, Karkambounas S, Batistatou A, Lykoudis E, Katsaraki A, Kartsioni T ve ark. The effect of pulsed electromagnetic fields on secondary skin wound healing: an experimental study. *Bioelectromagnetics.* 2007;28(5):362-8.
  35. Bohn W. The technological development history and current significance of the "physical BEMER® vascular therapy" in medicine. *J Complement Integr Med.* 2013;10(Suppl):S1-S3.
  36. Selvam R, Ganesan K, Raju KN, Gangadharan AC, Manohar BM, Puvanakrishnan R. Low frequency and low intensity pulsed electromagnetic field exerts its antiinflammatory effect through restoration of plasma membrane calcium ATPase activity. *Life Sci J.* 2007;80(26):2403-10.
  37. Miller BF, Gruben KG, Morgan BJ. Circulatory responses to voluntary and electrically induced muscle contractions in humans. *Phys Ther.* 2000;80(1):53.
  38. Back TL, Padberg FT, Araki CT, Thompson PN, Hobson RW. Limited range of motion is a significant factor in venous ulceration. *J Vasc Surg.* 1995;22(5):519-23.
  39. Yang D, Vandongen Y, Stacey M. Effect of exercise on calf muscle pump function in patients with chronic venous disease. *J Brit Surg.* 1999;86(3):338-41.
  40. Desjardins C, Duling BR. Heparinase treatment suggests a role for the endothelial cell glycocalyx in regulation of capillary hematocrit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1990;258(3):H647-H54.
  41. Guex J, Perrin M. Edema and leg volume: methods of assessment. *ANG.* 2000;51(1):9-12.
  42. Vanhoutte P, Corcaud S, De Montrion C, Vanhoutte PM.

- Venous disease: from pathophysiology to quality of life. *ANG.* 1997;48(7):559-67.
43. Andreozzi G, Cordova R, Scomparin M, Martini R. Effects of elastic stocking on quality of life of patients with chronic venous insufficiency: an Italian pilot study on Triveneto Region. *Int Angiol.* 2005;24(4):325.
  44. Abenhaim L, Kurz X. The VEINES study (VENous Insufficiency Epidemiologic and Economic Study): an international cohort study on chronic venous disorders of the leg. *ANG.* 1997;48(1):59-66.
  45. Salomé GM, Blanes L, Ferreira LM. Evaluation of depressive symptoms in patients with venous ulcers. *Plast Reconstr Surg.* 2012;27(1):124-9.
  46. Palfreyman S, Michaels J. A systematic review of compression hosiery for uncomplicated varicose veins. *Phlebology.* 2009;24(1\_suppl):13-33.

# Stres Üriner İnkontinanslı Kadınlarda Pelvik Taban Kas Eğitime Ek Olarak Uygulanan Elektromiyografik Biofeedback Eğitiminin Etkisinin İncelenmesi

## *An Investigation of the Effects of Electromyographic Biofeedback Training Applied in Addition to Pelvic Floor Muscle Training in Women with Stress Urinary Incontinence*

### Öz

**Amaç:** Stres üriner inkontinanslı kadınlarda pelvik taban kas eğitimine ek olarak uygulanan elektromiyografik biofeedback eğitiminin yaşam kalitesi, idrar kaçırma miktarı ve pelvik taban kas kuvveti üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya stres üriner inkontinanslı 52 kadın hasta dahil edildi. Hastalar pelvik taban kas eğitimi (n=27) ve pelvik taban kas eğitimiyle birlikte elektromiyografik biofeedback eğitimi (n=25) alanlar olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların algılanan yaşam kalitesi ve algılanan kuruluk hissi için bir vizüel analog skala kullanıldı. Pelvik taban kas kuvveti, vajinal basınç manometresi ile; idrar kaçırma miktarı ise 1 saatlik ped testi ile değerlendirildi. Değerlendirmeler, tedavi öncesinde ve 8 haftalık tedavi sonrasında gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Pelvik taban kas eğitimi ve pelvik taban kas eğitimine ek olarak uygulanan elektromiyografik biofeedback eğitimleri grup içi analizlerinde, tedavi öncesinde ve sonrasında algılanan kuruluk hissi, algılanan yaşam kalitesi, pelvik taban kas kuvveti ve idrar kaçırma miktarında iyileşme olduğu saptandı (p<0,05). Gruplar arası değerlendirmelerde fark saptanmadı (p>0,05).

**Tartışma ve Sonuç:** Stres üriner inkontinanslı kadınların tedavisinde pelvik taban kas eğitimine ek olarak uygulanan elektromiyografik biofeedback eğitiminin ilave bir iyileştirici etkisi olmadığı saptandı.

**Anahtar Sözcükler:** üriner inkontinans; pelvik taban kas eğitimi; biofeedback

### Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to investigate the effects of electromyography biofeedback training applied in addition to pelvic floor muscle training on life quality, amount of urine leakage, and pelvic floor muscle strength in women with stress urinary incontinence.

**Materials and Methods:** Fifty-two women with stress urinary incontinence were included in the study. The patients were divided into two groups; the first group received pelvic floor muscle training (n= 27) and the other group received electromyography biofeedback training in addition to pelvic floor muscle training (n= 25). The perceived quality of life and sensation of dryness of the women were assessed by using a visual analog scale. The pelvic floor muscle strength was evaluated by a vaginal pressure manometer and the amount of urine leakage by a 1-hour pad test. The evaluations were performed both before and after the 8-week treatment.

**Results:** In the intra-group analyses, pelvic floor muscle training and electromyographic biofeedback training in addition to pelvic floor muscle training were shown to improve sensation of dryness, perceived quality of life, pelvic floor muscle strength, and amount of urine leakage before and after treatment (p<0.05). No difference was found in the inter-group analyses (p>0.05).

**Discussion and Conclusion:** The electromyography biofeedback training applied in addition to pelvic floor muscle training did not show an additional healing effect in the treatment of women with stress urinary incontinence.

**Keywords:** urinary incontinence; pelvic floor muscle training; biofeedback

Nuriye Özenin<sup>1</sup>, Hatice Çankaya<sup>2</sup>,  
Yeşim Bakar<sup>1</sup>, Mehmet Ata  
Topçuoğlu<sup>3</sup>, Handan Ankaralı<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Abant İzzet Baysal Üniversitesi KD Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon YO, Bolu Türkiye

<sup>2</sup> Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Bolu Türkiye

<sup>3</sup> Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Bolu Türkiye

<sup>4</sup> İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD, İstanbul Türkiye

Geliş Tarihi /Received : 27.03.2016

Kabul Tarihi /Accepted: 16.04.2017

DOI: 10.21673/anadoluklin.301479

Sorumlu Yazar/Corresponding Author  
Yrd. Doç. Dr. Nuriye Özenin

Adres: Abant İzzet Baysal Üniversitesi KD Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon YO Gököy Kampüsü, Bolu  
E-mail: ozennuriye@yahoo.com



## GİRİŞ

Üriner inkontinans (Üİ), Uluslararası Ürojinekoloji Birliği (UÜB) ve Uluslararası Kontinans Derneği (UKD) tarafından istemsiz idrar kaçıışı olarak tanımlanmaktadır (1). Üİ tipleri açısından stres üriner inkontinans (SÜİ), *urgency* üriner inkontinans (UÜİ) ve mikst üriner inkontinans (MÜİ) olarak sınıflandırılabilir (2). Detrüsör kasında kasılma olmaksızın, karın içi basınçtaki ani artışa bağlı olarak (öksürme, hapşırma, ağır kaldırma gibi aktiviteler sırasında) mesaneden üretraya istemsiz idrar kaçıışı olarak tanımlanan SÜİ, en yaygın görülen Üİ tipidir (3). SÜİ'nin etiolojisinde yaş, doğum sayısı, obezite, alt üriner sistem semptomlarının varlığı ve azalmış mobilite bulunmaktadır (4).

Yaşlı kadınların %11-55'ini etkileyen SÜİ, yaşla birlikte artan bir insidans göstermesine rağmen, yaşlılığın normal bir süreci değildir ve önemsiz bir yakınma olarak düşünülmemelidir (5). Bu problemten dolayı kişi kendisini depresif, umutsuz, içe dönük, güvensiz, yalnız, yaşama sevincini kaybetmiş, utangaç ve cinsel açıdan isteksiz hissetmektedir. Bu gibi olumsuz psikososyal etkiler yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte ve maddi açıdan yük getirmektedir (6,7).

SÜİ'nin tedavisi için cerrahi ve konservatif yöntemler bulunmaktadır. Pelvik taban kas eğitimi (PTKE), biofeedback (BF) ile PTKE, elektrik stimülasyonu, vajinal konlar ile PTKE, yaşam stili değişikliklerine yönelik eğitim ve mesane eğitimi, konservatif tedavi yöntemleri arasındadır (4,8). Cochrane derlemesinde, PTKE'nin SÜİ'nin konservatif tedavisinde ilk önerilecek tedavi olması gerektiği bildirilmiştir (9). PTKE'nin SÜİ tedavisinde %56-75 oranında başarılı olduğu bulunmuştur (10). SÜİ'li kadınların yaş ortalamasının yüksek olması nedeniyle, kadınların %30'undan fazlası pelvik taban kaslarını doğru olarak kasamamaktadır (11). BF, kas fonksiyonlarını öğrenmek ve kontrol etmek için, çizgili kasların aktivitesi hakkında bilgi veren, bir dizi görsel ve işitsel teknikleri içeren bir eğitim yöntemidir. BF tek başına bir tedavi yaklaşımı değildir, fakat PTKE'nin var olan yapısını desteklemektedir (4).

Literatüre bakıldığında Üİ tedavisinde BF eğitiminin etkisi ile ilgili çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar BF eğitiminin

PTKE'den daha etkili olduğunu savunurken, diğerleri herhangi bir ek yararının olmadığını bildirmişlerdir (12-16). Bu çalışma, SÜİ'li kadınlarda PTKE'ye ek olarak uygulanan elektromiyografik (EMG) BF eğitiminin yaşam kalitesi, idrar kaçırma miktarı ve pelvik taban kas kuvveti üzerine etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu Kadın Sağlığı Ünitesi'ne, uzman doktor tarafından SÜİ teşhisiyle yönlendirilen kadınlar dahil edildi. Çalışma için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izin alındı (No: 2016/36). Değerlendirmeden önce SÜİ'li kadınlara verilerinin bilimsel amaçlarla kullanılabilmesi için onam formu imzalatıldı. Kadınlara, uygulanan iki tedavi yönteminin de bilinen herhangi bir yan etkisinin ya da zararının olmadığı, sadece egzersiz nedeniyle kaslarda ağrı oluşabileceği bildirildi. Türkçe dilini konuşup anlayabilen, 18 yaşından büyük olan, tedavi programına devam eden, SÜİ semptomu olan gönüllü kadınlar çalışmaya dahil edildi. Pelvik organ prolapsusu (evre 2 ve üzeri), fekal inkontinansı, nörolojik hastalığı ve/veya psikiyatrik hastalığı bulunan, gebe olan ve iletişim problemi olup kooperasyon sağlanamayan kadınlar çalışmaya dahil edilmedi.

SÜİ tanısı alan kadınlar, tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere toplam iki kez değerlendirildi. Kadınların sosyodemografik bilgileri (yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, eğitim durumu, mesleği), menstrual durumu, obstetrik hikayesi, Üİ tipi, vücut kitle indeksi kaydedildi. Algılanan yaşam kalitesi, algılanan kuruluk hissi, pelvik taban kas kuvveti ve idrar kaçırma miktarı değerlendirildi.

Üİ tipi, toplam 6 sorudan oluşan Üriner İnkontinans Teşhis Anketi kullanılarak belirlendi. Bu ankette ilk 3 soru SÜİ'yi, son 3 soru ise UÜİ'yi değerlendirmektedir. Her soru 0 ile 5 puan arasında skorlanmaktadır. Bu ankete göre; SÜİ için stres skorunun  $\geq 4$ , UÜİ için *urgency* skorunun  $\geq 6$  olması, MÜİ'nin ise her iki skoru da sağlaması gerekmektedir (17).

Tablo 1. Kadınların fiziksel özellikleri ve obstetrik hikayeleri

	Grup 1 n=27 X±SS	Grup 2 n=25 X±SS	P
<b>Fiziksel özellikler</b>			
Yaş (yıl)	47,81±9,75	48,64±10,54	0,667
Boy uzunluğu (m)	1,55±0,12	1,59±0,04	0,168
Vücut ağırlığı (kg)	71,65±11,30	77,96±14,79	0,092
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	30,66±10,42	30,80±5,83	0,332
<b>Obstetrik hikaye</b>			
Gravida	2,62±1,04	2,96±1,45	0,482
Para	2,44±0,93	2,76±1,05	0,267
Yaşayan çocuk sayısı	2,33±0,78	2,56±0,91	0,409

**Grup 1:** Pelvik taban kas eğitimi

**Grup 2:** Pelvik taban kas eğitimi ile birlikte elektromiyografik biofeedback eğitimi

SÜ'li kadının algıladığı yaşam kalitesi ve kuruluk hissi, bir vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirildi. VAS değerlendirmesinde, kadından 10 cm'lik bir çizgi üzerine SÜ'nin yaşamına etkisi ve algıladığı kuruluk hissini şiddetini işaretlemesi istendi. Çizginin sol tarafı "Yaşam kaliteme etkisi yok" ya da "Kuru hissediyorum" anlamına gelirken, çizginin sağına doğru bu şiddetin arttığı ve en sağında ise "Yaşam kalitemi çok etkiliyor" ya da "Sürekli ıslak hissediyorum" anlamına geldiği belirtildi. İşaretlenen nokta bir cetvel yardımıyla ölçülerek cm cinsinden kaydedildi (18,19).

Pelvik taban kas kuvvetini değerlendirmek için, vajinal basınç manometresi olan Myomed 932® (Enraf-Nonius, Delft, Hollanda) cihazı kullanıldı. Bu ölçüm için kadın litotomi pozisyonuna alındı. Fizyoterapist tarafından öncelikle dijital palpasyon yapılarak kadından karın, kalça, uyluk kaslarını kasmadan ve nefesini tutmadan pelvik taban kas kontraksiyonu yapması istendi. Kompansasyon olmadan doğru kontraksiyon gerçekleştirebilen kadınlarda pelvik taban kas kuvveti ölçümüne geçildi. Değerlendirme için vajinal basınç sensörü kullanıldı ve sensör intravajinal olarak yerleştirildi. Cihazda kontraksiyon ve dinlenme süreleri 10 sn. olarak ayarlandı. Kadınlara "gevşe" komutu verildiğinde pelvik taban kaslarını tamamiyle gevşetmeleri, "kas" komutu verildiğinde ise karın, kalça, uyluk kaslarını kasmadan ve nefeslerini tutmadan yerleştirilen vajinal sensörü sıkarak içlerine doğru çekmeleri istendi. Pelvik taban kas kuvveti hPA cinsinden kaydedildi (20).

İdrar kaçırma miktarı 1 saatlik ped testi ile değerlendirildi. Desis Model NHB marka

tartıyla ağırlığı ölçülen ped, kadının çamaşırına yerleştirildikten sonra, 15 dakikada 500 cc su içmesi istendi. 30 dakika süresince yürümesi ve merdiven inip çıkması, 1 saatin son 15 dakikası içinde ise 10 kez çömelip kalkma, 10 kez öksürme, 1 dakika yerinde koşma, 5 kez yerden bir obje alma ve 1 dakika süresince soğuk suyla elini yıkaması söylendi. Bu süre sonunda, pedin ağırlığı ölçülüp başlangıçtaki ped ağırlığıyla aradaki fark alınarak, sonuç yorumlandı. Bu miktar 1–10 gram arasında ise hafif, 11-50 gram arasında ise orta, 50 gram ve daha fazla ise şiddetli olarak sınıflandırıldı (21).

Tedavi programı; PTK (Grup 1) ve PTK'e ek olarak EMG-BF eğitimi (Grup 2) olarak uygulandı. Her iki tedavi programı toplam 8 hafta sürdü. Çalışmaya katılan tüm kadınlara vücut ağırlıklarını korumaları, ağır yük kaldırma ya da zorlu bir iş sırasında pelvik taban kas kontraksiyonu yapmaları, konstipasyon gibi sorunların oluşmaması için günlük diyetlerine dikkat etmeleri gerektiği anlatıldı.

**PTK programı:** Pelvik taban kas kuvvetinin ölçülmesi sırasında, kadınlara pelvik taban kaslarını nasıl kasacakları da öğretildi. Kadınlardan egzersizleri hızlı kasılan kas lifleri için kasıp-bırakma; yavaş kasılan kas lifleri için ise 10'a kadar sayarak yavaş yavaş kasma, 10'a kadar sayarak tutma, 10'a kadar sayarak yavaş yavaş gevşetme şeklinde yapmaları istendi. Egzersizlere günde 10 tekrarlı 5 set halinde başlayıp, her hafta set sayısını 5'er artırarak günde 30 sete kadar çıkarmaları, 30 sete ulaşıktan sonra egzersizlere günde 30 setle devam etmeleri istendi. Kadınların egzersizleri unutmamaları ve daha disiplinli bir şekilde yapmaları için kendilerine pelvik taban egzersizleri takip çizelgesi verildi (22).

**EMG-BF eğitimi programı:** EMG-BF eğitimi alan kadınlara, haftada 3 kez, 8 hafta boyunca, Myomed 932 cihazıyla intravajinal sensör kullanılarak PTKE verildi. Kadınlardan görsel ve işitsel EMG sinyali sırasında pelvik taban kaslarını kasmaları istendi. Eğitim programı bireysel olarak oluşturulup, izole olarak pelvik taban kas kontraksiyonu yapmaları söylendi. Tekrar sayısı, kas kuvveti, endurans ve toleransa göre kadına uygun program hazırlandı. Eğitime başlamadan önce, her kadının maksimum pelvik taban kas kontraksiyon süresi belirlendi. Bu süre kontraksiyon süresi olarak alındı ve maksimal kontraksiyon süresi ilerledikçe artırıldı. Bir seans yaklaşık 20 dk. sürdü (23).

Ölçümlere ait tanımlayıcı değerler ortalama, standart sapma, sayı ve % frekanslar olarak hesaplandı. Sayısal özelliklerin her bir grupta normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro–Wilk testi ile incelendi. Sayısal ve kategorik özellikteki değerlerin gruplar arası karşılaştırılması Mann–Whitney U testi ve Pearson ki-kare testi ile gerçekleştirildi. Her bir grupta ayrı ayrı tedavi sonrası meydana gelen değişimin anlamlılığı için *Wilcoxon signed-rank* testi, tedavi sonrasında meydana gelen değişim bakımından iki grubun karşılaştırılmasında ise Mann–Whitney U testi kullanıldı. İstatistik anlamlılık düzeyi  $p \leq 0,05$  olarak alındı ve hesaplamalarda SPSS (ver. 20) demo programı kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışma için değerlendirilen 91 kadından 2'si Türkçe konuşup anlayamadığı, 18'i UÜİ olduğu, 2'si nörolojik hastalığı olduğu, 5'i kooperasyon sağlanamadığı, 12'si tedavi programına devam etmediği için çalışma dışı bırakıldı. Araştırma Grup 1'de 27, Grup 2'de 25 olmak üzere toplam 52 hasta ile tamamlandı.

SÜİ'li kadınların fiziksel özellikleri, obstetrik hikayeleri, sosyodemografik özellikleri ve menstrual durumları Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

İki grup arasında tedavi öncesinde algılanan yaşam kalitesi, algılanan kuruluk hissi, pelvik taban kas kuvveti ve idrar kaçırma miktarlarında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 3). Her iki grupta ayrı ayrı tedavi sonrasında meydana gelen değişimin anlamlı

**Tablo 2.** Kadınların sosyodemografik özellikleri ve menstrual durumları

	Grup 1 n=27		Grup 2 n=25		P
	n	%	n	%	
<b>Eğitim düzeyi</b>					
Okuryazar değil	2	7,4	2	8,0	0,895
Okuryazar	1	3,7	1	4,0	
<b>İlköğretim mezunu</b>	17	63,0	18	72	
Lise mezunu	4	14,8	3	12	
<b>Üniversite mezunu</b>	3	11,1	1	4,0	
<b>Meslek</b>					
Ev hanımı	17	63	24	96	0,013*
İşçi	7	25,9	1	4	
Memur	3	11,1	0	0	
<b>Sistemik hastalık varlığı</b>					
Diabetes mellitus	5	18,5	2	8	0,307
Hipertansiyon	7	25,9	10	40	
Astım–KOAH	2	7,4	4	16	
<b>Menstrual durumu</b>					
Normal siklus	9	33,3	7	28	0,508
Düzensiz siklus	7	25,9	4	16	
Menopoz	11	40,7	14	56	

**Grup 1:** Pelvik taban kas eğitimi

**Grup 2:** Pelvik taban kas eğitimi ile birlikte elektromiyografik biofeedback eğitimi

\*  $p < 0,05$

olup olmadığı araştırıldığında, algılanan kuruluk hissi, algılanan yaşam kalitesi, pelvik taban kas kuvveti ve idrar kaçırma miktarında iyileşme olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 3). Algılanan yaşam kalitesi, algılanan kuruluk hissi, pelvik taban kas kuvveti ve idrar kaçırma miktarında tedavi sonrasında meydana gelen değişim bakımından iki grup karşılaştırıldığında, tedavi etkisinin benzer olduğu saptandı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Bu araştırmanın sonucunda; SÜİ'li kadınlarda PTKE ile PTKE'ye ek olarak uygulanan EMG-BF eğitiminin, algılanan kuruluk hissini artırdığı ve idrar kaçırma miktarını azalttığı, algılanan yaşam kalitesini ve pelvik taban kas kuvvetini artırdığı, ancak PTKE'ye ek olarak uygulanan EMG-BF eğitiminin ilave bir iyileştirici etkisi olmadığı bulundu.

SÜİ kadınlarda sadece tıbbi bir sorun olmayıp, aynı zamanda fiziksel, psikolojik, ekonomik ve sosyal

Tablo 3. Kadınların grup içi ve gruplar arası tedavi sonuçları

	Tedavi öncesi Ort±SS	Tedavi sonrası Ort±SS	p2	Değişim X±SS	p3
<b>VAS–Algılanan yaşam kalitesi (cm)</b>					
Grup 1 (n=27)	6,00±3,30	2,58±3,29	<0,001*	3,41±3,25	0,463
Grup 2 (n=25)	5,59±3,51	1,44±2,47	<0,001*	4,14±3,43	
<b>p1</b>	0,680				
<b>VAS–Algılanan kuruluk hissi (cm)</b>					
Grup 1 (n=27)	5,13±3,40	1,91±2,72	<0,001*	3,22±2,87	0,963
Grup 2 (n=25)	4,40±3,33	0,96±2,04	<0,001*	3,43±3,27	
<b>p1</b>	0,354				
<b>Pelvik taban kas kuvveti (hPA)</b>					
Grup 1 (n=27)	17,25±6,51	27,55±8,70	<0,001*	10,29±10,37	0,335
Grup 2 (n=25)	14,68±9,97	22,28±11,51	<0,001*	7,60±7,68	
<b>p1</b>	0,117				
<b>İdrar kaçırma miktarı (gr)</b>					
Grup 1 (n=27)	2,37±2,94	1,05±1,89	0,001*	1,32±2,64	0,667
Grup 2 (n=25)	2,40±5,38	0,61±0,50	<0,001*	1,79±5,10	
<b>p1</b>	0,714				

**Grup 1:** Pelvik taban kas eğitimi

**Grup 2:** Pelvik taban kas eğitimi ile birlikte elektromiyografik biofeedback eğitimi

VAS: Vizüel analog skala; p1: Tedavi öncesi değerlerin karşılaştırılması; p2: Grup içi değerlerin karşılaştırılması; p3: Gruplar arası değişim değerlerinin karşılaştırılması.

\* p<0,05

iyilik hali olarak tanımlanan yaşam kalitesini de etkilemektedir (24). Üİ'nin kadının yaşam kalitesini ne ölçüde etkilediğinin belirlenmesi ve tedavinin etkililiğinin değerlendirilmesi amacıyla genel ve özellikli anketler uygulanabilmektedir (3). Son yıllarda Üİ'nin kadının yaşam kalitesini değerlendirmek için ağrı değerlendirmesinde altın standart olarak kabul edilen vizüel analog skalalar kullanılmaya başlanmıştır. VAS'ın hasta tarafından anlaşılmasının kolay olması ve kısa sürede tamamlanması, yoğun çalışılan kliniklerde uygulanabilirliğini artırmaktadır. Ayrıca objektif bir yöntem olarak hastanın daha sonraki zamanlarda da değerlendirilmesine olanak sağlaması, bir başka avantajdır (18,19). Bu çalışmada da algılanan yaşam kalitesi ve algılanan kuruluk hissini değerlendirilmesinde VAS kullanılmıştır. Her iki tedavide de VAS ile değerlendirilen yaşam kalitesinin ve kuruluk hissini arttırdığı, ancak bu tedavi yöntemlerinin etkinliği arasında fark olmadığı görülmüştür.

Pelvik taban kasları bir kadının sahip olduğu belki de en önemli kas grubudur. Bu kas grubunun miksiyon,

defekasyon, cinsel ilişki ve gebelik sırasında etkin bir rolü vardır. Bu nedenle hayati bir rolü olan pelvik taban kaslarının kuvvetlendirilmesi son derece önemlidir. PTKE kas fibrillerinde hipertrofi oluşumuna neden olur, kas gruplarında kortikal farkındalığı artırır, kaslardaki bağ dokuyu kuvvetlendirir ve daha etkili aktif motor nöron katılımını sağlar. Pelvik tabandaki güç ve tonus artışının; levator tabakanın kalıcı elevasyonunu, pelvik visseranın “kaldırılması”nı, normal refleks aktivitenin ve diğer koruyucu kontinans mekanizmalarının düzeltilmesini sağladığı ileri sürülmüştür (10). Bø, pelvik taban kas kuvvetinin artmasının SÜİ semptomlarını azaltacağını bildirmiştir (25). Bu çalışmada her iki tedavi yönteminin de pelvik taban kas kuvvetini artırdığı bulundu. Dannecker ve ark. BF tedavisi uyguladıkları SÜİ ve MÜİ'li kadınların pelvik taban kas kuvvetlerinin arttığını bildirmişlerdir (26). Hirakawa ve ark. PTKE'nin ve BF ile birlikte uygulanan PTKE'nin pelvik taban kas kuvvetini artırdığını, pelvik taban kas kuvveti çok zayıf olan kadınlarda BF eğitiminin pelvik taban farkındalığını artırmak ve pelvik taban kaslarını kuvvetlendirmek

için tercih edilebileceğini rapor etmişlerdir (27). Klinik deneyimlerimize dayanarak, ünitemize yönlendirilen Üİ'li kadınların pelvik taban kaslarını doğru bir şekilde nasıl kullanacaklarını bilmediklerini söyleyebiliriz. Kadın sağlığı eğitimlerinin yeterli düzeyde olmaması da bu sorunun nedenlerinden biridir. BF eğitimi kadına dokunsal, görsel ve işitsel girdi vererek, pelvik taban kaslarını nasıl kasacağını öğretmek suretiyle SÜİ tedavisinde kullanılabilir bir yöntemdir.

Berghmans ve ark. hem BF'li hem de BF'siz PTKE'nin Üİ tedavisinde etkili olduğunu, fakat terapinin 6. seansında BF ile beraber uygulanan PTKE'nin daha hızlı ilerleme sağladığını görmüşlerdir (13). Rett ve ark. reproduktif dönemde olan Üİ'li kadınlara yüzeysel EMG-BF ile PTKE verdikleri çalışmalarının sonucunda, Üİ semptomlarının azaldığını ve 1. seans ile 6. seans arasındaki EMG amplitüdünün, 6. seans ile 12. seans arasındakine göre daha fazla artış gösterdiğini de rapor etmişlerdir (16). Çalışmamızda da tedavinin 6. seansında kadınlar, Üİ şikayetlerinde azalma olduğunu ve pelvik taban kas kuvvetlerinin arttığını belirttiler. Ancak bu haftada ara değerlendirme yapılmadığından, sonuçlarımız objektif olarak gösterilemedi.

Ped testi klinik değerlendirmede idrar kaçırmanın ölçülmesinde kullanılan önemli bir testtir. Ancak literatürde çok çeşitli varyasyonları olduğu görülmekte, bu nedenle de araştırmaların karşılaştırılması zor olmaktadır (28). Bu çalışmada idrar kaçırma miktarını değerlendiren 1 saatlik ped testi sonucuna göre, PTKE ve PTKE'ye eklenen BF eğitiminin idrar kaçırma miktarını azalttığı ve her iki tedavi yönteminin de birbirine üstünlük göstermediği bulundu. Capelli ve ark. SÜİ'li kadınlarda PTKE ile birlikte uygulanan BF eğitiminin 20 dakikalık ped testi sonucuna göre idrar kaçırma miktarını %87,6 oranında azalttığını bildirmişlerdir (28). Hirakawa ve ark. ise SÜİ'li kadınlarda PTKE'nin ve PTKE'ye eklenen BF eğitiminin idrar kaçırma miktarını azaltmasına rağmen istatistiksel olarak fark çıkmadığını rapor etmişlerdir (27).

Araştırmamızda 1 saatlik ped testinin kullanılması bir limitasyon olarak sayılabilir. Literatürde 24 saatlik ped testi önerilmektedir. Çalışmamızda 1 saatlik ped testinin seçilmesinde kadınların şehir merkezine uzak olan yerleşim yerlerinde oturması önemli bir

etken oldu. Yirmi dört saatlik ped testi protokolüne göre testi yapan kadının pedleri plastik poşetin içinde muhafaza etmesi ve ölçüm yapılan kadar güvenli bir şekilde saklaması gerekmektedir. Ayrıca 24 saatlik ped testinin inkontinanslı tüm kadınlar tarafından uygulanabilmesinde eğitim düzeyinin etkili olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmadaki kadınların büyük bir kısmının eğitim seviyesinin düşük olduğu göz önüne alındığında, idrar kaçırma miktarının standardizasyonunu sağlamak için 1 saatlik ped testi seçilmiştir. Bir diğer limitasyonumuz ise 8 haftalık tedavi süresince ara değerlendirmenin yapılmaması olması olabilir. Ara değerlendirme yapılmış olsaydı, iki tedavi yöntemi arasındaki iyileşme hızları karşılaştırılabilirdi.

## SONUÇ

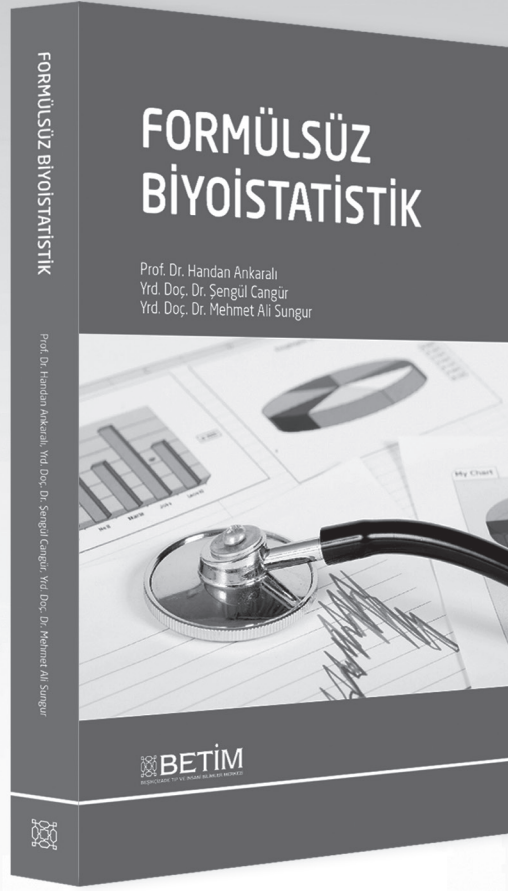
SÜİ'li kadınların tedavisinde, PTKE'ye ek olarak uygulanan EMG-BF eğitiminin ilave bir iyileştirici etkisi olmadığı görülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Haylen BT, Maher CF, Barber MD, Camargo S, Dandolu V, Digesu A ve ark. An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic organ prolapse (POP). *Int Urogynecol J.* 2016;27(2):165–94.
2. Kaya S. Stres üriner inkontinansda fizyoterapi ve rehabilitasyon In: Akbayrak T, Kaya S (ed.), *Kadın Sağlığında Fizyoterapi ve Rehabilitasyon* Ankara: Hipokrat Kitabevi; 2016:67–89.
3. Demirtürk F, Akbayrak T. İnkontinansda Fizyoterapi ve Rehabilitasyon. In: Karaduman A, Tunca ÖY (ed.), *Fizyoterapi ve Rehabilitasyon*. Ankara: Hipokrat Kitabevi; 2016:471–87.
4. Kaya S, Akbayrak T. Üriner inkontinansda pelvik taban kas eğitimi. In: Ünal E (ed.), *Fizyoterapide Kanıt Dayalı Egzersiz Yaklaşımları*. Ankara: Pelikan yayıncılık; 2015:125–54.
5. Kaya S, Akbayrak T, Demirtaş N, Bakar Y, Tosun ÖÇ, Özengin N ve ark. Kanıt derlemesi In: Akbayrak T, Kaya S (ed.), *KNGF Kılavuzu, Stres Üriner İnkontinanslı Olan Hastalarda Fizyoterapi*. Ankara: Pelikan Kitabevi 2015:140.



6. Basak T, Kok G, Guvenc G. Prevalence, risk factors and quality of life in Turkish women with urinary incontinence: a synthesis of the literature. *Int Nurs Rev*. 2013;60(4):448–60.
7. Özerdoğan NÖ. Kadınlarda üriner inkontinans ve yaşam kalitesi. *F N Hem Derg*. 2003;13(51).
8. Bo K, Berghmans B, Morkved S, Van Kampen M. Evidence-based Physical Therapy for the Pelvic Floor: Bridging Science and Clinical Practice, 2. ed. Edinburgh: Elsevier Health Sciences; 2015:162–78.
9. Dumoulin C, Hay-Smith J. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1(1).
10. de Oliveira Camargo F, Rodrigues AM, Arruda RM, Sartori MGF, Girão MJBC, Castro RA. Pelvic floor muscle training in female stress urinary incontinence: comparison between group training and individual treatment using PERFECT assessment scheme. *Int Urogynecol J*. 2009;20(12):1455–62.
11. Bø K. Pelvic floor muscle training in treatment of female stress urinary incontinence, pelvic organ prolapse and sexual dysfunction. *World J Urol*. 2012;30(4):437–43.
12. Mørkved S, Bø K, Fjørtoft T. Effect of adding biofeedback to pelvic floor muscle training to treat urodynamic stress incontinence. *Obstet Gynecol*. 2002;100(4):730–9.
13. Berghmans L, Frederiks C, De Bie R, Weil E, Smeets L, Van Waalwijk van Doorn E ve ark. Efficacy of biofeedback, when included with pelvic floor muscle exercise treatment, for genuine stress incontinence. *Neurourol Urodyn*. 1996;15(1):37–52.
14. Aksac B, Aki S, Karan A, Yalcin O, Isikoglu M, Eskiuyurt N. Biofeedback and pelvic floor exercises for the rehabilitation of urinary stress incontinence. *Gynecol Obstet Invest*. 2003;56(1):23–7.
15. Berghmans LC HH, Bo K, Hay-Smith EJ, de Bie RA, van Waalwijk van Doorn ES. Conservative treatment of stress urinary incontinence in women: a systematic review of randomized clinical trials. *Br J Urol*. 1998;82(2):181–91.
16. Rett MT, Simoes JA, Herrmann V, Pinto CL. Management of stress urinary incontinence with surface electromyography-assisted biofeedback in women of reproductive age. *Phys Ther*. 2007;87(2):136.
17. Bradley CS, Rovner ES, Morgan MA, Berlin M, Novi JM, Shea JA ve ark. A new questionnaire for urinary incontinence diagnosis in women: development and testing. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(1):66–73.
18. Lukacz ES, Lawrence JM, Burchette RJ, Lubner KM, Nager CW, Buckwalter JG. The use of Visual Analog Scale in urogynecologic research: a psychometric evaluation. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):165–70.
19. Trutnovsky G, Ulrich D, Rojas RG, Mann K, Aigmueller T, Dietz HP. The “bother” of urinary incontinence. *Int Urogynecol J*. 2014;25(7):947–51.
20. Kaya S, Akbayrak T, Beksaç S. Comparison of different treatment protocols in the treatment of idiopathic detrusor overactivity: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2011;25(4):327–38.
21. Ferreira CHJ, Bø K. The Pad Test for urinary incontinence in women. *J Physiother*. 2015;61(2):98.
22. Kaya S, Akbayrak T, Gursen C, Beksaç S. Short-term effect of adding pelvic floor muscle training to bladder training for female urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Int Urogynecol J*. 2015;26(2):285–93.
23. Demirturk F, Akbayrak T, Karakaya IC, Yuksel I, Kirdi N, Demirturk F ve ark. Interferential current versus biofeedback results in urinary stress incontinence. *Swiss Med Wkly*. 2008;138(21-22):317–21.
24. Sinclair AJ, Ramsay IN. The psychosocial impact of urinary incontinence in women. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2011;13(3):143–8.
25. Bø K. Pelvic floor muscle strength and response to pelvic floor muscle training for stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2003;22(7):654–8.
26. Dannecker C, Wolf V, Raab R, Hepp H, Anthuber C. EMG-biofeedback assisted pelvic floor muscle training is an effective therapy of stress urinary or mixed incontinence: a 7-year experience with 390 patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;273(2):93.
27. Hirakawa T, Suzuki S, Kato K, Gotoh M, Yoshikawa Y. Randomized controlled trial of pelvic floor muscle training with or without biofeedback for urinary incontinence. *Int Urogynecol J*. 2013;24(8):1347–54.
28. Capellini MV, Riccetto CL, Dambros M, Tamanini JT, Herrmann V, Muller V. Pelvic floor exercises with biofeedback for stress urinary incontinence. *Int Braz J Urol*. 2006;32(4):462–9.



# 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

# Hayatı Tehdit Eden Hiperkalsemi ile Başvuran Hipoparatiroidizimli Hasta\*

## *Life-threatening Hypercalcemia in a Patient with Hypoparathyroidism*

### Öz

Süt-alkali sendromu ilk olarak peptik ülser hastalığı nedeniyle kalsiyum içeren antiasitleri yüksek dozda kullanan hastalarda tanımlanmıştır. Hiperkalsemi, metabolik alkaloz ve akut böbrek yetmezliği üçlemesinden oluşmaktadır. Sendromun modern ülser tedavilerinin geliştirilmesiyle azalan görülme sıklığı, günümüzde osteoporoz ve renal osteodistrofi nedeniyle kalsiyum kullanımına bağlı olarak yeniden artmaya başlamıştır. Bu sunumda idiyopatik hipoparatiroidizm nedeniyle kalsiyum karbonat ve aktif D vitamini tedavisi altında iken kliniğimize hayatı tehdit eden hiperkalsemi, metabolik alkaloz ve akut böbrek yetmezliği tablosu ile başvuran bir hastayı anlatmaktayız.

**Anahtar Sözcükler:** hipoparatiroidizm; hiperkalsemi; süt-alkali sendromu

### Abstract

Milk-alkali syndrome was first described in patients using high dose antacid drugs for peptic ulcer. The triad of the syndrome is hypercalcemia, metabolic alkalosis, and acute renal failure. The incidence of the syndrome that decreased after the development of modern ulcer treatments has currently been increasing again due to the use of calcium-containing medicine for osteoporosis and renal osteodystrophy. In this report, we present a patient who had been under calcium carbonate and active vitamin D treatment due to idiopathic hypoparathyroidism and presented with life-threatening hypercalcemia, metabolic alkalosis, and acute renal failure.

**Keywords:** hypoparathyroidism; hypercalcemia; milk-alkali syndrome

Hüseyin Karaaslan<sup>1</sup>, Mehmet Nuri Turan<sup>2</sup>, Mehmet Ali Eren<sup>1</sup>, Tevfik Sabuncu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları AD, Şanlıurfa Türkiye

<sup>2</sup> Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji AD, Şanlıurfa Türkiye

Geliş Tarihi /Received : 12.06.2017  
Kabul Tarihi /Accepted: 17.08.2017

DOI: 10.21673/anadoluklin.320722

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Doç. Dr. Mehmet Ali Eren

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Osmanbey kampüsü, Haliliye, Şanlıurfa  
E-mail: drmalieren@hotmail.com

\* Bu olgu daha önce 11-15 Mayıs 2016'da Antalya'da gerçekleştirilmiş olan 38. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi'nde poster sunum olarak sunulmuştur.

## GİRİŞ

Hiperkalsemiler sıklıkla hiperparatiroidizm veya malignitelere sekonder olarak ortaya çıkar. Günümüzde nadir rastlanıyor olsa da süt-alkali sendromu, hiperkalseminin önemli sebepleri arasında yerini korumaktadır. Klasik triadı hiperkalsemi, akut böbrek yetmezliği ve metabolik alkalozdan oluşmaktadır. Teşhis edilmediği takdirde hayatı tehdit edebilen bu sendrom, erken tanı ve uygun tedavi ile kontrol altına alınabilmektedir. Klasik olarak aşırı doz antiasit alan hastalarda tanımlanmıştır (1). Hipoparatiroidizmi olan hastalarda genelde hipokalsemi tablosu ile karşılaşılırken, literatürde sınırlı sayıda vakada hiperkalsemi bildirilmiştir (2-16). Biz de idiyopatik hipoparatiroidizm nedeniyle kalsiyum karbonat ve aktif D vitamini tedavisi altında iken kliniğimize hayatı tehdit eden hiperkalsemi, metabolik alkaloz ve akut böbrek yetmezliği tablosu ile başvuran bir hastayı sunduk.

## OLGU

Elli yaşındaki erkek hasta, son bir haftadır olan yorgunluk ve halsizlik yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Yaklaşık beş yıldır hipertansiyon ve iki yıldır da idiyopatik hipoparatiroidizm tanılarıyla izlenmekteydi. Hipertansiyonu açısından tedavisine uymadığı öğrenilen hasta, hipoparatiroidizmi nedeniyle günde 3 gr kalsiyum karbonat ve 1 mcg kalsitriol kullanıyordu. Ciddi derecede halsiz, bitkin ve dehidrate görünen hastanın fizik muayenesinde cilt ve mukozalarının ileri derecede kuru olduğu görüldü. Kan basıncı 180/100 mmHg, nabız 84/dakika ve ritmik, vücut sıcaklığı 36,5°C olarak saptandı. Baş-boyun, toraks ve abdomen muayenelerinde patoloji saptanmadı. Nörolojik muayenesinde ekstremitelerde hafif kas gücü kaybı dışında özellik yoktu. Laboratuvar incelemesinde ciddi hiperkalsemisi (16,8 mg/dL), akut böbrek yetmezliği (üre:112 mg/dL, kreatinin: 4,48 mg/dL) ve arter kan gazında metabolik alkalozu (pH:7,50, HCO<sub>3</sub>: 33 mmol/L) olduğu görüldü. Hastanın parathormon düzeyi ölçülemeyecek kadar düşüktü ve 25(OH)D vitamini düzeyi normal sınırlarda idi (Tablo 1). Radyolojik incelemesinde, akciğer grafisi ve üriner sistem ultrasonografisinde bir özellik saptanmadı. Hasta servise yatırılarak almakta olduğu kalsiyum karbonat ve

kalsitriol tedavisi kesildi. İntravenöz serum fizyolojik 200cc/saat gidecek şekilde başlatıldı. Aldığı ve çıkardığı sıvılar takip edildi. Kan basıncının yüksek seyretmesi üzerine amlodipin 10 mg/gün ve doksazosin 4 mg/gün olmak üzere antihipertansif tedavi başlatıldı. Yeterli hidrasyon sağlandıktan sonra sıvı yüklenmesine sebep olmamak için her 1000 cc serum fizyolojik sonrası furosemid 20 mg intravenöz olarak verildi.

Tedavisinin beşinci gününde serum kalsiyum düzeyleri normal seviyelere gerileyen hastanın genel durumu daha iyi olup halsizlik ve yorgunluk gibi yakınmaları azaldı. Tedavisinin onuncu gününde serum kalsiyumu 8,4 mg/dL, üre 63 mg/dL, kreatinin 1,92 mg/dL olarak ölçüldü.

Olası maligniteleri dışlamak için hastadan detaylı anamnez alındı ve kemik ağrısı, öksürük, balgam, hemoptizi, melena, kilo kaybı, gece terlemesinin ve prostatizm bulgularının olmadığı belirlendi. Fizik muayenede organomegali, lenfadenopati ya da yer kaplayan bir kitle tespit edilmedi. İki yönlü akciğer grafisinde ve batin ultrasonografisinde kitle saptanmadı. Eritrosit sedimentasyon hızı 21 mm/saat, albumin 4,5 gr/L, globulin 3 gr/L, hemoglobulin 14,3 gr/dL, lökosit 6700/μL ve idrar tetkikinde protein-negatif idi. Periferik yaymada patolojik bulgu saptanmadı. Böylece olası gastrointestinal, akciğer, prostat ve hematolojik maligniteler, multipl miyelom ve akciğer grafisinde hiler lenfadenopati bulgusu olmadığından sarkoidoz ekarte edildi. 25-hidroksi D vitamini düzeyi 32 ng/mL olduğundan D vitamini intoksikasyonu ekarte edildi. Hastanın tiroid hormonları normal seviyelerde idi. Önceki poliklinik kontrollerinden hipertansiyona sekonder oluşan evre 3 kronik böbrek yetmezliği (KBY) (kreatinin klirensi 51 mL/dk) ile takip edildiği görüldü. Sonuç olarak, hastamıza KBY zemininde gelişen süt-alkali sendromu tanısı kondu. Poliürisi düzelen, elektrolit imbalansı olmayan ve kreatinin düzeyleri stabil seyreden hasta amlodipin 10 mg/gün tedavisi altında poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi.

Taburculuktan bir hafta sonraki kontrolünde genel durumu iyi olan hastanın serum kalsiyumu 8,2 mg/dL ve kreatinini 1,66 mg/dL ölçülmüş olup amlodipin 10 mg/gün tedavisi altında kan basınçları normal sınırlarda seyretmekteydi. 0,5 mcg/gün kalsitriol tedavisi yeniden başlatıldı. Bir ay sonraki kontrolünde ise serum kalsiyumu 8,6 mg/dL, kreatinini 1,6 mg/dL ve parathormon düzeyi 0,01 pg/mL olarak ölçüldü.

**Tablo 1.** Hastanın başlangıç ve tedavi sürecindeki serum biyokimyasal değerleri

	Referans değerler	Başlangıç	3. gün	5. gün	10. gün	30. gün
Üre (mg/dL)	10-50	112	125	122	60	31
Kreatinin (mg/dL)	0,2-1,2	4,5	3,7	3,3	1,9	1,6
Kalsiyum (mg/dL)	8,4-10,2	16,8	11,3	10,8	8,4	8,6
Albumin (g/dL)	3,5-5,0	3,8	3,8	3,9	3,9	3,8
Kan pH	7,35-7,45	7,5	7,45	7,4	7,4	
Bikarbonat (mEq/L)	22-26	33,1	32,0	28,0	25,0	
Potasyum (mmol/L)	3,5-5,1	4,2	3,4	3,9	3,8	4,2
Magnezyum (mg/dL)	1,5-2,6	3,4	2,1	1,86	1,8	1,6
Fosfor (mg/dL)	2,3-4,7	5,3	2,6	2,7	2,7	2,8
Parathormon (pg/mL)	11-79	0,0				0,01
TSH (mIU/L)	0,35-5,5	1,21				
Free T4 (mIU/L)	0,89-1,76	1,16				
25(OH)DVit. (ng/mL)	30-70	32				

## TARTIŞMA

Süt-alkali sendromu gastrointestinal sistemden yüksek miktarda kalsiyum ve alkali alımı sonrasında gelişebilen, hiperkalsemi, metabolik alkaloz ve akut böbrek yetmezliği triadından oluşan bir klinik durumdur. Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. İleri yaş, dehidratasyon, glomerüler filtrasyonu düşüren tedaviler (ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar gibi) ve altta yatan böbrek yetmezliği risk faktörleri arasında gösterilmiştir (17). Yüksek dozda D vitamini alımı gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimini artırarak hiperkalsemiye katkıda bulunabilir. Hiperkalsemi, poliüriye sekonder dehidratasyona yol açarak ya da renal vazokonstriksiyon yaparak glomerüler filtrasyonu düşürebilmektedir. Metabolik alkaloz ise hiperkalsemiye sekonder proksimal tubuluslarda artmış bikarbonat geri emilimi ile ilişkilidir (17). Hiperkalsemi hayatı tehdit edici bir durumdur. Prognoz, hiperkalseminin düzeyine, süresine ve altta yatan sebeplere göre değişebilmektedir.

Süt alkali sendromu tanısını kesinleştirmeden önce olası maligniteler, hiperparatiroidizm ve sarkoidoz gibi diğer etiolojiler dışlanmalıdır. Sebep olan ajanların eliminasyonu ve yeterli intravenöz hidrasyon yapılması tedavinin birinci basamağını oluşturur. Bu tedaviler ile hiperkalsemi ve metabolik alkaloz geriler. Erken tanı konmuş ise böbrek fonksiyonları tamamen normale dönebilir. Ciddi kalsiyum yüksekliği ile baş-

vuran hastalarda furosemid, pamidronat ve hidrokortizon tedavileri faydalı olabilir (18). Ancak bazı vakalarda hemodiyaliz tedavisine de ihtiyaç duyulabilir.

Bizim olgumuzda, kalsiyum karbonat ve kalsitriol tedavilerinin kesilmesi, serum fizyolojik ile hidrasyonun sağlanması neticesinde, üç gün içinde hastanın semptomlarında belirgin düzelme sağlandı. Serum kalsiyum ve kan pH değerleri normal seviyelerine inerken, kreatinin değerleri de oldukça gerilemişti.

Literatürde hipoparatiroidizm vakalarında hiperkalsemi gelişimi ile ilgili sınırlı sayıda vaka sunumu vardır. Dört vakada kliniğe eklenen maligniteler nedeniyle (2-5), bir vakada sarkoidoz (6) ve bir diğerinde ise *Nocardia* perikarditi (7) sonrası hiperkalsemi bildirilmiştir. İlaç sonrası hiperkalsemi gelişen iki vakada tiazid diüretikler (8) ve danazol (9) kullanımı sorumlu bulunmuştur. Ayrıca immobilizasyona sekonder (10,11), laktasyon dönemi (12-14), Addison hastalığı (15) ve oral kontraseptif tedavinin kesilmesi (16) ile ilişkili hiperkalsemiler de bildirilmiştir.

Kalsitriol sentezinde azalma olması ve hiperfosfateminin kalsiyum azaltıcı etkisi nedeniyle KBY tek başına hiperkalsemiye yol açmaz. Ancak kalsitriol ile birlikte kalsiyum karbonat ya da kalsiyum asetat gibi fosfor bağlayıcıların kullanımında hiperkalsemi gelişebilmektedir (19). Bizim hastamızda kalsitriol ile birlikte kalsiyum karbonat kullanılmaktaydı; ancak bu tedaviye mevcut evre 3 KBY nedeniyle değil hipoparatiroidizm nedeniyle başlanmıştı. KBY'de beklenen tablo metabolik asidoza hipokalseminin eşlik etmesi



iken, bizim vakamızda kronik renal yetmezlik ile birlikte hiperkalsemi ve metabolik alkalozun olması süt-alkali sendromu tanısını akla getirdi.

## SONUÇ

Özellikle çoklu ilaç kullanımı ve organ yetmezliği olanlarda detaylı anamnez almak ve kullanılan ilaçları sorgulamak önemlidir. Ayrıca hipoparatiroidizm nedeniyle kalsiyum ve/veya D vitamini kullananlarda bile belirli aralıklarla serum kalsiyum ve böbrek fonksiyon test değerlerinin gözden geçirilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Beall DP, Henslee HB, Webb HR, Scofield RH. Milk-Alkali syndrome: a historical review and description of the modern version of the syndrome. *Am J Med Sci*. 2006;331:233-42.
2. Krzyśiak R, Handzlik-Orlik G, Okopien B. Humoral hypercalcemia of malignancy in a patient with hypoparathyroidism. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(8):1127-9
3. De Rosa G, Testa A, Giacomini D, Liverotti J, Salvi G, Cefaro GA. Alternation of hypo- and hypercalcemia in a parathyroidectomized patient with breast cancer. *Horm Res*. 1995;43(5):210-2.
4. Sundaresh V, Levine SN. From hypocalcemia to hypercalcemia: an unusual clinical presentation of a patient with permanent postsurgical hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):21-4.
5. Kondo S, Tamura K, Makino S, Yokota T, Ishikawa E, Katakami H ve ark. A patient with primary hypoparathyroidism developing hypercalcemia associated with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1994;14(5-6):521-5.
6. Mitchell TH, Stamp TC, Jenkins MV, Mawer EB, Berry JL. Hypercalcaemic sarcoidosis in hypoparathyroidism. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6367):764-5.
7. Dockrell DH, Poland GA. Hypercalcemia in a patient with hypoparathyroidism and Nocardiaa steroides infection: a novel observation. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(8):757-60.
8. Ito O, Kohzuki M, Nakajima I, Sato K, Nomura T, Kudo K ve ark. Thiazide-induced hypercalcemic nephropathy in a patient with secondary hypoparathyroidism. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2004;93(7):1448-50.
9. Hepburn NC, Abdul-Aziz LA, Whiteoak R. Danazol-induced hypercalcaemia in alphacalcidol-treated hypoparathyroidism. *Postgrad Med J*. 1989;65(769):849-50.
10. Schroth M, Dötsch J, Dörr HG. Hypercalcemia and idiopathic hypoparathyroidism. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(6):453-5.
11. Boots JM, Burghouts JT, Jansen JL. Unaccountable severe hypercalcemia in a patient treated for hypoparathyroidism with dihydrotachysterol. *Neth J Med*. 1999;54(1):16-20.
12. Caplan RH, Beguin EA. Hypercalcemia in a calcitriol-treated hypoparathyroid woman during lactation. *Obstet Gynecol*. 1990;76(3 Pt 2):485-9.
13. Caplan RH, Wickus GG. Reduced calcitriol requirements for treating hypoparathyroidism during lactation. A case report. *J Reprod Med*. 1993;38(11):914-8.
14. Cathébras P, Cartry O, Sassolas G, Rousset H. Hypercalcemia induced by lactation in 2 patients with treated hypoparathyroidism. *Rev Med Interne*. 1996;17(8):675-6.
15. Walker DA, Davies M. Addison's disease presenting as a hypercalcemic crisis in a patient with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1981;14(4):419-23.
16. Verbeelen D, Fuss M. Hypercalcaemia induced by oestrogen withdrawal in vitamin D-treated hypoparathyroidism. *Br Med J*. 1979;1(6162):522-3.
17. Felsenfeld AJ, Levine BS. Milk alkali syndrome and the dynamics of calcium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:641-54.
18. Satoh F, Okado T, Iwamoto M, Akita W, Wakabayashi M, Ohta A ve ark. Calcium-alkali syndrome-like symptoms manifested by daily alphacalcidol and thiazide. *Intern Med*. 2010;49:837-40.
19. Etiology of hypercalcemia. Erişim: <https://www.uptodate.com/contents/etiology-of-hypercalcemia>.

# İdiyopatik Nöroretinit Olgusu

## A Case Report on Idiopathic Neuroretinitis

### Öz

Nöroretinit, yavaş yavaş başlayıp bir hafta kadar sonra ağırlaşan tek taraflı ağrısız görme kaybı ile prezante olur. Genellikle tek taraflı görme kaybı, optik disk ödemi ve eksüdatif makulopati ile karakterize bir patolojidir. Görme genelde 6–12 ay içinde normale döner. Vakaların %25'i idiyopatik iken %60'ında neden kedi tırnağı hastalığıdır. Otuz beş yaşında erkek hasta sağ gözde bulanık görme şikayetiyle göz polikliniğine başvurdu. Görme keskinliği sağ gözde 5/10, sol gözde 10/10 idi. Göz içi basıncı sağ gözde 22 mmHg, sol gözde 20 mmHg idi. Arka segment muayenesinde sağ gözde optik disk (OD) sınırları silikti; makulada yıldız görünümü, peripapiller bölgede daha yoğun olmak üzere iğ şeklinde retinal hemorajiler vardı. Biz bu olgu sunumumuzda ağrısız görme kaybı olan ve idiyopatik nöroretinit tanısı alan erkek hasta nedeniyle nöroretinitte ayrı tanıının önemini vurgulamak istedik.

**Anahtar Sözcükler:** görme kaybı, nöroretinit, papillit

### Abstract

Neuroretinitis presents with one-sided painless loss of vision that starts slowly and becomes worse after about one week. Usually it is characterized by unilateral loss of vision, optic disc edema, and exudative maculopathy. Vision generally returns to normal within 6–12 months. Of the cases, 25% are idiopathic while 60% are caused by cat-scratch disease. A 35-year-old male applied to the ophthalmology polyclinic with the complaint of blurred vision in the right eye. Visual acuity was 5/10 in the right eye and 10/10 in the left. Intraocular pressure was 22 mmHg in the right eye and 20 mmHg in the left. In the examination of the posterior segment, the optic disc borders were blurred in the right eye and there were macular star formation and spindle-shaped retinal hemorrhages that intensified in the peripapillary region. Due to the male patient who had painless vision loss and was diagnosed with idiopathic neuroretinitis, we attempted in this case report to emphasize the importance of the differential diagnosis in neuroretinitis.

**Keywords:** vision loss; neuroretinitis; papillitis

Mustafa Doğan<sup>1</sup>, Zübeyir Yozgat<sup>1</sup>,  
Güliz Fatma Yavaş<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göz Hastalıkları AD, Afyonkarahisar  
Türkiye

<sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göz Hastalıkları AD, Ankara Türkiye

Geliş Tarihi /Received : 16.04.2017  
Kabul Tarihi /Accepted: 14.08.2017

DOI: 10.21673/anoloklin.306537

Sorumlu Yazar/Corresponding Author  
Yrd. Doç. Dr. Mustafa Doğan  
Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim  
Dalı, Ali Çetinkaya Kampüsü, Dörtüol  
Mah. 2070 Sk. No. 3/4 Afyonkarahisar  
E-mail: mustafadogan@yahoo.com

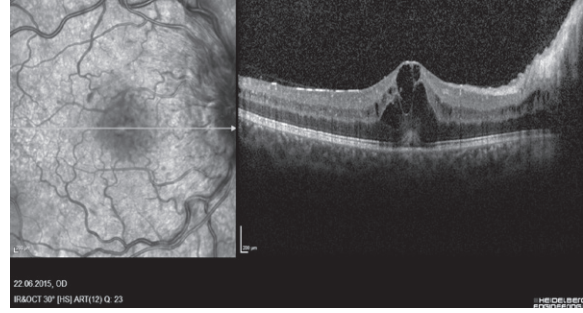
## GİRİŞ

Nöretinit, optik disk ödemi ve fovea etrafında kısmi veya tam yıldız şeklinde maküler eksüstasyonlar ile karakterize, tek taraflı akut görme kaybına yol açan bir optik nöropati formudur (1). Genellikle yaşamın üçüncü veya dördüncü dekadında ortaya çıkar, unilateraldir ve cinsiyet farkı yoktur (1,2). Nöretinit, bulaşıcı veya enflamatuvar koşulların çok çeşitli formları ile ilişkilendirilmiştir; kedi tırnağı hastalığı, tanımlanabilen en yaygın nedendir (1,2). Nöretinit, yavaş yavaş başlayıp bir hafta kadar sonra ağırlaşan tek taraflı ağrısız görme kaybı ile prezante olur. Genellikle tek taraflı görme kaybı, optik disk ödemi ve eksüdatif makulopati ile karakterize bir patolojidir. Görme keskinliği çeşitli derecelerde azalır. Görme azalması makula tutulumuna bağlı olduğu için, optik sinir disfonksiyonu bulgusu olmayabilir. Peripapiller ve maküler ödemle birlikte papillit bulunur. Ağır olgularda venöz dolgunluk ve yüzeysel hemorajiler izlenir. Görme genelde 6–12 ay içinde normale döner. Vakaların %25'i idiyopatik iken %60'ında neden kedi tırnağı hastalığıdır. Diğer bazı nedenler sifilis, Lyme hastalığı, kabakulak ve leptospirozdur (3).

Biz bu olgu sunumumuzda ağrısız görme kaybı olan ve idiyopatik nöretinit tanısı alan erkek hasta nedeniyle nöretinitte ayırıcı tanının önemini vurgulamak istedik.

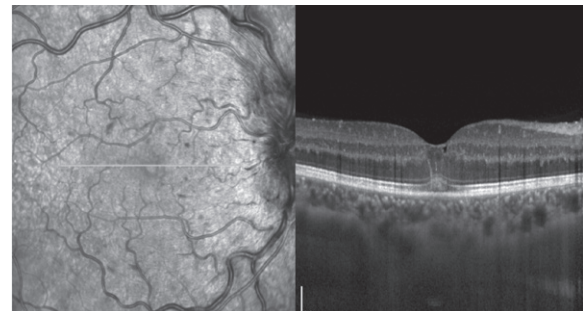
## OLGU

Otuz beş yaşında erkek hasta sağ gözde bulanık görme şikayetiyle göz polikliniğine başvurdu. Hastanın muayenesinde görme keskinliği Snellen eşeli ile sağ gözde 5/10, sol gözde 10/10 idi. Göz içi basıncı sağ gözde 22 mmHg, sol gözde 20 mmHg idi. Biyomikroskopik ön segment muayenesi her iki gözde normaldi. Arka segment muayenesinde sağ gözde optik disk (OD) sınırları silikti; makulada yıldız görünümü, peripapiller bölgede daha yoğun olmak üzere iğ şeklinde retinal hemorajiler vardı. Sol gözde optik disk ve retina doğaldı. Hastanın spektral-domain optik koherens tomografisinde (OCT) sağ gözde kistik makula ödemi görüldü (Resim 1). Retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RNFL) 270, santral makula kalınlığı (SMK) 671 µm idi. Sol göz normaldi. Fundus floresein anjiyografide

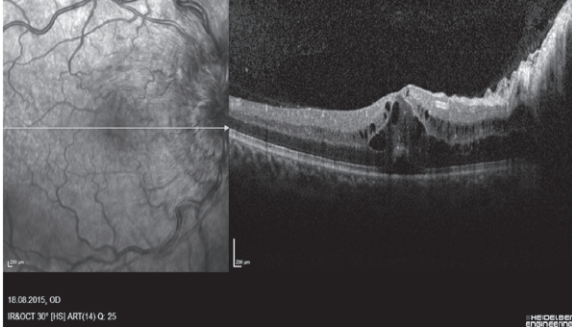


Resim 1.

(FFA) sağ gözde optik disk başında hiperfloresans, vasküler kılflanma izlendi. Sol göz normaldi. Hasta nöretinit tanısıyla göz servisine yatırıldı. Üç gün 1 gr/gün pulse steroid tedavisine başlandı. Eş zamanlı olarak sistemik açıdan araştırma başlatıldı. Hastanın tetkik sonuçları şu şekilde idi: hemogram: normal; sedim: normal; C-reaktif protein: normal; vitamin B12: normal; folat: normal; tiroit fonksiyon testleri: normal; romatoid faktör: negatif; antinükleer anti-kor (ANA): negatif; TORCH grubu: negatif; Brucella: negatif; hepatitler: negatif; böbrek fonksiyon testleri: normal; Hba1c: 5,24. Hastadan nöroloji, fizik tedavi rehabilitasyon, dermatoloji, göğüs hastalıkları, dahiliye konsültasyonları istendi. Kranial manyetik rezonans görüntüleme / manyetik rezonans anjiyografide normal bulgular saptandı. Yapılan paterji testi negatifti. *Purified protein derivative* (PPD) testi negatifti. Tüberküloz, sarkoidoz açısından toraks tomografisi istendi. Mediastinal lenfadenopati saptanan hastada Göğüs Hastalıkları Kliniği aktif tüberküloz ya da sarkoidoz saptamadı. Üç ay sonra kontrol önerdi. Nöroloji, manyetik rezonans görüntüleme sonucuyla değerlendirdi ve aktif patoloji saptamadı. Dahiliye, otoimmün panel istedi, sistemik bir hastalık saptamadı. Yapılan sistemik ve mikrobiyolojik araştırmada



Resim 2.



Resim 3.

herhangi bir etken saptanmaması üzerine hastaya idiyopatik nöretinit tanısı kondu. Hasta üç gün 1000 mg/gün steroid tedavisi gördükten sonra 1 mg/kg steroid tedavisi ile taburcu edildi. Üç gün sonra yapılan muayenede görme keskinliği sağ gözde 7/10, sol gözde 10/10, göz içi basıncı her iki gözde 20 mmHg idi. Biyomikroskopik muayene sonuçları bilateral doğaldı. Fundus muayenesinde sağ gözdeki OD ödeminde gerileme, retinal hemorajide kısmi gerileme izlendi. Sol göz doğaldı. OCT'de sağ makula ödeminde gerileme saptandı (Resim 2). SMK 305 µm, RNFL 196 idi. Hasta üvea biriminde takibe alındı. Hastanın iki hafta sonra görme keskinliğinde tam düzelleme sağlandı. Klinik gerileme izlendi. Bir ay sonra hasta sağ gözde bulanık görme şikayetiyle tekrar başvurdu. Sağ göz görme keskinliği 5/10'du. Fundus muayenesinde sağ gözde OD sınırları silikti, retinal hemorajiler vardı. OCT'de kistik makula ödemi vardı (Resim 3). Hastaya subtenon triamsinolon enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon sonrası takipte hastada beklenen klinik düzelmeyen görülmesi üzerine sağ intravitreal Ozurdex implant enjeksiyonu yapıldı. Hastanın Ozurdex enjeksiyonu sonrası 2. ay muayenesinde görme keskinliği bilateral 10/10 idi. Hastanın sağ göz göz içi basıncı medikal tedaviye rağmen 30 mmHg üzerinde idi. Hastaya bu nedenle sağ trabekülektomi yapıldı. Operasyon sonrası kontrolle-



Resim 4.

rinde göz içi basıncı normal seviyelere düştü. Hastanın trabekülektomi sonrası yapılan 1. ay muayenesinde görme keskinliği bilateral 10/10 idi. Göz içi basınçları sağ gözde 19 mmHg, sol gözde 18 mmHg idi. Fundus muayenesi bilateral doğaldı. OCT bilateral normaldi (Resim 4). SMK 244 µm, RNFL 62 idi.

## TARTIŞMA

İlk kez 1916 yılında Theodor Leber, nedeni bilinmeyen tek taraflı görme kaybı ile prezante olan, optik disk ödemi ve maküler yıldız formasyonu olan ve 6-12 haftada spontan rezolüsyon ile sonuçlanan bir sendrom tanımlamış ve bunu *idiopathic stellate* neuroretinitis olarak isimlendirmiştir (4). Daha sonra yapılan araştırmalarda, Gass, ana patolojinin makula orijinli değil optik sinir orijinli olduğunu, FFA'da optik sinir etrafındaki damarların dilatasyonunun ve optik sinir derin kapillerlerinin sızdırmasının görülmesiyle ortaya çıkarmıştır (5-7).

Nöretinitlerin klinik görünümü karakteristiktir. Diğer optik nöropatilerden farklı olarak optik disk ödemi ile birlikte makulada yıldız şeklinde eksüstasyon vardır. Tek taraflı görme kaybı ile birlikte disk ödemi ve maküler yıldız görünümü birçok nedene bağlı olarak görülebilen bir klinik tablodur. Kafaiçi basınç artması sendromu (KİBAS), diyabetik retinopati, hipertansif retinopati, iskemik optik nöropati, retinal ven dal tıkanıklığı, sifilis, spesifik olmayan üveitler, toksoplazmoz, tüberküloz, multipl skleroz (MS), Lyme hastalığı, kedi tırmığı hastalığı, psittakoz, leptospiroz, su çiçeği, grip, kabakulak, döküntülü viral hastalıklar ve travma bu nedenlere örnek verilebilir (8,9). Hastanın anamnezi, fizik muayenesi ve laboratuvar tetkik sonuçları birlikte değerlendirildiğinde diyabetik-hipertansif retinopati, iskemik optik nöropati, travma düşünülmedi.

Nöretinitin en sık görülen nedeni kedi tırmığı hastalığıdır. Kedi tırmığı hastalığı, bağışıklık sistemi normal kişilerde, giriş yerinin drene olduğu lenf düğümlerinde kronik enflamasyonla seyreden, etkeni *Bartonella henselae* olan bir enfeksiyondur (10). Birçok olguda tanı klinik, epidemiyolojik, serolojik ve histolojik verilerin birlikte değerlendirilmesiyle konur (11). Hastanın anamnezinde hayvan teması bulunmaması ve fizik muayenesinde lenfadenopati olmaması nedeniyle kedi tırmığı hastalığı ekarte edildi.

Yapılan mikrobiyolojik tetkiklerde VDRL testinin negatif sonuçlanmasıyla sifilis ve diğer enfeksiyöz belirteçlerinin de negatif olmasıyla viral nedenler dışlandı. PPD testinin negatif gelmesi ve çekilen toraks BT sonucunda tüberküloz ve sarkoidoz dışlandı. Nörolojik muayenede başka bulgu olmaması ile KİBAS ve çekilen MR'de plak formasyonuna rastlanmamasıyla MS, Nöroloji'nin de değerlendirilmesiyle dışlandı. Dahiliye ve Fizik Tedavi Rehabilitasyon Bölümlerinin istedikleri tetkikler ve değerlendirmeleriyle, paterji testinin negatif olmasıyla, otoimmün panelin negatif olmasıyla Behçet hastalığı ve diğer romatolojik hastalıklar da dışlandı. Yapılan bu tüm değerlendirmeler ve tetkikler sonucunda hastaya idiyopatik nöretinit tanısı kondu. Tedavisi düzenlendi.

Biz bu olgu sunumumuzda ağrısız görme kaybı olan ve idiyopatik nöretinit tanısı alan erkek hasta nedeniyle nöretinitte ayrı tanıının önemini vurgulamak istedik. Tek taraflı görme kaybı ile başvuran, tek taraflı OD ödemi ve makulada yıldız görünümü bulunan hastalarda ayrı tanıda idiyopatik nöretinit akıldaki tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Ray S, Gragoudas E. Neuroretinitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2001;41:83–102.
2. Purvin V, Sundaram S, Kawasaki A. Neuroretinitis: review of the literature and new observations. *J Neuroophthalmol.* 2011;31:58–68.
3. Kanski JJ. *Klinik Oftalmoloji: Sistemik Yaklaşım*, 7. ed., çev. Akova AY. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013.
4. Dreyer RF, Hopel G, Gass DM ve ark. Leber's idiopathic stellate neuroretinitis. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:1140–5.
5. Gass JD, Scelfo R. Diffuse unilateral subacute neuroretinitis. *J R Soc Med.* 1978;71(2):95–111.
6. Gass JD, Gilbert WR Jr, Guerry RK, Scelfo R. Diffuse unilateral subacute neuroretinitis. *Ophthalmology.* 1978;85(5):521–45.
7. Margo CE, Hamed LM. Neuroretinitis. *Ophthalmol Clin North Am.* 1993;6(2):273–80.
8. Ghauri RR, Lee AG. Optic disk edema with a macular star. *Surv Ophthalmol.* 1998;43(3):270–4.
9. Casson RJ, O'Day J, Crompton JL. Leber's idiopathic stellate neuroretinitis: differential diagnosis and approach to management. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1999;27(1):65–9.

10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cat-scratch disease in children -- Texas, September 2000 -- August 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51(10):212–4
11. Çelebi B. Bartonella henselae ve enfeksiyonları. *Mikrobiyol Bül.* 2008;42:163–75.



# Seckel Sendromlu Hastada C-Mac Videolarenoskop ile Nazotrakeal Entübasyon

*Nasotracheal Intubation by C-Mac Videolaryngoscope in a Patient with Seckel Syndrome*

## Öz

Seckel sendromu; mikrosefali, retrognati ve tipik yüz yapısı nedeniyle zor havayoluna neden olabilen nadir bir otozomal hastalıktır. Seckel sendromlu hastaların anestezi yönetiminde zor damar yolu erişimi ve zor havayolu gibi durumlara karşı gerekli önlemlerin alınması önemlidir ve alternatif araçların da havayolu yönetiminde yararlı olabileceği unutulmamalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Seckel sendromu; videolarenoskopi; nazotrakeal entübasyon

## Abstract

The Seckel syndrome is a rare autosomal disease that can cause difficult airway problems due to microcephaly, retrognathia, and the typical facial structure. In anesthesia management of patients with Seckel syndrome, it is important to take the necessary precautions against possible difficult venous access and difficult airway problems, and it should be noted that alternative tools can also be helpful in airway management.

**Keywords:** Seckel Syndrome; videolaryngoscopy; nasotracheal intubation

Ahmet Selim Özkan, Sedat Akbaş,  
Mehmet Rıdvan Yalın,  
Emine Özdemir

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,  
Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya  
Türkiye

Geliş Tarihi /Received : 13.04.2017  
Kabul Tarihi /Accepted: 05.09.2017

DOI: 10.21673/anadoluklin.306099

Sorumlu Yazar/Corresponding Author  
Yard. Doç. Dr. Ahmet Selim Özkan  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut  
Özal Tıp Merkezi  
E-mail: asozkan61@yahoo.com

## GİRİŞ

Seckel sendromu (SS) ilk olarak 1960 yılında tanımlanan (1), ağır gelişme geriliği, mental retardasyon, retrognati, mikrosefali, cücelik ve tipik yüz görünümü (*bird head*-kuş kafası) ile karakterize, otozomal resesif, nadir görülen bir hastalıktır ve görülme sıklığı 10.000 canlı doğumda 1'dir (2). Şimdiye kadar genel anestezi uygulanan birçok vaka literatürde bildirilmiştir ve genelde zor havayolu ve zor damar yolu erişimleri sunulmuştur (3,4). Bunlara ek olarak perioperatif ve postoperatif birçok zorlukla da karşılaşılabilir. Zor havayolu ile karşılaşılan SS'li olguda videolaringoskop ile başarılı bir nazal entübasyon uygulaması ilk defa tarafımızdan sunulmaktadır.

## OLGU

Yirmi beş yaşında, 20 kg, 120 cm, kadın hastaya, çürük dişlerinin çekilmesi amacıyla genel anestezi planlandı. Hastanın yakınlarından alınan anamnezde, 29 haftalık, 950 g olarak Sezaryen operasyonu doğduğu ve doğum sonrasında iki ay yoğun bakımda takip edildiği, ayrıca yoğun bakımda üç hafta entübe olarak kaldığı öğrenildi. Hikayesinde dört yıl önce apendektomi nedeniyle genel anestezi uygulandığı ve anestezi uygulaması sırasında zor havayolu ile karşılaşıldığı mevcuttu. Yapılan fizik muayenede, mikrosefali, mental retardasyon, mikrognati, diş deformiteleri, gelişme geriliği, uzun boyun ve SS için tipik yüz görünümü olduğu görüldü (Resim 1,2). Mallampati skoru 2, ağız açıklığı, tiromental ve sternomental mesafeleri normal olarak saptandı. Rutin kan tetkikleri normaldi. Mikrosefali, mikrognati ve diş deformiteleri nedeniyle zor havayolu olabileceği düşünülen ve 6 saat açlığı olan hasta, ailesinden bilgilendirilmiş onam alınarak premedikasyon uygulanmadan ameliyat odasına alındı. Zor havayolu algoritmasına uygun olarak değişik boylarda tüp ve stileler, supraglotik havayolu araçları, C-Mac videolaringoskop ve fiberoptik bronkoskop hazır bulunduruldu. Elektrokardiyogram (EKG), periferik oksijen satürasyonu (SpO<sub>2</sub>) ve noninvaziv kan basıncı (NİKB) monitörizasyonu yapıldı; kalp atım hızı 110 atım/dk, NİKB 90/60 mmHg ve SpO<sub>2</sub> %98 olarak ölçüldü. İlk olarak, damar yolu erişiminin sağlanabilmesi amacıyla %8 sevofluran ve %100 oksijen karışı-

mı ile hasta havalandırıldı ve maske ventilasyonunun kolay olduğu görüldükten sonra 24G kanül ile damar yolu sorunsuz bir şekilde sağlandı. Propofol 2 mg/kg İV ve fentanil 1 mcg/kg İV ile anestezi induksiyonu uygulandı ve maske ventilasyonunun kolay sağlanması sonrası kas gevşetici olarak 0,5 mg/kg İV rokuronyum uygulandı. Ağız içi cerrahi yapılacağından dolayı nazal entübasyon uygulanmasına karar verildi ve kuzey kutuplu 5 mm boyutlu nazal tüp hazırlandı. İlk önce direkt laringoskopi yapıldı ve Cormack-Lehane skoru 4 olarak değerlendirilince zaman kaybetmemek için ve başarısız deneme sonrası kanama riski olabileceğinden dolayı C-Mac videolaringoskop uygulanmasına karar verildi. C-Mac videolaringoskop ile yapılan laringoskopide Cormack-Lehane skoru 2 idi. Magil pens yardımı gerekmeyen hasta entübe edildi. Postoperatif analjezi amaçlı 20 mg/kg İV parasetamol uygulandı ve 80 dakika süren cerrahi sonrası nöromusküler bloğu ortadan kaldırmak amaçlı 2 mg/kg İV sugammadex uygulandı. Spontan solunumu kuvvetlenen ve uyanıklığı sağlanan hasta ekstübe edildi. Otuz dakika derlenme odasında takip edildikten sonra sorunsuz şekilde servise devredildi.

## TARTIŞMA

Anestezistler, Seckel sendromlu (SS) hastalarda perioperatif ve postoperatif bazı zorluklarla karşılaşabilirler. İntravenöz damar yolu erişimindeki zorluklar başta olmak üzere özellikle havayolu sağlanmasında karşılaşılan zorluklar mortalite ve morbiditeyi artırabilir. Literatürde daha çok zor havayolu ile karşılaşılan vakalar sunulsa da nazal yolla videolaringoskop ile entübasyon uygulanan vakaya rastlanmamıştır.

Zor havayolu, klasik anestezi eğitimi almış bir anestezistin üst havayolunun yüz maskesi ile ventilasyonunda ya da trakeal entübasyonda zorluk yaşamaması, ya da her iki durumun bir arada olması şeklinde tanımlanmaktadır. SS'ye eşlik eden mikrosefali, mikrognati, diş deformiteleri ve uzun boyun, zor havayolu için olası nedenlerdir. Özellikle tipik yüz görünümünde burnun uzun olması nazal entübasyonu zorlaştırabilir. Bu hastaların anestezi yönetiminde zor havayolu olabileceği öngörülerek değişik boyda tüpler, stileler, değişik tiplerde ve numaralarda supraglotik hava yolu



Resim 1. SS'li olguda tipik yüz görünümü.

araçları, videolaringoskoplar ve fiberoptik bronkoskop hazır bulundurulmalıdır. Değişik boyda tüpler ve alternatif havayolu araçlarının hazır bulundurulması havayolu yönetimini kolaylaştırabilir. Grewal ve ark. (5) tarafından sunulan, zor havayolu beklenen SS'li bir hastada 6,0 mm tüp denendiği, ancak 4,5 mm tüp uygulanarak entübasyon gerçekleştirilebildiği bildirilmiştir. Tüp seçiminde kullanılan kilo ve yaş gibi parametreler bu hastalarda yanlış tüp seçimlerine neden olmaktadır. Grewal ve ark.(5) tarafından sunulan vakada daha küçük tüp kullanılmak zorunda kalınmasının nedeni muhtemelen tüp boyutunun hastanın yaş ve kilosu referans alınarak seçilmesidir.

Demiralp ve ark. (6) ise kısa süreli cerrahi uygulanacak SS'li bir hastada damar yolu açmadıklarını ve spontan solunumu koruyarak inhalasyon anestezisi uyguladıklarını bildirmişlerdir. Bizim olgumuzda, eşlik eden mikrosefali, mikrognati ve diş deformiteleri nedeniyle zor havayolu beklendiğinden dolayı, zor ha-



Resim 2. SS'li olguda tipik yüz görünümü.

vayolu hazırlıkları yapılmıştı. Maske ile ventilasyonun kolay sağlanması sonrası kas gevşetici güvenli bir şekilde uygulandı ve ekstübasyon öncesi nöromusküler bloğu geri çevirmek amacıyla hızlı geri dönüş sağlayan sugammadex tercih edildi. Ağız içi cerrahi nedeniyle nazal entübasyon planlanan hastada, kuzey kutuplu tüpün burundan geçirilmesi sırasında zorlukla karşılaşılmasına karşın, direkt larengoskopide Cormack-Lehane skoru 4 saptanınca C-Mac videolaringoskop kullanmasına karar verildi. Daha önce 100'den fazla hastada C-Mac videolaringoskop ile entübasyon yapan deneyimli bir anestezi uzmanı tarafından entübasyon gerçekleştirildi. Olgumuza benzer olarak, Arora ve ark. (7) da sundukları bir olguda, direkt larengoskopide Cormack-Lehane skoru 3 olarak tanımlanmış ve hasta oral olarak entübe edilebilmiştir.

Zor havayolu beklenen hastaların havayolu yönetiminde kullanılan fiberoptik bronkoskoplara alternatif olarak, larengoskopiye iyileştirmeleri ve kolaylaştırmaları nedeniyle artık videolaringoskoplar da sıklıkla kullanılmaktadır. Videolaringoskop kullanımı deneyim gerektirmekte ve zor havayolu görülen vakalarda başarılı bir biçimde kullanılmaktadır. Biz de kullanım kolaylığı ve uygulama tecrübemiz nedeniyle bu hastada, fiber optik bronkoskop yerine C-Mac videolaringoskop kullanmayı tercih ettik.

## SONUÇ

SS'li olgularda zor havayolu ile karşılaşılacağı göz önünde bulundurulmalı, zor havayolu algoritmasına uygun hazırlıkların önceden mutlaka yapılmalı ve havayolu yönetimi deneyimli kişiler tarafından sağlanmalıdır. C-Mac videolaringoskop bu tür hastalarda havayolu sağlamada alternatif bir yol olarak düşünülmelidir.

Çıkar Çatışması Yoktur

## Finansal Destek

Bu çalışmada finansal destek alınmamıştır.

**KAYNAKLAR**

1. Seckel HPG. Bird-headed Dwarfs: Studies in Developmental Anthropology Including Human Proportions. Springfield: Charles C. Thomas; 1960.
2. Parent P, Moulin S, Munck MR ve ark. Bird headed dwarfism in Seckel syndrome. Nosologic difficulties. Arch Pediatr. 1996;3:55–62.
3. Gurkan Y, Hosten T, Dayioglu H ve ark. Anesthesia for Seckel syndrome. Pediatr Anesth. 2006;16:359–60.
4. Sophie S, Ahmed T. Dialysis access surgery with Seckel Syndrome. Paediatr Anesth 2006;16:804–5.
5. Grewal A, Sood D, Bhatia N, Garg R, Shah S, Kaur H. Palatoplasty in a patient with Seckel syndrome: an anesthetic challenge. Braz J Anesthesiol. 2014;64(3):216–8.
6. Demiralp G, Mayhew J. Anesthesia in a child with Seckel syndrome. Paediatr Anaesth. 2007;17(11):1121.
7. Arora S, Ghai B, Rattan V. Anesthetic management of a child with Seckel syndrome for multiple extractions and restoration of teeth. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2012;28(3):398–9.

# Az Gelişmiş Ülkelerde Klinik Araştırmalar ve Etik İhlaller: Nijerya Faz III Antibiyotik Deneyi Örneği

## *Clinical Trials in Underdeveloped Countries and Ethical Violations: the Nigerian Case of a Phase III Antibiotic Trial*

### Öz

Dünyadaki en büyük ilaç şirketlerinden biri olan X, yeni bir antibiyotik ajanı test etmek için 1996'da Nijerya'da çocuklar üzerinde kanuna ve tıp ahlakına aykırı faz III bir klinik deney gerçekleştirmiş olmakla suçlanmıştır. Uluslararası medyada yer bulan bu iddialar sonrasında şiddetli tepkilere neden olmuş ve mahkemeye taşınmıştır. Vakaya dair Nijerya hükümetince hazırlatılan inceleme raporunda varılan ve yıllarca gizli tutulan sonuç, X'in Helsinki Bildirgesi'ne ve Birleşmiş Milletler Çocuk Hakları Sözleşmesi'ne aykırı bir araştırma gerçekleştirdiği olmuştur. Nitekim yalnızca sözlü onam almış olduğunu kabul eden X, dava edilince, denek çocukların ailelerine tazminat niteliğinde ödemeler yapmıştır. Bu retrospektif çalışmada, yirminci yüzyıl ortalarındaki gayriahlaki klinik deneylerin yinelenmemesi için geliştirilmiş olan tüm çağdaş etikolegal mevzuata karşın doksanlar gibi yakın bir tarihte yine de gerçekleşmiş olan bu olay, dönemin belge, rapor ve haberleri üzerinden sunulmaktadır. Söz konusu skandal, ahlaken yol gösterici metinlerin varlığı kadar bu metinlerde yazanı yapmayı ya da yapmamayı seçecek olan ahlaki öznenin karakterinin de önemli olduğuna dair, tarihten bir başka örnek niteliğindedir.

**Anahtar Sözcükler:** trovafloksasin; klinik araştırmalar; Kano trovafloksasin deneyi; etik bildireler

### Abstract

X, one of the globally leading pharmaceutical companies, has been accused of having performed an illegal and unethical phase III clinical trial on Nigerian children to test its new antibiotic agent in 1996. The allegations reported by the international media subsequently met with intense reaction and were brought to court. The conclusion arrived at in the long-observed investigation report ordered by the Nigerian government was that the company X conducted a clinical trial violating the Helsinki Declaration and the United Nations Convention on the Rights of the Child. Indeed, the company admitting having obtained only verbal consent made, when litigated, compensatory payments to the families of the child subjects. The present retrospective study reviewing the contemporaneous reports and documents aims to present this case that did occur as recently as the mid-1990s despite the vast body of contemporary ethicolegal regulations developed to prevent the reoccurrence of unethical clinical trials similar to those in the mid-20th century. The discussed scandal constitutes another historical example indicating that what is as important as the presence of a body of established ethical guidelines is the character of the moral agent who is to choose to follow or not to follow what has been recommended in these texts.

**Keywords:** trovafloxacin; clinical trials; the Kano trovafloxacin trial; ethical declarations

### M. Kemal Temel

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

Geliş Tarihi /Received : 03.09.2017  
Kabul Tarihi /Accepted: 22.09.2017

DOI: 10.21673/anadoluklin.336697

Sorumlu Yazar/Corresponding Author  
Uzm. Dr. M. Kemal Temel  
İstanbul Tıp Fakültesi, Hulusi Behçet Kütüphanesi Kat 2, 34093 İstanbul  
E-mail: mkemaltemel@gmail.com



## GİRİŞ

En azından Milat'tan sonraki her çağda doktorlar, hastaları üzerinde önceki çağlarda hiç tecrübe edilmiş olan droglar ve tedaviler denemişlerdir. Bilimsel yöntem ve geçerlilikleri bir başka konu olan bu deneylerin gerekliliğinin, davranışsal içeriğinin ve böylece etik kabul edilebilirliğinin sorgulanışı ise günümüze doğru artmıştır. Zira örneğin, Pasteur'ün küçük Joseph üzerinde ilk kuduz aşısını deneyişine dair muvaffak ve mutlu sonla biten bilindik öyküye karşın, sonrasında tarihte bu babacan doktorların yerini hırslı ve nehiy tanımaz araştırmacıların aldığı bir dönem gelmiştir. Bu gidişatta Nazi Almanyası'nda "ari olmayanlar" üzerinde gerçekleştirilen deneyler, insanoğlunun gayriinsanilikte dibe vuruşlarından biri olmuştur. Etki-tepki prensibi uyarınca, insanlar (ve sonrasında hayvanlar) üzerinde gerçekleştirilen deneylerde söz konusu denekleri korumaya yönelik girişimler de bu gibi aleni gaddarlıklarla lekeli son birkaç yüzyılda ivme kazanmıştır. Dünyanın kuzeybatısındaki ülkelerde, çeşitli kurum, yasama ve yollarla bunların yeniden yaşanmasını olabildiğince önleyici bir etikolegal sistem kurulmuştur.

Ne var ki, başta Afrika kıtasında kümelenmiş olan az gelişmiş ülkeler, regüle edici ve denetleyici mekanizmalar geliştirmede bu Kuzey Amerika ve Batı Avrupa ülkelerini onlarca yıl geriden takip etmektedirler. Söz konusu ülkeler ya ilgili düzenleyici-denetleyici yasal mevzuattan, ya bu mevzuatı üretecek profesyonellerden ve kurumlardan, ya da klinik/ahlaki öznelerin üretilen mevzuata uymasını sağlayacak denetim mekanizmalarından değişen oranlarda yoksundurlar. Az gelişmiş ülkelerden kimisi ise bunların hepsinin bulunduğu fakat şeklen var olduğu, öyle ki örneğin rüşvet ve irtikap gibi suçlar yoluyla bu kalkanların kolayca aşılabildiği coğrafyalardır. Bu tablo, bu ülkelerde etik değerlerin tanınmayışından ötürü değildir; bu tabloda gördüğümüz, bu devletlerdeki her yanı aksayan sistemin doğal olarak bütünü yansıtan bir parçası, bütünüyle az gelişmiş bir ağacın tüm zayıf dallarından biridir.

Tıp etiğinde ötekilerden kolayca zarar görebilecek olan, görece güçsüz bireylerden oluşan çeşitli gruplar "kolay incinir gruplar" terimiyle anılırken, belki de yukarıdaki türden yoksunlukları nedeniyle kendilerinden daha gelişkin ülkelerde kolayca sömürülebilecek olan az gelişmiş bu ülkeler de "kolay incinir ülkeler"

addedilmelidir. Bugün kurduğu sağlam etikolegal sistemle geçmiş hataların tekrarına olanak bırakmadığına inanan Batı, bunda *kısmen* haklıdır: Söz konusu türden gayriahlaki deneyler belki artık Batı'nın kendisinde tekerrür etmemektedir; ama Batı bunları bu kez dünyanın geri kalanı üzerinde tekrarlamaktadır. Uluslararası geçerlilikteki, insan haklarını koruyucu tıp etiği mevzuatının tüm dünyaya yönelik olmasına karşın kolay incinir ülkeleri korumaya yetmediği, zaman zaman su yüzüne çıkan vahim vakalarla, tekrar tekrar görülmektedir. Bu çalışmada ele alınan, bu türden bir skandal, kuşkusuz bu ülkelerden olan Nijerya'da bir Nisan günü aşağıdaki vinyetteki gibi başlamıştır:

1996 yılında Kuzey Nijerya'da şiddetli bir menenjit salgını patlak verir. Bu bölgedeki Kano şehrinde ölü sayısı hızla artar; bunun üzerine bir yardım organizasyonunun (*Médecins sans Frontières*-Tr. Sınır Tanımayan Doktorlar) kentteki Bulaşıcı Hastalıklar Hastanesi'nde ücretsiz acil bakım sağladığı ve ailelere hasta çocuklarını bu hastaneye götürmeleri radyo üzerinden duyurulur. Ancak, bir ilaç araştırması yürütmek üzere Amerikan ilaç şirketi X'ten görevlilerin de aynı hastanede bulunduğu belirtilmez. Hastanedeki hemşirelerden birinin beyanına göre, ebeveynler hasta çocuklarının denek olarak kullanılacağından habersizdir: "Ebeveynler söylenenlere uyuyordu; çünkü Sınır Tanımayan Doktorlar kendilerine daha önce de yardım etmişti, şirket çalışanlarını da bu doktorlardan sandılar. Çocuklarının iyileşmesini isteyen anne ve babalardan bazıları, söylenen her şeyi yapmaya hazırды" (1).

## ANTİBİYOTİK AJANLARLA FAZ III BİR KLİNİK DENEY: SUÇLAMALAR VE SAVUNMALAR

Dev ilaç şirketi X'in Nijeryalı çocuklar üzerinde usulsüz bir klinik deney gerçekleştirdiğine dair haberler 2000 sonu itibarıyla uluslararası medyada yer almaya başlamıştır. Amerikan ilaç şirketlerinin ABD dışında gerçekleştirmeyi seçtikleri sorgulanması klinik araştırmalar hakkında "Beden Avcıları" başlıklı bir haber dizisi yayımlamaya karar veren *The Washington Post*, serinin Aralık 2000 tarihli ilk halkasında Nijerya'da gerçekleşmiş olan bu deneyi işlemiş ve olay birden gündeme oturmuştur (2,3). Bu gazetede ve diğer müteakip kaynaklardaki haberlere göre X, 1996 yılında menenjitten muzdarip 200 kadar Nijeryalı ço-

cuk üzerinde, geliştirdiği yeni antibiyotik ajan trovafloksasini (T.\*) test etmeye yönelik bir deney gerçekleştirmiş, denek çocuklardan 11'i ölmüş, onlarcası ise körlük, felç, beyin hasarı vb. sonuçlarla sakat kalmıştır (4-6). Kimi Nijeryalıların iddialarına göre ölü sayısı 50'yi aşmışsa da, X yalnızca 11 ölüm gerçekleştiğini tekrar ederek bu ölümlerin ve yan etki olarak bildirilen hasarların denenen ilaçtan değil menenjitten ileri geldiğini savunmuştur (7). Ayrıca ilaç şirketinden yetkililer, "Halk hayat kurtarmaya gelen X'e karşı minnettar olmalıdır" beyanında bulunmuşlardır (1). Ancak olayın medyaya sızmasının ardından, minnet yerine öfke dolu ebeveynler, X'e karşı birçok dava açmış ve tazminat talep etmiştir.

Şirket ayrıca, okuryazar olmadıkları için çocuk deneklerin ebeveynlerinden yazılı onam alınmadığını kabul etmiş, ancak yapılanların ebeveynlere açıklandığını ve ebeveynlerden sözlü onam alındığını belirtmiştir. Deneyin Nijeryalı yetkililerce onaylandığını kanıtlamak üzere, Kano'da bulunan eğitim hastanesindeki etik kuruldan temin ettiğini iddia ettiği Mart 1996 tarihli bir belge sunmuştur. Ancak aynı hastanenin tıbbi direktörü, hastane etik kurulunun bu tarihten altı ay kadar sonra, Ekim 1996'da faaliyete geçtiğini, dolayısıyla X'in 1997'de ABD'de T.\* için yaptığı ruhsat başvurusu sırasında yapılan deneyin etik mevzuata uygun olduğuna dair Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'ne sunduğu bu belgenin düzmece olduğunu iddia etmiştir (1,8). Ayrıca *The Washington Post*, durumunda herhangi bir iyileşme olmadığı açıkça görülen en az 1 çocukta ("Denek 6587-0069") bu gözleme karşın deneysel tedaviye son verilerek standart tedaviye başlanmadığını öne sürmüş, bunun da etik kılavuz ve ilkelere aykırı olduğunu belirtmiştir (8,9).

Bu tartışmalar sonucunda olaydan beş yıl kadar sonra, 2001'de, söz konusu deneyin etik meşruiyetine karar vermek üzere Nijerya Sağlık Bakanlığı tarafından bir federal inceleme komitesi tayin edilmiştir. Nijerya hükümeti tarafından bu komiteye hazırlatılan 2001 tarihli inceleme raporunda, medyada öne sürülenlere paralel olarak, X'in 1996'da kayıtsız bir droga kanunsuz bir klinik deney gerçekleştirdiği sonucuna varılmıştır. Fakat, deneklerin ebeveynlerinin, avukatlarının ve medyanın yıllarca deneyle ilgili bu resmi incelemenin sonuçlarını beklemesine karşın, söz konusu rapor gizli tutulmuş ve ancak 2006'da, anonim kalmak

isteyen bir kaynak tarafından yine *The Washington Post*'a sızdırılmıştır. Raporu hazırlayan komitenin başkanı, raporun niçin yıllardır gizli tutulduğunu bilmediğini belirtmiştir (10-12). Rapora göre, aşağıdakiler X temsilcileri tarafından beyan ve teyit edilmiştir (13):

- "[X], 1996 salgını sırasında Kano'daki Bulaşıcı Hastalıklar Hastanesi'nde bir oral antibiyotik olan [T.\*]'ı test etmek üzere bir klinik deney gerçekleştirmiştir.
- Bu klinik deney; faz III, açık, randomize bir çalışma olmuştur. Deney için yaş ortalaması 10 olan 200 hasta toplanmıştır.
- Deneyde bir X ürünü olan trovafloksasin (T.\*) ile bir Roche ürünü olan ve serebrospinal menenjit tedavisinde altın standart kabul edilen seftriakson (Rocephin®) karşılaştırılmıştır.
- Deneklerden 99'u T.\*, 101'i Rocephin® almıştır; T.\* ve Rocephin® gruplarında ölü sayısı sırasıyla 5 ve 6 olmuştur; bu deney X'in Nijerya'da gerçekleştirdiği ilk faz III deneydir.
- Bu deneyin gerçekleştirilişindeki motivasyon tamamen yardımseverliktir."

Yüz sayfa civarındaki raporun sonunda inceleme komitesinin vardığı sonuçlardan bazıları ise aşağıdaki gibi olmuştur (13):

- "[X], Kano'daki Bulaşıcı Hastalıklar Hastanesi'nde 3 Nisan 1996 – 18 Nisan 1996 tarihleri arasında oral trovafloksasini ve onun intravenöz ön formu olan alatrovafloksasini test etmek üzere bir klinik deney gerçekleştirmiştir.
- ...Meningokoksik menenjitten muzdarip 200 Nijeryalı çocuk denek olarak seçilmiş ve bunlardan 99'u trovafloksasin/alatrovafloksasin [T.\*] ile, 101'i ise menenjit tedavisinde iyice anlaşılmış ve uluslararası kabul görmüş bir antibiyotik olan seftriakson [Rocephin®] ile tedavi edilmiştir. T.\* ve Rocephin® gruplarında sırasıyla 5 ve 6 ölüm gerçekleşmiş, yanı sıra bilinmeyen sayıda hastada değişen şiddette yan etkiler ortaya çıkmıştır.
- X'in Nijerya'daki salgına müdahaledeki başlıca motivasyonu yeni ilacı T.\*'ı deneme isteği olmuş gibi görünmektedir. Salgından tahminen 110 bin kişi etkilenmesine karşın, X yalnızca denek olarak kullandığı 200 kişinin tedavisiyle ilgilenmiştir.

- Deneysel için Nijerya Ulusal Gıda ve İlaç İdare ve Kontrol Dairesi (UGİKOD) tarafından verildiği öne sürülen onay belgesi, aslında ilacın ithalatı için verilmiş yetki belgesidir.
- Düzenleyici bir kurum olarak UGİKOD, ...uyarıldığında deneyi durdurmayarak ya da herhangi bir girişimde bulunmayarak sorumluluklarını yerine getirmede başarısız olmuştur.
- *X, ilgili kılavuzlar hakkında bilgi sahibi olmasına karşın, klinik araştırmaların nasıl yürütüleceğine dair belirlenmiş prosedürlere uymamıştır. Genel olarak bu komite, bu deneyin 1993 tarihli [Nijerya] İlaç ve Benzeri Ürünler Kararnamesi'ne, Birleşmiş Milletler Çocuk Hakları Sözleşmesi'ne ve Helsinki Bildirgesi'ne aykırı olduğu kanaatinde.*

X ise T.\* deneyiyle ilgili ortaya çıkan bu rapor, medyada yer alan haberler ve açılan davalar karşısında 2007'de bir savunma metni yayımlamıştır. Metinde öne çıkan kısımlar aşağıda alıntılanmıştır (14):

- “[X], 1996'da Nijerya'daki menenjit salgınına, Kano'daki Bulaşıcı Hastalıklar Hastanesi'nde araştırma niteliğindeki T.\* çalışmasını düzenlemek ve yürütmek suretiyle müdahale etmiştir. Ancak şirketin katkıları bu klinik deneyin ötesindedir. X, kolera ve kızamık gibi eş zamanlı salgınlarla mücadelede yardımcı olmak için de Kano Eyaleti'ne ≥18 milyon Nijerya nairası değerinde ilaç, ekipman ve materyal bağışında bulunmuştur. Kano Eyaleti bu bağışları aldığını tahriren kabul etmiştir.
- ...Şirketin niyeti baştan beri açıktır. X'in nihai hedefi gelişmekte olan bir ülkede menenjit salgını sırasında kullanılabilir, etkili, hayat kurtarıcı, yenilikçi, maliyet-etkili bir antibiyotik temin etmek olmuştur.
- X, Kano'daki klinik T.\* deneyinden önce Nijerya'da federal ve eyalet düzeyindeki resmi kurumlardan tüm gerekli onayları temin etmiştir. X, kendisi ile Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, Nijerya UGİKOD, Nijerya Sağlık Bakanlığı, Nijerya Maliye Bakanlığı ve Kano Eyaleti Sağlık Bakanlığı arasında olmak üzere bu çalışmaya dair ve bu çalışmayı onaylayan 12'den fazla belgeye sahiptir. ...UGİKOD'dan alınan 20 Mart 1996 tarihli onay belgesinde ‘Bu drog kanunen Nijerya'da araştırmacılarca kullanılabilir’ diye geçmektedir.”

Ancak Nijerya hükümetince görevlendirilen inceleme komitesinin hazırladığı raporda bunun aksi ifade edilmektedir (“...Deney için UGİKOD tarafından verildiği öne sürülen onay belgesi, aslında ilacın ithalatı için verilmiş yetki belgesidir...”). Yukarıda değinildiği üzere, Mart 1996 tarihli sözde onay belgesinin geçmiş tarihle düzmece bir belge olduğu da belirtilmiştir. Ayrıca Nijerya hükümeti 2007'de X'e karşı dava açmış ve çocukları ölen ya da olumsuz etkilenen aileler için yaklaşık 7 milyar dolar talep etmiştir (13). Dava sürecinde aileler, kendilerine ne trovafloksasinin henüz araştırma aşamasındaki bir ürün olduğunun, ne de menenjit için kullanılabilir Rocephin® gibi halihazırda onaylanmış bulunan öteki ilaçların varlığının açıklandığını belirtmişlerdir (15). Ve ölüm ve hasarların deneyden değil menenjitten kaynaklandığını öne sürmesine karşın X, 2009 yılında Kano Eyaleti hükümetiyle mahkeme dışında uzlaşmaya gitmiş ve 75 milyon dolar ödemeyi kabul etmiştir (16–18). 2011'de çocuğu ölen dört aileden her birine 175 bin dolar ödeyerek, bir dizi tazminat ödemesinin ilkini gerçekleştirmiştir (5). X'in tazminat ödemelerinde bulunması daha sonra suçlamaları kısmen ya da tamamen (mahkemede ya da mahkeme dışında) kabul ettiğini düşündürmektedir. X'in savunma metni aşağıdaki gibi devam etmektedir (14):

- “[X], Kano'daki klinik deneyi zamanın en geçerli tıbbi bilgileri ışığında gerçekleştirmiş ve (yarısı T.\* yarısı seftriakson ile tedavi edilen) 200 kadar çocuğun en çıkarına olan doğrultuda hareket etmiştir.
- Bulaşıcı Hastalıklar Hastanesi'nde potansiyel katılımcıların ebeveynlerine ya da velilerine katılımın gönüllü olduğu da dahil olmak üzere deneyin ayrıntıları açıklanmıştır. Yerli Nijeryalı hemşireler hastaların ebeveynlerine ya da velilerine [bölgede konuşulan] Hausa dilinde klinik deneyin detaylarını sözlü olarak açıklamıştır. *Her hastanın katılımından önce sözlü onam alınmıştır* ve hiçbir noktada çocuklar ebeveynlerinden ya da velilerinden ayrılmamıştır.
- *X'in açıklamaya çalıştığı, Nijerya'da bir araştırma ya da klinik deney gerçekleştirmeden önce etik kurul onayı almayı gerektiren bir düzenleme ya da yasa olmadığıdır. Haliyle yasanın gerektirmediği bir şeyi temin etmeye gerek yoktu. Ayrıca, ne Kano Bulaşıcı Hastalıklar Hastanesi'nde ne de yakındaki Bayero Eğitim Hastanesi'nde resmi bir etik kurul bulunmaktaydı...*”

Bir ülkedeki klinik pratik, uluslararası etik bildireler tarafından olduğu kadar, konuyla ilgili o ülkedeki ulusal bildireler ve yasal düzenlemeler tarafından da şekillendirilir. Son madde, Nijerya'da bu alanda denetleyici-düzenleyici profesyonel mekanizma, kurum ve kurulların yetersizliğine ve sayıca azlığına değinmektedir ki bu, bir gerçeğin ifadesi olarak doğrudur. Nijerya'da klinik deneylerle doğrudan ilgili, başlıca kurum Ulusal Gıda ve İlaç İdare ve Kontrol Dairesi'dir ve bu merci de söz konusu vakada işlevini yerine getirememiştir ("Düzenleyici bir kurum olarak UGİKOD, ...uyarıldığında deneyi durdurmayarak ya da herhangi bir girişimde bulunmayarak sorumluluklarını yerine getirmede başarısız olmuştur.") (14,19).

## TARTIŞMA

X'e göre T.\* deneyinin temelinde "yardımseverlik," insanlara yardım etme isteği bulunmaktadır. Şirket, o dönemde deney aşamasındaki T.\*'ı Nijeryalı çocuklara verişinin tek nedeninin, menenjit salgını görülen bir bölgedeki çocukların hayatını kurtarmak olduğunu beyan ederek kendisini savunmuştur ("...X'in nihai hedefi gelişmekte olan bir ülkede menenjit salgını sırasında kullanılabilir, etkili, hayat kurtarıcı, yenilikçi, maliyet-etkili bir antibiyotik temin etmek olmuştur...") (14). Ancak, bu sava karşı şu basit sorular sorulamaz mı: Amaç çocukları menenjitten ve ölümden kurtarmak idiyse, niçin bu çocuklara halihazırda etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmış olan bir antibiyotik (ya da başka bir tedavi) yerine henüz deney aşamasındaki T.\* (trovafloksasin) verildi? Ve salgının on binlerce kişiye etkilemesine karşın niçin yalnızca bunlar içinden seçilen 200 çocukla ilgilenildi?

Ya da temel saik gelişmekte olan bir ülkeye yardım etme isteği ise, bu isteği gerçekleştirmenin tek yolu ilaç vermek midir? Şirket, bölgeye yaklaşık 18 milyon Nijerya nairası değerinde ilaç, ekipman ve materyal bağışında bulunduğunu savunmasında belirtmiştir. Ancak bu bağış yardımseverlik açısından anlamlıysa da, meblağ maddi açıdan X için küçüktür.\* Şirket kendisini Nijerya'ya doğrudan yardımla mükellef saydıysa, bu aynı yardım (ilaç) yerine tümüyle nakdi yardım

(para) sağlamayı seçebilir ve bu bağışı daha yüksek meblağlarda yapabilir. Bu paranın salgın ve öteki yerel sorunlarla mücadelede ne şekilde kullanılacağına dair plan ve kararları Nijerya hükümetine bırakabilir, hükümet de salgın süresince enfekte bölgelerde çok daha fazla kişiye ulaşacak uygulamalar gerçekleştirebilir. Örneğin temiz su ve sanitasyon hizmetleri eksikliği Nijerya'da salgınları gerek tetikleyen gerekse körükleyen çok yaygın bir sorundur ve nakdi bağışlar yüz binlerce kişinin bu gereksinimlerini gidermek için kullanılabilir (21).

Ya da şirket, Nijerya'da yeni patlak vermiş bir menenjit salgınıyla araştırma aşamasındaki yeni bir antibiyotik ajan marifetiyle mücadeleye girişmek yerine, süregiden diğer salgınlara (kolera, kızamık vd.) karşı Nijeryalılara etkililiği ve güvenliliği onaylanmış olan öteki farmasötik ürünlerinden temin etmeyi, ya da hastalıklar dışında Afrika ülkelerinde hayatı tehdit edegelen malum yaşam koşullarına karşı nakdi ya da aynı yardım sağlamayı da seçebilir.

Ya da Nijeryalılar X'ten ilaç ya da yardım istemiş midir ki? Dünya Sağlık Örgütü'nün *İlaç Bağışlarına Yönelik Kılavuz*'unda (22) ilaç bağışlarının ülkelerin istekleri doğrultusunda yapılması gerektiği bildirilmiştir. T.\* deneyi tam olarak bir ilaç bağışı olmasa da şirketin beyanına göre "ilaç yardımı" kategorisine girmektedir; nitekim "yardım" saikiyle gerçekleştirildiği söylenen bu deneyin amacı "menenjit salgını sırasında kullanılabilir, etkili, hayat kurtarıcı, yenilikçi, maliyet-etkili bir antibiyotik temin etmek" olarak belirtilmiştir. Ama bu deneyden önce Nijeryalılar, X'ten Nijerya topraklarında "kullanılabilir etkili, hayat kurtarıcı, yenilikçi, maliyet-etkili bir antibiyotik" talep etmiş midir? Etmemiş görünmektedir. Bununla birlikte T.\* deneyi Nisan 1996'da gerçekleştirilmiştir; 1999 ve 2011'de revize edilen *İlaç Bağışlarına Yönelik Kılavuz*'un ilk versiyonu ise Mayıs 1996'da yayımlanmıştır (22,23).

Savunma metninde X, hukuki bir süreçte doğal olarak hukuki argümanlar geliştirmiştir: "Bu drog kanunen Nijerya'da kullanılabilir" ve "...Yasanın gerektirmediği bir şeyi [etik kurul onayı] temin etmeye gerek yoktu" gibi. Ancak hukuka uygunluk ile tıp ahlakına uygunluk aynı şey değildir ve belli bir eylemde hukuken suçsuz bulunmak dahi, o eylemle ahlaken kusursuz davranmış olmak anlamına gelmeyebilir.

\* "Milyon" sözcüğü yanıltıcı olmamalıdır; 1996 yılındaki kurdan 18 milyon Nijerya nairası yalnızca ~800 bin Amerikan dolarıdır (20).



Üstelik “yasanın gerektirmediği bir şeyi temin etmeye gerek yoktu” biçiminde bir açıklama, her ne kadar hukuki bir savunma ise de, etik görevlere karşı bir duyarlılık işareti gibi yorumlanmaya da müsaittir.

X'in Nijeryadaki ilaç deneyi, insan üzerindeki klinik deneyler için temel uluslararası etik kılavuz olan 1964 tarihli Helsinki Bildirgesi'nden 42 yıl sonra gerçekleştirilmiştir ve bu kırk yılı aşkın süre içinde, klinik araştırmalarda etik ve klinik kurallara değinen başka bildireliler de ilan ve kabul edilmiştir. Nijerya hükümetince hazırlanan raporda da belirtildiği üzere X, dünyanın en büyük ilaç üreticilerinden biri olarak, T.\* deneyi döneminde kuşkusuz bu gibi metinlerin içerikleri ve anlamları hakkında eksiksiz mesleki bilgi sahibiydi. Ancak şirket, bu profesyonel bilgisine ve kendisine yönelik bağlayıcı mevzuata uygun hareket etmemiş görünmektedir. Salgın sırasında bir klinik deney gerçekleştirildiği ve çocuk deneklerin ebeveynlerinden yalnızca *sözlü* onam alındığı şirket tarafından teyit edilmiştir.

Bir salgın sırasında gerçekleştirilen bu klinik deney nedeniyle, yakın gelecekte “bir salgını fırsata çevirmek” ile eleştirilmek ya da suçlanmak ihtimali, X gibi ehil bir kurum tarafından öngörülmüş ve hesaba katılmış olmalıydı. Bu ihtimale karşı denekler, ebeveynleri hem gönüllü hem de eğitilmiş ve okuryazar, böylece bilgiyi anlamının yanı sıra yazılı onam da verebilecek kişiler arasından seçilmeliydi (doksanlarda ülkedeki okuryazarlık oranı %50'nin üzerinde bildirilmiştir; yani her iki kişiden biri yazabilmekteydi [24]). Böyle olmamış olması, ayrıca Nijerya hükümetince hazırlanan raporun beş yıl kadar ortaya çıkmayıp, ve X'in yakın geçmişte davacılarına tazminat ödemelerinde bulunması, T.\* deneyinin masumiyet ve meşruiyetine inanmayı güçleştirebilir.

Öte yandan, ebeveynlerden yazılı onam temin edilmiş olsaydı bile bu, gerçekleşmiş olduğu ortam ve koşullar nedeniyle söz konusu deneyin etik meşruiyetine dair tüm soru işaretlerini elimine etmeye yetmezdi. Bir salgın sırasında insanların birincil isteği tıp biliminin ilerleyişine katkıda bulunmak değil, hayatta kalmaktır. Bir anne ya da baba için, çocuklarının hayatta kalmasını sağlamaktır. Buna göre, Nijeryalı ebeveynlerin çocuklarıyla bu deneye katılımı gerçek bir gönüllülükten mi, yoksa aslında çaresizlikten mi ileri gelir? Söz konusu ortam ortalama gelir ve eğitim seviyesinin çok düşük, normal şartlar altında dahi imkanların sınırlı

olduğu bir Afrika ülkesi olduğunda, kuşkusuz ikinci ihtimal daha ağır basacaktır.

Son olarak, T.\* deneyi kolay incinir bir grup üzerinde gerçekleştirilmiştir: bir salgının tehdit ettiği hasta çocuklar. Tıp etiğinde, kolay incinir gruplar üzerindeki klinik araştırmalar başlı başına bir tartışma konusu olagelmıştır ve bu tür araştırmalarda temel prensiplerden biri olarak katılımcıların ancak minimal riske maruz bırakılabilecekleri vurgulanmaktadır. Oysa not düşülmelidir ki, 1998'de piyasaya sürülüşünün ardından T.\* kullanımına bağlı ciddi hepatik yan etkiler gözlemlenmiş ve ilacın kullanımı Avrupa ve Amerika'da sonlandırılmış ya da sınırlandırılmıştır (1,25,26). Bu komplikasyonlar trovafloksasinin minimal risk kategorisinde bir kimyasal olmaktan uzak olduğunu göstermektedir.

## SONUÇ

Belirtildiği üzere, gerek teorik tıp etiğinde gerekse gerçekten de dünyada, güçlü konumdakilerin kolayca incitebilecek oldukları zayıflara zarar vermesi söz konusudur. Nazi Almanyası'ndaki cani “araştırma”lar, Tuskegee ve Guetamala deneyleri, bu olgunun klinik deneyler suretinde gerçekleştiği en bilindik ve en vahim örneklerdendir. Bu kirli sicilin utancıyla, insan (ve sonrasında hayvan) deneklerin yeniden kötü muamele görmesini, acı çekmesini ve sömürülmesini önlemek üzere düzenleyici–denetleyici nitelikte ve kısmen ulusal kısmen uluslararası geçerlilikte çok geniş bir etikolegal mevzuat geliştirilmiştir; ve bu metinlere her daim yenileri eklenmektedir. Ne var ki, genelgeçer tıp etiği paradigmasındaki temel ahlaki ilkelere aykırı bu tür deneylerin tekrar gerçekleşmeyeceğinden –ve hatta bir yerlerde gerçekleşmediğinden– emin değiliz (27,28). Nitekim bu yazıda, hiçbir zaman da emin ve rahat olmamız, fakat aksine, her zaman müteyakız olmamız gerektiğini gösterir bir örnek sunulmuştur. Burada tartışılmış olan uygunsuz deney, geliştirilmiş tüm ulusal ve uluslararası etikolegal mevzuata karşın, doksanlar kadar yakın bir tarihte, uluslararası etik bildirelilerimizi borçlu olduğumuz dünyaca ünlü tıp etiği enstitü ve merkezlerinin doğduğu ülke ile aynı ülkeden, ABD'den insanlarca gerçekleştirilmiştir. Hem bu etik merkezler hem de bu farmasötik şirketler, aynı



bayrağın dalgalandığı, aynı dilin konuşulduğu, aynı temel kültür ve değerlerin teneffüs edildiği topraklardır. Bu ise bize hiçbir zaman kişileri, kurumları ya da eylemleri otomatikman ve bir kategori halinde “iyidir” ya da “kötüdür” diye yaftalamamız, stereotipleştirmeden ve mekanik muhakemeden kaçınmamız, yazmış ve basmış olduğumuz metinlere bizi her ikilemden çıkaracak ve her kötülükten koruyacak kaynaklarımızımıza bel bağlamamız gerektiğini göstermektedir. Ahlaken yol gösterici metinlerin resmi varlığı kadar, bu metinlerde yazanı yapmayı ya da yapmamayı seçecek olan ahlaki öznenin karakteri de önemlidir. Hatta bilimde ahlaki karakter, giderek gelişmiş olan *in vitro* teknolojiyle artık yapılmış olanların değil, yapılabilecek olanların düşündürdüğü günümüzde her çağdakinden de önemlidir.

#### AÇIKLAMALAR

Ulusal–uluslararası etikolegal mevzuatın az gelişmiş coğrafyalarda gerçekleştirilen klinik deneylerde denekleri korumaya yetmeyebildiğini örneklemek amacındaki bu çalışmada Nijerya'nın (ve X, T.\* deneyinin) seçilişi, söz konusu az gelişmiş ülkenin resmi dilinin İngilizce oluşundandır; böylece örnekteki muhalif tarafların her ikisine dair ana kaynaklar –hem Nijerya hükümetince hazırlatılan inceleme raporu hem söz konusu şirkete ait savunma metni– incelenebilmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Phillips B. Nigeria's drug trial fears. BBC News, 14.3.2001.
2. Stephens J. The body hunters: where profits and lives hang in balance. The Washington Post, 17.12.2000.
3. Ford J, Tomosy GF. Globalization and clinical trials: compensating subjects in developing countries. In: Bennet B, Tomosy GF (ed.), Globalization and Health: Challenges for Health Law and Bioethics. New York: Springer Science+Business Media; 2006:32–33.
4. US Supreme Court rejects Pfizer Nigeria lawsuit appeal. BBC News, 29.6.2010.
5. Pfizer: Nigeria drug trial victims get compensation. BBC News, 11.8.2011.
6. Loue S. Forensic epidemiology in the global context: a case study of Pfizer and the trovafloxacin trial. In: Loue S. (ed.), Forensic Epidemiology in the Global Context.

- New York: Springer Science+Business Media; 2013:4–8.
7. Murray S. Anger at deadly Nigerian drug trials. BBC News, 20.6.2007.
8. Wise J. Pfizer accused of testing new drug without ethical approval. BMJ. 2001;322:194.
9. Annas GJ. Worst Case Bioethics: Death, Disaster, and Public Health. Oxford: Oxford University Press; 2010:192–94.
10. Panel faults Pfizer in '96 clinical trial in Nigeria. The Washington Post, 7.5.2006.
11. Lenzer J. Secret report surfaces: Pfizer was at fault in Nigerian drug tests. BMJ. 2006;332:1233.
12. Sané P. Concluding words. In: ten Have HJ, Jean MS (ed.), The UNESCO Universal Declaration on Bioethics and Human Rights: Background, Principles and Application. Paris: UNESCO; 2009:349–50.
13. The Nigerian Federal Ministry of Health [Nijerya Federal Sağlık Bakanlığı]. Report of the Investigation Committee on the Clinical Trial of Trovafloxacin (Trovan) by Pfizer, Kano, 1996. Mart 2001.
14. Pfizer, Inc. Trovan, Kano State Civil Case—Statement of Defense. Erişim: [www.pfizer.com/files/news/trovan\\_statement\\_defense\\_summary.pdf](http://www.pfizer.com/files/news/trovan_statement_defense_summary.pdf) (erişildi: 10.6.2017).
15. Bairu M. Bioethical considerations in global clinical trials. In: Chin R, Bairu M (ed.), Global Clinical Trials: Effective Implementation and Management. Londra: Academic Press (Elsevier); 2011:22.
16. Smith D. Pfizer pays out to Nigerian families of meningitis drug trial victims. The Guardian, 12.8.2011.
17. Stephens J. Pfizer to pay \$75 million to settle Trovan-testing suit. The Washington Post, 31.7.2009.
18. Charrow RP. Law in the Laboratory: A Guide to the Ethics of Federally Funded Science Research. Chicago: University of Chicago Press; 2010:156.
19. Erhun WO, Babalola OO, Erhun MO. Drug regulation and control in Nigeria: the challenge of counterfeit drugs. J Health Popul Dev Ctries. 2001;4(2):23–34.
20. Currency Converter Using Official Exchange Rates. Erişim: <http://fxtop.com/en/currency-converter-past.php> (erişildi: 20.7.2017).
21. WaterAid Nigeria. Erişim: <http://www.wateraid.org/ng> (erişildi: 12.7.2017).
22. Dünya Sağlık Örgütü. Guidelines for Medicine Donations [İlaç Bağışlarına Yönelik Kılavuz]. Cenevre: Dünya Sağlık Örgütü; 2010.
23. Bero L, Carson B, Moller H, Hill S. To give is better than to receive: compliance with WHO guidelines for drug donations during 2000–2008. Bull World Health Organ. 2010;88(12):922–92.

24. UNESCO. Countries: Nigeria. Erişim: <http://en.unesco.org/countries/nigeria> (erişildi: 5.7.2017).
25. Trovan'ın üretimi ve ithalatı durduruldu. Türk Tabipleri Birliği. Erişim: [www.ttb.org.tr/TD/TD45/trovan.html](http://www.ttb.org.tr/TD/TD45/trovan.html) (erişildi: 25.6.2017).
26. O'Meara A. Chasing Medical Miracles: The Promise and Perils of Clinical Trials. New York: Walker Publishing Company; 2009:132.
27. Ertin H, Temel MK. İnsan üzerindeki deneyler ve ilgili etik-yasal metinler. Anadolu Kliniği. 2016;21(3):223-34.
28. Ertin H. Gen Teknolojisi ile İlgili Etik Bildirgeler ve Yasal Düzenlemeler [doktora tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı; 2003.

# Tip 2 Diyabette Fizyopatolojik Tedavi Yaklaşımı ve Pioglitazonun Yeri

## *Physiopathological Treatment Approach and the Place of Pioglitazone in Type 2 Diabetes*

### Öz

Modern diyabet tedavi yaklaşımlarına rağmen diyabetik hastaların %50'den fazlasında glisemik kontrol yetersizdir. Yetersiz glisemik kontrolde hasta, hekim ve sağlık sistemi ile ilgili faktörlerin payı olmakla beraber hastalığın progresif bir karakterde olmasının da önemli etkisi vardır. Bu derlemede tip 2 diyabet tedavisinin ana ilkeleri ve insülin duyarlılaştırıcı olarak pioglitazonun yeri gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** tip 2 diyabet (T2DM); pioglitazon; insülin direnci

### Abstract

Despite modern treatment approaches, glycemic control is inadequate in more than %50 of diabetic patients. In addition to the factors associated with the patient, physician and health system, the progressive character of the disease also plays an important role in inadequate glycemic control. This paper reviews the main principles in type 2 diabetes treatment and the place of pioglitazone as an insulin sensitizer.

**Keywords:** type 2 diabetes (T2DM); pioglitazone; insulin resistance

Abdulhalim Şenyiğit<sup>1</sup>, Mustafa Kanat<sup>2</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Biruni Üniversitesi, Medicine Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bağcılar, İstanbul Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadıköy, İstanbul Türkiye

Geliş Tarihi /Received : 01.04.2017

Kabul Tarihi /Accepted: 15.06.2017

DOI: 10.21673/anadoluklin.284462

Sorumlu Yazar/Corresponding Author  
Doç. Dr. Mustafa Kanat

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
İstanbul Türkiye

E-mail: mustafa.kanat@medeniyet.edu.tr

Metabolik ve kardiyovasküler kompleks bir hastalık olan tip 2 diyabet (T2DM) birçok patofizyolojik olayın ortak etkileşimi sonucu gelişmektedir. Bu patofizyolojik süreçlerin temelini insülin direnci oluşturmaktadır. Özellikle yağ dokusu, kas dokusu, karaciğer ve santral sinir sistemindeki insülin direncini aşmak için pankreas insülin üretimini artırmak suretiyle kompensatuvar hiperinsülinemik yanıt geliştirir. İnsülin direncine karşı geliştirilen bu hiperinsülinemik yanıt yıllarca devam etmektedir.  $\beta$  hücreleri zaman içinde hiperinsülinemik yanıtı sürdürmede yetersiz kalmakta ve sonuçta aşikar diyabet ortaya çıkmaktadır. Aşikar diyabet geliştiğinde  $\beta$  hücre fonksiyonu neredeyse %80 azalmakta, yani %20'lere gerilemektedir. Zamanla bu  $\beta$  hücre rezervi de azalmaktadır.  $\beta$  hücre rezervinin azalması ile ilişkili olarak T2DM progresif bir özellik göstermektedir.  $\beta$  hücre rezervi azaldıkça glisemik kontrol bozulmakta ve ilave ilaç ihtiyacı artmaktadır. Tip 2 diyabette ana patofizyolojik süreç insülin direnci ve ona sekonder gelişen  $\beta$  hücre disfonksiyonu olmakla beraber eşlik eden diğer mekanizmalar da söz konusudur. İncretin defekti/direnci (GIP, glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid; GLP-1, glukagon benzeri peptid-1), glukagon düzeylerindeki yükselme, böbreklerden glukoz reabsorbsiyonunda artış da tip 2 diyabet gelişiminde glukoz intoleransına katkıda bulunan başlıca unsurlardır. Tüm bu majör patofizyolojik süreçler (yağ dokusunda insülin direnci, kas dokusunda insülin direnci, karaciğerde insülin direnci, santral sinir sisteminde insülin direnci, inkretin defekti, glukagon yüksekliği,  $\beta$  hücre disfonksiyonu ve renal tübüler absorpsiyonda artış) uğursuz sekizli anlamına gelen "ominous octet" olarak isimlendirilmektedir (Şekil 1). Modern tip 2 diyabet tedavisi bozulan bu patofizyolojik süreçlerin kontrol altına alınması, durdurulması, mümkünse geriletilmesi esasına dayanmaktadır (1-3).

### Tip 2 Diyabet Tedavisinde Ana İlkeler

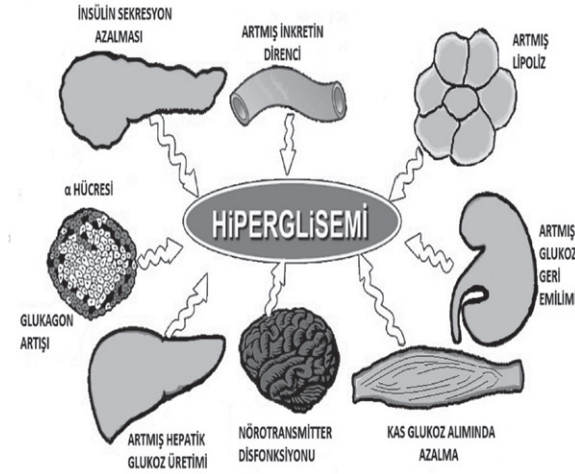
1.  $\beta$  hücre disfonksiyonuna yol açan ana unsur insülin direnci olup tedavi insülin direncinin kontrol altına alınması esasına dayanır. Bu nedenle diyabet tedavisinde insülin direncine etkili ilaçların (metformin/pioglitazon) kontrendikasyon olmadığı müddetçe kullanılması son derece önemlidir. Şu an diyabet marketinde insülin direncine etkili iki ilaç

söz konusudur: metformin ve pioglitazon. Metformin AMP kinaz üzerinden pioglitazon ise PPAR  $\gamma$  üzerinden etki gösterdiği için ikisinin birlikte kullanılması additif etki yaratmaktadır. Metforminin ekstrahepatik etkisi son derece sınırlı iken pioglitazon karaciğere ilave olarak, kas insülin direnci, yağ insülin direnci üzerine de etkilidir.

2. Diyabet tedavisinde temel amaç basitçe HbA1C'yi düşürmekten ibaret değildir. Bozulan tüm patofizyolojik süreçleri (ominous octet) kontrol eden ilaçların birlikte kombinasyon halinde kullanılması esastır.
3. Henüz tanı anında bile %80'lere ulaşan  $\beta$  hücre disfonksiyonu zaman içerisinde ilerler ve kritik eşğin altına inildiğinde (Cpeptid < 1ng/ml) diyabet hastası insüline bağımlı hale gelir. Bundan dolayı diyabet tedavisinde kullanılacak ilaçların mutlaka  $\beta$  hücre fonksiyonu üzerine koruyucu etkisi olmalıdır. Bu durum hastalığın progresif doğasını durdurma/yavaşlatma potansiyeli taşıması bakımından son derece önemlidir.
4. Hipoglisemi diyabet tedavisinde ana kısıtlayıcı yan etkilerden biridir. Mümkün olduğunca hipoglisemi yapıcı ajanlardan kaçınılmalıdır.
5. Diyabet hastalarının %75'i kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlardan ölmektedir. Bundan dolayı tedavide kullanılacak ilaçların kardiyovasküler açıdan da olumlu etkilerinin olması arzu edilmektedir.
6. Diyabet hastalarının çoğu kilolu ya da obezdir. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların kilo üzerine etkisi olumlu ya da en azından nötral olmalıdır.
7. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar son derece güvenli ve ekonomik olmalıdır.

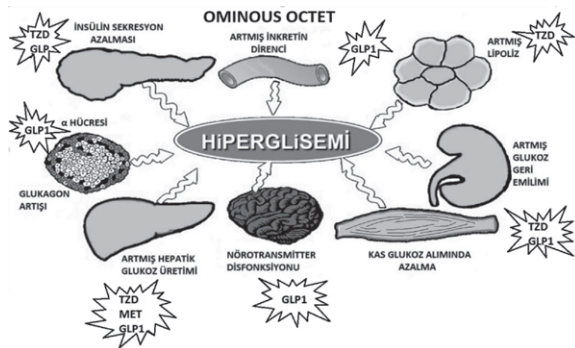
### Geçmişten Günümüze Glitazonlar ve Pioglitazon

Bir nükleer reseptör olan PPAR (peroksizom proliferatör aktive edici reseptör) ailesi başlıca glukoz metabolizması, enerji homeostazı ve lipid metabolizmasında anahtar rol oynamaktadır. PPAR  $\gamma$ , preadipositten adiposit diferansiyasyonuna yol açıp yeni yağ dokusu oluşumunu regüle etmektedir. PPAR  $\gamma$  mutasyonu ya da polimorfizmi insülin direnci, dislipidemi ve T2DM gelişimiyle yakından ilişkilidir.



Şekil 1. Ominous octet (uğursuz sekizli): tip 2 diyabet gelişiminde yol açan 8 patofizyolojik defekt (Defronzo'dan alınmıştır, kaynak 2)

Glitazon grubu ilaçlar PPAR  $\gamma$  reseptör agonistleridir. Troglitazon glitazon grubunun Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (AGİD) tarafından 1997 yılında onaylanan ilk üyesidir. Troglitazon 2000 yılında fatal seyreden hepatotoksisite nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Grubun diğer iki üyesi olan pioglitazon ve rosiglitazon ise 1999 yılında AGİD onayı alarak klinik kullanıma girmiştir. Rosiglitazon, kardiyovasküler riski artırdığına dair metaanalizden sonra Türkiye dahil birçok ülkede piyasadan çekilmiştir. Bu grubun Avrupada ve Türkiye'de klinik kullanımda olan tek üyesi pioglitazondur.



Şekil 2. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar ve patofizyolojik süreç (ominous octet) üzerinde etkileri (Defronzo'dan alınmıştır, kaynak 2)

T2D: Glitazonlar

Met: Metformin

GLP-1: GLP-1 analogları

## İnsülin Direnci ve Pioglitazon

Pioglitazon hem güçlü bir insülin duyarlılaştırıcı hem de beta hücre fonksiyonu üzerinde protektif etkiye sahip bir ilaçtır. Pioglitazon yağ dokusu, kas dokusu ve karaciğer üzerinde çok etkili bir insülin duyarlılaştırıcıdır (4). Tip 2 diyabet gelişiminde primer rolü oynayan insülin direnci üzerine etkili sadece iki grup farmakoterapötik ajan mevcuttur: metformin ve pioglitazon. Pioglitazon karaciğerde insülin duyarlılığını artırarak glukoneogenezi inhibe eder. Pioglitazonun insülin duyarlılığını artırıcı etkisi birçok mekanizma ile ortaya çıkmaktadır. Bunlar; (i) PPAR gamma reseptör aktivasyonu, (ii) insülin sinyal iletiliminde düzelme, (iii) glukoz transportunda artma, (iv) glikojen sentezinde artma, (v) mitokondriyal fonksiyonlarda düzelme, (vi) kas ve karaciğerdeki ektopik yağlanmanın gerilemesi, (vii) lipotoksisitenin azaltılması şeklinde özetlenebilir. Metforminin hepatik insülin duyarlılaştırıcı etkisi ise tamamen farklı bir yoldan işlemektedir (AMP kinaz aktivasyonu). Bundan dolayı T2DM tedavisinde metformin ve pioglitazonun birlikte kullanılması additif bir etki yaratarak hepatik glukoz üretimini daha güçlü baskılamaktadır. Kas ve yağ dokusu söz konusu olduğunda insülin direnci üzerine direkt etkili tek ajan pioglitazondur (Şekil 2).

## Beta Hücre Fonksiyonu ve Pioglitazon

Tip 2 diyabet tedavisinde en önemli sorun mevcut  $\beta$  hücre rezervinin mümkün olduğunca korunmasıdır. Zira tanı anında bile %80'lere ulaşmış  $\beta$  hücre disfonksiyonu söz konusudur.  $\beta$  hücre rezervi ne kadar korunursa kişi o kadar iyi glisemik kontrol altında kalır ve o kadar geç insülin ihtiyacı duyar. Bu nedenle tedavide kullanılan ajanların  $\beta$  hücre fonksiyonu üzerinde protektif etkilerinin olması hayati öneme sahiptir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar sadece glitazonların ve GLP-1 analoglarının  $\beta$  hücresi üzerinde koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Glitazonlarla (pioglitazon) yapılan çalışmalar hem T2DM'lerde hem de prediyabetiklerde glitazonların  $\beta$  hücre fonksiyonunu koruduğunu ve sürdürülebilir HbA1c düşüşü sağladığını göstermektedir (6). Sürdürülebilir HbA1c düşüşü diğer grup ilaç tedavilerinde (metformin, sülfonilüreler, glinidler, DPP-4 inhibitörleri ve insülin) gözlenen bir durum değildir. Zira sürdürülebilir HbA1c düşüşü ancak  $\beta$  hücre fonksiyonunun korunması ile müm-



kündür. Klinik çalışmalar dışında birçok *in vivo* ve *in vitro* çalışmada da pioglitazonun insan ve hayvan adacık hücrelerinde ( $\beta$  hücrelerinde) protektif etki gösterdiği kanıtlanmıştır. Pioglitazon tüm bu önemli özelliklerine ilave bazı pleotropik etkiler de göstermektedir. Bunlar; HDL kolesterolde artma, plazma trigliserit düzeyinde azalma, kan basıncında azalma, endotel fonksiyonunda düzelme, non-alkolik karaciğer yağlanması gerileme olarak özetlenebilir. Tüm bunların sonucu olarak pioglitazon glisemik kontrol sağlamanın ötesinde kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylarda anlamlı derecede azalma sağlamaktadır. PROactive, CHICAGO, PERISCOPE ve IRIS çalışmaları pioglitazonun kardiyovasküler ve serebrovasküler koruma sağladığını açık bir şekilde göstermiştir (6–9).

Pioglitazon kullanacak hekimler bu ilacın yan etkileri konusunda bilinçli olmalıdırlar. Pioglitazonun etkililiği kullanılan dozu ile lineer olarak artmadığı halde yan etki profili kullanılan doz ile birlikte ciddi derecede artmaktadır. Bu nedenle pioglitazon tedavisine başlarken mümkün olan en düşük dozda (15 mg/gün) başlanmalıdır. Pioglitazonun optimum etkinliği 3–5 haftadan önce ortaya çıkmayacağı için ilaç dozu bu süreden önce yükseltilmemelidir. İstenilen glisemik kontrol sağlanamamış hastalarda pioglitazon dozu 3–5 hafta sonra 30 mg'a yükseltilebilir. Maksimum doz olan 45 mg çok nadir olgular dışında tercih edilmemelidir. Pioglitazon düşük dozda kullanıldığında (15 mg) kilo üzerine etkisi yok denecek kadar azdır. Bazı hastalarda sıvı retansiyonu yaratıp ödeme yol açabilir. Bu durumda tercih edilecek ajan kollektör kanallara etkili (spironolakton, triamteren, amilorid) diüretik tedavidir. Sıvı retansiyonu altta yatan kalp yetmezliğini kötüleştirebileceğinden kalp yetmezliği durumunda pioglitazon tedavisinden kaçınılmalıdır. Pioglitazon özellikle postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda uzun kemiklerde fraktür riskini artıracığı için bu hasta grubunda kullanılmamalıdır. Proliferatif retinopati gelişen ve makula ödeme ile ilerleyen olgularda pioglitazon tedavisi makula ödeme kötüleştirebileceğinden bu olgularda pioglitazon kullanımı sonlandırılmalıdır. Daha önce iddia edilen pioglitazon ve mesane kanseri ilişkisi yapılan çalışmalarla kanıtlanamamıştır. Bundan dolayı mesane kanseri öyküsü olan hastalarda ve açıklanamayan hematürisi olan hastalar dışında bu konuda bir kısıtlama söz konusu değildir (10,11).

## KAYNAKLAR

1. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the Triumvirate to the Ominous Octet: anew paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58:773–95.
2. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 2):S127–38.
3. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53:1270–87.
4. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351:1106–18.
5. Eldor R, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. In vivo actions of peroxisome proliferator-activated receptors: glycemic control, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 2):S162–74.
6. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB Sr ve ark. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*. 2006;296(21):2572–81.
7. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A ve ark. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(13):1561–73.
8. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK ve ark. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279–89.
9. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M ve ark. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321–31.
10. Scherthaner G, Currie CJ, Scherthaner GH. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 2):S155–61.
11. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S4–S5.

## 1. GENEL BİLGİLER

- Dergilerin, uluslararası standartları göz önüne alarak, bir makalenin hazırlanması sırasında uyulması gereken ilkeleri 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 kurulundan .....tarih ve..... sayı ile etik kurul onayı alınmıştır” şeklinde beyan etmelidir. “Sözlü etik onayı 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 yapılabilir.
- 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

## ANADOLU KLİNİĞİ DERGİSİ YAZIM KURALLARI

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 atfı sayılarının sağlıklı olarak tespit edilebilmesi, kaynakların düzgün yazılmasıyla doğrudan ilişkilidir. Dergimizde Vancouver kaynak yazım stili kullanılmaktadır.
- Dergiye başvuru sırasında kaynakların ayrıştırılması, atfılar 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.

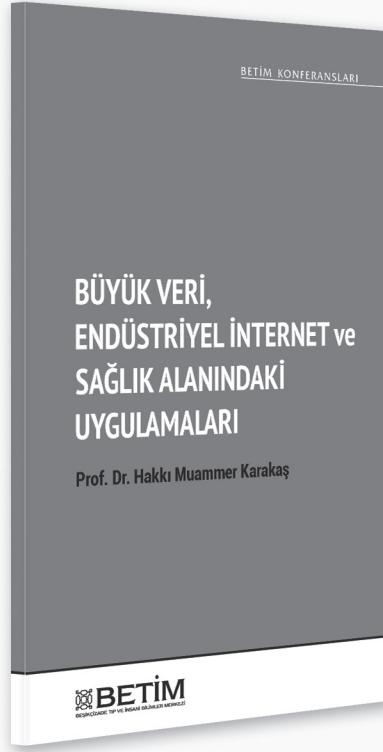
### KISALTMALAR

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.





# BÜYÜK VERİ, ENDÜSTRİYEL İNTERNET VE SAĞLIK ALANINDAKİ UYGULAMALARI

Prof. Dr. Hakkı Muammer Karakaş

Büyük veri bilişimdeki, bilgisayarlardaki ya da bilgi işlemedeki “yeni şey”. Büyük veri, yeni olmasının ötesinde çok da önemli bir şey, çünkü bunun sayesinde çocuklarınız daha iyi beslenebilecek, daha temiz bir çevrede yaşayabilecek ve daha mutlu bireyler olabilecekler. Bu geleceğin devrimi! Büyük veri, verinin (data) –bu yapısal olabilir ya da olmayabilir– üstel (exponential) şekilde büyümesi ve bizim hizmetimize sunulması olayıdır. Peki, büyük veri neden çok önemli? Çünkü daha fazla veri daha fazla analiz demek, daha fazla analiz daha iyi karar vermek demek, daha iyi karar vermek de operasyonel olarak verimliliği arttırırken maliyetleri ve riskleri düşürmek demektir.

BETİM KİTAPLIĞI



## E v i p a n n a r k o z u .

Profesör Doktor Kenan Teşfik.

İ s t a n b u l .

Narkoz meselesinin cerrahide büyük bir ehemmiyeti olduğu bütün cerrahlarca malum bir keyfiyettir. İyi bir narkoz uzun ve müşkül bir ameliyenin enzarını parlaklaştırdığı gibi fena bir narkoz da küçük ve ehemmiyetsiz bir ameliyatın neticesini o nisbette karanlıklaştırabilir. Onun için biz cerrahlar daima yeni narkoz vasıtaları aramakta ve zararsız olduğunu tahmin ettiğimiz modern anestizi usullerini tatbik etmekte gecikmeyiz. Bu meyanda bulunan ve bir buçuk senedenberi Berlin ve Viyananın muhtelif seririyatlarında tatbik edilen Evipan narkozunu geçen şubat ayı zarfında evvelâ İnsbrük cerrahi seririyatında bilaherede Berlinde görmüş idim. Bunlarda şahit olduğum bir çok vakalarda elde edilen muvaffakiyetler avdetimde bu yeni vasıtayı memleketimizde tatbik etmek cesareti bana verdi. Şimdiye kadar 67 muhtelif vakalarda kullandığım bu zararsız yeni hader vasıtası hakkında bir kaç söz söylemek isteyorum, Chloroform ve ether narkozlarının ameliyatı neticesi üzerinde ne kadar mühim tesirler yaptığı hele uzun süren ameliyatlarda bu cihetlerin daha ziyade nazarı dikkate alınması lâzım geldiği aşikârdır. Narkoza başlarken Chloroform ve etherin tenebbüh devrelerinin hastalar üzerinde bıraktığı nafoş tesir ve operatörün duçar olduğu müşkilât ve ameliyattan sonra uzun süren ve müziç kusmalar hakikaten izalesi lâzım gelen tezahürattandır. Bunun için şimdiye kadar gerek teneffüs cihazı bahusus makat veya verit yolu ile sevk edilen avertin, pernohton gibi narkoz vasıtaları meydana çıkmış ve bunların faydeleri yanında muzır tesirleride görüldüğünden cerrahide esaslı bir yer tutamamışlardır. Şimdiye kadar Evipan ile yapılan on bin narkoz vakasında doğrudan doğruya ilaca atf olunabilecek ve ciddi olarak hayatı tehdit eden hiç bir arızaya tesadüf edilmediği gibi hiç bir ölüm vakasında kayıt edilmemiştir. Bunlardan dört yüzü Berlinde 'Grünevald' de Martin Luther hastanesinde profesör Wilhelm Baetzner tarafından yapılan ameliyatlara ait olup bunlar meyânında iki yüz yirmisi kolesistektomi, apandisit, mide rezeksiyonları, emâ ameliyatları kilye ve prostat ameliyatları, meme ampütasyonları, guar ve unk tümörleri gibi büyük ameliyatlardır. Evipan maddesi ile yapılan ilk laboratuvar tecarübü privat doçent Weese ve seriri tecaribi ise profesör Wilhelm Baetzner tarafından « kabilî zerk kısa narkoz » vasıtası namı altında Deutsche medicinische Wochenschriftin 1933 senesinin iki numaralı nushasında intişar etmiştir. Evipan ile yapılan narkoz 30,40 dakika kadar devam ettiğinden « kurzarkose » veya uzun süren ameliyatlarda

bilâhare chlorure d' éthyle veya ether iâvesi ile narkozun temdidine hadım olması itibarile « Basis narkose » ismi verilmiştir. İlâç asit barbiturik mürekkebatından olup terkibi kimyevisi *cyclo hexenyl methyl barbitursäure* dir. Bu maddenin sodium ile olan milhi « Evipan Natron » ismi altında kullanılmaktadır. Uyku ilâci olarak ta den « nom de fantasia » olmak üzere « Endorme » ismi de verilmiştir. Evipan beyaz bir toz olup suda kolaylıkla münhal, alkolde gayrı münhaldir. İstimal olunan  $\frac{10}{100}$  mahlul-

lünden ilâcın iki miligram miktarını havi olan kısmı bir kilo gram sıkletindeki kedilere dahil verit zerk olunduğu zaman bir dakika sonra hayvanda bir yorgunluk ve istirha husule geldiği başının sukut ettiği ve uykuya daldığı ve yirmi miligram miktarı ile hader husule geldiği görülmüştür. Bu miktar beş misli fazlalaştırıldığında asfiksi alamati husule gelmiştir. Yani ilâcın miktarı tıbbisi ile « dosis letalis minimum » mevzi mucip olan mikter arasında beş misli fark vardır. İlâç hypnotik ve küçük dozlarda verildiği halde hayvanların müteessir olmadığı anlaşılmıştır. Yapılan tecarip ve hayvan otopsislerinde ilâcın kebette tahallül ettiği, parçalandığı « abbau » ve idrarda asit barbitürüğin bulunmadığı görülmüştür. Evipanın olduğu şekilde uzviyetten tarh olunmayup kebette tahallüle duçar olduğu ve hiç bir asar tesemmümiye göstermediği ve mevzii olarak taharrüşü mucip olmadığı anlaşıldıktan sonra seririyata geçmiştir. Evvelce Evipanın méthylglycol içerisinde ve 3,5 santimetre mikâblık ampuller derununda olan mahlulu, ayrıca 7 santimetre mikâblık ampullerdeki mai mukattar ile karıştırılarak kullanılmakta idi. Mahlul halindeki Evipan bahusus sıcak memleketlerde uzun müddet muhafaza edilmediği anlaşıldığından şimdiki ambalajlar bir gram toz halinde Evipani muhtevi ampuller ile ayrıca 10 c. c. mai mukattarı havi ampullerden ibarettir. İstimalden evvel tozu havi olan amdul kırılır diğer ampuldaki mai mukattar şırıngaya alındıktan sonra tozun üzerine ilâve olunur. Bu suretle hasıl olan  $\frac{10}{100}$  nispetindeki mahlul

bir kaç defa şırıngaya çekilmek ve tekrar boşaltılmak suretile tozun iyice erimesi temin edilir. Hasıl olan on santimetre mükablık mahlul dahil verit zerk olunmağa başlandığı zaman gayet batî hareket etmek lâzımdır.

Evvelâ-15 saniyede bir santimetre mükab zerk edilir. Böylece ilk dört santimetre mükabı bir dakikada zerk edilmiş olurki ekseriyetle bu zamanda

uyku başlar. Mütebaki santimetré mükabların beheri 10 saniyede zerk edilir. O halde iki dakikada ilâcın hepsi zerk edilmiş olur. Evvelâ ilâcın miktarını sıklığı bedene göre tayin etmek üzere bir şema düşünölmüş ve dört santimetre mikâbında uyku husule geldikten sonra hader tam oluncaya kadar şırınga içerisinde kalan mütebaki a'tı santimetre mikâp mahlul de sıklık bedene ve haderin derecesine göre birer santimetre mikap daha zerk edilmek üzere tatbik edilmiştir. Lâkin yapılan tecarüp ile bu usulden sarfı nazar edilerek 30-40 dakika kadar devam edecek iyi bir hader husule getire bilmek için 60-70 kilo vasatı sıklıkta bulunanlarda 10 santimetre mikâbı mahlulün hepsini yokarıda tarif edildiği tarzda yavaş yavaş zerk etmek en iyi ve basit bir usul olduğu anlaşılmıştır. Hasta uyumağa başladığı zaman tenebbüh görülmez. Gısayı muhati ve cildin renginde bir değişiklik olmaz. Yalnız teneffüs bir az betaet kespeder ve sathileşir. Kalp üzerine muzır bir tesiri yoktur.

Tazyiki şırıyanide hafif ve muvakkat bir tenezzül görölür ve adedi nabız dakikada 15, 20 kadar ziyadeleşir. Ameliyata hemen zerki müteakip veya üç dört dakika kadar beklendikten sonra başlamalıdır. Binaenaleyh bütün hazırlıklar ikmal edildikten sonra ilâç zerk edilmelidir. Ekseriyetle 2-3 santimetre mikâbı ilâç zerk olunduktan sonra gözler kapanır, hasta suale cevap veremez. Bir dakika sonra karniye refleksleri gaip olur. Son üç dört santimetre mikâbında horultulu uyku ve inihlali adeli başlar. Bu esnada nadiyen çene arkaya düşer. Ondan dolayı çeneyi daima tutmağı unutmamalıdır. Uyku başladığı zaman ilâcın hastada iyi bir tesir yaptığı «seyyahat ediyorum, yaşa» gibi ifadeleri ile anlaşılır. Zerk esnasında bazen yalnız o taraf ulviye, bazende bütün bedene ait olmak üzere ihtilacat irticaciye görölür. Bu ihtilacat bazen iğnenin veriddin çıkmasına sebebiyet verir. Bundan dolayı zerk icra olunan tarafı ulviyi tespit etmek tedbirli bir hareket olmuş olur. Eğer bu kaidede riayet edilmeyecek olur ise iğne veriddin çıkarak ilâcın paraveineuse zerk edilmesine sebebiyet verir. Bu vech ile ilâcın nesci hücreviye dahil olduğu vakalarda mevzii olarak hiç bir asarı tahârrüş görölmez ve ilâç reşf olur. Bir vakada hafif ekimoz ve o tarafa münhasır geçici bir parezi görmüş Eviplan narkozundan evvel hastanın aç kalmasında lüzum yoktur. Bundan dolayı acil ve ani vakalarda bu hader usulünün ne kadar faydeli olacağı aşikârdır. Ameliyattan evvel ayrıca istihzarata lüzum yok ise de muhtemel harekât ihtilaciyenin önüne geçmek ve narkoz müddetini uzatmak maksadile ameliyattan evvel bir santigram morfin veya Dilaudid zerk edilebilir. Narkoz esnasında bazen geçici asfeksi zuhur

ettiği zikr ediliyor isede altmış dokuz vakamızın hiç birisinde buna tesadüf etmedik. Narkoz esnasında bazen hafif inilteler olur isede bunlar tamamen incoscient olduğu gibi emânin sahâi ameliyeyi doldurmasında sebebiyet vermez. Hasta zerikten yarım saat sonra ismine cevap verebildiği gibi üç çeyrek saat sonrada sorulan suallere cevap verebilir. ve «ne güzel uyuyordum» diye kendi kendine mırıldanır. Ameliyata dair hiç bir şey his etmediğini ve hatta bazı iniltelerine rağmen hiç bir şeyden haberi olmadığını, ameliyatın bittiği kendisine söylediği zaman, hayretler içerisinde anlatır. Evvelce başka bir narkoz ile ameliyat olmuş olanlar bu defa nasılı izhar memnuniyet edeceğini bilemezler. Bazı hastaların açılırken ağladığı ve asarı tenebbüh gösterdiği zikr olunuyor isede biz bunada tesadüf etmedik. Uyandırdığı zaman tenebbühü mucip olmamak için hastayı çok sualler ile taciz etmemek, çamaşırını değiştirmek veya yerini değiştirmek gibi fazla hareketlerle rahatsız etmek lâzımdır. Ameliyattan sonra hastada bulantı, kusmak, baş ağrısı ağız kuruluğu gibi avarızda görölmez. Ameliyatı müteakip bazen üç ve dört saat kadar rahat bir uyku da devam ediyor. Muzadı istitbap şimdide kadar yit edilmemiştir.

Kalp ve rie hastalıklarında, ihtiyaçlarda bile tereddüdüz kullanılabilir. İttirah yolu ve tahallül mevki olmak itibarile kebet bozukluklarında kayıt ihtiyati tavsiye olunur. Şimdide kadar bu hader usulü ile tahliyei rahim, polip istisali, tevsî unku rahim, kolpotomi, parametrit apseleri açılması gibi ufak ameliyeler icra olunduğu zikrolunuyor isede biz bu usulü haderi daha ziyade büyük jinekolojik ameliyatlarda tatbik etmek cihetini tercih ve tecrübâ ettik. Yaptığımız ameliyeler batın tariki ile büyük miyomların istisali, mütesik ve iltihabi mülhakkat tümörleri, kistler, hamli ezharici rahim, tespiti batni rahim, apandisit gibi vekayiden ibarettir. Yalnız uzun süren ameliyelerin nihavetine doğru chlorure d'éthyl veya ether ilavesi suretile haderi temdit ettik. Eviplan ether narkozuna geçildiği zaman hastalar tenebbüh devresi geçirmediği gibi verilen etherin miktarı da pek az olur. Eviplan ile ağrısız doğum yapmak tecrübeleride yapılmış isede fazla miktarı ile takalusat rahmiyenin temamille durduğu ve mihaşın tevakkuf ettiği görölmüştür. Bunun için az miktarda ilâç zerk edilerek hastayı uyandırabilecek bir uyku içerisinde «Wechbare schlaf» bulundurmak ve icabında bu ufak miktarları tekrarı ile doğumu bu suretle ikmal etmek cihetleri düşünölmüştür. Şimdide kadar zararı görölmeyen bu usul haderin istatistiklerin çoğalması ile cerrahi le ve fenni veladede iyi bir mevki tutacağı kanaatindeyim.





## CİNSEL SAĞLIK VE ÜREME SAĞLIĞI

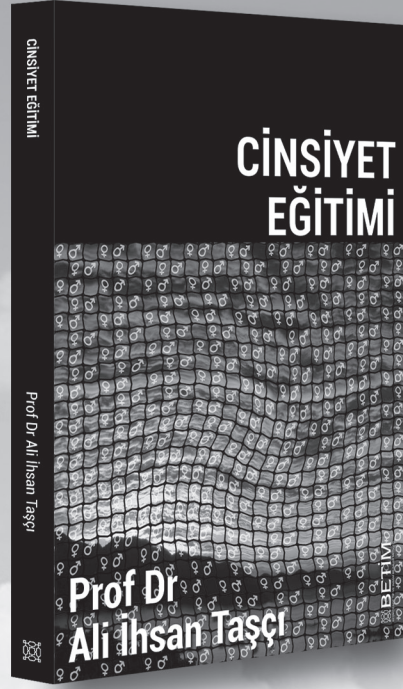
Prof Dr Ali İhsan Taşçı

Cinsellik; birey kadar toplumu ve kamu otoritelerini 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 tercümesi şeklindedir.

Bu kitap, ebeveynlere, çocuk ve gençlerin eğitiminden sorumlu eğitimcilere, sağlık konusunda danışmanlık yapmak durumunda olan sağlıkçılara, aile danışmanlarına ve gençlere kaynak olması amacıyla, tıbbi terminolojiden mümkün olduğunca arındırılarak, kolay okunabilecek ve anlaşılabilir şekilde yazılmıştır.



## CİNSİYET EĞİTİMİ

Prof Dr Ali İhsan Taşçı

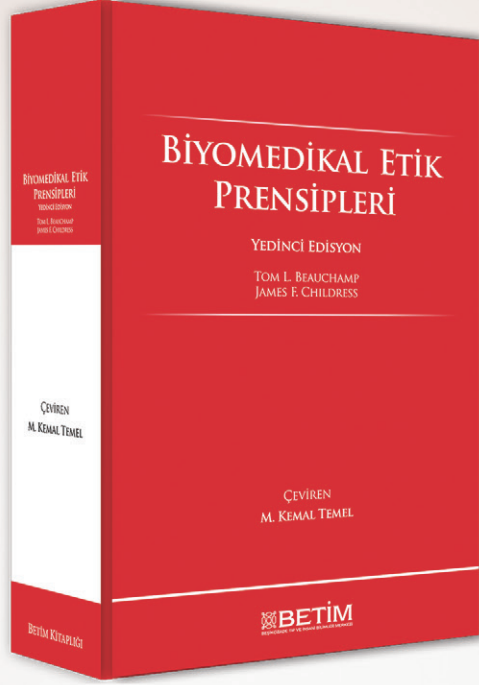
Eğitim, bireyin toplumsal hayatta yerini alabilmesi için gerekli bilgi, beceri ve anlayışları edinebilmesini ve kişiliğini geliştirmesini sağlar. Sadece planlı eğitim faaliyetleri değil, görme, duyma, tatma, deneme gibi hayat tecrübeleri de eğitimin bütünleyici parçalarıdır.

Karşılaştığı her tutum ve davranış çocukta iyi veya kötü bir iz bırakacaktır. Özellikle ilk yıllardaki olumsuz örnekler etkisini hayat boyu sürdüreceğinden, 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 eğitiminden sorumlu eğitimcilere, sağlık konusunda danışmanlık yapmak durumunda olan sağlıkçılara, aile danışmanlarına ve gençlere kaynak olması amacıyla, tıbbi terminolojiden mümkün olduğunca arındırılarak, kolay okunabilecek ve anlaşılabilir şekilde yazılmıştır.

BETİM KİTAPLIĞI



# BIYOMEDİKAL 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. Dr. M. Kemal Temel tarafından tercüme edilmiş ve üç yıllık kusursuz 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 tercüme için Türk akademisyen ve okurların istifadelerine iftiharla sunar.

BETİM KİTAPLIĞI

