

MEDICAL JOURNAL

of

SÜLEYMAN DEMİREL UNIVERSITY

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Radiological Evaluation of the Proximal Femoral Geometric Features in the Turkish Population Nihat Acar, Abdullah Meriç Ünal.....	127
Çocuklarda Dental Estetik İndeksin Değerlendirilmesi Ersa Karaağaç, Çiğdem Küçükeşmen.....	135
Tek Doz Tromboferez Bağışçılarında Oksidatif Stresin Belirlenmesi Mümin Polat, Serdal Öğüt, Güçhan Alanoğlu.....	141
Unikondiler Diz Artroplastisi İle Kombine Ön Çapraz Bağ Rekonstrüksiyonu Ameliyat Sonrası Dönemde Kanamayı Arttırır mı? Emrah Kovalak, A. Meriç Ünal, Sabriye Ercan.....	146
Kadın Yaşamında Obezitenin Jinekolojik Etkileri Muzaffer Temur, Tayfur Çift, Umut Gök Balcı, Yusuf Adnan Güçlü, Kurtuluş Öngel, Özgür Yılmaz.....	153
Karaciğer Hastalıklarında İnvazif Olmayan Tıbbi Bilişim Klinik Araştırması: Aksiyon Kuralları Osman Gürdal.....	159
İskemik Serebrovasküler Olay İle Komplike İnfektif Endokardit Hastasında Erken Dönem Açık Kalp Cerrahisi Eyyüp Sabri Özden.....	166
Pankreasın Nadir Bir Tümörü: Pankreatik Gastrointestinal Stromal Tümör Günay Rona, Gökhan Yağız, Uğur Toprak.....	170
Kolon Perforasyonu ile Sonuçlanan Geç Tanı Konmuş Travmatik Diyafragma Yaralanması: Bir Vaka Takdimi Mustafa Soner Özcan, Gökhan Peker, Tarık Türk, Mehmet Gürdal Öztekin.....	173
Kalsinörin Mekanizması ve Kalsinörin İnhibitörlerinin Alzheimer Hastalığının Tedavisindeki Önem(Kalsinörin ve Alzheimer Hastalığı) Fatma Gonca Koçancı, Belma Aslım.....	178
Dioxins and Health Impacts Hayrettin Çakmak, Nazlı Atak.....	188
Tonsilla Palatina ve Nonneoplastik Hastalıklarına Yaklaşım Fatma Özlem Yazkan.....	198



Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Medical Journal of Suleyman Demirel University Faculty of Medicine

SDÜ Tıp Fak. Derg. / Med J SDU

Süleyman Demirel
Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Dergisi

Yılda dört sayı
(Mart, Haziran, Eylül,
Aralık) yayınlanan
'peer review' yöntemi
ile çalışan hakemli
bir dergidir.

Baskı/Press
SDÜ Basımevi
ISPARTA

Sahibi / Owner

Süleyman Demirel Üniversitesi Adına
On Behalf of Suleyman Demirel University
Prof.Dr. Alim KOŞAR
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı
Suleyman Demirel University Dean of Faculty of Medicine

Editör/Editor

Prof. Dr. Alim KOŞAR

Yardımcı Editör / Associate Editor

Doç. Dr. Rasih YAZKAN

Yrd.Doç.Dr.Kanat GÜLLE

Yrd. Doç. Dr. Giray KOLCU

Öğr. Gör. Dilara PALA ÖZTÜRK

Yayın Yürütme Kurulu / Editorial Board

Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU

Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR

Prof Dr. Mustafa NAZIROĞLU

Prof. Dr. Mekin SEZİK

Prof. Dr. Ersin USKUN

Doç.Dr. Yonca SÖNMEZ

Doç. Dr. İnci Meltem ATAY

Doç. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ

Doç. Dr. Levent DUMAN

Doç. Dr. Taylan OKSAY

Doç. Dr. Önder ÖZTÜRK

Doç Dr. Rasih YAZKAN

Yrd.Doç.Dr.Kanat GÜLLE

Yrd.Doç.Dr.Giray KOLCU

Yrd.Doç. Dr. Selma KORKMAZ

Yrd.Doç. Dr. Hakan KORKMAZ

Yrd.Doç.Dr.Mehtap SAVRAN

Yrd.Doç.Dr.A.Meriç ÜNAL

Başvuru Adresi /Application Address

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi Sekreterliği-SDÜ Tıp Fakültesi

Dekanlığı / 32260 ISPARTA

Tel: 0 246 2113236 - 2113230 - Faks: 0 246 2371165

sdu.tip.dergi@sdu.edu.tr - <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Danışma Kurulu / Advisory Board
(Abc sırası ile / In alphabetical order)

Prof. Dr. A. Sedat SOYUPEK	Isparta	Yrd. Doç. Dr. Kemal Kürşat BOZKURT	Isparta
Prof. Dr. Ahmet AKKAYA	Isparta	Yrd. Doç. Dr. Levent DUMAN	Isparta
Prof. Dr. Ahmet ALTINBAŞ	Isparta	Doç. Dr. Levent TÖK	Isparta
Prof. Dr. Ahmet KOYU	İzmir	Prof. Dr. M.Okan ÖZKAYA	Isparta
Yrd. Doç. Dr. Ahmet KÜPELİ	Isparta	Prof. Dr. Mahmut BÜLBÜL	Isparta
Prof. Dr. Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU	Isparta	Prof. Dr. Mecit SÜERDEM	Konya
Prof. Dr. Ahmet Rifat ÖRMECİ	Isparta	Prof. Dr. Mehmet GÜNEY	Isparta
Prof. Dr. Ali İhsan BOZKURT	Denizli	Prof. Dr. Mehmet ŞAHİN	Isparta
Doç. Dr. Alper ÖZORAK	Isparta	Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM	Isparta
Prof. Dr. Altuğ ŞENOL	Isparta	Prof. Dr. Mekin SEZİK	Isparta
Prof. Dr. Aynur ÇİÇEKÇİBAŞI	Konya	Prof. Dr. Meral ÖNCÜ	Isparta
Prof. Dr. Aysel KÜKNER	Bolu	Prof. Dr. Muhammed Asım Khan	Ohio
Prof. Dr. Ayşegül A. ŞAHİN	Houston	Doç. Dr. Murat KOÇER	Isparta
Prof. Dr. Aytekin OTO	Chicago	Yrd. Doç. Dr. Mustafa DEMİREK	Isparta
Prof. Dr. Barbaros BAYKAL	Isparta	Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU	Isparta
Prof. Dr. Behçet İlker BÜYÜKYAVUZ	Isparta	Prof. Dr. Mustafa TÜZ	Isparta
Doç. Dr. Berit Gökçe CEYLAN	Isparta	Prof. Dr. Mustafa YILDIZ	Isparta
Prof. Dr. Buket CİCİOĞLU ARIDOĞAN	Isparta	Prof. Dr. Mustafa Çağrı SAVAŞ	Isparta
Prof. Dr. Cem ÇETİN	Isparta	Doç. Dr. Mustafa Özgür PIRGON	Isparta
Prof. Dr. Cem KOÇKAR	Isparta	Prof. Dr. Münire ÇAKIR	Isparta
Yrd. Doç. Dr. Cumhuriyet Murat TULAY	Manisa	Doç. Dr. Natalia ZARBAILOV	Moldova
Prof. Dr. Dildar KONUKOĞLU	İstanbul	Prof. Dr. Necati DEDEOĞLU	Antalya
Prof. Dr. Duru KUZUGÜDENLİOĞLU	Isparta	Prof. Dr. Nermin KARAHAN	Isparta
Prof. Eldad Ben-Chetrit	Jarusalem	Yrd. Doç. Dr. Nesrin Gökben BECEREN	Isparta
Yrd. Doç. Dr. Emine Güçhan ALANOĞLU	Isparta	Yrd. Doç. Dr. Nilgün ŞENOL	Isparta
Prof. Dr. Ercan VAROL	Isparta	Doç. Dr. Nilüfer CALAPOĞLU	Isparta
Prof. Dr. Erol GÜRPINAR	Antalya	Prof. Dr. Nurten ÖZÇELİK	Isparta
Prof. Dr. Ersin USKUN	Isparta	Prof. Dr. Ömer Rıdvan TARHAN	Isparta
Prof. Dr. Ertan YILMAZ	Bolu	Doç. Dr. Önder ÖZTÜRK	Isparta
Yrd. Doç. Dr. Esin KULAÇ	İzmir	Doç. Dr. Önder TOMRUK	Isparta
Doç. Dr. Evrim AKTEPE	Isparta	Doç. Dr. Özgür İSMAİLOĞLU	Isparta
Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU	Isparta	Doç. Dr. Özlem TÖK	Isparta
Yrd. Doç. Dr. Filiz ALKAYA SOLMAZ	Isparta	Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR	Isparta
Prof. Dr. Füsün EROĞLU	Isparta	Doç. Dr. Rasih YAZKAN	Isparta
Doç. Dr. Gonca SANDAL	Isparta	Prof. Dr. Rıza DOĞAN	Ankara
Prof. Dr. Gökhan BAYHAN	Isparta	Prof. Dr. Russel J.Reiter	Texas
Prof. Dr. H.Erol EROĞLU	Isparta	Prof. Dr. Sema BİRCAN	Isparta
Yrd. Doç. Dr. Halil AŞCI	Isparta	Prof. Dr. Serpil DEMİRCİ	Isparta
Prof. Dr. Halil İbrahim DURAK	İzmir	Prof. Dr. Serpil SAVAŞ	Isparta
Prof. Dr. Hamit HANCI	Ankara	Doç. Dr. Servet TATLI	Boston
Yrd. Doç. Dr. Hamit Hakan ARMAĞAN	Isparta	Prof. Dr. Seza A.GÜLEÇ	Miami
Prof. Dr. Hasan ÇETİN	Isparta	Prof. Dr. Süleyman KUTLUHAN	Isparta
Prof. Dr. Hasan YASAN	Isparta	Prof. Dr. Süleyman Serhat GÜRPINAR	Isparta
Doç. Dr. Hasan Rifat KOYUNCUOĞLU	Isparta	Doç. Dr. Şirin BAŞPINAR	Isparta
Prof. Dr. Hilmi KARATOSUN	Burdur	Yrd. Doç. Dr. Tamer KARAASLAN	Isparta
Prof. Dr. Hilmi Baha ORAL	Isparta	Doç. Dr. Taylan OKSAY	Isparta
Prof. Dr. Hüseyin OKUTAN	Antalya	Prof. Dr. Tolga ATAY	Isparta
Prof. Dr. İbrahim BARUT	Isparta	Prof. Dr. Turhan YAVUZ	Isparta
Doç. Dr. İ. Metin ÇİRİŞ	Isparta	Prof. Dr. Vecihi KIRDEMİR	Isparta
Doç. Dr. İlker GÜNYELİ	Isparta	Prof. Dr. Volkan ADSAY	Atlanta
Doç. Dr. İnci Meltem ATAY	Isparta	Prof. Dr. Yakup Barbaros BAYKAL	Isparta
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ	Antalya		

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Yayın Kuralları

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi SDÜ Tıp Fakültesinin yayın organıdır.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nin dili Türkçe ve İngilizcedir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi uluslararası (EBSCO) ve ulusal (TrDizin) hakemli dergi statüsündedir. Yazıların değerlendirilmesinde danışman değerlendirmesi (peer review) sistemi uygulanır.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisine gönderilen ve dergide yayınlanan makalelerden hiçbir ücret talep edilmemektedir. Dergide yayınlanan makaleler için yazarlara telif ücreti ödenmemektedir. Dergimiz yayınlanma ile birlikte açık erişimi sağlama politikasını benimsemiştir.

Yazarların kimlik bilgileri ve e-posta adresleri hiç bir şekilde başka amaçlar için kullanılmamaktadır.

Yazı Türleri: SDÜ Tıp Fakültesi Dergisinde Klinik ve deneysel araştırmalar, derlemeler, vaka takdimleri, kısa makale: kısa araştırma makaleleri ve notları, editöre mektuplar, dergimizde yayınlanan yazılarla ilgili görüş, tecrübe ve sorularını içeren yazılar, bilimsel özetler, uluslararası tıp literatüründe yayınlanmış bilimsel çalışmaların 100-150 kelimelik özetleri, yeni yayınlanan kitapları ve bilimsel çalışmaları özet olarak tanıtan, kritik eden makaleler yayınlanabilir.

İntihal: Dergimize gönderilen tüm yazılar ithenticate intihal tespit etme programı ile değerlendirilmektedir. Benzerlik indeksi sınırı %30 ve altı olması önerilmektedir.

Yazıların Sorumluluğu: Dergide yayınlanan yazıların tüm sorumluluğu yazarlara aittir. Yazıların revizyon ve süreç takibi yazarın sorumluluğundadır. Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere gönderilmemiş olduğunu belirten ve makalede adı geçen yazarların tümünün imzaladığı yayın hakları devir formunun imzalanıp eklenmesi gereklidir. Daha önce bir kongrede tebliğ edilmiş ve özeti yayınlanmış çalışmalar yer ve tarih belirtmek şartı ile kabul edilebilir.

Yazıların yayın hakları devir formu, etik kurul onayı, aydınlatılmış onam formları, ham verileri hakemler veya editör tarafından istediğinde yazar tarafından temin edilmek yazarın sorumluluğundadır.

Makale kabul edildiği takdirde kabul yazısı gönderilir. Daha sonra makalenin son çıktısı iki hafta içerisinde geri gönderilmek üzere son kez yazışma adresindeki yazara gönderilir. Kabul edilen makalenin hangi sayıda basılacağına dergi sahibi ve yayın kurulu karar vermekle yetkilendirilmiştir.

Yazarlar bu dergide yayınlanan yazılarını kişisel veya kurumsal web sitelerinde, dergiye kütüphanecilik kurallarına

uyan bağlantı vererek açık olarak yayınlatabilirler.

Yazı Geri Çekme: Gönderilen yazıda gecikme veya diğer bir nedenle başka bir yerde yayınlamak isteyenler yazılı bir başvuru ile yazılarını dergiden çekebilirler.

Yazı Reddi: Yayınlanması kabul edilmeyen yazılar, gerekçesi ile geri gönderilir.

Başlık Sayfası: Türkçe ve İngilizce olmak üzere yazının kısa ve tanımlayıcı bir başlığı, yazarların isimleri ve akademik unvanları, çalıştıkları kurum, araştırmayı destekleyen kuruluş ismi, yazışmada adresinde kullanılacak isim, adres, telefon e-mail ve faks numarası başlık sayfasında belirtilmelidir. Ayrıca sayfa üst kenarlarında kullanılmak üzere daha kısa bir başlık da yazarlarca bu sayfada önerilmelidir.

Özet Sayfası: Yayınların baş kısmında Türkçe ve İngilizce özet yer almalıdır. Yabancı dilde özetle makale başlığı İngilizce'ye çevrilmiş olarak bulunmalı ve özet çok zorunlu olmadıkça 300 kelimeyi geçmemelidir. Özet: amaç, gereç ve yöntem, bulgu ve sonuçları içermelidir. Mükerrer kullanım gibi zorunluluk olmadıkça özetle kısaltma kullanılmamalıdır.

Anahtar kelimeler: En az üç adet ve beşten fazla olmayacak şekilde anahtar kelimeler eklenmelidir. Anahtar kelimeler için mümkün olduğu kadar Index Medicus'taki tıbbi konu başlıkları kullanılmalıdır.

Metin yazımı: Yazılar bilgisayar ile çift aralıklı olarak 12 punto, Times New Roman karakteri, her sayfanın bütün kenarlarından en az 2.5 cm. boşluk bırakılmalıdır. Araştırma yazıları ve derlemeler 10 sayfayı, olgu sunumları 3 sayfayı geçmemelidir. Metinde yer alacak kısaltmalar orijinal ifadenin ilk geçtiği yerde parantez içinde mutlaka verilmelidir. Kullanılan semboller nomenclatur'de kullanılan standartlar olmalıdır. Yazının düzeni; Türkçe başlık, özet ve anahtar kelimeler. İngilizce başlık, özet ve anahtar kelimeler, giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma sonuçları, kaynaklar düzeninde olmalıdır.

Şekiller: Fotoğraf, grafik ve şemaların tümü şekil olarak kabul edildiğinden, buna göre birbirini izleyecek şekilde numaralandırılmalıdır. Fotoğraflar orijinal boyutunda, 300 dpi çözünürlükte ve metin dosyasından farklı bir dosya olarak jpeg formatında gönderilmelidir. Her şeklin altında kısa bir açıklama bulunmalıdır. Şekil numaraları Arabik rakamla (1,2,3,...) bildirilmelidir. Metin içinde şekillerin yerleri belirtilmelidir.

Tablolar: Arabik rakamlarla (1,2,3...) numaralanmalı ve başlığı olmalıdır. Mümkünse tablolar metin içinde uygun yerde basılı olmalı ancak birer kopyası da ayrı sayfalarda gönderilmelidir. Tablolar metin içinde yer almışsa geçeceği yerler metin içinde işaretlenmelidir.

Teşekkür: Araştırmayı destekleyen şahıs ve kuruluşlara

sunulacak teşekkürler kaynaklardan önce yer almalıdır.

Kaynakların Yazılımı: Kaynakların yazımında **Vancouver Style** sistemi kullanılmaktadır. Kaynaklar metinde geçiş sırasına göre ve çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Peş peşe ikiden fazla kaynak kullanımında sadece ilk ve son kaynak numaraları belirtilmelidir, (2-6) gibi. Dergi isimleri Index Medicus'ta yer almıyorsa tam olarak yazılmalıdır. Kaynaklardaki yazar sayısı 6 veya daha az ise hepsi yazılmalı,7 veya daha çok ise 6. isimden sonrası "ve ark.", "et al." olarak kısaltılmalıdır.

Dergi için: Yazarların Soyadı Adı. Yazının başlığı.Dergi ismi baskı yılı; cilt (sayı): ilk ve son sayfa **numaraları** şeklinde yazılmalıdır. Dergilerin isimleri kısaltılacaksa Index Medicus'ta geçtiği gibi kısaltılmalıdır. Örneklerdeki noktalama işaretlerinin kullanımına titizlikle uyulmalıdır.

Örnekler;

Dergi için Neville K, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA,Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. Chest 1994;1(4):45-8 Kitap için Mygind N. Nasal Allergy. Oxford, Blacwell Scientific 1979;257-70

Kitaptan Bir Bölüm İçin Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. Gray's Anatomy (38th Ed) London, Churchill Livingstone, 1995; 91-342.

Medical Journal of Suleyman Demirel University Publication Guidelines

SDU Medical Faculty Scientific Journal SDU Medical Faculty publishing organ.

The language of the SDU Medical Faculty Scientific Journal is Turkish and English.

The Journal of SDU Faculty of Medicine is international (EBSCO) and national (TrDizin) are in the status of a well-known scientific journal.

A peer review system is applied in the evaluation of the manuscripts.

There is no charge for the articles sent to SDU Faculty of Medicine Journal and published in the scientific journal. No copyright fee is paid to the authors for articles published in scientific journals. Our paper has adopted the policy of providing open access with publishing.

Authors' identity information and e-mail addresses are by no means used for other purposes.

Writing types: SDU Faculty of Medicine Editorials Scientific studies published in the international medical literature, clinical research articles, compilations, case reports, short articles and short articles, editorial letters, articles containing opinions, experiences and questions related to the articles published in our journal, Critical essays that summarize the 100-150 word abstracts, newly published books and scientific studies can be published.

Plagiarism: All articles submitted to our magazine are evaluated by the iThenticate plagiarism detection program. It is recommended that the similarity index limit is 30% or less.

Responsibility of the Articles: All responsibility of the articles published in the magazine belongs to the authors. The writer is responsible for the revision and process of the manuscript. The publication rights transfer form signed by all of the authors mentioned in the article must be signed and attached, stating that the letters sent for publication in the magazine have not been published elsewhere and have not been sent for publication. Work which has been notified in a congress and published in a congress can be accepted with the condition of specifying place and date.

The publishing rights of the publications are the responsibility of the author to be provided by the author, when requested by the referees or editors, the form approval of the ethics committee, the informed consent forms, raw data.

If the article is accepted, the acceptance letter will be sent. The final output of the article is then sent to the correspondent for the last time to be returned within two weeks. The magazine owner and editorial board have been authorized to decide on the number of articles to be accepted.

Authors may publish their published articles on their personal or corporate websites explicitly by linking them to the journal librarian rules.

Retrieval of Text: Those who want to publish it elsewhere due to delayed posting or some other reason may take a written application and make a paperback.

Text Rejection: Unacceptable texts are returned by reason.

Title page: A short and descriptive title of the article, including the names of the authors and their academic titles, the institution in which they work, the name of the institution that supports the research, the name, address, phone number, e-mail and fax number to be used at the address in writing should be indicated on the title page. In addition, a shorter title for use at the top of the page should also be suggested on this page.

Abstract Page: Turkish and English abstract should be included at the beginning of publications. The foreign title must be found in English and must not exceed 300 words unless the summary is very compulsory. Summary: should include purpose, materials and methods, findings and results. Exercise abbreviations should not be used unless duplication is required.

Key words: Key words should be added at least three and not more than five. For the keywords, medical topic headings in Index Medicus should be used as much as possible.

Text writing: The text is double spaced 12 pt, Times New Roman character, at least 2.5 cm from all sides of each page. space should be left. Research articles and collections must not exceed 10 pages, case presentations must not exceed 3 pages. Abbreviations to be included in the text must be given in brackets in the place where the original phrase first came. The symbols used should be standards used in nomenclatur. The layout of the article; Turkish title, abstract and key words. English title, abstract and key words, introduction, material and method, findings, discussion results, sources should be in order.

Shapes: Since photographs, charts and diagrams are all accepted as shapes, they must be numbered accordingly. The photos should be sent in jpeg format as a file with original size, 300 dpi resolution and a separate text file. A short description should be found under each figure. The figure numbers should be reported with the Arabic number (1,2,3). The place of the figures in the text should be indicated.

Tables: Arabic numbers (1,2,3 ...) should be numbered and title. If possible, the tables should be printed in the appropriate place in the text, but one copy should also be sent on separate pages. If the tables are included in the text, the places to be crossed should be marked in the text.

Acknowledgments: Thank you for being presented to the individuals and organizations supporting the research.

Resources Software: Vancouver Style system is used to write resources. Sources should be written according to the transition order in the text and double spaced. Only the first and last source numbers should be specified in case of using more than one resource, like (2-6). If the journal names are not listed in the Index Medicus, they should be written in full. If the number of authors in the sources is 6 or less, they should all be written, and 7 or more should be abbreviated as "et al.", "Et al.

For the journal: Surname of the authors. The title of the article. volume (number): should be written in first and last page numbers. If the names of the journals shorten, they should be shortened as in the case of Index Medicus. The use of punctuation marks in examples should be strictly observed.

Examples;

Neville K for the magazine, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. *Chest* 1994; 1 (4): 45-8 For the book Mygind N. Nasal Allergy. Oxford, Blacwell Scientific 1979; 257-70

Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson

İçindekiler

Araştırma Makaleleri

Türk Toplumunda Proksimal Femurun Geometrik Özelliklerinin Radyolojik Değerlendirilmesi Nihat Acar, Abdullah Meriç Ünal.....	127
Çocuklarda Dental Estetik İndeksin Değerlendirilmesi Ersa Karaağaç, Çiğdem Küçükeşmen.....	135
Tek Doz Tromboferez Bağışçılarında Oksidatif Stresin Belirlenmesi Mümin Polat, Serdal Öğüt, Güçhan Alanoğlu.....	141
Unikondiler Diz Artroplastisi İle Kombine Ön Çapraz Bağ Rekonstrüksiyonu Ameliyat Sonrası Dönemde Kanamayı Arttırır mı? Emrah Kovalak, A. Meriç Ünal, Sabriye Ercan.....	146
Kadın Yaşamında Obezitenin Jinekolojik Etkileri Muzaffer Temur, Tayfur Çift, Umut Gök Balcı, Yusuf Adnan Güçlü, Kurtuluş Öngel, Özgür Yılmaz.....	153
Karaciğer Hastalıklarında İnvazif Olmayan Tıbbi Bilişim Klinik Araştırması: Aksiyon Kuralları Osman Gürdal.....	159

Olgu Sunumları

İskemik Serebrovasküler Olay İle Komplike İnfektif Endokardit Hastasında Erken Dönem Açık Kalp Cerrahisi Eyyüp Sabri Özden.....	166
Pankreasın Nadir Bir Tümörü: Pankreatik Gastrointestinal Stromal Tümör Günay Rona, Gökhan Yağız, Uğur Toprak.....	170
Kolon Perforasyonu ile Sonuçlanan Geç Tanı Konmuş Travmatik Diyafragma Yaralanması: Bir Vaka Takdimi Mustafa Soner Özcan, Gökhan Peker, Tarık Türk, Mehmet Gürdal Öztekin.....	173

Derlemeler

Kalsinörin Mekanizması ve Kalsinörin İnhibitorlerinin Alzheimer Hastalığının Tedavisindeki Önem (Kalsinörin ve Alzheimer Hastalığı) Fatma Gonca Koçancı, Belma Aslım.....	178
Dioksinler ve Sağlık Etkileri Hayrettin Çakmak, Nazlı Atak.....	188
Tonsilla Palatina ve Nonneoplastik Hastalıklarına Yaklaşım Fatma Özlem Yazkan.....	198

Contents

Clinical Investigations

Radiological Evaluation of the Proximal Femoral Geometric Features in the Turkish Population	
Nihat Acar, Abdullah Meriç Ünal.....	127
The Evaluation of Dental Aesthetic Index In Children	
Ersa Karaağaç, Çiğdem Küçükeşmen.....	135
Determination Of Oxidative Stress In One Dose	
Mümin Polat, Serdal Öğüt, Güçhan Alanoğlu.....	141
Does Unicondylar Knee Arthroplasty Combined With Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Increase Post-Operative Bleeding?	
Emrah Kovalak, A. Meriç Ünal, Sabriye Ercan.....	146
Gynecological Effects Of Obesity In Women's Life	
Muzaffer Temur, Tayfur Çift, Umut Gök Balcı, Yusuf Adnan Güçlü, Kurtuluş Öngel, Özgür Yılmaz.....	153
A Medical Informatics Research on Non-invasive Liver Diseases: Action Rules	
Osman Gürdal.....	159

Case Reports

Early Open Heart Surgery In Infective Endocarditis With Ischemic Cerebrovascular Complication	
Eyyüp Sabri Özden.....	166
A Rare Tumor Of Pancreas: Pancreatic Gastrointestinal Tumor	
Günay Rona, Gökhan Yağız, Uğur Toprak.....	170
A Late Diagnosed Traumatic Diaphragmatic Injury Resulting In Colon Perforation: A Case Report	
Mustafa Soner Özcan, Gökhan Peker, Tarık Türk, Mehmet Gürdal Öztekin.....	173

Reviews

Mechanism of Calcineurin and Importance of Calcineurin Inhibitors in the Treatment of Alzheimer's Disease (Calcineurin and Alzheimer's disease)	
Fatma Gonca Koçancı, Belma Aslım.....	178
Dioxins and Health Impacts	
Hayrettin Çakmak, Nazlı Atak.....	188
Approach To Tonsilla Palatine And Its Nonneoplastic Diseases	
Fatma Özlem Yazkan.....	198

Radiological Evaluation of the Proximal Femoral Geometric Features in the Turkish Population

Türk Toplumunda Proksimal Femurun Geometrik Özelliklerinin Radyolojik Değerlendirilmesi

* Nihat ACAR
** Abdullah Meriç ÜNAL

* Ortopedi ve Travmatoloji A.D.
Çatalca İlyas Çokay Hastanesi
İSTANBUL

** Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi Spor Hekimliği
Anabilim Dalı ISPARTA

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı cerrahlar ve implant imalatçıları için bir veri tabanı oluşturmak gayesi ile Türk toplumunda proksimal femur geometrisinin farklı özelliklerini değerlendirmektir. **Gereç ve yöntem:** 40- 80 yaş arasındaki 380 (190 erkek, 190 kadın) hastanın doğru pelvis ön-arka dijital görüntüleri elde edildi. Femur başı çapı, horizontal offset, boyun şaft açısı, femur boynu genişliği, boynu uzunluğu ve femur boynu eksen uzunluğu ölçüldü. **Bulgular:** Her iki cinsiyette de, femur başı çapı ve kalçanın horizontal ofsetinde sağ ve sol kalçalar arasında anlamlı fark saptandı. Femur boyun-şaft açısı, femur boyun genişliği, femur boyun uzunluğu ve femur boyun aks uzunluğu ölçümlerinde ise sağ ve sol kalçalar arasında anlamlı fark saptanmadı. **Sonuç:** Genellikle erkeklerde kadınlara göre daha yüksek değerler saptandı. Proksimal femur cerrahisi ile uğraşan cerrahlar ve implant imalatçıları için bu çalışma bir veri tabanı hizmeti sunabilir.

Anahtar Kelimeler: Proksimal femur geometrisi; Türk toplumu; Proksimal femur cerrahisi, Femur boyun açısı

Abstract

Objective: The aim of this study is to assess different features of the proximal femoral geometry of the Turkish population to build a database for surgeons and implant manufacturers. **Methods:** Antero-posterior pelvic radiographs of 380 (190 male, 190 female), 40-80 year old patients were reviewed retrospectively. The femoral head diameter, horizontal offset, neck shaft angle, femoral neck width, femoral neck length and the femoral axis length were measured. **Results:** In males, there was statistically significant difference between right and left hips at femoral head diameters and horizontal offset of hip ($p=0.005$, $p=0.04$). In females, there was statistically significant difference between right and left hip at femoral head diameter but not at horizontal offset ($p=0.02$, $p=0.09$). No significant difference was detected at the measurements of neck-shaft angle, femoral neck width, femoral neck length and femoral neck axis length. **Conclusion:** In male population, when all parameters evaluated, most of the time, in all parameters higher average values found than the female population. This study may offer a data base for surgeons and manufacturers who deal with proximal femoral bone surgery.

Keywords: Proximal femoral geometry; Turkish population; proximal femoral surgery, femoral neck angle

Yazışma Adresi:

Nihat Acar
Catalca Ilyas Çokay Hospital,
Orthopaedics and Traumatology
Department, Catalca,
Istanbul, Turkey
zenanacar@gmail.com

Introduction

Proximal hip surgeries including trauma and hip arthroplasty procedures have been increased tremendously in the last ten years all over the world. More than 250.000 hip fractures occur annually in the United States and this number will double within the next 30 years (1). Proximal femoral fractures most of the time require surgery. For a good proximal femoral surgery, computerized tomography or radiographs can be used for preoperative planning to match the preplanned internal fixation devices (DHS and PFN) and prosthesis with that of the proximal femoral geometry in order to restore the normal hip biomechanics. A large proportion of the implants usually supplied by the manufacturers are in standard sizes. If the used prosthesis or fixation implants do not match the proximal femoral geometry, then improper load distribution will result in great patient discomfort and aseptic loosening (1, 2). As a result of this fact, a consensus has been reached among many surgeons that close adaptation of prosthesis and the internal fixation implants to the proximal femoral bone geometry is necessary to achieve an optimal primary stability and secondary biologic fixation (3, 4). Many studies have been conducted using computerized tomography and radiography on dry bone on the proximal femoral geometry, showed substantial variations in these parameters among populations of different geographic regions (5, 6). Especially in Japanese population smaller values were found(6).

Noble et al. (7) demonstrated the presence of both endosteal and periosteal variation, and the need for multiple stem designs to achieve close fit. Nelson & Megyesi studied sex and ethnic differences in bone architecture and therefore established the need for developing gender-specific implants (8). Females may need more smaller femoral designs.

Different ethnic populations have different femoral configurations. There are also major differences between both genders. Different ethnic populations and different genders all need different types of orthopaedic femoral implant designs. The aim of this study is to provide a data base for surgeons and manufacturers regarding the proximal femoral geometry for the Turkish population by means of digital radiographic evaluation.

Patients and Methods

This study was approved by the ethical committee at 07/05/2015 with a protocol number of 2070-GOA and decision number 2015/12-34. A retrospective study was

conducted reviewing the true pelvis antero posterior (AP) radiographies obtained within the last 5 years from the radiology department for patients between 40-80 years of age. Out of more than one thousand pelvis AP views, the true AP pelvis views of 380 patients composed of 190 men and 190 women were studied. The inclusion criteria in this study were as follows: True AP views for patients with no hip disorders, no previous hip surgery, no previous hip fracture history and any infectious lesion. Whereas patients without true AP pelvis views, with hip deformity, rheumatoid arthritis, osteoarthritis and osteonecrosis of the femoral head were excluded from this study.

Only true pelvis AP views were included in this study. For a standard pelvis AP view to be obtained, a standard pelvis positioning protocol was followed in our radiology department with the beam of the X-ray directed toward the midline above the symphysis pubis and both lower extremities were in 15° of internal rotation. All radiograms were taken using the same standard radiographic positioning using the same radiographic machine (Philips Medical Systems, Digital Diagnost). All measurements were performed by an expert orthopaedic surgeon on hip surgery.

The proximal femoral geometric parameters assessed were as the following:

Femoral head diameter (FHD): Which is the diameter of a complete circle drawn around the femoral head (Fig 1).

The horizontal offset (HO): Which is the distance between the hip joint center of rotation and the continuation of the line of the femoral shaft axis (Fig 1).

The neck-shaft angle (NSA): Which is an angle formed by the intersection of the neck axis line and the femoral shaft anatomical axis line (Fig 1).

The femoral neck width (FNW): Which is the mid-point distance between the superior cortex and the inferior cortex of the femoral neck perpendicular to the femoral neck axis (Fig 2).

The femoral neck length (FNL): Which is the distance between the lateral margin of the femoral head and the superior base of the trochanteric region (Fig 2).

The femoral axis length (FAL): Which is the straight-line distance between the extremities of the greater trochanter and femoral head in the sagittal plane (Fig 2).

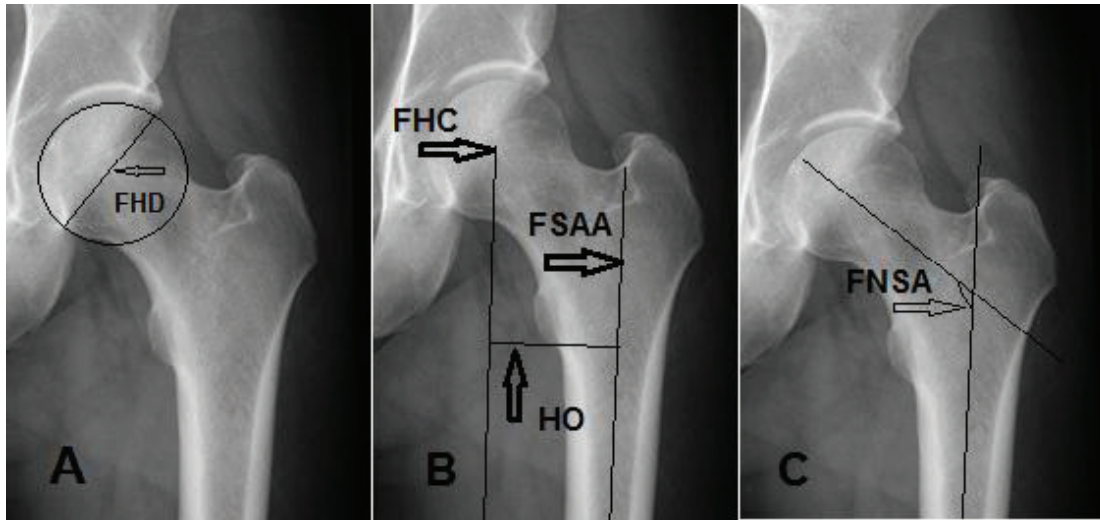


Figure 1 : A; Femoral head diameter (FHD), Which is the diameter of a complete circle drawn around the femoral head. B; The horizontal offset (HO), which is the distance between the hip head center (FHC) of rotation and the continuation of the line of the femoral shaft anatomical axis (FSAA). C; the femoral neck-shaft angle (FNSA), which is an angle formed by the intersection of the neck axis line and the femoral shaft anatomical axis line.

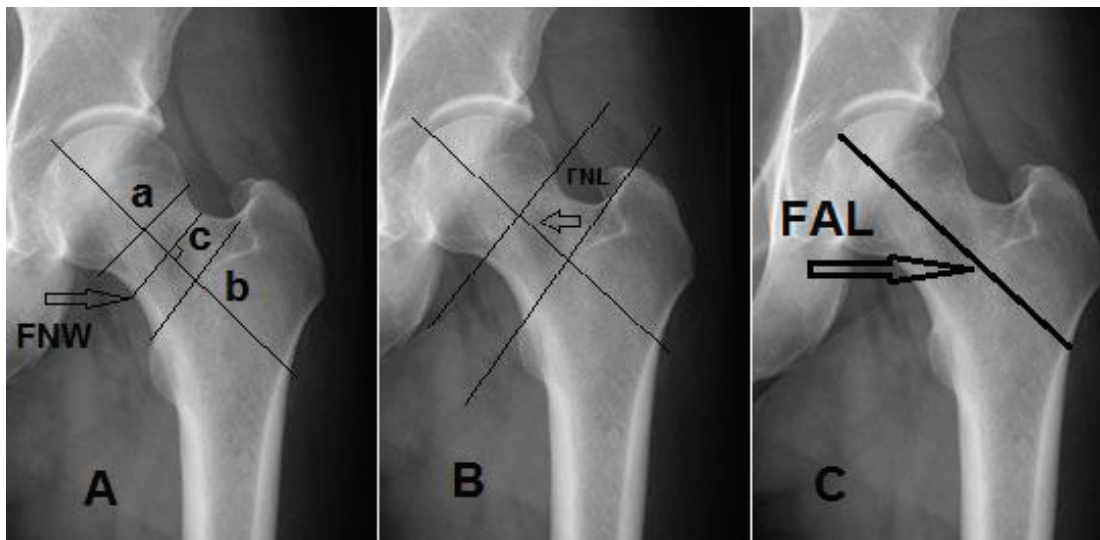


Figure 2 : A; The femoral neck width (FNW), which is the mid-point distance between the superior cortex (a) and the inferior cortex (b) of the femoral neck perpendicular to the femoral neck axis (c). B; The femoral neck length (FNL), which is the distance between the lateral margin of the femoral head and the superior base of the trochanteric region. C; The femoral axis length (FAL), which is the straight-line distance between the extremities of the greater trochanter and femoral head in the sagittal plane.

For the statistical analysis the Unpaired Student T-test was conducted to compare between genders and both right and left proximal femurs' geometric features. Statistical significance level was set at $p < 0.05$.

Results

We compared each genders' right and left proximal femoral geometry measured mean values, then the general proximal femoral geometry mean values of both genders were compared to each other and the mean values of the general right and left proximal femurs in both genders were compared (table 1-4).

Analyzing the data revealed that, the mean values of the femoral head diameter (FHD) of the right and the left hips, statistical significance was detected between both sides ($p=0.017$), whereas in the male population, a statistical significance was also detected between both sides ($p= 0.005$). Mean value of female FHD was smaller than the general mean value of male FHD. A significant

statistical difference was detected between the general FHD values of both genders ($p = 0.000$). The general mean values of right and left FHD in both genders were statistical significant between both sides in general ($p= 0.001$).

In the comparison of horizontal offset (HO) of the right and the left hips in the female population were not statistical significant ($p=0.097$), whereas in the male population a statistical significance was detected between both sides ($p= 0.046$). However the general mean value of female HO was significantly smaller than male group ($p = 0.000$). For the general mean values, statistical significance was detected between both sides in general ($p= 0.04$).

In comparison of the neck shaft angle (NSA) of the right and the left hips no statistical significance was detected between both sides ($p=0.095$), in the male population there was also no statistical significance was detected between both sides ($p= 0.48$). No significant statistical difference was detected between the general NSA of both genders with $p = 0.075$.

Table 1

Demonstration of the radiological measurements of different features of the proximal femoral geometry of both sides of both genders in general in the Turkish population.

Parameters	Both sides	Right	Left	P value between right and left
Mean±SD (Min.-Max.)	(average)			
Femoral head diameter (mm)	47.13±3.36 (39.2-57.8)	47.53±3.46 (39.5-57.8)	46.74±3.42 (39.2-56.1)	P=0.001
Horizontal offset (mm)	41.11±5.28 (29.6-62.2)	41.48±5.41 (29.8-62.2)	40.72±5.14 (29.6-61.9)	P=0.04
Neck shaft angle (NSA) (°)	129.71±4.37 (117.5-145.5)	129.85±4.41 (117.5-145.5)	129.57±4.34 (118.0-143.8)	P=0.38
Femoral neck Width (mm)	38.21±4.89 (26.2-49.2)	38.47±4.96 (26.8-49.2)	37.93±4.82 (26.2-49.1)	P=0.11
Femoral neck Length (mm)	34.56±4.74 (24.3-48.3)	34.85±4.73 (25.9-48.3)	34.28±4.74 (24.3-47.0)	P=0.09
Femoral axis Length (mm)	109.71±9.74 (87.1-135.2)	110.37±9.67 (88.6-135.2)	109.03±9.78 (87.1-134.7)	P=0.051

Table 2

Demonstration of the radiological measurements of different features of the proximal femoral geometry of male Turkish population.

Parameters Mean±SD (Min.-Max.)	Right	Left	P value between right and left
Femoral head diameter (mm)	48.44±3.69 (41.22-57.8)	47.49±3.68 (40.7-56.1)	P=0.005
Horizontal offset (mm)	42.74±5.21 (32.7-62.2)	41.88±5.01 (33.7-61.9)	P=0.046
Neck shaft angle (NSA)(°)	130.30±4.35 (119.3-144.8)	130.32±4.42 (120.3-143.6)	P=0.048
Femoral neck Width (mm)	42.27±3.31 (32.5-49.2)	41.57±3.13 (32.3-49.1)	P=0.015
Femoral neck Length (mm)	36.21±4.21 (27.2-48.2)	35.72±4.32 (26.3-46.9)	P=0.13
Femoral axis Length (mm)	116.26±7.61 (98.5-135.2)	115.10±7.68 (99.3-134.7)	P=0.06

Table 3

Demonstration of the radiological measurements of different features of the proximal femoral geometry in both sides in female Turkish population.

Parameters Mean±SD (Min.-Max.)	Right	Left	P value between right and left
Femoral head diameter (mm)	46.61±2.96 (39.5-53.3)	45.99±2.97 (39.2-53.0)	P=0.017
Horizontal offset (mm)	40.22±5.32 (29.8-56.4)	39.55±5.01 (29.6-55.6)	P=0.097
Neck shaft angle (NSA)(°)	129.39±4.42 (117.5-145.5)	128.83±4.12 (118.0-143.8)	P=0.095
Femoral neck Width (mm)	34.68±3.09 (26.8-40.7)	34.29±3.19 (26.2-41.5)	P=0.1
Femoral neck Length (mm)	33.49±4.85 (25.9-48.3)	32.84±4.71 (24.3-47.0)	P=0.08
Femoral axis Length (mm)	104.49±7.75 (88.6-124.3)	102.97±7.67 (87.1-124.9)	P=0.024

Table 4

Demonstration of the radiological measurements of different features of the proximal femoral geometry in both genders in Turkish population.

Parameters	Male in	Female in	P value between male and female
Mean±SD (Min.-Max.)	general	general	
Femoral head diameter (mm)	47.96±3.71 (40.7-57.8)	46.30±2.98 (39.2-53.3)	P=0.000
Horizontal offset (mm)	42.31±5.11 (32.7-62.2)	39.88±5.17 (29.6-56.4)	P=0.000
Neck shaft angle (NSA)(°)	130.31±4.13 (119.3-144.8)	129.11±4.28 (117.5-145.5)	P=0.075
Femoral neck Width (mm)	41.9±3.23 (32.3-49.2)	34.48±3.15 (26.2-41.5)	P=0.001
Femoral neck Length (mm)	35.96±4.27 (26.5-48.2)	33.17±4.78 (24.3-48.3)	P=0.02
Femoral axis Length (mm)	115.68±7.66 (98.5-135.2)	103.73±7.74 (87.1-124.9)	P=0.000

For femoral neck width (FNW) of the right and the left hips in the female population, no statistical significance was detected between both sides ($p=0.1$), in the male population a statistical significance was detected between both sides ($p=0.015$). A significant statistical difference was detected between the general FNW mean values of both genders ($p=0.001$).

For the femoral neck length (FNL) of the right and the left hips in the female population no statistical significance was detected between both sides ($p=0.08$), in the male population no statistical significance was also detected between both sides ($p=0.13$). A significant statistical difference was detected between the general FNL of both genders ($p=0.02$).

In comparison of the femoral axis length (FAL) of the right and the left hips in the female population a statistical significance was detected between both sides ($p=0.024$), in the male population no statistical significance was detected between both sides ($p=0.06$). A significant statistical

difference was detected between the general LFA of both genders ($p=0.000$).

Discussion

Differences were detected between males and females in comparison of all parameters. This suggests us, there are differences in proximal femoral geometry between genders in Turkish population.

Many studies investigated variant aspects of proximal femoral geometry using direct measurements from cadaveric hips, computed tomographies and direct radiographies (10-12).

However by the introduction of picture archiving and communication systems (PACS) which became widespread and the standard radiological viewing tool in many orthopedic clinics, radiologists and orthopedic surgeons became more able to measure angles and distances even in a more precise manner (12,13). A previous cadaveric study had

been conducted to evaluate the osteometry of the proximal femur regarding the Turkish population (11). However the cadavers sample was small and the data regarding the age and the sex of the involved cadavers were not provided by the researchers. In this study, a large sample of patients 190 female and 190 male patients with ages between 40-80 were evaluated providing measurement of variant aspects of the proximal femur.

Femoral head diameter is an important parameter that should be taken into consideration in total hip arthroplasty. In this study the average of the total femoral head diameter in female population was 46.30mm, whereas it was 47.96mm in the male population. However in the general aspect of both genders the right and left FHD were (47.53mm and 46.74mm) respectively, A statistical significance was detected between both sides $p=0.001$, the general FHD in both sides was 47.13mm.

Many studies had focused on the head diameter for different ethnic populations(8,14). Siwach RC et. al. (14) in an anthropometric study demonstrated that the average FHD in European population to be 43.53 ± 3.4 mm in general, whereas Nobel PC et al. (8) on an osteometric measurements in Caucasians demonstrated the average FHD to be 46.1 ± 4.8 mm.

The total horizontal offset average in the Turkish population is 41.11 mm. It had been demonstrated to be around 40.23mm in the Indian, 47mm in the Swiss, 40.5mm in the French and 38mm in the European population (14, 15-17). The neck shaft angle general average in the Turkish population is 129.71° . It had been demonstrated to be around 124.42° in the Indian, 122.9° in the Swiss, 129.2° in the French and 128.4° in a previous study related to the Turkish population (12, 14, 15, and 16).

The age of 40-80 years were chosen in this study since it had been demonstrated to be the most frequent age vulnerable to proximal femoral surgery (18). Many population studies have demonstrated that with aging process the length of the femoral neck increases whereas the width decreases and they have correlated the increase of risk of fractures to these changes (18, 19). No previous studies have evaluated the width and the length of the femoral neck on large patient sample in the Turkish population. The general average femoral neck width was 38.21mm, whereas the general average femoral neck length was 34.56mm. A Brazilian study demonstrated the average general length of the femoral neck to be 36.54mm and the average general width to be 37.48mm (20).

The average femoral axis length in the Turkish population was 109.71mm, in a study for Mourano et al (21), He found lengths of 92.1 mm for the right side and 92.0 mm for the left side. Another old study conducted by O'Neil et al. (19), measured the length of the femoral axis in female population in 1950 and 1990 and recorded values of 124mm and 136.2mm respectively. Another study for Reid et al. (22), recorded values of 124mm and 130.5mm respectively. This difference can be explained by the different methodologies used by researchers, the pelvic structure was not included in the analysis of the length of the femoral axis. Nor was this done in the study by Mourão and Vasconcellos (21).

However this study, like other studies, has several weakness. Being retrospective, is a weak point in this study. The Radiographs of the majority of patients who were involved in this study were obtained from the same region (the Aegean region), it would be wiser to conduct a multicenter study to compare between different regions in Turkey and to yield a more logical standards of the proximal femoral geometry features. One other limitation of the study is, measurements were performed by single surgeon for one time. More persons and more measurements might be performed.

Conclusion

The average values of the proximal femoral geometry measurement of multiple variants have been demonstrated in this study. There have been statistically significant values between some male and female variables. Male population most of the time present higher values than the female population. This study may offer a data base for surgeons and manufacturers who deal with proximal femoral bone surgery.

References

- 1-Pires RE, Prata EF, Gibram AV, Santos LE, Lourenço PR, Belloti JC. Radiographic anatomy of the proximal femur: correlation with the occurrence of fractures. *Acta Ortop Bras* 2012; 20(2):79–83.
- 2- Simmermacher RK, Bosch AM, Van der Werken C. The AO/Asif-proximal femoral nail (PFN): a new device for the treatment of unstable proximal femoral fractures. *Injury* 1999;30(5):327–332.
- 3-Xu H, Zhou Y, Liu Q, Tang Q, Yin J. Femoral morphologic differences in subtypes of high developmental dislocation of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(12):3371–3376.
- 4-Kay RM, Jaki KA, Skaggs DL. The effect of femoral rotation on the projected femoral neck-shaft angle. *J Pediatr Orthop* 2000;20:736-739.

- 5-Massin P, Geais L, Astoin E, Simondi M, Lavaste F. The anatomic basis for the concept of lateralized femoral stems: a frontal plane radiographic study of the proximal femur. *J Arthroplasty* 2000;15: 93–101.
- 6-Greendale GA, Young JT, Huang MH, Bucur A, Wang Y, Seeman T. Hip axis length in midlife Japanese & Caucasians US residents: No evidence for an ethnic difference. *Osteoporos Int* 2003;14:320-325.
- 7-Crabtree N, Lunt M, Holt G, Kröger H, Burger H, Grazio S et al. Hip geometry, bone mineral distribution and bone strength in European men and women: The EPOS Study. *Bone* 2000;27:151-159.
- 8-Noble PC, Alexander JW, Lindahl LJ, Yew DT, Granberry WM, Tullos HS. The anatomic basis of femoral component design. *Clin Orthop* 1988; 235: 148–165.
- 9-Nelson DA, Megyesi MS. Sex and ethnic differences in bone architecture. *Curr Osteop Rep* 2004;2:65-69.
- 10-Fang D, Cheung KM, Ruan D, Chan FL. Computed tomographic osteometry of the Asian lumbar spine. *J Spinal Disord* 1994; 7: 307- 316.
- 11-Bulent A, Ali O, Omur C, Mazhar T, Mumtaz A. Osteometry of the femora in Turkish individuals: a morphometric study in 114 cadaveric femora as an anatomic basis of femoral component design. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41(1):64-68.
- 12- Acar N, Harb A, Albaya A, Kaskin H. The clinical results of a novel method for minimal invasive dynamic hip screw fixation of intertrochanteric fractures compared to the conventional one. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2016; 1-9
- 13-Gnudi S, Ripamonti C, Lisi L, Fini M, Giardino R, Giavaresi G. Proximal femur geometry to detect and distinguish femoral neck fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2002;13:69–73.
- 14-Siwach RC, Dahiya S. Anthropometric Study of proximal femur geometry and it's clinical application. *Indian J Orthop* 2003;37:247-251.
- 15-Rawal BR, Ribeiro R, Malhotra R, Bhatnagar N. Anthropometric measurements to design best fit femoral stem for Indian population. *Indian J Orthop* 2012; 46(1):46-53.
- 16-Rubin PJ, Leyuraz PF, Aubaniac JM, Argenson JN, Esteve P, de Roguin B. The morphology of the proximal femur. A three dimensional Radiographic analysis. *J Bone Joint Surg[Br]* 1992;74-B:28-32.
- 17-Husmann O, Rubin PJ, Leyvraz PF, de Roguin B, Argenson JN. Three dimensional morphology of the proximal femur. *J Arthroplasty* 1987;12:444-450.
- 18-Duthie RA, Bruce MF, Hutchison JD. Changing proximal femoral geometry in north east Scotland: an osteometric study. *BMJ* 1998;316:1498.
- 19-O'Neill TW, Grazio S, Spector TD, Silman AJ. Geometric measurements of the proximal femur in UK women: secular increase between the late 1950s and early 1990s. *Osteoporos Int* 1996;6(2):136–140.
- 20- de Farias TH, Borges VQ, de Souza ES, Miki N, Abdala F. Radiographic study on the anatomical characteristics of the proximal femur in Brazilian adults revbras ortop 2015;5 0(1):16–21.
- 21-Mourão AL, Vasconcellos HA. Geometria do fêmur proximal em ossos de brasileiros. *Acta Fisiátrica* 2001;8(3):113–119.
- 22- Reid IR, Chin K, Evans MC, Jones JG. Relation between increase in length of hip axis in older women between 1950s and 1990s and increase in age specific rates of hip fracture. *BMJ* 1994;309:508–520.

Çocuklarda Dental Estetik İndeksin Değerlendirilmesi

The Evaluation of Dental Aesthetic Index In Children

* Esra KARAAĞAÇ

** Çiğdem
KÜÇÜKEŞMEN

* Süleyman Demirel Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Pedodonti ABD, Isparta,
Türkiye.

** Süleyman Demirel Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Pedodonti ABD, Isparta,
Türkiye.

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı; 12-14 yaşları arasındaki çocuklarda ortodontik tedavi ihtiyacının, Dental Estetik İndeks (DAI) yardımıyla belirlenmesi, mevcut maloklüzyon şiddeti hakkında hasta ve ebeveynlerin bilinçlendirilmesi ve erken ortodontik müdahale ile ileride oluşabilecek daha şiddetli maloklüzyonların önüne geçilmesidir. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmada, Pedodonti Anabilim Dalı Kliniğine başvuran 12-14 yaşları arasındaki 534 hastanın Dental Estetik İndeks (DAI) kullanılarak ölçüm değerleri belirlenmiştir. Çalışma grubunun; yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımlarının, ayrı ayrı ortalama DAI Skorları değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Ortodontik Tedavi İhtiyacı DAI İndeksi' ne göre, hastaların % 67' si DAI ≤ 25 (Tedavi ihtiyacı az veya yok), % 14' ü DAI 26-30 (İsteğe bağlı tedavi ihtiyacı), % 9,1' i DAI 31-35 (Tedavi ihtiyacı fazla), % 9,7' si DAI ≥ 36 (Tedavi ihtiyacı çok fazla) olarak değerlendirilmiştir. **Sonuç:** Hastaların ortodontik tedavi ihtiyaçlarını belirlemek için kullandığımız Dental Estetik İndeks değerleri, hastaların gerekli ortodontik müdahaleler için zamanında ortodonti kliniklere yönlendirilmeleri bakımından oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Ortodonti, dental estetik indeks, indeks, ortodontik tedavi ihtiyacı

Abstract

Objective: The purpose of the study is the determination of the orthodontic treatment need in children aged 12-14 with the help of Dental Aesthetic Index (DAI), raising awareness of patients and parents about the present malocclusion severity prevent more severe malocclusions that may occur in the future with early orthodontic intervention. **Material and Methods:** In this study, Dental Aesthetic Index (DAI) scores of 534 patients between the ages of 12 and 14 who applied to Department of Pediatric Dentistry were evaluated. The average DAI scores of age groups and sex distribution were assessed separately. **Results:** According to orthodontic treatment need Dental Aesthetic Index, % 67 of patients had DAI ≤ 25 (less or no treatment need), % 14 had DAI 26-30 (optional treatment need), % 9,1 had DAI 31-35 (More treatment need), % 9,7 were evaluated as DAI ≥ 36 (too much treatment need). **Conclusion:** The Dental Aesthetic Index values we use to determine the orthodontic treatment needs of patients are very important in directing orthodontic clinics to patients in time for the necessary orthodontic interventions

Keywords: Orthodontics, dental aesthetics index, index, orthodontic treatment need

Yazışma Adresi:

Uzm.Dt.Esra Karaağaç
SDÜ Diş Hekimliği Fakültesi,
Pedodonti ABD,Doğu Kampüsü,
Çünür, Merkez/Isparta
Tel: 0 246 211 33 49
e-mail: dtkaraagac@hotmail.com

Giriş

Ortodontik indeksler, maloklüzyonun ideal oklüzyondan ne kadar sapma gösterdiğini değerlendirmek amacıyla kullanılıp, gruplandırma yapılmasını sağlamaktadır (1). Maloklüzyonların uygun olarak değerlendirilmesi ve ölçülmesi ile hastaların ortodontik tedavi yönünden tedavi önceliklerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır (2).

Dental Estetik İndeks (DAI), basit ve uluslararası olarak kabul edilen, hastaların dişlerinin estetik görünümünü temel alan, ortodontik tedaviler için bireylerin ihtiyaçlarını değerlendirmekte ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmakta olan bir indekstir (3).

Cons ve ark. (3) tarafından geliştirilen "Dental Estetik İndeks", dental estetiğin hasta tarafından algılanmasını temel aldığı için, diğer indekslerden farklılık göstermektedir. Bu indeks, farklı topluluklardaki ortodontik tedavi ihtiyaçlarını, maloklüzyonların prevalansını değerlendirmek için birçok çalışmada başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (3).

Bu çalışmada, 12-14 yaşları arasındaki çocuklarda ortodontik tedavi ihtiyacının, Dental Estetik İndeks (DAI) yardımıyla belirlenmesi, mevcut maloklüzyon şiddeti hakkında hasta ve ebeveynlerin bilinçlendirilmesi ve erken ortodontik müdahale ile ilerde oluşabilecek daha şiddetli maloklüzyonların önüne geçilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada, Pedodonti Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran 12-14 yaşları arasındaki 534 hastanın; Dental Estetik İndeks (DAI) ölçüm skorları değerlendirilmiştir. Çalışma grubunun, yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımlarının, ayrı ayrı ortalama DAI skorları kaydedilmiştir. Çalışmada elde edilen demografik bilgiler, sayı ve yüzde halinde tablo haline getirilerek sunulmuştur.

İndeks değerlendirilirken, her bir DAI İndeksi bileşeni için skor, kendi regresyon katsayısı (ağırlığı) ile çarpılır, 10 oklüzal özelliğin her biri ölçülüp hesaplandıktan sonra değerler toplanıp, sabit olan 13 sayısı toplama eklenir ve son olarak bir DAI Skoru elde edilir. (Tablo 1) Regresyon ağırlığı yuvarlatıldığı zaman standart DAI Skorusunun hassasiyeti azalmaktadır (4).

$$\sum (\text{DAI komponenti} \times \text{regresyon katsayısı}) + 13 = \text{DAI SKORU}$$

DAI Skoru temel alınarak ortodontik tedavi ihtiyacını değerlendirmek için, hastalar 4 gruba ayrılarak değerlendirilmekte (Tablo 2).

Bulgular

Çalışmada, 301 kız (% 56,4) ve 233 erkek (% 43,6), toplam 534 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların yaş gruplarına göre sınıflandırılmaları; 12 yaş; 170 kişi (% 31,8), 13 yaş; 189 kişi (% 35,4), 14 yaş; 175 kişi (% 32,8) şeklindedir. Çalışma grubunun ortalama yaşı $13,01 \pm 0,035$ olarak saptanmıştır. Ortodontik Tedavi İhtiyacı DAI İndeksi' ne göre, hastaların % 67' si DAI ≤ 25 (Tedavi ihtiyacı az veya yok), % 14' ü DAI 26-30 (İsteğe bağlı tedavi ihtiyacı), % 9,1' i DAI 31-35 (Tedavi ihtiyacı fazla), % 9,7' si DAI ≥ 36 (Tedavi ihtiyacı çok fazla) olarak değerlendirilmiştir (Tablo 3).

12 yaşındaki çocukların % 18,2' sinin, 13 yaşındakilerin % 21,2' sinin, 14 yaşındakilerin % 17,2' sinin ortodontik tedavi ihtiyacının; DAI ≥ 31 olduğu görülmektedir. Yaş grupları ile DAI dereceleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,774$) (Tablo 4)

Ortodontik tedavinin gerekli olduğunu gösteren DAI ≥ 31 değerleri; kızların % 17,3' ünde, erkeklerin % 21,1' inde değerlendirilmiş olup, DAI İndeksi' ne göre erkeklerin kızlara göre daha fazla ortodontik tedavi ihtiyacına sahip oldukları görülmüştür ($p < 0,05$). Cinsiyet ile DAI dereceleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,010$) (Tablo 5).

Çalışma grubundaki 12-14 yaşları arasındaki çocukların ortalama DAI değeri, $23,257 \pm 9,2324$ olarak hesaplanmıştır. En fazla ortalama DAI değeri, 13 yaş grubuna sahip hastalarda gözlemlenirken, ortalama DAI skorları ile yaş grupları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p > 0,05$). Erkeklerin ($23,901 \pm 9,95$), kızlara göre ($22,757 \pm 8,618$) daha fazla ortalama DAI skoruna sahip oldukları görülürken, cinsiyet ile ortalama DAI değerleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tartışma

DAI İndeksinin, farklı etnik gruplarda ortodontik tedavi ihtiyaçlarını belirlemek için, tek bir skor elde ederek devamlı olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir (5). İndeks, maloklüzyonların bütün kesimlerini temsil eden 200 fotoğrafın oklüzal özelliklerinin, dişlerin estetik görünümünü derecelendirmek için 2000 adolesan ve yetişkine sorulmasıyla ve kabul edilebilir olanlarının seçilmesiyle geliştirilmiştir (3).

DAI İndeksi' ne göre ortodontik tedavi ihtiyacı (DAI ≥ 31); Hindistan'da 12 yaşındaki çocuklarda % 17,2 (6), 12-14 yaşları arasındaki çocuklarda % 82 (7), 12 ve 15

Tablo 1 DAI skorum tablosu (4)

DAI Bileşenleri	Katsayı
1 Dental arkta kesici, kanin ve premolar dişlerin kaybı	6
2 Ön segmentte çapraşıklık (0 = çapraşıklık yok, 1 = tek segmentte, 2 = iki segmentte)	1
3 Ön segmentte aralık (0 = aralık yok, 1 = tek segmentte, 2 = iki segmentte)	1
4 Diastema (mm cinsinden)	3
5 Geniş ön maksiller uyumsuzluk (mm cinsinden)	1
6 Geniş ön mandibular uyumsuzluk (mm cinsinden)	1
7 Ön maksiller overjet (mm cinsinden)	2
8 Ön mandibular overjet (mm cinsinden)	4
9 Vertikal ön açık kapanış (mm cinsinden)	4
10 Ön-arka büyük azı ilişkisi (0 = normal, 1 = 1/2 tüberkül mezyal veya distal, 2 = bir tüberkül veya daha fazla mezyal veya distal)	3
SABİT	13
Toplam	DAI skor

Tablo 2 DAI değerine göre tedavi ihtiyacı (4)

DAI değeri	Ortodontik Tedavi İhtiyacı
≤25	Normal veya minor maloklüzyon (Tedavi ihtiyacı yok veya az)
26-30	Orta dereceli maloklüzyon (İsteğe bağlı tedavi ihtiyacı)
31-35	Ciddi maloklüzyon (Tedavi ihtiyacı fazla)
≥36	Engelleyici maloklüzyon (Tedavi ihtiyacı çok fazla)

Tablo 3 DAI'ya göre ortodontik tedavi ihtiyacı

İndeks	Derece	Tedavi ihtiyacı	n	%
DAI	≤ 25	Az veya yok	358	% 67
	26-30	İsteğe bağlı	75	% 14
	31-35	Fazla	49	% 9,2
	≥ 36	Çok fazla	52	% 9,7

Tablo 4 Yaş ile DAI arasındaki ilişki

Yaş	Dental Estetik İndeks (DAI)										x ²
	DAI ≤ 25		DAI 26-30		DAI 31-35		DAI ≥ 36		Toplam		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
12	113	66,5	26	15,3	18	10,6	13	7,6	170	31,8	3,269
13	125	66,1	24	12,7	19	10,1	21	11,1	189	35,4	
14	120	68,6	25	14,3	12	6,9	18	10,3	175	32,8	
Toplam	358	67	75	14	49	9,1	52	9,7	534	100	

x²: Ki Kare, p= 0, 774

Tablo 5 Cinsiyet ile DAI arasındaki ilişki

Cinsiyet	Dental Estetik İndeks (DAI)										x ²
	DAI ≤ 25		DAI 26-30		DAI 31-35		DAI ≥ 36		Toplam		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Kız	208	69,1	41	13,6	33	11	19	6,3	301	56,4	11,24
Erkek	150	64,4	34	14,6	16	6,9	33	14,2	233	43,6	
Toplam	358	67	75	14	49	9,1	52	9,7	534	100	

x²: Ki Kare, p= 0, 010

yaşındakilerde ise % 8,5 (8) olarak değerlendirilmiştir. Türkiye’de 9-17 yaşları arasındaki 457 çocuk arasında yapılan bir çalışmada, ortodontik tedavi ihtiyacının (DAI ≥ 31) % 52,7 olduğu tespit edilmiştir (9). Çalışmamızda ise DAI ≥ 31 (tedavi ihtiyacı var) değeri, % 18,9 şeklindedir.

Çalışmamızdaki DAI ≥ 31 skorları; kızlarda % 17,3 olarak gözlemlenirken, erkeklerde % 21,1 olarak değerlendirilmiştir. Erkeklerin kızlara göre daha fazla ortodontik tedavi ihtiyaçlarına sahip oldukları görülmüştür. İlişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Sanadhya ve ark.(10), 12-15 yaşları arasındaki çocuklarda, kızların erkeklerle göre daha fazla ortodontik tedavi ihtiyacına sahip olduklarını belirtirken, Hindistan’da yapılan çalışmada (11) cinsiyet ile DAI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, 12-15 yaşları arasındaki 1000 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada (12), yaş ile DAI Skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki görülmemiş olup, çalışmaya ait sonuçların bizim çalışmamızın bulgularıyla benzerlik gösterdiği izlenmektedir.

İran’da 12-15 yaşları arasındaki çocuklardan (13), Yemen’de 12 yaşındaki çocuklardan (14) ve Türkiye’de 10-12 yaşları arasındaki çocuklardan elde edilen (15) ortalama DAI İndeks değerleri çalışmamızın sonucuna benzerlik göstermektedir. Ortalama DAI Skorlarındaki farklılıklar; farklı çalışma gruplarının büyüklüklerine, yaş gruplarına, genetik yatkınlıklarına, yaşam tarzlarındaki farklılıklara, büyüme ve gelişimdeki varyasyonlara, fasyal iskeletsel gelişime, dişlerin boyutlarında ve ark genişliklerindeki farklılıklara ve mevcut oklüzyona bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir.

Ortalama DAI skorları ile yaş grupları arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak önemli olmadıkları gözlemlenmiştir ($p > 0,05$). Bu sonuç, İran’da 11-20 yaşları arasındaki çocuklarda (16) ve Hindistan’da 11-15 yaşları arasındaki çocuklarda (17) yapılan çalışmaların sonuçlarına benzerlik göstermektedir. Sanadhya ve ark. (10), Hindistan’da 12-15 yaşları arasındaki çocuklarda, yaşın artmasıyla birlikte, ortalama DAI İndeks değerlerinde, istatistiksel bakımdan anlamlılık gösteren bir azalma olduğunu belirlemişlerdir ($p = 0,000$). Araştırmamızda, erkeklerin ($23,901 \pm 9,95$) kızlara ($22,757 \pm 8,618$) göre daha fazla ortalama DAI Skoruna sahip oldukları görülürken, aralarındaki ilişki istatistiksel bakımdan anlamlılık göstermemiştir ($p > 0,05$). Cinsiyetlere göre dentisyondaki farklılıklar rapor edildiğinde, kızlar dişsel olarak erkeklerle göre daha avantajlı bulunmaktadır. Buna neden olarak; kızlar ve erkekler arasındaki dişsel gelişimin farklı olması ve kızların

erkeklerle göre daha erken olgunlaşması ve çalışma gruplarında erkeklerin değerlendirildiği yaş aralığındaki gelişimlerinin, maksimum seviyeye ulaşmamış olması gösterilmektedir (18,19).

DAI, tek bir skor vasıtasıyla maloklüzyonun fiziksel ve estetik bileşenlerini (kaybedilmiş dişler, ön çapraşıklık, diastema, overjet, ön açık kapanış, molar ilişkisi) açıklayan kullanımı kolay bir indeks olmasına rağmen, tedavi ihtiyacını en fazla etkileyen orta hat uyumsuzluğu, travmatik derin kapanış, bukkal çapraz kapanış, arka açık kapanış gibi önemli okluzal problemleri kaydetmemektedir (3).

DAI, dişlerin frontal görünümünün estetik olarak değerlendirilmesini temel almasından dolayı subjektif yapısı nedeniyle bazı sınırlamalara sahiptir. Bu indeksi sınırlayan faktörler, daimi dişlenme için geliştirilmiş olması ve erken dönemde maloklüzyon vakalarını tespit edememesidir. İndeksin, süt dişleri mevcut olmayan genellikle 12 yaşından sonraki yaş grupları için kullanımı önerilmektedir (19). Bu indeks, yarık dudak, yarık damak, maksilla ve mandibulanın oransızlığı gibi anomalilerin olmadığı normal iskelet yapısına sahip bireylere uygulanabilir (5).

DAI değerlerindeki azalma, karışık dişlenme dönemindeki özelliklere karşılık, indekstin aşırı duyarlılığı ile ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte, diğer maloklüzyon indekslerinde de olduğu gibi, ölçülen okluzal özellikler, gelişimsel değişikliklerden de etkilenebilmektedir. DAI ölçümleri bir milimetre ölçek kullanılarak yapılmaktadır ve küçük hataların indeks ağırlıkları nedeniyle etkisi abartılı olabilmektedir. Estetik algı, sosyal fonksiyon ve DAI skor ilişkisini değerlendirmek için indeks üzerinde daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir (21).

Sonuç

Ortodontik tedavi ihtiyaçlarının değerlendirilmesinin, genellikle zor ve tartışmalı olduğu ve her bir topluluktaki sosyal faktörlere, teşhisin eksikliğine bağlı olarak değiştiği görülmektedir. Dental Estetik İndeksin kullanılması ile birlikte elde edilen ölçüm değerleri, hastalardaki maloklüzyon şiddetlerinin belirlenmesi ve ortodontik tedavi önceliği verilmesi gereken hastaların ayırt edilmesi hususunda, diş hekimlerine yardımcı olup, ilerde daha şiddetli maloklüzyonların meydana gelmesini önleyebilecektir.

Kaynaklar

1. Kazancı F, Ceylan I. Ortodontik İndeksler. Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg. 2010; 20(1): 62-75.
2. Nalcaci R, Demirer S, Ozturk F, Altan BA, Sokucu O,

- Bostanci V. The relationship of orthodontic treatment need with periodontal status, dental caries, and sociodemographic factors. *The Scientific World J.* 2012;2012:498012. doi: 10.1100/2012/498012. Epub 2012 Oct 23.
3. Cons NC, Jenny J, Kohout FJ. DAI: The Dental Aesthetic Index. Iowa City, Iowa: College of Dentistry, University of Iowa. 1986
4. Jenny J, Cons NC. Establishing malocclusion severity levels on the Dental Aesthetic Index (DAI) scale. *Aust Dent J.* 1996; 41(1): 43-6.
5. Tak M, Nagarajappa R, Sharda AJ, Asawa K, Tak A, Jalihal S, Kakatkar G. Prevalence of malocclusion and orthodontic treatment needs among 12-15 years old school children of Udaipur, India. *Eur J Dent.* 2013; 7(1): 45-53.
6. Reddy S, John J, Sarvanan S, Arumugham IM. Normative and perceived orthodontic needs among 12 year old school children in Chennai, India-A comparative study. *ATI.* 2010; 3(3): 40-7.
7. Poonacho KS, Deshpande SD, Shigli AL. Dental aesthetic index: Applicability in Indian population: A retrospective study. *J Indian Soc Pedod Prevent Dent.* 2010; 28(1): 13-7
8. Damle D, Dua V, Mangla R, Khanna M. A study of occurrence of malocclusion in 12 and 15 year age group of children in rural and backward areas of haryana, india. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2014; 32(4): 273-8.
9. Uzuner FD, Kaygısız E, Taner I, Güngör K, Gençtürk K. Angle's classification versus Dental Aesthetic Index in evaluation of malocclusion among Turkish orthodontic patients. *J Dent App.* 2015; 2(3): 168-173.
10. Sanadhya S, Chadha M, Chaturvedi MK, Chaudhary M, Lerra S, Meena MK, Bakutra G, Acharya S, Pandey A, Tak M, Asawa K, Kamate S. Prevalence of malocclusion and orthodontic treatment needs among 12-15- year-old schoolchildren of fishermen of Kutch coast, Gujarat, India. *Int Marit Health.* 2014;65(3):106-13
11. Rekha P. Shenoy, Ganesh Shenoy Panchmal, K. Prashanth Shenai, M. Shashidhar Kotian, Abdul Salam T.A. and Gagandeep M. Chadha (2014), *JMED Research*, DOI: 10.5171/2014.517175
12. Shivakumar KM, Chandu GN, Shafiulla M. Severity of malocclusion and orthodontic treatment needs among 12 to 15 year old schoolchildren of Davangere District, Karnataka, India. *Eur J Dent.* 2010; 4(3): 298-307.
13. Danaei SM, Salehi P. Association between normative and self-perceived orthodontic treatment need among 12- to 15-year-old students in Shiraz, İran. *Eur J Orthod.* 2010; 32(5): 530-4.
14. Al-Zubair NM. Orthodontic treatment need of Yemeni children assessed with dental aesthetic index. *J Orthod Sci.* 2014; 3(2): 41-5.
15. Koruyucu M, İnce EBT, Münevveroğlu AP, Acar G, Seymen F. Orthodontic treatment needs of children: comparison of three index. *JIUFD.* 2014; 48(2): 1-12.
16. Eslamipour F, Borzabadi-Farahani A, Asgari I. Assessment of orthodontic treatment need in 11- to- 20-year- old urban Iranian children using the Dental Aesthetic Index (DAI). *World J Orthod.* 2010; 11(4): 125-132.
17. Baskaradoss JK, Geevarghese A, Roger C, Thaliath A. Prevalence of malocclusion and its relationship with caries among school children aged 11-15 years in Southern India. *Korean J Orthod.* 2013; 43(1): 35-41.
18. Johnson M, Harkness M, Crowther P, Herbison P. A comparison of two methods of assessing orthodontic treatment need in the mixed dentition: DAI and IOTN. *Aust Orthod J.* 2000; 16(2): 82-7.
19. Van Wyk PJ, Drummond RJ. Orthodontic status and treatment need of 12-year-old children in South Africa using the Dental Aesthetic Index. *SADJ.* 2005; 60(8): 334-336.
20. Chi J, Johnson M, Harkness M. Age changes in orthodontic treatment need: a longitudinal study of 10- and 13-year-old children, using the Dental Aesthetic Index. *Aust Orthod J.* 2000; 16(3): 150-156.
21. WHO (1997). *Health Surveys. Basic Methods.* Ed. 3 Geneva: World Health Organization

Tek Doz Tromboferez Bağışçılarında Oksidatif Stresin Belirlenmesi

Determination Of Oxidative Stress In One Dose

Öz

* Mümin POLAT
** Serdal ÖĞÜT
*** Güçhan ALANOĞLU

* Mehmet Akif Ersoy
University, Faculty of Health
Sciences, Department of
Emergency and Disaster
Management, 15100,
Burdur/Turkey

** Adnan Menderes University,
Faculty of Health Sciences,
Department of Nutrition and
Dietetics, 09100, Aydın/
Turkey.

*** Süleyman Demirel
University Faculty of
Medicine, Isparta/Turkey

Amaç: Bu çalışmanın amacı; tek doz aferez trombosit bağışçılarında oluşabilecek oksidatif stres ile trombosit bağıışı arasındaki ilişkinin belirlenmesidir. **Metod:** Çalışmaya katılmayı kabul eden ve onam formu dolduran 26 gönüllü aferez bağışçısına tek doz tromboferez işlemi uygulanmıştır. Çalışma kapsamında elde edilen veriler SPSS 15.0 programı içerisinde t-testi kullanılarak değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Araştırma sonunda bağışçıların serum TAS değerlerinde anlamlı bir artış (p:0.001) hesaplanırken, TOS ve MDA değerlerinde ise anlamlı bir değişim saptanmamıştır. **Sonuç:** Elde ettiğimiz veriler; tek doz tromboferez işleminin oksidatif stres açısından zararı olmayabileceğini, aksine artan antioksidan miktarına bakarak yararlı olabileceği fikrini düşündürmektedir. Reaktif oksijen türleri ve hücreyel yapılar üzerine etki mekanizmalarına yönelik çok sayıda araştırma yapılmasına karşın birçok hastalığın patogenezi ile ilişkili bulunduğu halen güncelliğini koruyan bir alandır. Bu yönüyle yeni ve daha kapsamlı çalışmaların gelecekte hastalıkların kliniğini açıklamada önemli bir rol oynayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tromboferez, Antioksidan, Oksidatif Stres

Abstract

Purpose: The purpose of this study is; Is the determination of the relationship between oxidative stress and platelet donation that may occur in single dose apheresis platelet donors. **Methods:** Twenty-six volunteer apheresis donors who agreed to participate in the study and completed the proclamation form received a single dose of thrombopheresis. The data obtained within the study were evaluated using the t-test in the SPSS 15.0 program. **Results:** At the end of the study, a significant increase (p: 0.001) was found in donor serum TAS values, while no significant change was found in TOS and MDA values. **Conclusion:** The data we have obtained; Suggests that the single dose thrombopheresis treatment may not be harmful to the oxidative stress, but may be beneficial by looking at the amount of antioxidant that is increasing. Despite numerous studies on reactive mechanisms of oxygen species and cellular structures, it is still a field that remains updated as it is associated with the pathogenesis of many diseases. It is thought that new and more comprehensive studies in this direction will play an important role in explaining the clinic of diseases in the future.

Keywords: Thrombopheresis, Antioxidant, Oxidative Stress

Yazışma Adresi:
Mümin POLAT
Mehmet Akif Ersoy University,
Faculty of Health Sciences,
Department of Emergency and
Disaster Management, 15100,
BurdurTurkey.
Phone: +90 248 213 35 50
E-mail: mpolat@mehmetakif.edu.tr

Giriş

Kanın farklı bileşenlerinin olması nedeniyle ihtiyaca özel olarak hasta ya da gönüllü vericiye ait kanın, tıbbi bir cihazdan geçirilmek sureti ile gerekli olan bir veya birden fazla bileşene ayrıldığı ve kalanın geriye döndürüldüğü işlem aferez olarak adlandırılmaktadır. Donör aferezi, terapötik aferez ve kök hücre aferezi olmak üzere üç çeşit aferez işlemi bulunmaktadır. Donör aferezi içinde yer alan "trombosit aferez" gönüllü bağışçının kanındaki trombositlerin aferez cihazı yardımıyla toplanması ve kanının kalan kısmının tekrar geri verildiği işlemdir (1-5). Reaktif oksijen türlerinin (ROT), kimyasal veya metabolik oluşumuna yol açan hücre içi ve/veya hücre dışı koşullar, oksidatif stres olarak adlandırılır. Serbest radikallerdeki aşırı yüklenme vücut için tehlike oluşturur. Ancak vücudun işlevlerini görebilmesi ve hastalıklardan korunabilmesi için gereklidirler. Serbest radikaller vücutta çok hassas bir dengeyle kontrol edilmektedirler. Hücrelerde oksidatif hasarı önleyen, yok eden veya kısmen azaltan bazı mekanizmalar bulunmaktadır. Direkt etki ile oksidanları inaktif hale getiren maddelere antioksidan adı verilmektedir (6). Reaktif oksijen türlerinin hücre içerisinde artışı veya antioksidanların patolojik süreçler sonucunda azalmasına bağlı olarak oksidatif denge bozulur (7). ROT miktarındaki bu artış hücre membranlarında hasar, hücre içi proteinlerin yapı ve fonksiyonlarında bozulma ve DNA'da yapısal hasar meydana getirerek hücre zedelenmesine yol açar. Reaktif oksijen türleri biyolojik membranlarda bulunan poliansatüre yağ asitlerinde oksidasyonuna yol açarak lipid peroksidasyonunu başlatırlar (8). Antioksidanlar oldukça yüksek reaktiviteye sahip moleküller olup başta mitokondriyum olmak üzere hücre organellerinde gerçekleşen normal metabolizmanın sonucu olarak veya iskemi-reperfüzyon, yaşlanma, radyasyon, yüksek oksijen basıncı, inflamasyon ve kimyasal ajanlara maruz kalma gibi sebeplerle bağlı olarak üretilirler (9-11). Antioksidanların etki mekanizmaları; oksijeni ortamdan uzaklaştırır veya lokal olarak bulunduğu yerde konsantrasyonunu azaltırlar, katalitik metal iyonlarını ortamdan uzaklaştırırlar, süperoksit veya hidrojen peroksit gibi anahtar role sahip ROT'u ortamdan uzaklaştırır veya daha zayıf moleküllere çevirirler, serbest

radikal hasarına yol açan zincirleme reaksiyonların başlamasını engeller ve serbest radikallere bağlı oluşan hasarı onarıcı etkiler gösterme şeklindedir (12).

Hücreler, ROT'un zararlı etkilerine karşı antioksidan savunma sistemleri ile korunurlar. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, serbest oksijen radikalleridir. Serbest oksijen radikalleri, kurşun zehirlenmesi, karbon tetraklorüre bağlı karaciğer hasarı, aminoglikozid-ağır metal nefrotoksitesi gibi çeşitli ilaç/toksinle oluşan reaksiyonlarda, glomerülonefritte, hepatit B'de, iskemide, vitamin (C ve E) eksikliğinde, kanser, amfizem, hiperoksidasyon, bronkopulmoner displazi, arteroskleroz, pankreatit ve romatoid artrit gibi birçok hastalığın patogenezinde etkilidir (13,14). Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunması ile serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak da tanımlanabilir (15-17). Vücuttaki fizyolojik aktivitenin doğal ürünü olan serbest radikalleri, organizma doğuştan çizgide tutmaya çalışır. Bu dengenin bozulması da oksidatif strese yol açar (18-20). Antioksidan durumu göstermede tek tek antioksidan (SOD, CAT, GSH-Px vb.) ölçümünün yapılabilmesinin yanında değişik antioksidanların ortak etkilerinin ölçümü yani "total antioksidan kapasitenin" bilinmesi de önem arz etmektedir (21-23).

Oksidatif stres, başta kanser olmak üzere diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın patogenezinde sorumludur (24). Son yıllarda bu alanda gittikçe artan sayıda çalışmaya rağmen halen oksidatif stresin hücre içi yapılar üzerine etkisi bütün yönleriyle bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı; tek doz aferez trombosit bağışçılarında oluşabilecek oksidatif stres ile trombosit bağışı arasındaki ilişkinin belirlenmesidir.

Materyal ve Metod

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve onam formu dolduran 26 gönüllü aferez bağışçısına tek doz tromboferez işlemi uygulanmıştır. Çalışmanın yapılabilmesi için Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Tromboferez İşlemleri Haemonetics MSC+ 9000 system aferez

cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Tromboferez işlemi kriterlerine uyan aferez bağışçuları çalışmaya dahil edilmişlerdir. İşlem öncesi ve sonrası; malondialdehit (MDA), toplam oksidan (TOS) ve toplam antioksidan seviyeleri (TAS) spektrofotometre (Perkin Elmer UV/Vis Spectrophotometer model lambda 20) ile ölçülmüş, oksidatif stres indeksleri belirlenmiştir. TAS ve TOS ölçümü, Erel tarafından geliştirilen (17), hazır kitler (Paraoxonase kiti - Rel Assay - Türkiye) ile MDA ölçümü ise Besler ve arkadaşlarının (7) geliştirdiği metoda göre yapılmıştır. Çalışma kapsamında elde edilen veriler SPSS 15.0 programı içerisinde t-testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 26 tromboferez bağışçısı dahil edilmiştir. Bağışçıların 23'ü erkek, 3'ü kadındır, yaş ortalaması 36,3 yıl ve kilo ortalamaları 77.9 kg'dır. Bağışçıların karakteristik özellikleri ve aferez işleminin bazı verileri Tablo 1'de verilmiştir. İşlem öncesi ve sonrası trombosit, hemoglobin ve hematokrit seviyelerinde anlamlı düşme ($p=0.001$) belirlenmiştir. İşlem öncesi ve sonrası bağışçıların tam kan sayım seviyeleri ve p değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tartışma ve Sonuç

Araştırma sonunda bağışçıların serum TAS değerlerinde anlamlı bir artış ($p:0.001$) hesaplanırken,

TOS ve MDA değerlerinde ise anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Bağışçıların işlem öncesi ve sonrası serum TAS, TOS ve MDA seviyeleri ve p değerleri tablo 3'te verilmiştir. İşlem öncesi ve işlem sonrası oksidatif stres indeksi (TOS/TAS x100) değerleri karşılaştırıldığında $p=0.039$ bulunmuştur. Yapılan regresyon analizinde trombosit düşmesi ile TAS $r= -0.361$ $p=0.07$ ve TOS $r=0.296$ $p=0.141$ arasında ki fark anlamsız bulunmuştur. Antioksidan seviyesinde ki artışın nedeninin kısa süreli, hızlı trombosit kaybından kaynaklandığı düşünülmektedir. Trombositlerin regülasyonunda rol oynayan antioksidanların, trombosit azalması ile artışa geçtiği düşünülmektedir. Yine istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmese de TOS seviyesindeki azalmanın TAS seviyesindeki artışı tetikleyebileceği de düşünülmektedir. Tek doz trombosit aferezi vericilerinde oksidatif hasar belirlenmemiş, aksine oksidatif hasarda rejeneratif ajanlar olarak rol oynayabilen toplam antioksidan miktarında işlem öncesine oranla sonrasında artış belirlenmiştir. Bu da, tek doz tromboferez işleminin oksidatif stres açısından zararı olmayabileceğini, aksine artan antioksidan miktarına bakarak yararlı olabileceği fikrini düşündürmektedir. Reaktif oksijen türleri ve hücrel yapılar üzerine etki mekanizmalarına yönelik çok sayıda araştırma yapılmasına karşın birçok hastalığın patogenezi ile ilişkili bulunduğu halen güncelliğini koruyan bir alandır. Bu yönüyle yeni ve daha kapsamlı çalışmaların gelecekte hastalıkların kliniğini açıklamada önemli bir rol oynayacağı düşünülmektedir.

Tablo 1 Tromboferez Bağışçıların Karakteristik Özellikleri ve Aferez İşlemlerinin Bazı Verileri (n=26)

Özellikler	$\bar{X} \pm SS$
Yaş (yıl)	36,3 ± 9,8
Boy (cm)	172,6 ± 7,2
Ağırlık (kg)	77,9 ± 11,8
Ürün miktarı ($10^{11}/mL$)	3,3 ± 0,6
Kullanılan ACD (mL)	272,8 ± 26,3
İşlem süresi (dk)	66,5 ± 9,9

Tablo 2 Tromboferez bağışçılarının işlem öncesi ve sonrası tam kan sayım değerleri (n=26).

	Hb (g/dl)	Hct (%)	Plt (10 ³ /mL)	BK (mg/L)
İşlem öncesi	15,4 ± 1,3	44,2 ± 4,2	247,6 ± 37,3	8,2 ± 1,8
İşlem sonrası	15,0 ± 1,4	43,3 ± 4,4	195,7 ± 36,3	8,0 ± 1,7
P değeri	0,001	0,001	0,001	0,165

Tablo 3 İşlem öncesi ve sonrası bağışçıların serum TAS, TOS ve MDA seviyeleri (n=26).

	TAS $\bar{X} \pm SS$	TOS $\bar{X} \pm SS$	MDA $\bar{X} \pm SS$
İşlem öncesi	1,649 ± 0,02	1,616 ± 0,02	0,635 ± 0,31
İşlem sonrası	1,662 ± 0,03	1,614 ± 0,02	0,635 ± 0,03
P değeri	0,001	0,224	0,878

Kaynaklar

1. Aktaş M, Değirmenci U, Ercan SK, Tamer L, Atik U. Redükte glutasyon ölçümünde hplc ve spektrofotometrik yöntemlerin karşılaştırılması. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2005;3(3):95-99.
2. McCord J. Human disease, free radicals and the oxidant /antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993;26:351-357.
3. Draper HH, Hadley M Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1990;186:421-431.
4. Joswiak Z, Jasnowska B. Changes in oxygenmetabolizing enzymes and lipid peroxidation in human erythrocytes as a function of age of donor 2011;77-83.
5. Aslan R, Şekeroğlu MR, Tarakçıoğlu M, Köylü H, Besler HT, Comoglu S, et al. Serum levels of antioxidant vitamins and lipid peroxidation in multiple sclerosis. *Nutr Neurosci* 2002;5(3): 215–20.
6. Freedman EJ. Oxidative stress and platelets. *Arterioscler Vasc Biol* 2007;28: 11-16.
7. Besler HT, Comoglu S, Okcu Z. Serum levels of antioxidant vitamins and lipid peroxidation in multiple sclerosis. *Nutr Neurosci* 2002;5(3): 215–20.
8. Öğüt S, Polat M, Alanoğlu G. Çift Doz Eritrosit Aferezi Donörlerinin Kanlarındaki Malondialdehit (MDA) ve Redükte Glutasyon (GSH) Seviyeleri. 5. Ulusal Hemaferes Kongresi, Kongre Kitapçığı, 2010; S:239, Girne, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti.
9. Özdem SS, Şadan G. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve klinik açıdan önemi. *Akdeniz Ü. Tıp Fak. Derg* 1994;11:63-7.
10. Yamamoto Y, Yamashita S, Fujisawa A, Kokura

- S, Yoshikawa T. Oxidative stress in patients with hepatitis, cirrhosis, and hepatoma evaluated by plasma antioxidants. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247(1): 166-70.
11. Kalender S, Kalender Y, Ogutcu A, Uzunhisarcıklı M, Durak D, Açıkgöz F. Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats : the protective effect of vitamin E. *Toxicology* 2002 202(3): 227-35.
12. Janssen YM, Van Houten B, Borm PJ, Mossman BT. Cell and tissue responses to oxidative damage. *Lab Invest* 1993;69(3): 261-74.
13. Polat G, Tamer K, Tanrıverdi E, Gürkan F, Baslamışlı F, Atik U. Levels of malondialdehyde, glutathione and ascorbic acid in idiopathic thrombocytopenic purpura. *East African Medical Journal* 2002;79: 446-49.
14. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med* 1991;91(3C): 31S-8S.
15. Gupta RK, Patel AK, Shah N. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:4405-4409.
16. Yan LJ, Sohal RS. Mitochondrial adenine nucleotide translocase is modified oxidatively during aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:896-901.
17. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004;37(2): 112-9.
18. Yan LJ. Positive oxidative stress in aging and aging-related disease tolerance. *Redox Biol* 2014;9:165-169.
19. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: Reference interval and effects of lifestyle factors. *Clin Chem* 1997;43: 1209-1214.
20. Motor S, Ozturk S, Ozcan O. Gurpinar AB, Can Y, Yuksel R, et al. Evaluation of total antioxidant status, total oxidant status and oxidative stress index in patients with alopecia areata. *Int J Clin Exp Med* 2014;7: 1089-1093.
21. Dokuyucu R, Karateke A, Gokce H. Antioxidant effects of erdosteine and lipoic acid in ovarian ischemia-reperfusion injury. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;183:23-27.
22. Özcan O, Erdal H, Çakırca G ve Yönden Z. "Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri", *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2015;6 (3): 331-336.
23. Moriya K, Nakagawa K, Santa T. Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 2001;61(11): 4365-70.
24. Kurt, N. Yaşa Bağlı Olarak Antioksidan Enzimlerinin Süperoksit Dismutaz (SOD), Katalaz (CAT) Aktivitelerinin ve Malondialdehit (MDA) Seviyesinin İncelenmesi. Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Adana. 2008;S:18-20.

Unikondiler Diz Artroplastisi İle Kombine Ön Çapraz Bağ Rekonstrüksiyonu Ameliyat Sonrası Dönemde Kanamayı Arttırır mı?

Does Unicondylar Knee Arthroplasty Combined With Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Increase Post-Operative Bleeding?

Öz

- * Emrah KOVALAK
** A. Meriç ÜNAL
*** Sabriye ERCAN
- * SDÜ Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı / Isparta
- ** SDÜ Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı / Isparta
- *** Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Spor Hekimliği Kliniği / Gaziantep

Amaç: Unikondiler diz artroplastisi (UDA) ile beraber ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda kanama miktarı ve kullanılan greft tipinin kanama miktarı üzerine olan etkisinin belirlenmesi. **Hastalar ve yöntem:** Primer medial kompartman osteoartriti tanısı ile unikondiler diz artroplastisi (UDA) yapılan hastalar- Grup A ve UDA ile beraber ön çapraz bağ (ÖÇB) rekonstrüksiyonu yapılan hastalar- Grup B olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Grup B' yi oluşturan hastalar kendi içerisinde allogreft ve otolog hamstring tendon grefti (HTG) kullanılan hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Her iki grupta 24 saatte drenaj gelen kanama miktarı kayıt altına alındı. **Bulgular:** Grup A 28, Grup B ise 18 hastadan oluşmakta idi. Gruplar; yaş, cinsiyet, kilo ve boy açısından karşılaştırılabilir idi. Her iki grup arasında hemovak drenaj ölçülen kanama miktarları arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p=0.86$). Grup B'de hemovak drenaj ölçülen kanama miktarı otolog HTG kullanılan grupta allogreft kullanılan hastalara göre daha fazla idi ($p=0.043$). Grup A ile otolog HTG ve allogreft kullanılan hastaların drenaj ölçülen kanama miktarları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı ($p= 0.058$ ve $p = 0.65$). **Sonuç:** ÖÇB ile kombine yapılan UDA de, ön çapraz bağ rekonstrüksiyonunun oluşturduğu kanama miktarı özellikle allogreft kullanıldığında ihmal edilebilir düzeyde olup, kanama miktarı üzerine olumsuz etkisi yoktur.

Anahtar Kelimeler: Replasman artroplastisi, diz; Kanama, operasyon sonrası; anterior cruciate ligaman

Abstract

Object: To evaluate the post-operative bleeding in patients who had unicondylar knee arthroplasty (UKA) combined with anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction and the effect of graft type on bleeding. **Material and methods:** The patients who had UKA comprised in Group A and the patients who had UKA combined ACL reconstruction comprised in Group B. The patients, who participated in Group B, are also evaluated in 2 groups according to the used grafts such as allograft and autolog hamstring tendon graft (HTG). The drainage was recorded for 24 hours in both groups. **Results:** Group A was comprised of 28 and group B was comprised of 18 patients. Groups were comparable according to the age, sex, weight and height. There was no statistical significance between the groups according to the measured

Yazışma Adresi:

Yazışma adresi:
Dr. Emrah Kovalak
E-mail: emrahkavalak@yahoo.com
Tel: (iş) 0 246 211 9264

bleeding via hemovac ($p=0.86$). In Group B, the measured bleeding was more in autolog HTG used patients than the patients who had allograft used with a statistical significance ($p=0.043$). There was no statistical significance in measured bleeding when Group A compared with autolog HTG and allograft used patients ($p= 0.058$ and $p= 0.65$). **Conclusion:** The bleeding is negligible and no additive effect on bleeding when UKA is combined with ACL reconstruction, especially when allograft is used.

Keywords: Replacement Arthroplasty, Knee; Hemorrhage, postoperative; Anterior cruciate ligament

Giriş

Yaşlı nüfusun artışı ile beraber gonartroz ve beraberinde diz artroplastisi uygulanma sıklığı da artmaktadır (1,2,3). Diz artroplastisi seçenekleri arasında unikondiler diz artroplastisi (UDA) bikompartmental ve total diz artroplastisi (TDA) bulunmaktadır (3). Kontralateral ve patellofemoral kompartmanların sağlam olduğu medikal tedaviye yanıt alınamayan izole tek kompartman osteoartritlerinde tercih genellikle UDA'dır (2,4,5).

Ön çapraz bağ (ÖÇB) yaralanması ise en sık karşılaşılan diz yaralanmalarından biri olup, bu dizlerde tibianın femura göre anterior translasyonu nedeni ile tibia-femoral eklemin posteromedial kısmında ikincil osteoartrit gelişimi sıklığıdır (6,7). ÖÇB yaralanması sonrası osteoartrit gelişen hastalar genellikle genç ve aktif hastalar olup UDA için en uygun yaş grubu olan genç ve aktif hastalardır (7,8). Ancak, ÖÇB yetmezliği nedeni ile stabil olmayan dizlerde tek başına yapılan UDA sonrasında başarısızlık oranı yüksektir (9,10). Bundan dolayı UDA ile kombine olarak eş zamanlı ön çapraz bağ ameliyatları önerilmektedir (5,7,11). Bu hastalarda yüksek tibial osteotomi ile kombine ÖÇB rekonstrüksiyonu da bir seçenek olmasına rağmen sonuçları genel olarak UDA – ÖÇB rekonstrüksiyonundan daha başarısız olduğundan tercih edilmemektedir (11).

Ön çapraz bağ ve artroplastisi ameliyatları sonrası oluşan hemartrozu önlemek için dren kullanımı açısından net kabul görmüş bir yaklaşım yoktur (3,12).

Dren kullanılmasını önerenler; eklem içi efüzyonu azaltması, hematoma oluşumunu engellemesi nedeni ile iyileşme sürecini kısalttığını, protez enfeksiyonu riskini azalttığını ve rehabilitasyonda daha verimli olduğunu savunurken, aksini savunanlar ise cerrahi sonuçları arasında fark olmadığını, enfeksiyon riskini ve/veya transfüzyon ihtiyacını arttırdığını belirtmektedirler (13-15).

Yazılı literatürde, TDA (15-19) sonrası dren kullanımı ile ilgili birçok çalışma bulunmakla beraber UDA sonrası dren kullanımı ve ameliyat sonrası kanama miktarları ile ilgili çalışma sayısı oldukça kısıtlı olup genellikle TDA ile karşılaştırma şeklinde dizayn edilmişlerdir (3,4,15). Ayrıca, UDA ile kombine olarak yapılan ÖÇB ameliyatlarının sonuçlarını bildiren çalışmalarda ameliyat sonrası kanama miktarı ile ilgili bir veri yazılı literatürde bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, UDA ve UDA ile kombine ÖÇB rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda kanama miktarı ile kullanılan greft tipinin kanama miktarı üzerine olan etkisini belirlemeyi amaçladık.

Hastalar ve yöntem

Yerel etik kurulunun onayını takiben (21.12.2016/ no:176) çalışma amacı ile primer medial kompartman osteoarriti tanısı ile UDA yapılan hastalar- Grup A ve UDA ile beraber ön çapraz bağ (ÖÇB) rekonstrüksiyonu yapılan hastalar- Grup B olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Grup B'yi oluşturan hastalar ise kendi içerisinde allogreft ve otolog hamstring tendon grefti (HTG) kullanılan hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldılar.

Bilateral diz ameliyatı yapılan hastalar, daha önce majör kanama sorunu yaşayanlar, daha önce diz cerrahisi- yüksek tibial osteotomi ve ÖÇB rekonstrüksiyonu geçirmiş olan hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

Ameliyat öncesi hastalara premedikasyon yapılmadı. Ameliyattan 1 saat önce profilaksi amacıyla 1gr sefazolin sodyum (Cefozin® 1gr IM/IV enjektabl flakon, Bilim İlaç San., İstanbul) 1 gr. 1x1 intravenöz olarak uygulandı ve 3x1, 24 saat devam edildi. Ameliyattan

12 saat önce tüm hastalara venöz tromboemboli profilaksisi amacı ile 40 mg enoksaparin sodyum (Clexane® 4000 Anti-xa lu/0,4 MI, Sanofi Aventis İlaçları Ltd. Şti. İstanbul) 1x1 subkutan başlandı ve 3 hafta devam edildi.

1.Cerrahi teknik

Tüm hastalar supin pozisyonda, spinal anestezi altında, uyluğa pnömatik turnike tatbikini takiben (300 mm Hg) ameliyat edildiler.

1a. Unikondiler diz artroplastisi:

Grup A'da yer alan hastalarda UDA medial parapatellar, patella üst kutbundan tuberositas tibiaya uzanan 8-10 cm. longitudinal cilt insizyonu ile yapıldı. Medial kapsülotomi yapılarak ekleme ulaşıldı. Kuadriseps tendonu sağlam olarak bırakıldı. Patella laterale çekilerek medial tibio-femoral kompartmana rahat erişim sağlandı. Osteofitler temizlendikten sonra tekniğine uygun olarak sabit platformlu (Zimmer® Unicompartmental Knee Replacement, USA) çimentolu unikondiler diz protezi yerleştirildi. Ameliyat sonunda 1 adet 500 mL hacimli hemovak dren yerleştirilerek kanama kontrolü yapılmadan katlar anatomisine uygun olarak kapatıldı. Yara yeri pansumanı yapılarak elastik bandaj sarıldı ve turnike açıldı.

1b. Unikondiler diz artroplastisi ve ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu:

Grup B' de yer alan hastalara ilk önce standart anterolateral ve anteromedial portaller kullanılarak tanısal artroskopi yapıldı. Takiben, otolog HTG grefti kullanılan hastalarda pes anserinus üzerinden 5 cm. oblik insizyon ile girilerek semitendinosus ve gracilis tendonları alınarak 4 kat olacak şekilde greft olarak hazırlandı. İlk önce tibial tünelin yeri belirlenerek tibial ÖÇB kılavuzu 55° açı ile ÖÇB' in tibial yapışma yerine yerleştirildi. Takiben kılavuz teli yerleştirildi. Kılavuz teli yerinde bırakılarak, UDA için tibia hazırlandı. Tibial komponent için kesiler yapılırken kılavuz teline çok yakın olmamasına dikkat edildi. Daha sonra tibial tünel greft çapına uygun olarak hazırlandı. Tibial tünel hazırlandıktan sonra femoral tünel kılavuzu saat 10

ya da 2 pozisyonunda posterolateral duvarın 1.5 mm önünde olacak şekilde yerleştirildi. Kılavuz teli yerleştirildi ve yerinde bırakılarak UDA için femur hazırlandı. Tibial ve femoral denemeler sonrası ilk önce femoral tünel hazırlandı ve sonrasında sabit platformlu (Zimmer® Unicompartmental Knee Replacement, USA) unikondiler çimentolu diz protezi yerleştirildi. UDA sonrasında greft yerleştirildi. Femoral tespit tünel içi tespit (AperFix® System, Cayenne Medical, Scottsdale, USA) kullanıldı. Tibial tünel tespitinde biodegradable vida kullanıldı. Hiçbir hastada notchplasti ihtiyacı olmadı. Ameliyat sonunda 1 adet 500 mL hacimli hemovak dren yerleştirilerek katlar anatomisine uygun olarak kapatıldı. Yara yeri pansumanı yapılarak elastik bandaj sarıldı ve takiben turnike açıldı.

Ön çapraz bağ ameliyatı yapılan bazı hastalarda hastanın tercihi ve aktivitesi –hafif ve ılımlı göz önüne alınarak allogreft kullanıldı.

2. Ameliyat sonrası dönem:

Ameliyat sonrası tüm hastaların AP ve lateral diz radyografileri elde edildi. Ağrı kontrolü tramadol HCl (Contramal, 100 mg/2ml ampul) iv infüzyon şeklinde 1000 cc serum fizyolojik 2x1 ile sağlandı. Toplam Tramadol HCl dozu 400 mg üzerine çıkılmadı. Ağrı kontrolü için ek olarak parasetamol verilmedi. Her iki grupta yer alan hastalara 20 dakika/saat olacak şekilde ilk 12 saat boyunca saat başı, sonrasında 2 saatte bir buz torbası ile soğuk uygulama 2 gün yapıldı. Erken pasif harekete ertesi gün fizyoterapist eşliğinde başlandı. Hastalarda yürüteç kullanıldığı ve ameliyat sonrası rehabilitasyon daha kontrollü ve yavaş yapıldığı için breys kullanımına gerek duyulmadı.

Çalışma amacı ile 24 saatte drenden gelen kanama miktarı kayıt altına alınarak 24 saatin sonunda drenler çıkartıldı.

3. İstatiksel analiz:

Çalışmanın istatiksel analizleri SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Verileri tanımlarken tanımlayıcı istatistikten, gruplar arası farkın tespiti için

bağımsız gruplarda non-parametrik t (Mann-Whitney U testi) testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.

Bulgular

Grup A 28, Grup B ise 18 hastadan oluşmakta idi. Grup A'yı oluşturan hastaların 26'sı kadın 2'si erkek idi. Grup B, 17 kadın, 1 erkek hastadan oluşmakta idi. Gruplar; yaş, cinsiyet, kilo ve boy açısından karşılaştırılabilir idi. Hastaların demografik özellikleri tablo 1 de verilmiştir.

Hiçbir hastada transfüzyon ihtiyacı olmadı. Her iki grup arasında hemovak drenen ölçülen kanama miktarları arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p=0.86$) (Tablo 1).

Grup B'de 10 hastada otolog HTG, 8 hastada allogreft kullanılmış idi. Hemovak drenen ölçülen kanama miktarı otolog HTG kullanılan grupta allogreft kullanılan hastalara göre daha fazla idi ($p=0.043$) (Tablo 2).

Grup A ile otolog HTG ve allogreft kullanılan hastaların drenen ölçülen kanama miktarları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı ($p= 0.058$ ve $p = 0.65$).

Tablo 1

Grupların demografik özellikleri ve ameliyat sonrası dönem kanama miktarları

	GRUP A (n=28)	GRUP B (n=18)	p
CİNSİYET	26 K/2E	17K/1E	
YAŞ (yıl)	61.32 (50-76)	60.06 (46-74)	0.65
BOY (cm)	159.1(150-185)	162.0 (155-175)	0.08
VÜCUT AĞIRLIĞI (kg)	78.93 (60-105)	80.28 (65-110)	0.96
TARAF (sağ / sol)	12 /16	9/ 9	n.s
DREN (mL)	350.54 (100-650)	358.33 (200-550)	0.86

Mann- Whitney U testi kullanılmıştır. * $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 2

Grup B'de allogreft ve hamstring tendon grefti kullanılan hastaların demografik özellikleri ve ameliyat sonrası dönem kanama miktarları

	HTG (n:10) Ortanca(min-maks.)	Allogreft (n:8) Ortanca(min-maks.)	p
CİNSİYET (k/e)	9/1	8/0	0,8
YAŞ (yıl)	58,7 (46-74)	61,2 (51-71)	0,6
BOY (cm)	161,1 (155-175)	162,5 (160-165)	0,3
VÜCUT AĞIRLIĞI (kg)	76 (65-110)	85 (70-100)	0,07
TARAF (sağ/sol)	6/4	3/5	0,5
DREN (mL)	417,5 (200-550)	315,6 (225-425)	0,043*

Mann- Whitney U testi kullanılmıştır. * $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tartışma

Yapmış olduğumuz çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, unikondiler diz artroplastisi ile kombine ön çapraz bağ rekonstrüksiyonunun, tek başına yapılan unikondiler diz artroplastisine göre ameliyat sonrası dönemde kanamayı belirgin olarak arttırmadığı görülmüştür. Ek olarak, beklendiği şekilde allogreft kullanılan hastalarda kanama miktarı otolog hamstring tendon grefti kullanılan hastalara göre daha azdır.

Ameliyat sonrası dönemde gelişen hemartroz, eklem kırırdağı hasarı, sinovit ve ağrı, eklem içi fibrozis ve beraberinde hareket kısıtlılığına yol açar (20). Bu sebeple eklem içi dren kullanımı ve diğer hematoma gelişimini engellemeye yönelik yöntemler-buz uygulama, traneksamik asit vb. kullanılmaktadır (20,21).

Unikondiler diz artroplastisinde, daha az yumuşak doku ve kemik kesisi ile medüller kanalın açılmaması teorik olarak TDA göre daha az kanamaya neden olur (22,23). Ancak, bu kanama olmayacağı anlamına gelmez ve ameliyat öncesi yapılan değerlendirmelerde, hasta yaşı, komorbiditeler ve dini inançlar sebebi ile kanama ve transfüzyon ihtiyacının olabileceği hasta ile paylaşılmalıdır (4).

UDA ameliyatlarında ileri yaş, ameliyat öncesi düşük hemoglobin seviyesi, düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı ve cerrahi sürenin uzaması kanama ve dolayısıyla transfüzyon ihtiyacını arttırmaktadır (22,24). Ameliyat esnasında i.v. ya da lokal traneksamik asit ve kemik mumu kullanımı ile ameliyat sonrası kanama %50 oranında azaltılabilir (3). Ek olarak minimal invaziv cerrahi teknik de ameliyat sonrası kanamayı belirgin olarak azaltmaktadır (25). UDA sonrası kanama miktarı traneksamik asit ve kemik mumu kullanımı ile yaklaşık 250 mL olarak bildirilmiştir (3). Başka çalışmalarda da hemoglobin değerlerinde ortalama 1g/dL ile 2.73g/dL kadar düşme olduğu belirtilmektedir (4, 25). Bu değerler, yaklaşık olarak 1-2 ünite kan kaybını göstermekte olup, miktar olarak mevcut çalışmanın sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Artroskopik ön çapraz bağ ameliyatları sonrasında görülen kanama miktarı rekonstrüksiyon yöntemi, notchplasti ve kullanılan greft – oto, allo ile ilişkilidir (26). Kanamanın ana kaynağı ise kansellöz kemiktir (20). Turnike kullanımının ameliyat sonrası dönemde kanama üzerine bir etkisi yoktur (27). Notchplasti yapıldığında ise ameliyat sonrası kanama belirgin olarak artmaktadır (20,28). Çalışmamızda notchplasti hiçbir hastada yapılmadığından bu konuda bir yorum yapmamız mümkün değil. Ancak, bu çalışmalarda cerrahi teknikler ve kullanılan greftler –BPTB açısından fark olmamasına rağmen sonuçlar çok farklıdır. Bu da başka kişisel faktörlerin de kanama üzerine etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Otolog HTG ile ÖÇB rekonstrüksiyonu yapılan bir çalışmada ise kanama ortalama 60.3mL olarak belirtilmektedir (12).

Çalışmanın geriye dönük dizaynı ve hasta sayısının azlığı zayıf yanlarını oluşturmaktadır. Daha çok vaka sayısının yer aldığı, daha çok parametrenin değerlendirildiği, ileri dönük çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç

Mevcut çalışmaların ışığında değerlendirildiğinde ise ÖÇB ile kombine yapılan UDA de, ön çapraz bağ rekonstrüksiyonunun oluşturduğu kanama miktarı özellikle allogreft kullanıldığında ihmal edilebilir seviyelere inebilmektedir. Ancak, yaklaşık 500 mL kadar bir kanama da olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Dolayısıyla cerrahiden bağımsız kişiye ait faktörler de göz önüne alındığında ameliyat sonrası dönemde hematoma oluşumuna bağlı komplikasyonların önlenmesi için dren kullanımını önermekteyiz.

Kaynaklar

1. Asanuma K, Ito H, Ogawa A, Asanuma Y, Yoshikawa T, Hasegawa M, Sudo A. Recurrent hemarthrosis after unicompartmental knee arthroplasty. Orthopedics. 2011;34(9):578-80.
2. Berend KR, Morris MJ, Lombardi AV. Unicompartmental knee arthroplasty: incidence of transfusion and symptomatic thromboembolic disease. Orthopedics. 2011;33(9Suppl):8-10.

3. Zhang Q, Zhang Q, Guo W, Liu Z, Cheng L, Zhu G. No need for use of drainage after minimally invasive unicompartmental knee arthroplasty: a prospective randomized, controlled trial. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015;135(5):709-13.
4. Schwab PE, Lavand'homme P, Yombi JC, Thienpont E. Lower blood loss after unicompartmental than total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23(12):3494-500.
5. Tinius M, Hepp P, Becker R. Combined unicompartmental knee arthroplasty and anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20(1):81-7.
6. Clayton RA, Court-Brown CM. The epidemiology of musculoskeletal tendinous and ligamentous injuries. *Injury.* 2008;39(12):1338-44.
7. Ventura A, Legnani C, Terzaghi C, Iori S, Borgo E. Medial unicondylar knee arthroplasty combined to anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25(3):675-80.
8. White SH, Ludkowski PF, Goodfellow JW. Anteromedial osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Br.* 1991;73: 582-6.
9. Deschamps G, Lapeyre B. Rupture of the anterior cruciate ligament: a frequency unrecognized cause of failure of unicompartmental knee prostheses. Apropos of a series of 79 Lotus prostheses with a follow-up of more than 5 years. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1987;73:544-51.
10. Boissonneault A, Pandit H, Pegg E, Jenkins C, Gill SH, Dodd CAF, et al. No difference in survivorship after unicompartmental knee arthroplasty with or without an intact anterior cruciate ligament. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013;21:2480-6.
11. Mancuso F, Hamilton TW, Kumar V, Murray DW, Pandit H. Clinical outcome after UKA and HTO in ACL deficiency: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24:112-22.
12. Bahl V, Goyal A, Jain V, Joshi D, Chaudhary D. Effect of hemarthrosis on the rehabilitation of anterior cruciate ligament reconstruction- single bundle versus double bundle. *J Orthop Surg Res.* 2013; 19;8:5.
13. Reilly TJ, Gradisar IJ, Pakan W, Reilly M. The use of postoperative suction drainage in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1986;208:238-42.
14. Li C, Nijat A, Askar M. No clear advantage to use of wound drains after unilateral total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *J Arthroplasty.* 2011;26(4):519-22.
15. Ares O, Seijas R, Hernandez A, Castellet E, Sallent A. Knee arthroplasty and bleeding: when to remove drainages. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013;21:393-7.
16. Zhang QD, Guo WS, Zhang Q, Liu ZH, Cheng LM, Li ZR. Comparison between closed suction drainage and nondrainage in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Arthroplasty.* 2011; 26(8):1265-72.
17. Jenny JY, Boeri C, Lafare S. No drainage does not increase complication risk after total knee prosthesis implantation: a prospective, comparative, randomized study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2001;9(5):299-301.
18. Kim YH, Cho SH, Kim RS. Drainage versus nondrainage in simultaneous bilateral total knee arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res.* 1998; 347:188-93.
19. Fan Y, Liu Y, Lin J, Chang X, Wang W, Weng XS. Drainage does not promote post-operative rehabilitation after bilateral total knee arthroplasties compared with nondrainage. *Chin Med Sci J.* 2013;28(4):206-10.
20. Camillieri G, Margheritimi F, Maresca G, Mariani PP. Postoperative bleeding following notchplasty in anterior cruciate ligament reconstruction: thermal radio frequency versus powered instrumentation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2001;9:12-14.
21. Ruffilli A, Buda R, Castagnini F, Di Nicolantonio D, Evangelisti G, Giannini S et al. Temperature-controlled continuous cold flow device versus traditional icing regimen following anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective randomized comparative trial. *Arc Orthop Trauma Surg.* 2015; 135: 1405-10.
22. Lombardi AV Jr., Berend KR, Walter CA, Aziz-Jacobo J, Cheney NA. Is recovery faster for mobile-bearing unicompartmental than total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467:1450-7.
23. Yang KY, Wang MC, Yeo SJ, Lo NN. Minimally invasive unicondylar versus total condylar knee arthroplasty- early results of a matched- pair comparison. *Singap Med J.* 2003; 44: 559-62.
24. Bong MR, Patel V, Chang E, Issack PS, Hebert R, Di Cesare PE. Risks associated with blood transfusion after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2004;

19:281-7.

25. Jeer PJS, Cossey AJ, Keene GCR. Haemoglobin levels following unicompartmental knee arthroplasty: Influence of transfusion practice and surgical approach. *The Knee*. 2005;12:358-61.

26. Karaaslan F, Karaoğlu S, Yurdakul E. Reducing intra-articular hemarthrosis after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction by the administration of intravenous tranexamic acid. *Am J Sports Med*. 2015;43(11):2720-6.

27. Wu H, Chen LX, Li YL, Wu Q, Wu QL, Ning GZ et al. Tourniquet used in anterior cruciate ligament reconstruction: a system review. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014;24:999-1003.

28. Pape D, Seil R, Adam F, GÖdde S, Georg T, Rupp S, et al. Blood loss in anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction with and without intercondylar notchplasty: does it affect the clinical outcome? *Arch Orthop Trauma Surg*. 2001;121:574-7.

Kadın Yaşamında Obezitenin Jinekolojik Etkileri

Gynecological Effects Of Obesity In Women's Life

Öz

* Muzaffer TEMUR
* Tayfur ÇİFT
** Umut Gök BALCI
** Yusuf Adnan GÜÇLÜ
** Kurtuluş ÖNGEL
*** Özgür YILMAZ

* Bursa Yüksek ihtisas eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bursa

** Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, İzmir

*** Merkezefendi Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Manisa

Giriş: Obezitenin prevalansı tüm yaş gruplarında artış göstermektedir. Obezite temelde hormonal çevreyi değiştirerek birçok jinekolojik soruna yol açmaktadır. Çalışmamızda obezitenin kadın yaşamına jinekolojik etkilerini ve sonuçlarını irdeledik. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 195 normal kilolu (BMI:20-24.9 kg/m²) ve 104 obez kadın (BMI ≥30 kg/m²) toplam 299 kadın dahil edildi. Çalışmaya katılan kadınların yaşları, doğum sayısı, adet düzeni, sigara içme alışkanlığı ve de eğitim düzeyi retrospektif olarak obezite ve aile hekimliği polikliniğindeki kayıtlardan incelendi ve oluşturulan formlara aktarıldı. **Bulgular:** Obez kadınlar ile obez olmayan kadınlar karşılaştırıldığında, obez grupta menarş yaşının daha erken görüldüğü ve kontrol grubu ile aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p< 0,001). Hastaların menstrüel siklus ile ilgili bilgilerine bakıldığında obez grupta menstrüel siklusun düzensiz olduğu ve gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu belirlendi (p<0.001). **Sonuç ve Tartışma:** Sonuç olarak obezite kadınların özellikle jinekolojik yaşamında sorun oluşturmakta ve giderek büyüyen bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yüzden obezite ile mücadelede kadın doğum klinisyenleri olarak, halk sağlığı uygulayıcıları ile birlikte hareket edilmelidir. Kadınların obezite ile ilgili bilgilendirme ve mücadeleye katılmalarında jinekolojik ve de obstetrik problemleri açıklayarak katkı sağlamak mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Menstrüel düzensizlik, Menarş yaşı

Abstract

Objective: The prevalence of obesity increases both in children and adolescents and in adults. In overweight or obese young girls, gynecological problems as well as obstetric problems in their future lives also occur. In our study, we investigated gynecological effects and consequences of obesity in women's life. **Materials and Methods:** A total of 299 women of 195 normal weight (BMI:20-24.9 kg/m²) and 104 obese women (BMI ≥30 kg/m²) were included in the study. The age, number of births, menstrual period, smoking habit and education level of women participating in the study were examined retrospectively from the records of the obesity and family medicine policlinic and transferred to the formed forms. **Results:** When obese women and non-obese women were compared, it was determined that the age of menarche

Yazışma Adresi:

Dr. Muzaffer Temur
Bursa Yüksek ihtisas eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bursa

was seen earlier in the obese group and the difference with the control group was statistically significant ($p < 0.001$). Regarding the menstrual cycle information of the patients, it was determined that the menstrual cycle was irregular in the obese group and there was a statistically significant difference between the groups ($p < 0.001$). **Conclusion:** As a result, obesity is a problem especially in the gynecological life of women, and it is a growing public health problem. For this reason, as clinicians, fighting with obesity will be able to contribute to informing gynecological and obstetric problems in women by participating in informing and fighting by acting together with public health practitioners

Keywords: Obezite, Menstrüel düzensizlik, Menarş yaşı

Giriş

Vücut kitle indeksinin 30kg/m^2 den büyük olması durumu obezite şeklinde değerlendirilmekte ve halk sağlığını etkileyen en önemli sorunlardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır(1). Obezitenin prevalansı tüm yaş gruplarında artış göstermektedir. Yapılan kamu spotları, bilgilendirme panelleri, Sağlık Bakanlığı ve özel hastanelerin ortaklaşa yürüttükleri obeziteyle mücadele programlarına rağmen bu durum artış göstermeye devam etmektedir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Obezite, Diyabet ve Metabolik Hastalıklar Daire Başkanlığının yaptığı "Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010" ön çalışma raporuna göre Türkiye'de obezite sıklığı, erkeklerde %2,5, kadınlarda ise % 41,0 toplamda % 30,3 olarak bulunmuştur. Toplamda fazla kilolu olanlar %34,6, fazla kilolu ve şişman olanlar %64,9, çok şişman olanların oranı %2,9 olarak bulunmuştur(2).

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de obezite artmakta ve obezite ile birlikte izlenen diğer problemler de çoğalmaktadır. Adolesan kızlarda obezite ile birlikte menarş yaşının etkilendiği literatürdeki çalışmalarla gösterilmiştir(3-5). Yine çalışmalarda obezitenin hayat kalitesini azalttığı yaşam süresini azalttığı gösterilmiştir. Fazla kilolu ya da obez adolesanlarda jinekolojik problemler yanında ileri yaşlarında obstetrik problemler de meydana gelmektedir.

Seksüel matürasyon ve fertilité ile ilgili bozukluklar, sosyal yaşam ile ilgili sorunlar ve sigara kullanımı, menstrüasyon değişiklikleri (sürede uzama, kanama miktarında artış), kullanılan kontrasepsiyonda etkisizlik veya yetersizlik, bunun sonucunda istenmeyen gebelik oluşumu, polikistik over sendromu, meme ve endometrial kanser riskinde artış obezitede görülen başlıca sorunlardır. Obezite ile ilgili temel obstetrik problemler gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel diyabetes mellitus, erken doğum ve primer sezaryen oranında artış sayılabilir(6-10).

Çalışmamızda obezitenin kadın yaşamına jinekolojik etkilerini ve sonuçlarını irdeledik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza 195 normal (BMI:20-24.9 kg/m^2) ve 104 obez (BMI ≥ 30 kg/m^2) toplam 299 hasta dahil edilmiştir. BMI, hastanın kilosunun boyunun karesine bölünmesi ile elde edilmiş ve kilogram/metrekare olarak hesaplanmıştır. BMI 20-24.9 arası normal hasta grubunu, BMI 30 ve üstü ise obez hasta grubunu oluşturmuştur. Hastaların yaşları, doğum sayısı, menstruel düzeni, sigara içme alışkanlığı ve de eğitim düzeyi retrospektif olarak obezite ve aile hekimiği polikliniğindeki kayıtlardan elde edilerek incelenmiş ve oluşturulan formlara aktarılmıştır.

Veriler Statistics Programme for Social Scientists for Windows 21.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) ile değerlendirilmiştir. Normal veri dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edilmiştir. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Hastalara ait demografik karakterlere t test, X^2 testi ve Fisher's exact testlerinden uygun olanlar uygulanmıştır.

Bulgular

104 hasta çalışma grubu (obez), 195 hasta ise kontrol grubu olmak üzere toplam 299 hasta ile çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışma ve kontrol grubuna ait temel demografik özellikler ve menstrüel durumları Tablo 1'de özetlenmiştir. BMI, çalışma grubunda kontrol grubuna göre yüksek belirlenmiş ve aradaki fark da istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p < 0,001$). Obez grupta menarş yaşının daha erken görüldüğü

ve kontrol grubu ile aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (< 0,001)

Hastaların menstrüel siklus ile ilgili bilgilerine bakıldığında (Tablo:2) obez grupta menstrel siklusun düzensiz olduğu ve gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu belirlenmiştir (p<0.001)

Çalışmada hastalara ait alışkanlıklardan sigara içiminin değerlendirildiği Tablo 3'te obez grubun

%10.4'ü çalışma grubunun ise %18.7'sinin sigara kullandığı görülmektedir. Ancak gruplar arasında sigara içimi açısından fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (p=0.843).

Çalışmada hastaların eğitim düzeyi Tablo 4'de özetlenmiştir. İlginç olarak obezitenin okur-yazar olmayan grupta daha düşük olduğunu belirledik (%1,0). Obezitenin üniversite mezunu ve lise mezunlarında daha fazla oranda olduğunu belirledik (%22,7).

Tablo 1 Obez ve Normal kilolu kadınlarda temel demografik özellikler ve menarş yaşı ve menarş süresi

	Normal (n:195)	Obez (n:104)	P
Yaş	30,44 ± 8,81	32,13 ± 8,55	0,112
BMI	22,89±3,45	37,92±7,01	< 0,001
Gravida	1,10±1,44	1,93±1,89	< 0,001
Parite	0,87±1,08	1,35±1,38	0,004
Menarş yaşı	13,31±1,35	12,70±1,29	< 0,001
Menstrasyon Süresi	5,32±1,70	5,21±1,72	0,575

Tablo 2 Menstrel düzenin obezite ile ilişkisi

Menstrel Düzen	Obezite Durumu		p
	Normal	Obez	
Düzenli n(%)	157 (52,5)	63 (21,1)	
Düzensiz n(%)	38 (12,7)	41 (13,7)	<0.001
Toplam n(%)	195 (65,2)	104 (34,8)	

Tablo 3 Obez ve obez olmayan kadınlarda sigara içme durumu

Sigara Kullanımı	Obezite Durumu		p
	Normal	Obez	
İçmiyor n(%)	139 (46,5)	73 (24,4)	0.843
İçiyor n(%)	56 (18,7)	31 (10,4)	
Toplam n(%)	195 (65,2)	104 (34,8)	

Tablo 4 Obezitenin eğitim düzeyi ile ilişkisi

Öğrenim Durumu	Obezite Durumu		p
	Normal	Obez	
Okuryazar değil n(%)	2 (0,7)	3 (1)	
İlkokul n(%)	34 (12)	44 (14,7)	
Ortaokul n(%)	21(7)	15 (5)	
Lise n(%)	68 (22,7)	25 (8,4)	<0.001
Üniversite n(%)	68 (22,7)	17 (5,7)	
Toplam n(%)	195 (65,2)	104 (34,8)	

Tartışma

Obezite sürekli artan bir insidansa sahip olmakla birlikte toplumun tüm kesimini etkileyen bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum çocukluk, adölesan, fertil dönem, premenopozal ve postmenopozal dönemde farklı sorunlara yol açmaktadır. Çalışmamızda obezitenin kadın yaşamına jinekolojik etkilerini irdelemeyi hedefledik.

Obezitenin meydana gelişi ile ilgili hormon ya da nöropeptidler araştırıldığında bazı moleküllerin oluşumunda rol alabileceği fikri oluşmuştur.

Yapılan leptinin salgılanmasında yetersizlik ya da dirençte obezitenin meydana gelebileceğini göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada neuropeptid Y'nin fazla salgılanması ya da leptin tarafından inhibe edilememesi de yine obezite ile sonuçlandığını belirlemişlerdir(11). Yine yapılan başka bir çalışmada farelerin hipotalamusuna neuropeptid Y enjekte edilmiş. Farelerde polifaji ve obeziteye neden olduğunu belirlemişlerdir(12). Obezite gelişimi ile kaskat başlamaktadır. Leptine karşı rezistans, neuropeptid Y inhibisyonunda aksamalar oluşmaktadır. Ardından insülin rezistansı ve buna bağlı olarak hastalarda menstrüel sıklusta düzensizliklere ve buna bağlı

olarak infertiliteye sebep olabilmektedir. Obez hastalarda menarş yaşı ve menstrüel siklus olumsuz yönde etkilenmektedir. Literatüre bakıldığında obezite ve menarş yaşının ayrıca menstrüel siklusda düzensizlikler olduğunu gösteren birçok çalışma vardır(4,13). 2015 yılında yapılan bir çalışmaya 220 kişi dahil edilmiş, 67 hasta obez, 49 hasta aşırı kilolu, 104 hasta normal kilolu gruplarını oluşturmuştur. Obez hastaların %24'ünde, aşırı kilolu hastaların ise %14,09'unda menstrüel düzensizlikler izlenirken normal kilolu hasta grubunda menstrüel düzensizliği sadece %9,5 olarak belirlemişlerdir. Çalışmada Obez grupta belirgin şekilde menstrüel düzensizlik olduğu göze çarpmaktadır(14). Yine marzouk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obezitenin adolesanlarda polikistik over hastalığına ve bununla beraber seyreden menstrüel düzensizliklere katkıda bulunduğu, kilo kaybının ise bu semptomları azalttığı gözlenmiştir.(15) Bu çalışmaların aksine panidis ve arkadaşları ise menstrüel düzensizliğin obez ve normal kilolu hastalar arasında değişmediğini savunmuşlardır.(16) Bizim yaptığımız çalışmada ise obez grupta kontrol grubunun karşılaştırılması sonucu obez grupta menstrüel düzensizliğin daha sık izlendiği belirlenmiştir. Bunun sebebi hala araştırma konusu olmakla beraber adipoz dokunun endokrin organ gibi hormon üretimi ve metabolizmasında görev alması ve bu hormonların ovaryan siklusu etkileyerek menstrüel düzensizliklere sebep olması birçok çalışma da gösterilmiştir.(17,18)

Sigara içimi ve obezitenin birlikte olduğu hasta gruplarında zararlı etkilerin çok daha fazla olduğu yönünde bildirimler yapılmıştır. García ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez hastalarda sigara içimine ara verilmesinin mortalite ve morbiditede azalmayı sağladığını belirlemişlerdir(19). Başka bir çalışmada sigara içiminin özellikle genç ve hali hazırda ağır bir şekilde sigara içmeye devam eden insanlarda obeziteye karşı koruyucu olduğu fikrinin basit ötesi bir inanış olduğu, sigara içimine ara vermenin de geçici olarak kilo almaya neden olduğu tespit edilmiştir.(20). Bizim çalışmamızda ise obez hasta grubunda sigara içimi oranlarının kontrol grubuna göre daha düşük oranda olduğunu belirledik. Bu durumun obezite ile birlikte sigara içiminin riski artırması nedeniyle sigara içiminden uzak durulduğu

mu ya da sosyal bir nedene mi bağlı olduğu geniş çaplı prospektif çalışmalarla araştırılmasının mümkün olacağını öngörmekteyiz.

Sonuç olarak obezite kadınların özellikle jinekolojik yaşamında hormonal düzensizliğe sebep olarak ve bununla bağlantılı olarak adet düzensizliklerine sebep olmakta ve giderek büyüyen bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yüzden obezite ile mücadelede klinisyenler olarak, halk sağlığı uygulayıcıları ile birlikte hareket ederek bilgilendirme ve mücadeleye katılmalarında kadınlara jinekolojik ve de obstetrik problemleri açıklayarak katkı sağlamak mümkün olacaktır.

Kaynaklar

1. Yang, L., & Colditz, G.A.. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 2007-2012. JAMA internal medicine, (2015)175(8), 1412-1413.
2. www.sagem.gov.tr/TBSA_Beslenme_Tayini:Pdf
3. Wang H, Xue H, Du S, Zhang J, Wang Y, Zhang B. Time trends and factors in body mass index and obesity among children in China: 1997 to 2011. Int J Obes (Lond). 2017 Feb 27. doi: 10.1038/ijo.2017.53.
4. Chitnis T, Graves J, Weinstock-Guttman B, Belman A, Olsen C, et al. U.S. Network of Pediatric MS Centers. Distinct effects of obesity and puberty on risk and age at onset of pediatric MS. Ann Clin Transl Neurol. 2016 Nov 4;3(12):897-907
5. Ersu A, Ersu NK, Balcı UG, Öngel K. Dört Morbid Obez Hastanın Takipleri: Olgu Serisi. Smyrna Tıp Dergisi 2015;5(3):50-51.
- 6.Elizondo-Montemayor L, Hernández-Escobar C, Lara-Torre E, Nieblas B, Gómez-Carmona M. Gynecologic and Obstetric Consequences of Obesity in Adolescent Girls. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016 Feb 22. pii: S1083-3188(16)00182-0.
7. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. Fertil Steril. 2017 Mar 11. pii: S0015-0282(17)30060-2.
8. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J; Knowledge Synthesis Group. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. BMJ 341: c3428, 2010
9. Hildén K, Hanson U, Persson M, Fadl H. Overweight

- and obesity: a remaining problem in women treated for severe gestational diabetes. *Diabet Med* 33: 1045–1051, 2016
10. Spradley FT. Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017 Jan 1;312(1):R5-R12.
11. Deniz G, Saygı Ş. Leptin, neuropeptide Y and Obesity. *Turkish Clinic. J Med Sci* 2002;22(2):217-20
12. Stainly BG, Kyrkouli SE, Lampert S, Leibowitz SF, Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus is powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity. *Peptides* 1986 Nov-Dec;7(6):1189-92.
13. Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, Katayama KP, Rimm AA, 1979 The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obes* 3: 57-73.
14. Mustaqeem M, Sadullah S, Waqar W, Farooq MZ, Khan A, Fraz TR. Obesity with irregular menstrual cycle in young girls. *Mymensingh Med J*. 2015 Jan;24(1):161-7.
15. Marzouk TM, Sayed Ahmed WA. Effect of Dietary Weight Loss on Menstrual Regularity in Obese Young Adult Women with Polycystic Ovary Syndrome *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015 Dec;28(6):457-61.
16. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, Chatzis P, Kandaraki EA, Tsourdi EA, Macut D, Bjekic-Macut J, Marthopoulos A, Katsikis I. Associations of menstrual cycle irregularities with age, obesity and phenotype in patients with polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)*. 2015 Jul-Sep;14(3):431-7.
17. Wei S, Schmidt MD, Dwyer T, Norman RJ, Venn AJ. Obesity and menstrual irregularity: associations with SHBG, testosterone, and insulin. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 May;17(5):1070-6. doi: 10.1038/oby.2008.641.
18. Weiss DJ, Charles MA, Dunaif A, Prior DE, Lillioja S, Knowler WC, Herman WH. Hyperinsulinemia is associated with menstrual irregularity and altered serum androgens in Pima Indian women. *Metabolism*. 1994 Jul;43(7):803-7.
19. García Álvarez A, Serra-Majem L, Castell C, Ribas-Barba L, Méndez MA. Trends in the association between smoking history and general/central obesity in Catalonia, Spain (1992-2003). *Nutr Hosp*. 2017 Feb 1;34(1):102-110.
20. Dare S, Mackay DF, Pell JP. Relationship between smoking and obesity: a cross-sectional study of 499,504 middle-aged adults in the UK general population. *PLoS One*. 2015 Apr 17;10(4):e0123579.

Karaciğer Hastalıklarında İnvazif Olmayan Tıbbi Bilişim Klinik Araştırması: Aksiyon Kuralları

A Medical Informatics Research on Non-invasive Liver Diseases: Action Rules

Osman Gürdal

Süleyman Demirel
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim
Anabilim Dalı, Isparta

Öz

Klinik Karar Destek Sistemleri (KDDS) sağlık hizmet kalitesini akıllı bir seçimle hekimlere bilgi sunarak arttırmayı amaçlar. Klinisyenler tanı koyma sürecindeki gözden kaçmaların önüne geçmek ve tanıyı gözden geçirmek için KDDS sistemini kullanırlar. Bu sistemler hasta verilerini ve öyküsünü inceleyerek tanı sürecinde hekimlere yardımcı olmak için oluşturulmuştur. Aksiyon kuralları bir tahminden başka bir tahmin için uyumlu bir tahmin yapabilme ve strateji geliştirme yöntemleridir. Bu çalışmamız aksiyon kurallarında nesne-odaklı yeni bir algoritma kullanımını içerir. Bu algoritma elde edilen aksiyon kurallarını önce “aşağıdan yukarı” stratejisi ile başlatır, sonra uzman sistem yardımıyla nesne odaklı veri madeni oluşumunu sağlar. İleri safhasında ise seçilen hastaların verilerini ayrıştırıp en üstün nitelikteki test verilerini çıkarır. Sonuç olarak elde edilen verileri hastanın öyküsü ve fiziksel muayene bulguları ile karşılaştırır. Bu sistem nesne odaklı olarak tasarlanmış ve diğer sistemlere göre daha hızlı çözümleyici ve güçlüdür. Bu nesne odaklı yapıda işlev yapan algoritma daha kısa sürede ve tekrarlamalar olmadan sonuca ulaşmayı sağlar. Hekimler tam isabetli olmayan bir tanı aksiyon kuralları algoritması yardımı ile yeniden sınıflandırılarak hastaya tanı koymada ve hastalık yönetme sürecinde önemli bir katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Aksiyon kuralları, tıbbi bilişim, invazif olmayan karaciğer hastalıkları, klinik karar destek sistemleri.

Abstract

Clinical Decision Support Systems (CDSS) can be used ingeniously to assist clinicians and health care providers make clinical decisions. Physicians and decision makers utilize a CDSS to establish better diagnoses and to revisit it in terms of refining final outcome. Action rules are defined and extracted patterns that they can predict coherent and congruent strategies from one state to another. This study is a new algorithm for action rules based on object-orientation. It initiates as a “bottom-up breath-first strategy” and later it constitutes object-driven data with an expert system. Then it mines the patents' data selected with the highest values of attributes to get a desired effect on a decision feature. This object-driven strategy, where the redundancy is eliminated, is faster than the classical strategy for identifying action rules. Action rules can be implemented as an assistant for physicians as well as for impartial diagnoses to be validated by reclassification.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr..Osman Gürdal
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi
Bilişim Anabilim Dalı, Isparta

Email : ogurdal@hotmail.com

Keywords: Action rules, medical informatics, non-invasive liver diseases, clinical decision support systems.

Giriş

Bilgisayar tabanlı Klinik Karar Destek Sistemleri (KKDS) hekimlerin tanı, tedavi ve prognoz için öneriler sunan yardımcı karar verme araçlarıdır. Bu sistemler iyi tasarlandıklarında sağlık alanındaki karmaşık klinik karar verme mekanizmasını desteklemektedir. KKDS'ler hem hizmet sunumunda hem de sağlık harcamalarının azaltılmasındaki katkısı nedeniyle dikkat çekmeye başlamıştır. Bu nedenlerle KKDS'ler sağlık alanında karar verme mekanizmaları arasında yer almıştır. (1,2). Aksiyon Kuralları (AK) Bilgi Keşfi (BK) alanında bilgisayar-altyapılı KKDS'ler çerçevesinde klinik uygulamalarda işletilebilir, güvenli, adapte edilebilir ve yöntemsel yararlı stratejilerdir (2-4). Bilgi Keşif Veritabanları (BKV) ham verileri aksiyona çevirerek sonuca ulaşmayı sağlar (5). Başlangıç araştırmalarında keşfedilen örüntüler ve formüleleştirilen çözümleri özellikle sağlık alanında tam bir çözüme otomatik olarak ulaşmamaktaydı (6). Bu nedenle daha sonra "yarı-otomatik analiz sistemleri" oluşturulmuştur. Yine de bu sistemler hem zaman alıcı ve hem de önyargılı sonuçlar oluşturmaktaydı. Bu durumunun düzeltilmesi ve özellikle önyargılı (biased) algoritma sistemini ortadan kaldırmak için destekleyici karar verme sistemi oldukça önemli bir araç olarak ortaya çıkmıştır. Bu gelişmeler ile birlikte hekimlerin klinik karar verme sürecinde KKDS otomatik olarak devreye girmekte ve hekime alternatifler sunarak hataları azaltmayı amaçlamaktadır. Bu kuramda aksiyon kurallarının temel çalışmaları arasında keşfedilebilir örüntülerin ölçüm yapabilmesi ve iyi bir temelin olması önemli bir gözlemdir (7). Sonuç olarak veriler ile uzman bir sistemden oluşan giriş (input), aksiyon kuralları algoritmasını oluşturarak istenen veya özel bir görevin ortaya çıkmasını ve sonuç vermesini sağlar. Başka bir deyişle, veri tabanı madenciliği ile oluşturulan aksiyon örüntüleri kullanıcıya istediği bir işlemde uygulama imkânı sağlar. Bu kurallarda en önemli kriterlerden biri nesne-odaklı örüntüler arasındaki ilişkilerin yakın bölünmeleri ile aksiyon tasarım planı arasında çalışılabilecek bir analitik ayırımdır. Pratik

olarak aksiyon kurallarında keşfedilebilir örüntüler önyargısız kararlar ve değerlendirmelerdir. Öte yandan bir klinisyenin klinik karar verme sürecinde bazı sübjektif kararlar vermesi mümkündür ve olabilmektedir.

Karaciğer hastalıklarında bir artış eğiliminin olması, hastalığın başlangıç safhasında doğru tanı konulmasının zor olması ve bu hastalıklarda erken teşhisin önemli olması, bu pilot çalışmada karaciğer hastalıklarının seçilmesinin en önemli sebeplerdendir. Aynı zamanda karaciğer rahatsızlıklarında altın standart olan tanı, biyopsi sonucu ile belirlenir fakat biyopsi zorunlu durumlar dışında tercih edilmeyen girişimsel–invazif bir işlemdir. Bu nedenle çalışmamızda bilgisayar programı yardımı ile girişimsel olmayan bir ortamda karaciğer hastalıklarına tanı koyulması ve tedavi planlanması üzerine çalışılmıştır.

2. Algoritma

2.1 Aksiyonlaştırmada Simgelemeler

Takip eden simgelemeler makale boyunca kullanılır. Bir bilgi sistemi (7) demek istiyoruz ki $S=(I, A, V)$, ve orada:

$I=\{x_1, x_2, \dots, x_j\}$ belirlenmiş sınırlı bir nesne grubu,
 $A=\{a_1, a_2, \dots, a_j\}$ belirlenmiş sınırlı bir nitelik grubu,
 $V=\{v_1, v_2, \dots, v_k\}$ ise belirlenmiş sınırlı bir nitelik değerleridir.

S bilgi sistemi Tablo 1'de gösterilmektedir. Bu tabloda D karar verme niteliklerini, B , C ve E sütunları ise durum niteliklerini temsil eder. Örneğin, x_j tablodaki ilk sütunu göstermekte ve $B(x_j)=0$ dir. Tabloda dört tane nitelik bulunmakta ve bunlar $A=\{B, C, E, D\}$. Bu nitelikler iki şekilde sınıflandırılır: kondisyon ve karar. Kondisyon nitelikleri B , C ve E ve karar niteliği ise D dir. Kondisyon nitelikleri değişmez ikiye ayrılır. Birincisi hastanın deri rengi veya kalıtsal yapısı gibi değişmez (stable) olan A_{St} ve sigara içme alışkanlığı veya yeme bozukluğu gibi esnek (flexible) olan A_{Fl} dir. Bu algoritmada bir nesneye verilen bir değer zaman içerisinde değişmez ise o nitelik (attribute) karardır yani değişmezdir. Diğer yönden kullanılan nitelik ise esnek veya değişkendir. Bu nitelikler $d(I)=\{k: (\exists x \in I) [d(x)=k]\}$ olarak belirlenir ve benzer koşullu nitelikleri

Table 1 S Bilgi sistemi. D Karar verme nitelikleri, B, C ve E durum nitelikleri.

Nesneler	B değişmez	C esnek	E esnek	D karar
x_1	0	2	0	I
x_2	2	2	0	I
x_3	2	2	2	W
x_4	2	3	0	I
x_5	2	1	1	W
x_6	3	3	1	N
x_7	3	4	0	N

oluşturur. Böylece aksiyon kuralı madenciliği aksiyon oluşturabilen ve kurucu (constructive) işlemleri oluşturur; bunlar istenen ve istenmeyen olarak ikiye ayrılır. Tablo 1'de $\{C, E\}$ nitelikleri esnek, $\{B\}$ niteliği değişmez ve $\{D\}$ niteliği ise karar niteliğinde analiz edici veya hekimin tanı sonucunun değişmiş olduğunu bekleyecektir -bir hastanın tanı ve tedaviden sonra iyileşme durumu gibi.

2.2 Aksiyon Kuralları

Bu çalışma kullanıcılara bir listelik olan nitelik değerleri sağlar ve bu değerler istenmeyen bazı nesnelere değiştirilerek onları istenen hale getirebilir. Bir diğer ifade ile, oluşturulan nitelik değerleri kurucu bir yapı görevini yaparak istenen ve istenmeyen nesnelere ortaya çıkarır. Algoritma bazında bu yoldan hareketle, örneğin bir hekim sadece bir hastasının iyileşme engellerini bilmek yanında, o hastasının iyileşme zamanının önemini de bilmek ister. İlaveten bir hekim hastasının iyileşme hızını ve engelleyici aksiyonları hakkında da bilgi sahibi olmak ister. Aksiyon kuralları böyle durumlarda istenmeyen olayları irdeleyerek onların istenen bir durum haline de gelmesini sağlar. Bu kuralların kavramı detaylı olarak (8 ve referansındaki Frawlet et al., 1991) ifade edilmektedir.

Nesne odaklı bir aksiyon kuralı olan p bir bilgi sistemi olan S 'de:

$p = [[(a_1 = \omega_1) \wedge (a_2 = \omega_2) \wedge \dots \wedge (a_q = \omega_q)] (b_1, \alpha_1 \rightarrow \beta_1) \wedge (b_2, \alpha_2 \rightarrow \beta_2) \dots \wedge (b_p, \alpha_p \rightarrow \beta_p)] \rightarrow [(d, k_1 \rightarrow k_2)]$, orada ki $\{b_1, b_2, \dots, b_p\}$ esnek ve $\{a_1, a_2, \dots, a_q\}$ kararlı nitelikler S içinde ifadesiyle tanımlanır. Buradaki yaklaşım benzer nitelikteki iki hasta bilgilerinin karşılaştırılması aksiyon kurallarını oluşturmaya başlayacaktır. Algoritmanın oluşturulması bazında bu durum ise: sol destek, $suppL(p) = Card[Dom_S(P_L)]/Card[I]$, sağ destek, $suppR(r) = Card[Dom_S(P_R)]/Card[U]$, ve güven, $Conf_S(p) = (Card[Dom_S(P_L)]/Card[Dom_S(V_L)]) (Card[Dom_S(P_R)] / Card[Dom_S(V_R)])$, olarak ifade edilmektedir. Daha detaylı bilgiye (4,1)'den ulaşılabılır.

2.3 Algoritma Tanımı

Bu araştırmanın amacı aksiyonlaştırmayı objektif (unbiased) bir şekilde analiz etmektir. Nesne odaklı çalışma birden fazla grup yapısı oluşturarak bu yapıları veri seti üzerinde matematiksel olarak test eder. Bütün bunlarla beraber karar verici niteliklerden sübjektif olmayı tamamen (%100) atmak mümkün değildir. Aksiyon kuralları ilk çalışma bazında bilgi alanına bağlı olduğu için bu durum önemlidir. Bütün bunlara rağmen nitelikleri ikiye bölmek değişmez

mi veya esnek mi tamamen kullanıcıya bağlıdır. Bu durum gerçekten önyargılıdır. Örneğin, kanama, sigara içme, karaciğer hastalarında safra kanalı tıkanıklıkları gibi durumlar kullanıcı tarafından manipüle ve kontrol edilebilir. Bu esnek bir durumdur. Diğer yönden işitme, yaşlanma ve cinsiyet gibi durumlarda herhangi bir önyargılı-sübjektif olma durumu yoktur, bu değişmez bir yapıdır. İlaveten algoritma tasarımı üzerindeki kısıtlamalar sistem S için seçilecek nesnelere belirlemede *değişmez nitelikler* tarafından belirlenir. Örneğin hekimlerin klinik karar verme ve akıl yürütmeleri sürecinde kendine özgü yaklaşımları vardır. Bunlar değişebilen önyargılı niteliklerdir ve kullanıcıya göre bir durumdan diğer bir duruma değişebilmektedir.

2.4 Ana Çerçeve

Algoritmayı kurmak için geniş ölçekli (breadth-first) arama tipi strateji kullanılarak sınıflandırma öncesi çıkarımı ortadan kaldırır (4,5,8,9). Burada önemli olan nesne odaklı olduğu için fazlalığa yer verilmez. Algoritma hazırlanırken; referans karar tablosunu ikiye böl ve istenmeyenleri uzaklaştırma ile aksiyon

yapılabilen örüntülerin kurulması olarak iki durum gerekir.

Karar verme sistemi S Tablo 2'de görüldüğü gibi Ts_1 ve Ts_2 olmak üzere iki alt tabloya ayrılır. Karar verme nitelikleri de $d \approx D$ and $d \approx H$ olarak ifade edilir. Algoritmanın kurulma aşamasında örneğin iyileşmeyen hastalar ve/veya hastaların verileri çalışmaya alınmadığından bu hastalar ile ilgili karar değerleri N hesaplamaya dahil edilmez ve $d \approx N$ olarak uygulanır. Daha detaylı bilgi için (4 ve referanslarına bakınız). İlaveten, karar verme atomları oluşturulup bunlardan benzeri olmayan ve minimum destek sağlama koşuluyla seçilenler karar verme mekanizmasına dahil edilirler. Eğer seçilecek atomların değerleri başlangıç değerlerinde düşük ise negatif değer verilmekte ve sistemden uzaklaştırılırlar. Sonuçta algoritma *sol destek*, *sağ destek* ve *güven* başlangıç değerlerini dikkate alarak seçilen atomları değerlendirir ve karar mekanizmasında pozitif değerlileri atomların içinden en yüksek güven değerlilerine sahip olanlardan seçer. Böylece aksiyon kuralı yüksek güvenilirlikle seçilen atomlardan kurulmuş olur ve algoritmasal iterasyon şekliyle

Table 2 Aksiyon metodu ile seçilerek oluşturulan bazı nesnelere alt Ts_1 ve Ts_2 gösterilmekte.

Nesneler	a	b	c	Nesneler	a	b	c
x_1	0	2	0	x_3	2	1	2
Ts_1 x_2	2	2	0	Ts_2 x_5	2	1	1
x_4	2	3	0				

```
//Function of Action Rule Instantiation ()
for (i = 0; i < maxAtoms)
  pi = combine premise-type with decision-type atoms and compute its suppl., supR, and
  confd
  If (suppl >= ω1) Then
    If (suppR >= ω2) Then
      If (confd >= ω3) Then
        R(p) = add Rules Produced by AlgOD(pi)
        Discard the atom from the list
      Else
        Discard the premise atoms from left cluster of the list
      End If
    Else
      Discard the premise atoms from right cluster of the list
    End If
  Else
    End for loop
End Function
```

Şekil 1. Nesne odaklı algoritma AlgOD.

devam eder. Şekil 1’de nesne odaklı algoritmanın genel kuramı ve çalışma şekli gösterilmiştir.

3. Aksiyon Kurallarının Uygulanması

Aksiyon kuralı uygulaması literatürde oldukça tartışılmaktadır. Bir aksiyonun kuralının biçimsel olarak tanımlanması (10) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmamızda temel veri tabanı olarak HEPAR veri sistemini kullandık. HEPAR bünyesinde karaciğer hastalarına ait 860 kayıt kullanılmıştır. Hastaların kayıtları başından itibaren, biyopsi, laparoskopi ve klinik takipler ile ayrıntılandırılmıştır. HEPAR veri tabanı Polonya Bilim Akademisi ve Yüksek Öğretim Tıp Merkezi’nin Biyosibernetik ve Biyotıp Mühendisliği tarafında kurulmuş ve geliştirilmiştir. Karar verme kurallarından oluşan bu veri tabanındaki kurallar hasta bilgilerini hepatoloji veri tabanından çıkararak bir veri sistemidir. Nesne odaklı bu çalışmamız önceleri aksiyon kuralları stratejisi şekliyle oluşturulup sonra (11) tarafından tanıtılmış, daha sonraları (12,2) tarafından bilinen çiftlerden sınıflandırma kuralları olarak geliştirilmiştir. Ras ZW ve Darzinska A (2) çalışmalarında aksiyon kurallarının bir çift sınıflandırma şekliyle kurulmasının gerekli olmadığını ve tek sınıflandırma kurallarının da aynı sonucu verdiğini kanıtlanmışlardır. Bu çalışmaların temelini teşkil eden algoritma basit *Learning from Examples bases on Rough Sets (LERS)* şekliyle kurulmuş ve daha sonraları *Discovering Extended Action Rules (DEAR)* (3,13) ve *Action Rules Discovery Based on Agglomerative Strategy (ARAS)* aksiyon kuralları şekliyle geliştirilmiştir. Nesne odaklı çalışmamız istenmeyen fazlalıkları (redundancy) sistemden uzaklaştırıp daha hızlı ve daha az zaman kaybetme olanağına yer vererek sistem akışını daha güçlü (robust) hale getirir (4).

3.1 Deneysel Çalışmalar

Çalışmamızda kullanılan HEPAR veri tabanı yaklaşık 758 kayıtlı hastanın karaciğer hastalıkları ile ilgili verilerine sahiptir. Bu verilerden 106 tane nitelik elde edilmiştir. Bu niteliklerden 31 tanesi sınıflandırılmış laboratuvar testleridir ve bunlar: *normalüstü*, *normal* ve *normalaltı* nitelikler şeklinde oluşturulur. Bu niteliklerin 14 tanesi *kararlı* niteliklerdir. Biyopsi alınarak iki

adet HBsAg ve HBcAg antijenine rastlanmış (doku içerisinde) ve bunlar invazifdir. Karar verme nitelikleri ise 7 adet olarak çıkarılmış ve bu değerler: *I* – şiddetli (acute) hepatit, *IIa* – az şiddetli akut (hepatit B ve C), *IIb* – az şiddetli (alkol kullanımı), *IIIa* – iyileştirilebilen kronik hepatit, *IIIb* – iyileştirilemeyen kronik hepatit, *IV* – siroz hepatit ve *V* – karaciğer kanseri olarak tanımlanır.

Karaciğer hastalıklarının tanısı genel olarak şikayetin öğrenilmesi, anamnez alınması, fizik muayene yapılması, laboratuvar tetkikleri, görüntüleme yöntemleri ve histopatolojik incelemeler ile ilerletilir. Biyokimyasal tahliller karaciğer hastalıklarının tanısında büyük rol oynar ve hastanın fizik muayenesi ve anamnezi ile birlikte değerlendirilmelidir. Hastalık tanısı için kullanılan bu tetkikler arasında Ultrasonografi (USG) önemli bir yer tutar. Özellikle karaciğer kitleleri, safra kanallarının durumu ve safra kesesi taşlarının teşhisini koymakta USG önemlidir. Bununla birlikte girişimsel olmayan bu tetkiklerin karaciğerde inflamasyonunu göstermede bir yararı yoktur. Öte taraftan karaciğer biyopsisi hasta için önemli bir risk taşımaktadır. Bütün bunlarla birlikte karaciğer inflamasyonunda ve karaciğerde fibrozis oluşumlarının tespitinde girişimsel olan – invazif biyopsi kaçınılmaz olabilir.

Çalışmamızda hastaların yeniden sınıflandırılmasını amaçlamaktayız. Özellikle *IIb* kategorisindeki bir hastanın invazif olmayan bir tedavi metoduyla *I* kategorisine (*IIb* → *I*) ve *IIIa* kategorisindeki bir hastanın da yine *I* kategorisine (*IIIa* → *I*) inerek değerlendirilmesini hedeflenir. Bu amaçla da aksiyon kurallarını yeniden sınıflandırıyoruz. Buradaki yeni metodumuz da daha önceki çalışmalara göre yeniden sınıflandırmayı nesne odaklı – fazlalık aksiyonları kullanmadan sınıflandırma ile yapılmasıdır. Kullandığımız HEPAR veri tabanında temel tıbbi testler ve sürekli alkol kullanımı yapan hastalar sübjektif nitelikler taşıyabileceğinden ve % 90’dan fazla değeri olmayan (değerleri kaybolmuş) nitelikler çalışmalarımıza alınmamıştır.

Bundan sonraki strateji RSES (14) programı kullanılarak invazif olmayan bir test grubu çıkarılmıştır. Bulunan bu değerler aşağıdaki tanımları içermektedir.

P kümesi = { $b, s, e, o, w, sk, hv, sp, hh, jp, ed, cy, sl, bp, ap, pi, tc, da$ } d-deducts yapılan çalışmalardan bir tanesi olup aşağıdaki değerleri içermektedir:

b = kanama, s = subikterik hafif sarılık, e = geğirme, o = engel (örneğin safra taşları), w = ağırlık kaybı, sk = sigara kullanma, hv = viral hepatit öyküsü (kararlı), sp = geçmişteki cerrahi müdahaleler (kararlı), hh = hastane öyküsü (kararlı), jp = gebelik sarılığı, ed = eritematozus dermatitis, cy = kist, sl = keskin sınırlı karaciğer (kararlı), ap = alkale fosfataz, pi = protrombin indeksi, tc = bütüm kolestrol, da = karar niteliği.

4. Sonuç ve İleri Çalışmalar

Nesne odaklı algoritma uygulamasında 8 adet aksiyon kuralları oluşturulmuş olup bunlardan en yüksek güvenilirlik dereceli olan 3 aksiyon kuralları aşağıda verilmiştir:

$$1. [(hh, 2) \wedge (hv, 2) \wedge (sl, 2)] \wedge (e, 2 \rightarrow 1) \wedge (tc, 2 \rightarrow 1) \Rightarrow (da, IIIa \rightarrow I)$$

Bu kural en yüksek güvenilirlik dereceli olarak açıklar ki: hastane öyküsüne dayanarak geçmişte hastanede kalan ve ameliyat olmayan bir hastanın fiziksel muayenesinde karaciğerinin keskin sınırlı olmadığı belirlenmiştir. Kural açıklar ki: bu hastanın eğer geğirme ve safra akışındaki engeller ortadan kaldırılırsa, kolesterol seviyesi normale döndürülür. Böylece hastanın durumu yeniden sınıflandırılarak $IIIa$ sınıfından I ($IIIa \rightarrow I$) sınıfına indirilmiş olur.

$$2. [(hh, 2) \wedge (sl, 2) \wedge (sp, 1)] \wedge (o, 2 \rightarrow 1) \wedge (w, 2 \rightarrow 1) \Rightarrow (da, IIIAa \rightarrow I)$$

Bu ikinci kural en yüksek güvenilirlik dereceli olarak tanımlar ki: hastane öyküsüne dayanarak geçmişte hastanede kalan ve ameliyat olmayan bir hastanın fizik muayenesinde karaciğerinin keskin sınırlı olmadığı belirlenmiştir. Kural açıklar ki: eğer safradaki tıkanıklıklar ortadan kaldırıldığında ve normal kilo sağlandığında hastanın durumu $IIIa$ 'dan I 'e ($IIIa \rightarrow I$) indirilerek yeniden sınıflandırılır.

$$3. [(hh, 2) \wedge (sl, 2) \wedge (sp, 1)] \wedge (e, 2 \rightarrow 1) \wedge (o, 2 \rightarrow 1) \wedge (s, 2 \rightarrow 1) \Rightarrow (dd, IIIA \rightarrow I)$$

Bu üçüncü kural da en yüksek güvenilirlik dereceli olarak belirler ki: : hastane öyküsüne dayanarak geçmişte hastanede kalan ve ameliyat olmayan bir hastanın karaciğerinde keskin sınırlar olmadığı belirlenmiştir. Kural: eğer geğirme ve safradaki engeller ortadan kaldırıldığında subikterik hafif sarılık normale döner ve hastanın durumun yeniden sınıflandırılarak $IIIa$ seviyesinden I ($IIIa \rightarrow I$) normal seviyesine iner.

Bu makale aksiyon kurallarının tıbbi araştırma alanında özellikle hepatoloji dalında bilgisayar kullanılarak nasıl bir otomasyon yapılabileceğini ve çalışmalarda en son durumun nesne odaklı (object-driven) algoritma kullanımının en kısa yol olduğunu öz ve kısa bir şekilde sunar. Çalışmamız bilgi temelli mantıksal koşulların nesnelere bağlanarak uzman sistem yardımıyla aksiyon kurallarının belirlenmesine ve uygulanmasına dayanır. Bu, bilgisayar temelli bilgi sistemin ve oluşturulan akıllı algoritmanın hasta odaklı tedaviler için hekime yardımcı olabilecek bir araç ve gereç olarak da tanımlanabilir. Çalışmamızda en önemli karar verme mekanizmalardan biri, başlangıç değerlerinin akıllı bir şekilde kontrol edilmesidir. Bu alandaki temel karar verici olan uzman sistemin akıllı talimatı ve oluşturduğu bilginin hatasız olması gerekmekte ve çalışmalar bu alanda yoğunlaşmaktadır. Bu sahadaki gelecek çalışmalar nitelik değerlerinin uzman sistemindeki desteği, karar vermede ve zaman harcamında değerlerin etkisi, kısa süre zarfında hastanın tedavisine yönelik bilginin oldukça doğru ve güvenilir olması gibi uygulama çalışmaları yapılmalı ve değerlendirilmelidir. Nesne odaklı olan algoritmanın bilimsel kargaşalığının daha az olması için çalışmalar yapılmalıdır. Bu da klinik verilerinin ve hasta tanımlarının daha net olmasına yardımcı olacaktır. Kayıp verilerin, doğru olmayan mantıksal çıkarımların, ilaveten kodlama hatlarının daha az seviyelere indirgenmesi gelecek ilave çalışmalar olarak verilebilir.

Teşekkür: Makalenin Türkçe yazılım kurallarını düzeltip edit eden Dr. Giray Kolcu'ya teşekkür ederim.

Kaynaklar

1. Ras ZW, Tsa LS. Discovering extended action-rules (System DEAR). Intelligent Information Systems. Proceedings of the IIS' 2003 Symposium, Advances in Soft Computing, Springer; 2003; 6(8) p. 293-300.
2. Ras ZW, Dardzinska A. Action rules discovery - a new simplified strategy. Foundations of Intelligent Systems, Esposito F. et al. (Eds.), LNAI, No. 4203 Springer. 2006; 445-453.
3. Ras ZW, Tzacheva A, Tsay, LS, Gurdal O. Mining for interesting action rules. Proceedings of IEEE/WIC/ACM International Conference on Intelligent Agent Technology, Compiègne University of Technology, France. 2005 Sep 19-22; Compeigne, France p.187-93.
4. Gürdal O, Dardzinska A. New Approach to Clinical Medicine by Action Rules. Int. Journal of Development Research, 2017; 7(1): 11032-9.
5. Dardzinska A. Action rules mining. Studies in Computational Intelligence, Springer Publication, Springer-Verlag, Berlin: Springer-Verlag; 2013.
6. Agrawal R, Imielinski, T, Swami A. Mining association rules between sets of items in large databases. In: Buneman P, Jajodia S, editors. Proceedings of ACM SIGMOD International Conference on Management of data; 1993 May 25-28; Washington DC. New York: ACM; 1993; p. 207-16.
7. Pawlak Z.. Information systems - theoretical foundations. Information Systems Journal. 1981 6, 205-218.
8. Ras ZW, Dardzinska A. Action Rules Discovery without pre-existing classification rule. In: Chien-Chung C, Grzymala-Busse JW, Ziarko, WP, editors. Proceedings of 6th International Conference on Rough Sets and Current Trends in Computing; 2008 Oct 23-25; Akron, Ohio.p Berlin: Springer-Verlag, 2008. p. 181-90.
9. Hajja A, Ras ZW, Wieczorkowska A. Hierarchical object-driven action rules. J. Intell. Inf. Syst. 2014; 42 (2): 207-32.
10. Geffner H, Wainer J. Modeling action, knowledge and control. In: Prade H, editor. ECAI 98: Proceedings of 13th European Conference on Artificial Intelligence; 1998 August 23-28; Brighton UK. New York: Wiley-Blackwell; 1998 p. 532-6.
11. Adomavicius G, Tuzhilin A. Discovery of actionable patterns in databases: The action hierarchy approach. Proceedings of the 3rd International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining; 1997 Aug 14-17. The AAAI Press; 1997. p. 111-4.
12. Tsay L-S, Ras ZW. Action rules discovery: system DEAR2, method and experiments. Journal of Experimental & Theoretical Artificial Intelligence, 2005; 17(1-2): 119-28.
13. Bobrowski, L. 1992 HEPAR: Computer system for diagnosis support and data analysis. Prace IBIB 31, Institute of Biocybernetics and Biomedical Engineering, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland.
14. <http://logic.mimuw.edu.pl/~rses/about.html>

İskemik Serebrovasküler Olay İle Komplike İnfektif Endokardit Hastasında Erken Dönem Açık Kalp Cerrahisi

Early Open Heart Surgery In Infective Endocarditis With Ischemic Cerebrovascular Complication

Eyyüp Sabri ÖZDEN

Memorial Ankara Hastanesi
Ankara, Türkiye

Öz

İnfektif endokardit yüksek morbidite ve mortaliteye sahip klinik bir durumdur ve en çok predispozan faktör altta yatan kapak hastalığıdır. Bu olguda iskemik serebrovasküler olay (SVO) gelişen infektif endokardit hastasında rekürren serebral emboli gelişmesi nedeniyle erken dönem kapak replasmanı yapılmış ve hasta sonrasında sağlıklı olarak taburcu edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnfektif endokardit, inme, kardiyak cerrahi

Abstract

Infective endocarditis is a clinical condition with high morbidity and mortality and the most predisposing factor is underlying valve disease. In this case, because of recurrent cerebral emboli developed in infective endocarditis with ischemic cerebrovascular event (SVO), early valve replacement was performed and the patient was discharged home after the patient was healthy.

Keywords: Infective endocarditis, stroke, cardiac surgery

Giriş

İnfektif endokardit yüksek morbidite ve mortaliteye sahip klinik bir durumdur ve en çok predispozan faktör altta yatan kapak hastalığıdır (1,2). İnfektif endokarditin nörolojik kliniği arasında embolik serebrovasküler olay (SVO) buna eşlik eden serebrovasküler hemoraji, geçici iskemik atak (TİA), rüptüre mikotik anevrizma, nöbet, baş ağrısı, non-fokal ensefalopati bulunmakta olup endokardit hastalarının %10-40'da oluşan akut nörolojik defisitlerdeki artış mortalite ile ilişkilidir (3-6). Bu tablolar içinde en sık gözlenen embolik serebrovasküler oklüzyondur (7-9). İnfektif endokarditin %80 oranında neden olduğu tekrarlayıcı serebral iskemi nörolojik gidişatı ciddi anlamda kötüleştirebilir (2). İnfektif endokardit nörolojik olayla komplike olduğunda hastaların %15-25'de cerrahiye gerek duyulmaktadır (10,11). Cerrahi hayat kurtarıcı olup vakaların %25-50'de akut enfeksiyon döneminde, %20-40'da konvelesan döneminde uygulanmaktadır (1). Bir aylık mortalite ve intraserebral emboli oranı kardiyembolik kökenli inmede diğer nedenlere göre çok daha fazladır (12,13). Bu olguda iskemik serebrovasküler olay (SVO) gelişen infektif endokardit hastasında rekürren serebral emboli gelişmesi nedeniyle erken dönem kapak replasmanı yapılmış ve hasta sonrasında sağlıklı olarak eve taburcu edilmesi sunulmuştur.

Yazışma Adresi:
Eyyüp Sabri ÖZDEN
dreyupsabri@gmail.com
Elçi Sokak Saray Apt. No: 13/14
Yukarı Ayrancı Çankaya / ANKARA

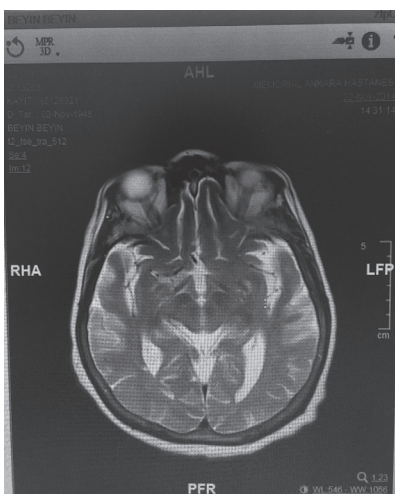
Vaka Sunumu

69 yaşında bayan hasta 3 damar koroner arter bypass cerrahisi (CABG) ve mitral annulus ameliyatından 1,5 ay sonra acil servise epileptik nöbet nedeniyle getirilmiş ve genel yoğun bakıma yatırılmış. Hastanın hikayesinde hematolojik veya immünolojik bir hastalığı bulunmamaktadır. Nöbet esnasında idrar ve gayta inkontinansı olan hastanın nöbet sonrasında IR +/-, pupiller izokorik, DTR normoaktif, patolojik refleksin bulunmadığı gözleniyor. Spontan solunumu olan hastanın karotis ve periferik nabızları palpe edilebiliyor. S1 (+), S2 (+) ritmik olup ek ses ve üfürüm saptanmıyor. Laboratuvar tetkiklerinde Hg: 10 g/dl Plt: 249.000 Lökosit: 9.950 CRP: 7 mg/l AKŞ: 114 mg/dl ve elektrolitleri normal olarak ölçülüyor. Kumadin kullanımı olan hastanın INR: 3,35 ve idrarda mikroskopik hematürisi mevcut. Yatışının ilk gününde 2 defa kusması ve nistagmusu olan hastanın 3. gününde 1 defa 38 derece ateş ölçüldü. Hastaya çekilen Transtorasik EKO'da valvüler endokarda tutunmuş tüm kardiyak siklus boyunca mobil ekodens kitle görüldü. Karotis Doppler Ultrasonografi (USG)'de bilateral karotis arterlerde stenoz gözlenmedi. Kranial bilgisayar tomografi (BT)'de sağ serebellumda fokal, sol serebellumda bir çok odakta kortikal düzeyde fokal akut iskemik alanları görüntüleniyor. Sağ talamus, sağ kaudat nükleus ve solda temporookspital kortekste lokalize subakut kronik vasıflı iskemik odakları gözlemlendi. Difüzyon manyetik rezonans (MR)'da bilateral hemisferlerdeki akut iskemik odaklarının subakut forma dönüştüğü, sol oksipitopariyetal korteks, sağ talamus, sol lentiform nükleus, sol kaudat nükleus gövdesinde, sağ temporookspital kortekste akut iskemik alanları saptanıyor. Hemorajik transformasyon

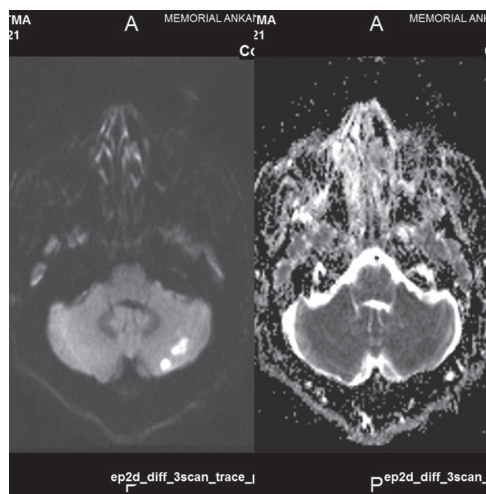
gözlenmiyor (Resim 1). 3 gün sonra çekilen diffüzyon MR'da yeni emboliyi işaret eden sol talamusta akut iskemik gözleniyor (Resim 2). Yatışının 4. gününde mitral kapak replasmanı yapılmak üzere ameliyata alınıyor. Operasyon ektrakorporiyal dolaşım ile 28-32 ° C ılımlı hipotermi altında hematokrit seviyesi %26-30 arasında tutularak gerçekleştirildi. İntraoperatif transözefageal EKO'da (TEE) ventriküler vejetasyon gözlemlendi. Hasta postoperatif 24. saatinde ekstübe edilip 5. gününde servise yatırıldı. Hastanın nörolojik muayenesinde fokal defisit gözlenmedi. İntrakardiyak trombüs materyalinde koagülaz (-) stafilokok üredi (Resim 3). Teikoplanin 1x800 mg, Rifcap 1x600 mg tedavisi 6 haftaya, Genta 3x80 mg tedavisi 16 güne tamamlanmak üzere postoperatif 24. gününde eve taburcu edildi.

Tartışma

Hastamızın hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz gibi serebral laküner enfarkt için predispose olan hastalıkları bulunmasına rağmen daha önce geçirilmiş periferik emboli veya serebrovasküler oklüzyon öyküsü bulunmamaktadır. Bihemisferik ve serebellar kortekste multipl iskemik alanlarının gözlenmesi olayın kardiyak kökenli veya büyük arter aterosklerozuna bağlı olduğunu düşündürür. Ancak TEE'de mitral kapak aparatında trombüs olması ve Karotis Doppler USG'de karotid arterlerde stenoz gözlenmemesi embolinin kardiyak kökenli olduğunu göstermektedir. İnfektif endokarditte emboli oranı %13-44'tür (7-9). Her ne kadar nörolojik iyileşme oranı diğer emboli nedenlerine göre daha fazla olsa da, infektif endokardite bağlı SVO yüksek mortaliteye sahiptir (2). S. aureus diğer ajanlardan daha fazla nörolojik komplikasyonlarla ilişkili bulunmuş olup bu vakada



Resim 1



Resim 2



Resim 3

biyolojik materyalde üreyen mikroorganizma koagülaz (-) stafilokoktur. Kan kültüründe üreme olmamıştır. Klinikte en çok beklenen bulgu ateş olması gerekirken hastanın ateşi bir defa 38 derece olarak ölçülmüştür. Yeni gelişen kardiyak üfürüm, periferik embolizasyon bulguları gözlenmemiş olup, idrarda mikroskobik hematüri ve kanda CRP yüksekliği tespit edilmiş, ilginç olarak başvuru esnasında lökositöz gözlenmemiştir.

Ekstrakorporyal dolaşım bu olgularda total heparinizasyon, kontrol edilemeyen hipotansiyon nedeniyle iskemik alanı artırma veya hemorajiye dönüştürme olasılığı ve kan beyin bariyerinin bozulmasına bağlı serebral ödeme neden olabilmektedir (14). Serebrovasküler komplikasyonu olan akut infektif endokardit olgularında cerrahi zaman tartışmalıdır ve bununla ilgili yeterli kontrollü çalışma yoktur (1). Japonya'da yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışmada ilk serebral infarkt sonrası 7 gün içinde cerrahi gerekliliği olan hastaların %43.8'de serebral hasar artmıştır. Bu oran emboli ve cerrahi arasındaki süre 2 hafta olanlarda %10'a, 4 hafta olanlarda ise %2,3'e düşmüştür (15). İnfektif endokardit ve iskemik inmenin olduğu 198 hastanın alındığı bir çalışmada ilk 7 gün ve sonrasında yapılan cerrahi girişim mortalite açısından karşılaştırıldığında ikisi arasında fark gözlenmemiştir (16). Cooper ve ark. tanı ile cerrahinin ortalama süresini 4 gün ve cerrahinin düşük risk mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (17). Matsusista ve ark. yaptıkları retrospektif bir çalışmada serebrovasküler komplikasyon ile cerrahi arasındaki sürenin en az 11 gün geçmesi gerektiğini savunmaktadır (18). Snygg-Martin ve ark. postoperatif nörolojik bozulma gözlenmeksizin bu süreyi 8 gün olarak bulmuşlardır (7). Zisbrod ve ark. serebrovasküler emboli gelişmiş 12 olguda yaptığı çalışmada cerrahi için geçen ortalama sürenin 12,7 gün olduğunu sadece bir hastanın eksitus olduğunu ve reküren embolinin gerçekleşmediğini belirtmişlerdir (14). Rutmann ve ark. cerrahinin gerçekleştirilme zamanının erken veya geç olmasının postoperatif nörolojik komplikasyon oranını etkilemediğini belirtmiştir (2). Serebral iskemiden 3 gün sonra tekrarlayan emboli olan bu hasta kontrol BT ile hemoraji ekarte edilmesini takiben yatışının 4. gününde acil kalp cerrahisi yapılmıştır. Bir çok seride cerrahi mortalite % 6-25, uzun dönem yaşam oranları yaklaşık % 70'dir (1). Ekstrakorporyal dolaşımın erken dönem serebral iske mi üzerine olumsuz etkileri bu hastada görülmemiş, nörolojik muayenesi normal olan hasta postoperatif 24. gününde evine taburcu edilmiştir.

Sonuç

Serebral emboli ile komplike infektif endokardit olgularında uygun cerrahi ile mortalite azalmakta ve cerrahi karar

özel yönetim gerektirmektedir (19). Bu konu ile ilgili çeşitli rehberler olsada emboli ve cerrahi arasındaki olması gereken süre bilinmemektedir ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Kontrollü çalışmaların yetersiz olması nedeniyle bu vaka sunumunun faydalı olacağı inancındayız.

Kaynaklar

1. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for Infective Endocarditis Who and When? *Circulation* 2010;121:1141-52
2. Ruttmann E, Willeit J, Ulmer H, Chevtchik O, Hofer D, Poewe W et al. Neurological Outcome of Septic Cardioembolic Stroke After Infective Endocarditis. *Stroke* 2006;37:2094-99
3. Hart RG, Foster JW, Luther MF, Kanter MC. Stroke in Infective Endocarditis. *Stroke* 1990;21:695-700
4. Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF, Nichols TR, Beck GJ. Neurologic Complications of Endocarditis: a 12-year experience. *Neurology* 1989;39(2):173-8
5. Jones HR, Siekert RG. Neurologic Manifestations of Infective Endocarditis: Review of Clinical and Therapeutic Challenges. *Brain* 1989;112:1295-315
6. Kanter MC, Hart RG. Neurologic Complications of Infective Endocarditis. *Neurology* 1991;41:1015-9
7. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsiö A, Ackerholm P, Andersson R et al. Cerebrovascular Complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis* 2008;47:23
8. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Talierto CP et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991;114(8):635-40
9. De Castro S, Magni G, Beni S, Cartoni D, Fiorelli M, Venditti M et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997;80(8):1030-4
10. Balasubramanian SK, Behranwala A, Devbhandari M, Nzewi O, Walker WS, Prasad SU et al. Predictors of mortality in early surgical intervention for active native valve endocarditis and significance of antimicrobial therapy: a single-center experience. *J Heart Valve Dis* 2005;14:15-22
11. Fernandez-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, de Gorgolas M. Hospitalacquired infectious endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. *Clin Infect Dis* 1995;20:16-23
12. Caplan LR, Hier DB, D'Cruz I. Cerebral embolism in the Michael Reese Stroke Registry. *Stroke* 1983;14(4):530-6

13. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083-92
14. Zisbrod Z, Rose DM, Jacobowitz IJ, Kramer M, Acinapura AJ, Cunningham JN. Results of open heart surgery in patients with recent cardiogenic embolic stroke and central nervous system dysfunction. *Circulation* 1987;76(Suppl 5):109-12
15. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications Multi-center retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1745-55
16. Barsic B, Dickerman S, Krajinovic V, Pappas P, Altclas J, Carosi G et al. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin Infect Dis* 2013;56(2):209-17
17. Cooper HA, Thompson EC, Laureno R, Fuisz A, Mark AS, Lin M et al. Subclinical Brain Embolization in Left-sided Infective Endocarditis: Results From the Evaluation by MRI of The Brains of Patients With Left-sided Intracardiac Solid Masses (EMBOLISM) Pilot Study. *Circulation* 2009;120:585-91
18. Matsushita K, Kuriyama Y, Sawada T, Yamaguchi T, Nagata S, Kawazoe K et al. Hemorrhagic and ischemic cerebrovascular complications of active infective endocarditis of native valve. *Eur Neurol* 1993;33:267-74
19. Manne MB, Shrestha NK, Lytle BW, Nowicki ER, Blackstone E, Gordon SM et al. Outcomes after surgical treatment of native and prosthetic valve infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2012;93(2):489-93

Pankreasın Nadir Bir Tümörü: Pankreatik Gastrointestinal Stromal Tümör

A Rare Tumor Of Pancreas: Pancreatic Gastrointestinal Tumor

* Günay RONA
** Gökhan YAĞIZ
*** Uğur TOPRAK

* Dr Ergun Özdemir Görele
Devlet Hastanesi

** Fatsa Devlet Hastanesi

*** Süleyman Demirel
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Yazışma Adresi:

Günay RONA
Dr Ergun Özdemir Görele Devlet
Hastanesi Giresun/Görele

Öz

Bu yazıda pankreas başında geniş yer kaplamasına rağmen invazyon, metastaz ve obstrüksiyon bulgularına yol açmama gibi sıra dışı özelliklerle karakterize nadir bir pankreas tümörü olan gastrointestinal stromal tümör sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal tümör, pankreatik gastrointestinal tümör, BT

Abstract

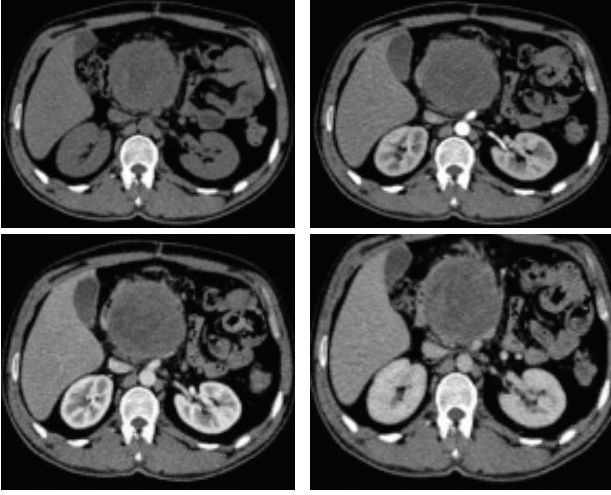
The current report presents a case of gastrointestinal tumor (GIST), which is a rare tumor of the pancreas characterized by unusual features as the lack of invasion, metastasis and obstruction symptoms despite occupying a large space in the head of pancreas.

Keywords: Gastrointestinal tumor, pancreatic gastrointestinal tumor, CT

Giriş

Karın ağrısı şikayeti ile hastanemize başvuran 36 yaşında erkek hastanın klinik öyküsünde ve fizik muayenesinde belirgin bir özellik saptanmadı. Abdominal ultrasonografi incelemesinde pankreas başında hipoekoik solid kitle lezyonu saptandı. Bu nedenle yapılan dinamik pankreas bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde pankreas başında 9x8 cm boyutlarında heterojen iç yapıda hipodens kitle lezyonu tespit edilmiştir. Lezyon arterial, portal ve geç venöz fazlarda zayıf kontrastlanma özelliği göstermekteydi (resim 1). Kitlenin mide antrumunu, duodenum birinci kesimini, portal veni, süperior mezenterik arteri ve süperior mezenterik veni basıladığı ancak invaze etmediği görüldü(resim 2). Koledok veya pankreatik kanalda dilatasyon saptanmadı. Abdominal metastaz ya da patolojik görünümde lenf nodu gözlenmedi. Hastaya klasik Whipple pankreatikoduodenektomi operasyonu yapıldı.

Kitlenin mikroskopik incelemesinde tümöral lezyonu oluşturan hücrelerin orta düzeyde sitolojik atipi gösterdiği ve epiteloïd bir kısmının ise iğsi karakterde olduğu gözlemlendi. Yaygın kanama alanlarına karşın nekroz içermemekte idi ve 50BBA'da 34 mitoz saptandı. İmmünohistokimyasal yöntemle yapılan



Resim 1: Pankreas başında 9x8 cm boyutlarında heterojen iç yapıda, tüm fazlarda zayıf kontrastlanma özelliği gösteren lezyonun BT görünümü



Resim 2: Lezyonun süperior mezenterik arteri ve süperior mezenterik veni basıladığı ancak invaze etmediğini gösteren sagittal BT kesitleri

incelemede tümöral hücrelerde yaygın CD 117 ekspresyonu izlenmiş olup CD 34, S-100, Desmin, SMA negatif bulundu. Ki-67 proliferasyon indeksi %20 olarak hesaplandı.

Klinik ve radyolojik olarak başka bir primer lezyon saptanmadığı için tanı pankreatik gastrointestinal stromal tümör olarak konuldu.

Tartışma

GİST'ler mezenkimal tümörler olup intestinal Cajal hücrelerinden gelişmektedir. Karakteristik olarak C-kit gen mutasyonuna bağlı tirozin kinaz aktivitesine sahip büyüme faktörü reseptörü olan CD-117 proteini eksprese ederler (1,2,3). Ayrıca CD 34 pozitifliği de %60-70'inde görülür (3). CD 117 pozitifliği leomiyom, leomiyosarkom, schwannom ve nöroendokrin tümör gibi mezenkimal kökenli diğer lezyonlardan ayırmak için önemlidir. Olgumuzda literatürle uyumlu olarak CD 117 pozitifliği saptanmıştır. Ancak diğer histopatolojik markerler negatif bulunmuştur.

Klinik olarak GİST'ler en sık karın ağrısı ve distansiyona neden olmakla birlikte yerleşim yerine ve boyutuna göre kanama, iştahsızlık, disfaji, sarılık,

intestinal obstrüksiyon ve perforasyon gibi farklı klinik semptomlara da neden olurlar (6,7).

Olgumuzdaki kitlenin pankreas başında oldukça büyük boyutlarda olmasına karşın çevre invazyonunun, uzak metastazının olmaması ve obstrüksiyon bulgularına yol açmaması, pankreatik adenokanser ve nöroendokrin tümör gibi primer pankreatik kitleleri dışlamamızda önemli kriterlerdir. GİST'ler plastik tümörlerdir, Lüminal obstrüksiyon yapmalarının aksine anevrizmal dilatasyon yapmaları ile bilinirler.

GİST'lerin görüntülemesinde BT ve MR seçilmesi gereken modalitelerdir. Boyutları 1-10 cm arasında değişkenlik gösteren sıklıkla ekzofitik uzanımlı yumuşak doku dansitesinde lezyonlardır. Hemoraji, nekroz, kistik alanlar ve kalsifikasyonlar içerebilir. Küçük lezyonlar homojen kontrastlanırken, büyük lezyonlar hemoraji ve nekroza bağlı heterojen ve periferik kontrastlanma gösterirler (6,7). Bizim olgumuzda da hemoraji nedeni ile lezyon santrali düşük dansitede olup lezyonda periferik zayıf kontrastlanma izlenmiştir.

GİST'ler lenf nodu, mezenter, omentum ve karaciğer metastazı yapabilirler. Lezyon boyutu artııkça

(>5 cm), ve mitotik indeksi yükseldikçe (50 BBA >50 mitoz) agresif ve malign seyir gösterme riski artmaktadır (2,6,7). Olgumuzda tanı anında metastaz saptanmamıştır. Ancak takip gereklidir.

Sonuç

Pankreas başında geniş yer kaplamasına rağmen invazyon, metastaz ve obstrüksiyon bulgularına yol açmama gibi sıra dışı özellikleri ile nadir bir pankreatik tümör türü olarak GİST akla gelebilir.

Kaynaklar

1. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005; 16: 566-578.
2. Vij M, Agrawal V, Pandey R. Malignant Extra-Gastrointestinal Stromal Tumor of the Pancreas A Case Report and Review of Literature. *JOP*. 2011 Mar 9;12(2):200-4.
3. Tian YT, Liu H, Shi SS, Xie YB, Xu Q, Zhang JW, et al. Malignant extra-gastrointestinal stromal tumor of the pancreas Report of two cases and review of the literature *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 21;20(3):863-8.
4. Soufi M, Bouziane M, Massroui R, Chad B. Pancreatic GIST with pancreas divisum A new entity. *Int J Surg Case Rep*. 2013;4(1):68-71.
5. Wegge J, Bartholomew DM, Burke LH, Miller LA. Pancreatic extra-gastrointestinal stromal tumour masquerading as a bleeding duodenal mass. *BMJ Case Reports* 2012
6. Sandrasegeran K, Rasejh A, Jonas R, Rushing DA, Akisik FM, Henley JD. Gastrointestinal Stromal Tumors: Clinical, Radiologic and Pathologic Features. *AJR* 2005;184:803–811.
7. Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M. Gastrointestinal Stromal Tumors: Radiologic Features with Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 2003; 23:283–304.

Kolon Perforasyonu ile Sonuçlanan Geç Tanı Konmuş Travmatik Diyafragma Yaralanması: Bir Vaka Takdimi

A Late Diagnosed Traumatic Diaphragmatic Injury Resulting In Colon Perforation: A Case Report

Öz

- * Mustafa Soner ÖZCAN
- * Gökhan PEKER
- * Tarık TÜRK
- * Mehmet Gürdal ÖZTEKİN
- * Servergazi Devlet Hastanesi

Giriş: Travmatik diyafragma yaralanmaları sık görülmeyen ancak yüksek morbidite ve mortaliteye neden olabilen bir durumdur. Künt travmatik diyafragma rüptürü en sık motorlu taşıt kazaları sonucu olmaktadır. Asemptomatik seyreden Travmatik diyafragma yaralanmaları yıllar sonra diyafragma hernisine bağlı gastrointestinal yada pulmoner sistem semptomları ile karşımıza çıkabilmektedir. **Vaka:** 65 yaşında, geçirilmiş trafik kazası hikayesi olan kadın hasta, ciddi nefes darlığı ve karın ağrısı şikayeti ile hastanemize başvurdu. Sol hidropnömotoraks saptandı ve tüp torakostomi uygulandıktan sonra, kapalı sualtı drenaj sistemine bir hafta sonunda bağırsak içeriğinin gelmesi üzerine, acil sol torakotomi ve laparotomi yapıldı. Transvers kolon batın içine alınıp nekroze olan kısım rezeke edildi ve kolostomi açıldı. Hastaya postoperatif dönemde yoğun bakım ünitesinde 9 gün sepsis durumu ile takip ve tedavi edildi. Servisteki 20 günlük izlemin ardından sorunsuz taburcu edildi. **Sonuç:** Torakoabdominal yaralanma geçiren hastalarda yapılan tüm radyolojik incelemelerde bulgu saptanmasa bile, hastalar diyafragma yaralanması konusunda dikkatlice incelenmelidir. Geçikmiş tanı hayatı tehdit eden durumlara yol açabilir. Dikkatli ve uygun yaklaşımla yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden komplikasyonlar açısından erken tanı konabilir.

Anahtar Kelimeler: Travmatik Diyafragmatik Yaralanma, Travmatik Diyafragma Hernisi, İntestinal perforasyon, Gecikmiş Tanı

Abstract

Introduction: Traumatic diaphragmatic injuries are uncommon injuries but cause high mortality and morbidity. Motor vehicle accidents are the most common cause of blunt traumatic diaphragmatic rupture. After years, asymptomatic patients with Traumatic diaphragmatic injuries may be presented with gastrointestinal and pulmonary symptoms due to diaphragmatic hernia. **Case:** 65 year-old female patient with a history of traffic accident was admitted to our hospital with severe dyspnea and abdominal pain. Left hydropneumothorax was detected. 7 days after the tube thoracostomy procedure, emergency thoracotomy and laparotomy was performed because of intestinal contents coming from closed underwater drainage system. The

Yazışma Adresi:

Servergazi Devlet Hastanesi
Anesteziyoloji Bölümü
Bereketler Mahallesi Bereket
Caddesi No: 1
Merkezefendi / Denizli

transverse colon was taken back to abdomen, necrosis area was resected, and colostomy was opened. The patient with sepsis status was treated and followed 9 days in Intensive Care Unit. Then, 20 days after the follow up in the clinic, she was discharged without any problems. **Result:** Although there are no findings detected on all radiological examinations in patients with thoracoabdominal injuries, the patients should be carefully examined for diaphragmatic injuries. Delayed diagnosis may lead to life threatening conditions. With careful and appropriate approaches, early diagnosis may be made for complications with high mortality and morbidity

Keywords: Traumatic diaphragmatic injuries; Diaphragmatic Hernia, Traumatic; Intestinal Perforation; Delayed Diagnosis.

Giriş

Diyafragma yaralanmaları ilk kez 1541 yılında Sennertus tarafından tarif edilmiş ve yüzyıllar sonra ilk kez 1886' da Riolfi tarafından başarılı diyafragma onarımı gerçekleştirilmiştir. 1900 yılında ilk kez, düşen ağacın altında ezilen bir hastayı tedavi eden Walters tarafından akut künt diyafragma rüptürü tanısı ve tedavisi yayınlanmıştır (1).

Travmatik diyafragma yaralanmalarının (TDY) en sık nedeni penetran göğüs ve karın travmalarıdır %65 (2).

Bu tip yaralanmalar künt travma sonrasında da olmaktadır. Künt diyafragma rüptürü (DR) küçük travmalar sonucu çok nadir oluşabileceği gibi (3, 4) sıklıkla motorlu araç kazaları ve yüksekten düşme gibi büyük travmalar sonucu da meydana gelmektedir (5). En sık motorlu taşıt kazaları sonucunda görülmektedir (%80-90) (6). Türkiye'de yapılan, travma hastalarının incelendiği geniş çaplı retrospektif bir çalışmada travmatik diyafragma rüptürü (TDR) insidansının %0.4 olduğu gösterilmiştir (7). Benzer şekilde yapılan geniş vaka sayılı çalışmalarda %0.63 ile % 1.2 civarında insidansın olduğu gösterilmiştir (8). Künt veya penetran travmaların sıklığı bulunulan bölgenin coğrafi, sosyokültürel, ekonomik düzeyleri ile ilişkilendirilebilir.

DR'ler travma sonrası bulgu vermeyip yıllarca sessiz kalacağı gibi sonraki yıllarda respiratuar, kardiyak sistem semptomları yada rüptür alanından gastrointestinal organların herniasyonu sonucu oluşan strangülasyon ve perforasyon semptomları ile karşımıza çıkabilir.

Travmatik diyafragma hernileri plevra-peritoneal basınç gradiyentindeki ani artışa bağlı olmaktadır (9). Bazı çalışmalarda diyafragma yaralanmalarında %30 oranına kadar çıkan diyafragma hernisinin olduğu gösterilmiştir (10).

Herniasyonun olduğu strangülasyon ve perforasyon ile komplike olan vakalarda morbidite ve mortalitenin %66-80'lere ulaştığı gösterilmiştir (3).

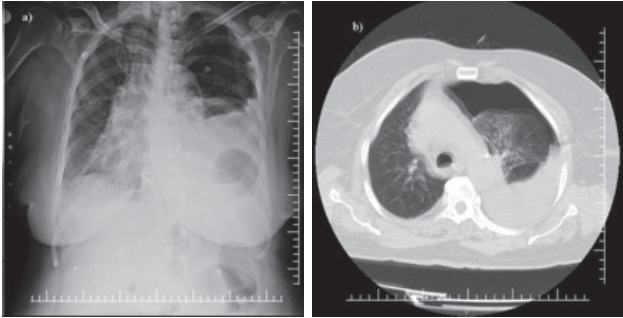
TDY sık görülmeyen, ancak tanı koymadaki güçlükler nedeni ile artmış mortaliteye neden olabilen önemli bir durumdur (8). Bu nedenle özellikle göğüs ve karın travmaları ile karşılaşıldığında mutlaka akılda bulundurulması gerekir. Sunduğumuz bu vakada, diyafragma hernisi farklı şekilde karşımıza çıkmış ve tanıda geç kalındığı için komplike hale gelmiştir.

Vaka

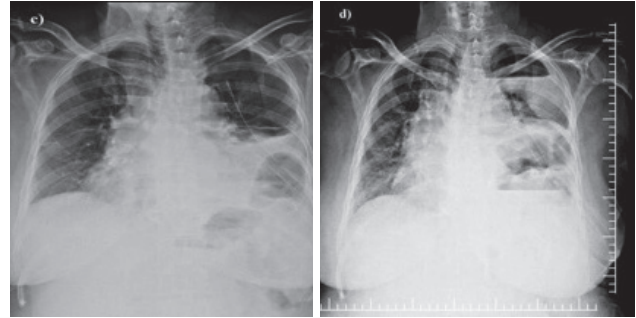
65 yaşında kadın hasta, ilçe devlet hastanesine karın ağrısı, öksürük ve nefes darlığı şikayeti ile başvuruyor. Yapılan tetkik ve değerlendirme sonucu sol akciğerinde plevral effüzyon saptanıp torasentez yapılıyor. Torasentez sonrası nefes darlığı şikayetinde artış olan hastaya çekilen göğüs grafisinde (PAAG) sol pnömotoraks olduğu görüldüğü ve hastanede göğüs cerrahi uzmanı olmaması nedeniyle hastanemize sevk ediliyor. Özgeçmişinde diyabetes mellitus ve hipertansiyon olan hastanın 3 yıl önce araç içi trafik kazası geçirdiği öğrenildi. Trafik kazası geçirdiği anda yapılan tetkiklerde herhangi bir patolojik duruma rastlanmamış ve 3 yıl boyunca kendi rutin yaşamını sorunsuz sürdürmüştü. Hasta acil servisimize geldiğinde yapılan abdomen muayenesinde; batın rahat, defans ve rebound yoktu. Ciddi nefes darlığı tarifleyen hastanın akciğer sesleri oskültasyonda sol alt zonda daha az duyulmaktaydı. Oksijen saturasyonu (SpO2) %85 idi ve PAAG'de mediastende genişleme, solda üst orta zonda

radyolüseni, alt zonda homojen gölge koyuluğu artışı izlendi. Laboratuvar tetkiklerinde; kreatinin: 2mg/dL, üre: 114 mg/dL, C-Reaktif Protein (CRP): 31.5, Lökosit:12,96 K/uL, idi. Karın ağrısı nedeni ile yapılan tüm abdomen ultrasonografide herhangi bir patolojik duruma rastlanmadı. Kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi çekildi. Sol akciğerde özellikle lingula ve alt lobda daha belirgin olmak üzere atelettazi ve sol hidropnömotoraks saptanan hastaya lokal anestezi altında tüp torakostomi uygulanarak kapalı sualtı drenaj sistemi yerleştirildi. Serviste bir hafta sonunda nefes darlığı şikayeti artan, durumu kötüleşen, ateşi yükselen (>39 °C) ve hipotansiyon gelişen hasta yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Aynı gün kapalı sualtı drenaj sistemine bağırsak içeriği ile kontamine olduğu düşünülen koyu yeşil-kahverengi, pis kokulu sıvı geldiği görüldü. Hastaya PAAG çekildi ve sol hemitoraksta hava sıvı seviyeleri olduğu görüldü ve acil olarak ameliyata alındı. Sol torakotomi yapıldı,

transvers kolonun omentum majus ile birlikte toraks içine diyafragmadan herniye ve perforasyonu olduğu görüldü. Daha sonra laparotomi yapıldı. Diyafragmanın sol posterolateral duvarında yaklaşık 5x10 cm boyutunda rüptür olduğu görüldü. Transvers kolon batın içine alınıp, nekroze olan sol transvers kolon omentumu ile birlikte splenik fleksuraya kadar yaklaşık 30 cm rezeke edildi ve kolostomi açıldı. Diyafragma rüptürü batın içinden onarıldı. Batın içi yıkanıp kapatıldı. Hasta sol torakotomi pozisyonuna tekrar alınıp dekortikasyon yapıldı ve plevral boşluk yıkanıp kapatıldı. Hastaya postoperatif dönemde yoğun bakım ünitesinde 4 gün sedasyon altında mekanik ventilasyon uygulandı ve toplam 9 gün sepsis durumu ile takip ve tedavi edildi. Hastanın genel durumu düzelince serviste izleme alındı. 20 gün hastanede kalışın ardından eve sorunsuz bir şekilde taburcu edildi.



Resim a,b): Hastanın acil servise geldikten sonra çekilen PAAG ve Toraks Bilgisayarlı Tomografi görüntüsü. Sol hidropnömotoraks.



Resim c): Pnömohidrotoraks sonrası uygulanan tüp torakostomi sonrası ilk gün çekilen PAAG.

Resim d): Genel durumu kötüleşen hastanın yoğun bakıma alındıktan 1 saat sonra çekilen PAAG, sol hemitoraksta hava sıvı seviyeleri.



Resim e): Hastanın taburcu edildikten sonraki kontrol PAAG.

Tartışma

Son yıllarda artan trafik kazaları ile birlikte asemptomatik seyreden diyafragma herni vaka sayıları giderek artmaktadır. Erken tanı konabileceği gibi, travma sonrası farkedilmeyip haftalar, aylar ve hatta yıllar sonra toraksa herniye olan organların obstrüksiyonu sonucu oluşan gastrointestinal sistem semptomları ve azalmış intratorasik basınca bağlı oluşan solunum sistemi semptomları ile geç tanı konabilir (11). Bizim olgumuzdaki hastanın 3 yıl önce araç içi trafik kazası hikayesi mevcuttu. Karın ağrısı ve nefes darlığı şikayeti olana kadar, yıllar boyu normal bir şekilde yaşamına devam etmiştir.

DR'ler genellikle genç erkek hastalarda ve sol hemidiafragmada görülür (12). Sol DR sağdakine göre 2 kat daha sık görülmektedir (13, 14). Bunun nedeni olarak karaciğerin mide ve kolona göre daha fazla protektif etkiye sahip olması gösterilmektedir (11).

Grimes 1974'de DR'leri 3 aşamada tanımlamıştır. Birinci aşama (akut faz) diyafragmanın ilk hasar aldığı zamanı kapsar. İkinci aşama (geç faz) genellikle asemptomatiktir ve abdominal içeriğin göğüs içine kademel olarak herniasyonu ile ilişkili olabilir. Bu aşama komplikasyonlar ortaya çıkana kadar aylar veya yıllarca sürebilir. Üçüncü aşama (obstrüktif faz) bağırsak ya da diğer iç organların herniasyon, obstrüksiyon, inkarserasyon, strangülasyon ve muhtemel rüptürü ile karakterizedir (15).

TDY gerçekleştiğinde karın içi organlar intraabdominal ve intratorasik basınç farkına bağlı olarak yer değiştirebilir. Zamanla diyaframadaki defekt genişledikçe abdominal organların herniasyonu oluşabilmekte ve klinik semptomlar ortaya çıkmaktadır. Herniye olan organla ilgili olarak ileus semptomları ya da strangülasyon sonucu oluşabilecek perforasyona bağlı irritasyon semptomları ortaya çıkabilir (16). Hastamızda geçirmiş olduğu künt travmada meydana gelen diyafragma hernisi yıllarca sessiz kalmış, pulmoner ve gastrointestinal sistem semptomları ile ortaya çıkmıştır. Kolon herniasyonu sonrası perforasyon meydana gelmiş ve buna bağlı mortalite oranı yüksek sepsis durumu oluşmuştur. Hasta uzun dönemde yoğun bakımda takip edilmiştir.

TDY'e tanı koymada çeşitli radyolojik incelemeler kullanılır. Bununla birlikte radyolojik incelemeler tanıda her zaman yardımcı olmaz. Erken ve geç dönemde bazı kısıtlamalar yüzünden tanı konamayabilir. Yapılan çalışmalarda akut dönemde direk grafilerin, bilgisayarlı tomografi ve ultrasonun her zaman tanı koymada yardımcı olmayacağı, herniasyon olduğunda da tanıyı kolaylaştıramayacağı görülmüştür (11). Birçok çalışmada PAAG'nin travma sonrası DR'leri %20-34 oranında tespit edebildiği gösterilmiştir. Tekrarlayan PAAG'de sensitivite artmaktadır (5). Yapılan çalışmalarda, helikal ve multislice (çok kesitli) bilgisayarlı tomografilerin yüksek sensitivite ve spesifite ile TDY'lerde tanıya yardımcı olduğu gösterilmiştir (17).

Hastanın ilk hastaneye başvuru anında çekilen PAAG'de mediastende genişleme, solda üst orta zonda radyolüseni, alt zonda homojen gölge koyuluğu artışı izlendi. Toraks bilgisayarlı tomografide, sol akciğerde özellikle lingula ve alt lobda daha belirgin olmak üzere ateletazi ve sol hidropnömotoraks mevcuttu. Operasyondan hemen önce çekilen PAAG'de sol hemitoraksta hava sıvı seviyeleri olduğu görülerek acil cerrahi kararı alındı.

TDY'lerde cerrahi yaklaşım diagnostik veya terapötik olabilir. Cerrahin tecrübesine göre açık veya minimal invaziv teknikle torakal yada abdominal yoldan yapılabilir (8). Bizim vakamızda sol torakotomi ile vakaya başlandı. Diyafragmanın sol posterolateral duvarında yaklaşık 5x10 cm rüptür olduğu ve buradan herniye ve perfore kolon segmenti görülünce laparotomiye geçildi. Kolon batın içine alınıp, nekroze olan sol transvers kolon omentumu ile birlikte splenik fleksuraya kadar yaklaşık 30 cm rezeke edildi ve kolostomi açıldı. Hasta 4 gün entübe olmak üzere toplam 9 gün sepsis durumunda çoklu antibiyotik uygulanarak tedavi edildi.

Sonuç

Fekopnömotoraks ile sonuçlanan TDY'ler nadir görülen ancak hayati tehdit eden bir durumdur. Torakoabdominal yaralanma geçiren hastalarda yapılan tüm radyolojik incelemelerde bulgu

saptanmasa bile, hastalar diyafragma yaralanması konusunda dikkatlice incelenmelidir. Anormal PAAG bulguları olan travma hastalarında yada geçirilmiş travma hikayesinin varlığında diyafram rüptürü mevcut olabileceği akılda tutulmalıdır.

Yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden bu komplikasyon, dikkatli ve uygun yaklaşımla erken tanı konabilir ve tedavi edilebilir.

Kaynaklar

1. Meyers BF, McCabe CJ. Traumatic diaphragmatic hernia. Occult marker of serious injury. *Annals of surgery*. 1993;218(6):783.
2. Lopez PP, Arango J, Gallup TM, Cohn SM, Myers J, Corneille M, et al. Diaphragmatic injuries: what has changed over a 20-year period? *The American Surgeon*. 2010;76(5):512-6.
3. Goh BK, Wong AS, Tay K-H, Hoe MN. Delayed presentation of a patient with a ruptured diaphragm complicated by gastric incarceration and perforation after apparently minor blunt trauma. *CJEM*. 2004;6(04):277-80.
4. Toh C, Yeo T, Chua C, Low C. Diaphragmatic injuries: why are they overlooked? *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*. 1991;36(1):25-8.
5. Zarour AM, El-Menyar A, Al-Thani H, Scalea TM, Chiu WC. Presentations and outcomes in patients with traumatic diaphragmatic injury: a 15-year experience. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2013;74(6):1392-8.
6. Chatzoulis G, Papachristos IC, Daliakopoulos SI, Chatzoulis K, Lampridis S, Svarnas G, et al. Septic shock with tension fecothorax as a delayed presentation of a gunshot diaphragmatic rupture. *Journal of thoracic disease*. 2013;5(5):E195.
7. Özgüç H, Akköse Ş, Şen G, Bulut M, Kaya E. Factors affecting mortality and morbidity after traumatic diaphragmatic injury. *Surgery today*. 2007;37(12):1042-6.
8. Morgan B, Watcyn-Jones T, Garner J. Traumatic diaphragmatic injury. *Journal of the Royal Army Medical Corps*. 2010;156(3):139-44.
9. Childress M, Grimes O. Immediate and remote sequelae in traumatic diaphragmatic hernia. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1961;113:573.
10. Pappas-Gogos G, Karfis E, Kakadellis J, Tsimoyiannis E. Intrathoracic cancer of the splenic flexure. *Hernia*. 2007;11(3):257-9.
11. Lu J, Wang B, Che X, Li X, Qiu G, He S, et al. Delayed traumatic diaphragmatic hernia: A case-series report and literature review. *Medicine*. 2016;95(32).
12. Vermillion J, Wilson E, Smith R. Traumatic diaphragmatic hernia presenting as a tension fecopneumothorax. *Hernia*. 2001;5(3):158-60.
13. Chen J, Wilson S. Diaphragmatic injuries: recognition and management in sixty-two patients. *The American surgeon*. 1991;57(12):810-5.
14. Voeller G, Reisser J, Fabian T, Kudsk K, Mangiante E. Blunt diaphragm injuries. A five-year experience. *The American surgeon*. 1990;56(1):28-31.
15. Grimes OF. Traumatic injuries of the diaphragm: Diaphragmatic hernia. *The American Journal of Surgery*. 1974;128(2):175-81.
16. Ozkan OV, Semerci E, Yetim I, Davran R, Diner G, Paltacı I. Delayed diagnosis of traumatic diaphragmatic hernia may cause colonic perforation: a case report. *Cases journal*. 2009;2(1):6863.
17. Magu S, Agarwal S, Singla S. Computed tomography in the evaluation of diaphragmatic hernia following blunt trauma. *Indian Journal of Surgery*. 2012;74(4):288-93.

Kalsinörin Mekanizması ve Kalsinörin İnhibitörlerinin Alzheimer Hastalığının Tedavisindeki Önemi (Kalsinörin ve Alzheimer Hastalığı)

Mechanism of Calcineurin and Importance of Calcineurin Inhibitors in the Treatment of Alzheimer's Disease (Calcineurin and Alzheimer's disease)

* Fatma Gonca KOÇANCI
* Belma ASLIM

* Gazi Üniversitesi, Fen
Fakültesi, Biyoloji Bölümü,
Teknikokullar, Ankara

Öz

Alzheimer hastalığı (AH), hafızanın sürekli bir şekilde azalması ile karakterize olan, tedavi edilemeyen, yaşa bağlı nörodejeneratif bir hastalıktır. AH'nin nedenleri tam olarak açıklanamamış olsa da, tau proteinlerinin hiperfosforilasyonunun, mikrotübül stabilizasyonun ve iyon dengesinin bozulmasının, inflamasyon oluşumunun ve apoptozun AH ile ilişkili olduğu bilinmektedir. AH tedavisi için hali hazırda geliştirilen ilaçlar olmasına rağmen, bunlar ancak semptomları yavaşlatarak hastalığın ilerlemesini geciktirmektedir. Mevcut ilaçların klinik çalışmalarda ve pratikte yararları minimaldir ve hiçbiri tam anlamıyla bir tedavi sağlayamamaktadır. Bu nedenle, AH üzerinde etkili olacak koruyucu ve tedavi edici potansiyeli olan yeni ajanların belirlenme çalışmaları önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Bir treonin ve serin protein fosfataz olan kalsinörin, AH'de hiperaktivasyonunu kanıtlayan *in vitro*, *ex vivo* ve hayvan modellerine ilişkin bilgiler giderek artmaktadır. Bu derleme, kalsinörin mekanizmasını, AH'de görülen kalsinörin hiperaktivitesine ait kanıtları ve AH tedavisinde bir umut ışığı olarak kalsinörin inhibitörlerinin bellek onarımında, anti-inflamasyonda, tau defosforilasyonunda ve anti-apoptozda nasıl etki ettiğine dair ayrıntıları içermektedir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, kalsinörin, kalsinörin inhibitörleri

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is an untreatable age-related neurodegenerative disease characterized by progressive loss of memory. Although the exact cause(s) of AD is not well-understood, it is known that AD is associated with hyperphosphorylation of tau protein, disruption of microtubule stabilization and ion balance, development of inflammation and apoptosis. Although there are some drugs that currently being developed for the treatment of AD, they only delay the disease progression by alleviating the symptoms. The benefits of existing drugs in clinical trials and in practice are minimal and they do not provide a cure for these conditions. For this reason, studies on the particularly determination of new agents that have preventive and therapeutic potential on the AD become an important research field. There is growing amount of information from *in vitro*, *ex vivo*, and animal models, that evidence for hyperactivation of calcineurin, which is a threonine and

Yazışma Adresi:

Uzm.Bio Gonca Koçancı, Gazi Üni.,
Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü,
06500, Teknikokullar/Ankara,
Tel: (0312) 202 11 84
Fax: (0312) 212 22 79
E-mail: goncaok@gmail.com

serine protein fosfatase, in AD. This review details the evidence of calcineurin hyperactivity in AD and how calcineurin inhibitors, as a beacon of hope for treatment of AD, could manifest as memory repairment, anti-inflammation, tau dephosphorylation, and anti-apoptosis.

Keywords: Alzheimer's disease, calcineurin, calcineurin inhibitors

Giriş

Alzheimer hastalığı (AH), 1906 yılında Dr. Alois Alzheimer tarafından karakterize edilen, merkezi sinir sisteminin (MSS) çeşitli kısımlarında nöron ve sinaps kayıpları nedeni ile ortaya çıkan; bilişsel işlevlerde azalma, öz bakım yetersizlikleri, çeşitli nöropsikiyatrik ve davranışsal bozukluklar ile karakterize, progresif nörodejeneratif bir hastalıktır (1). 2015 Dünya Alzheimer Raporunda (2) belirtildiği üzere, bu gün dünya çapında yaklaşık 46 milyon Alzheimer ya da demans vakası bulunduğu bilinmektedir. Bu rakamın 2030 yılında 74,7 milyon; 2050 yılında ise 131,5 milyon olması beklenmektedir. Alzheimer ve demansın küresel maliyetinin tüm dünyanın gayri safi milli hasılanın %1'ine denk geldiği tahmin edilmektedir. Bu rakam, depresyon, hipertansiyon, diyabet ve iskemik kalp hastalığına harcanan maliyetin üzerindedir (2). Günümüzde AH tedavisi için Food and Drug Administration (FDA) (Amerikan İlaç Dairesi) tarafından onaylanmış ilaçlar olmasına rağmen, (donepezil, rivastigmin, galantamin ve memantin) mevcut ilaçlar ancak semptomları yavaşlatarak hastalığın ilerlemesini geciktirmekte; tam anlamıyla bir koruma ve tedavi sağlayamamaktadır (3). Bunun yanında, kullanılmakta olan ilaçların bulantı, kusma, ishal baş dönmesi, baş ağrısı gibi yan etkileri de tespit edilmiştir (4). Bu nedenle, AH'nin tedavisine yönelik klinik, epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar, alternatif ilaçların keşfi ve tedavi yöntemlerinin ortaya konulması üzerine yoğunlaşmıştır. Protein fosfataz 2B (PP2B) olarak da bilinen ve tüm ökaryotlarda korunmuş bir treonin ve serin protein fosfataz olan kalsinörin proteininin, AH fizyopatolojisinde tanımlanan durumlara eşlik ettiği bildirilmiştir. Kalsinörin substratları arasında AH ile ilişkili proteinlerden; aktive T hücrelerinin nükleer

faktörünün fosforile formları (NFAT); mikrotübüle bağlı protein olan tau; glikojen sentaz kinaz-3 beta (GSK-3 β) ve Bcl-2 ilişkili ölüm proteinlerinin olduğu listelenmiştir (5). Kalsinörin mekanizmasında blokasyona sebep olan kalsinörin inhibitörleri ise AH tedavisi ve/veya önlenmesinde yeni bir umut ışığı olmuştur. Bu derleme makalede kalsinörin yapısı, AH oluşumu üzerindeki etki mekanizmaları ve kalsinörin inhibitörlerinin AH önlenmesindeki tedavisindeki önemi ortaya konulacaktır.

2. Genel Bilgiler

2.1. Kalsinörin yapısı

İlk 1976 yılında tespit edilmiş olan kalsinörin, 1979 yılında Klee ve arkadaşları tarafından (6), sığır beyin ekstraktından saflaştırılmış ve sinir sisteminin kalsiyum (Ca²⁺) ve kalmodulin bağlayıcı proteini olarak tanımlanmıştır. Sinir sisteminde lokalizasyonu ve Ca²⁺ bağlama özelliği temelinde "kalsi" ve "nörin" kelimelerinin birleşimiyle isimlendirilmiştir (6).

2.2. Kalsinörin fonksiyonları

Kalsinörin aktif bölgesi, demir (Fe²⁺) ve çinko (Zn²⁺) iyonlarının defosforilasyonundan sorumludur. Kalsinörin inaktif formunda katalitik domein, substrata erişimin engellenmesi için, otoinhibitör domein tarafından baskılanmış durumdadır. Hücre içi Ca²⁺ artışı, kalmodulini aktive ederek spesfik domeine bağlanmasını ve otoinhibitör domeinin aktif bölgeden ayrılmasını sağlayarak kalsinörini aktive edici yapısal değişikliklerin oluşmasını tetiklemektedir. Kalsinörin, Fe²⁺ molekülünün oksidasyonu ile tersine bir şekilde inaktive edilebilmektedir (7, 8).

İlk yapılan çalışmalarda fosfodiesteraz aktivitesini inhibe edici özelliğinden dolayı kalsinörin, fosfodiesteraz aktivitesini düzenleyici bir alt birim olabileceği öne sürülmüştür (9). Sonraki çalışmalar, kalsinörin, siklik nükleotid fosfodiesteraz ve adenilat siklazın Ca²⁺/ kalmodulin bağımlı izoenzimlerini inhibe ettiğini göstermiştir (10). Kalsinörin en çok beyin ve sinir sisteminde ifade olduğu tespit edilmiş olmasına karşın çalışmalar, bu fosfatazın tüm hücrelerde ifade olduğunu göstermiştir. Kalsinörin nöron ve kas

gelişimi, lenfosit aktivasyonu, kalp hipertrofisi, iskelet kas lifi çeşitlerinin geçişi ve iyon kanallarının ifadesi de dâhil olmak üzere çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynadığına dair bulgular açığa çıkmıştır (11).

2.3. Kalsinörin Alzheimer Hastalığı İle İlişkisi

AH, farklı histopatolojik lezyonlar eşliğinde bilişsel fonksiyonlarda ve hafızada işlev kaybı ile karakterize, ilerleyici semptomatik bir durumdur. AH'nin nöropatolojisini oluşturan değişiklikler arasında, tau proteininin hiperfosforilasyonu sonucunda oluşan nörofibriler yumaklar (NFY), nöronlar arasında anormal miktarda amiloid- β ($A\beta$) birikmesi sonucunda oluşan senil plaklar, nöron kaybı, sinaps kaybı, kolinerjik inovasyon kaybı, gliyozis ve inflamasyonun yer aldığı gösterilmiştir (12).

1994'te AH için önemli bir model olan "kalsiyum hipotezi" ortaya atılmıştır (13). Bu hipotezde, hücrelerin kalsiyum düzeylerinde oluşan dengesizliğin, nörodejeneratif hastalıklardaki sinyal yolağı hasarları ve nöronal bozulmalardan sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. 2004'te ise, O'Day ve Myre (14) "kalsiyum hipotezi"nin bir uzantısı olarak "kalmazdulin hipotezi"ni önermiştir. Bu hipotezde, $A\beta$ üretiminin, bir dizi kalsiyum-bağlayıcı protein tarafından düzenlenebileceği ileri sürülmüştür. Ca^{+2} /kalmazdulin bağımlı fosfataz olan kalsinörin hiperaktivasyonu, çeşitli AH modellerinde bildirilmiş ve anormal Ca^{+2} sinyalizasyonunun kalsinörin ve kalmazdulin arasındaki etkileşimi bozarak tau fosforilasyonunu ve nöron ölümünü arttırdığı ileri sürülmüştür. Erken ve geç başlangıçlı AH'li insan doku çalışmalarından elde edilen sonuçlarda, hem sporadik hem de ailesel AH patogenezinde merkezi bir faktör olarak kalsinörin hiperaktivasyonunun gerçekleştiği kanıtlanmıştır (5). AH'li kişilerde sağlıklı kişilere kıyasla fosfataz aktivitesinin azalmış olduğu; bunun aksine, kalsinörin aktivitesinin prefrontal bölgede anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (15). Ayrıca AH modelleri ve patogenezi üzerinde yapılan çalışmalar, kalsinörin hiperaktivasyonunun, AH belirteçleri arasında sayılan sinaptik etkinlikteki azalma, sinaptik kayıp, tau hiperfosforilasyonu, $A\beta$ peptidinin hücre dışı alanlarda birikmesi, nöronal inflamasyon ve hücre ölümü ile ilişkili olduğunu da göstermiştir (5).

2.3.1. Kalsinörin Tau Protein İlişkisi İle AH Oluşumundaki Rolü

Mikrotübüllerin stabilizasyonu, hücre iskeletinin bütünlüğü ve aksonal transportta önemli rol alan tau proteininin, AH patogenezinde hiperfosforilasyona uğradığı ve mikrotübüllere bağlanma yeteneğinin bozulduğu, sonuç olarak nörofibriler yumaklar (NFY) şeklinde biriktiği tespit edilmiştir. NFY'lerin yapısal incelemeleri de, bunların çiftlenmiş helezon şeklinde liflerden (PHF) meydana geldiğini ve PHF'lerin tau proteininin hiperfosforilasyona uğramış formunun ana elamanı olduğunu göstermiştir (16). AH'li hayvan modellerinin ve AH'li insanların, postmortem beyin dokularında yapılan çalışmalarda, tau tiplerinin büyük oranda hiperfosforile olduğu tespit edilmiştir (17).

Kalsinörin ve tau ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışmalar, kalsinörin tau proteinini defosforile edebileceği ve kalsinörin aktivitesindeki azalmanın da tau hiperfosforilasyonuna sebep olabileceği hipotezinin ortaya atılmasını sağlamıştır. Fakat bu hipotezin tam tersini düşündüren sonuçlar da mevcuttur. AH'li kişiler ile yaşları eşleştirilmiş kontrol gruplarının postmortem beyin dokularında kalsinörin aktivitesinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, hipotezin aksine AH'li beyin dokularında kontrole kıyasla üç kat fazla kalsinörin aktivitesi tespit edilmiştir (18). Ayrıca, AH'li beyin dokularında, nörofibriler yumakları çevreleyen nöronların yüksek kalsinörin immünreaktivite gösterdiği de tespit edilmiştir (19). Bu durum, araştırmacıların kalsinörin ve tau proteini arasındaki ilişkiyi tekrar ele almalarına neden olmuştur. Bu yönde yapılan bir çalışmada bazal Ca^{2+} seviyelerinde, kalsinörin-tau etkileşiminin gerçekleştiği; fakat hücre içi Ca^{2+} artışının söz konusu olduğu durumlarda, aktive olan kalmazdulinin, kalsinörine bağlanarak, kalsinörin-tau etkileşimini bozduğu tespit edilmiştir (5). Bu sonuçlar, artan Ca^{2+} seviyesinin, bir yandan kalsinörin aktivasyonuna sebep olurken, diğer yandan taunun kalsinörin aracılı defosforilasyonun inaktivasyonuna sebep olduğunu açıklar niteliktedir. Dolayısıyla, bu durum kalsinörin aktivitesindeki artışın, tau proteininin hiperfosforilasyonuna neden olabileceğini göstermektedir.

2.3.2. Kalsinörinin Amiloid β İlişkisi İle AH Oluşumundaki Rolü

Kalsinörinin, AH'nin bir diğer belirteci olan senil plaklar ile de ilişkili olabileceği tespit edilmiştir. Senil plaklar, A β peptidinin hücre dışı alanlarda birikmesi sonucu oluşan yapılardır. A β , 21. kromozomda kodlanan ve bir transmembran protein olan amiloid prekürsör proteininin (APP) metabolik ürünüdür. Başlangıçta, APP, 99 amino asitlik bir karboksi terminal fragmanını (CTF-99) ve çözünebilir amiloid prekürsör proteini β 'yi (sAPP β) oluşturmak üzere β -sekretaz ile; daha sonra ise CTF-99, A β ve APP hücre içi domeinini oluşturmak üzere γ -sekretaz ile parçalanır (20). β ve γ -sekretazlar sonucu ortaya çıkan A β peptidinin, serebral neokortekste senil plaklar şeklinde birikmesi, AH'nin kesin tanısındaki belirteçlerden biridir. Hüresel bölgelerde artan A β 'nin mitokondriyal ve sinaptik hasara sebep olarak nöronal dejenerasyona yol açtığı bildirilmiştir (21). Ayrıca, artan A β seviyelerinin, hücre içi Ca²⁺ düzeylerini etkileyerek kalsinörin hiperaktivitesine yol açabildiği de belirtilmiştir (22). AH'li fare modellerinde yapılan bir çalışmada, A β toksisitesinin kalsinörinde hiperaktiviteye yol açtığı, bu hiperaktivitenin, sinaptik plastisitede, nöronal apoptozda ve davranışsal bozukluklarda artışa; dendrit boyunda, dendritik absorpsiyonunda ve nöritik distrofide ise azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (23). A β 'nin ve kalsinörinin nöronların canlılığı üzerinde de merkezi bir rol oynadığı kaydedilmiştir. Nöronal kültürlerde uzun süreli A β muamelesinin, apoptozisi teşvik ettiği bilinmektedir. Kalsinörinin, apoptozisde anahtar rol oynayan ve Bcl-2-ilişkili ölüm promoteri olan Bad proteininin defosforilasyonunda etkili olarak, apoptozisi teşvik ettiği bildirilmiştir. Kalsinörin tarafından defosforile olan Bad proteinin, mitokondriye geçiş yapabildiği, burada pro-apoptotik dimerleri oluşturabildiği, mitokondriden sitokrom c salınımını tetikleyebildiği ve programlanmış hücre ölümünü başlatabildiği bildirilmiştir (24).

2.3.3. Kalsinörinin Nöral İnflamasyon İlişkisi İle AH Oluşumundaki Rolü

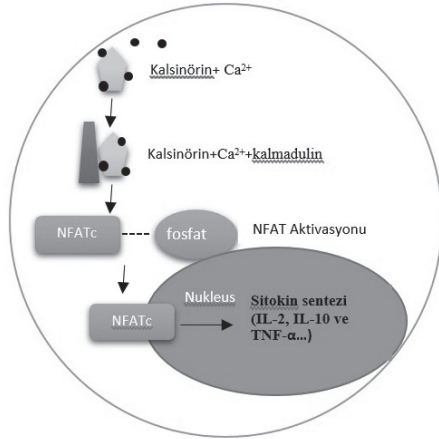
AH'nin gelişiminde inflamasyon süreçlerin etkili olduğu ve kalsinörinin, inflamasyonu yönlendiren elemanların regülasyonunda görev aldığı yapılan

çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Merkezi sinir sistemi ile ilgili çoğu hastalıkta, bağışıklık sistemi hücrelerinden olan astrosit ve mikrogliaların aktive olduğu, aktive olmuş glial hücrelerin, AH'de görülen amiloid plakların oluşumuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (25). Aktive olmuş astrositlerin, inflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri olup, sitokinlerin aşırı ifade edilmesinde etkili olduğu belirlenmiştir (26). Nöronlardaki pro-inflamatuar sitokin seviyelerinin aşırı yükselmesinin, sitotoksositeye yol açtığı ve AH gibi nörodejeneratif hastalıkların oluşumunda etkili olduğu bildirilmiştir (27).

Primer sıçan hipokampal kültürlerine aktive edilmiş kalsinörin transferinin, astrosit somatada belirgin bir kalınlaşma ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Normal yaşlanma süreçlerindeki ve AH modeli farelerdeki hipokampus/neokortekste yapılan immünohistokimyasal çalışmalar da, aktive astrositlerde yoğun bir kalsinörin boyanmasının olduğunu göstermiştir (28). Normal beyinlerdeki nöronlarda, kalsinörinin çok zayıf şekilde ifade edildiği, buna karşılık beyin yaşlanmasında ve AH modellerinde görülen hücre içi Ca²⁺ seviyesinin yükselmesi ile sonuçlanan nöronal Ca²⁺ düzenlenmesi ve sinyalizasyonunun, nöronlardaki kalsinörin aktivitesini arttırdığı yapılan mikroarray çalışmaları ile saptanmıştır (29). Ca²⁺ ve kalmadulin tarafından aktive edilen kalsinörinin, bağışıklık sisteminin en önemli elamanlarından biri olan T hücrelerini etkinleştiren bir enzim olduğu ve transkripsiyon faktörler ailesinin bir üyesi olan aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörünü (NFAT) defosforile ettiği kanıtlanmıştır (30). Defosforile olan sitosolik NFAT'ın (NFATc), aktif hale geçerek, interlökin 1 beta (IL-1 β), IL-2-6, IL-8, IL-10, IL-13, interferon gama (IFN- γ) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi proinflamatuar sitokin genlerinin ekspresyonunu sağlamak için çekirdek içine transloke olduğu da bilinmektedir (31). Kalsinörinin, bağışıklık sistemi hücrelerinde çeşitli sitokinlerin ve pro-inflamatuar faktörlerin (IL-1 β , IL-2-6, IL-8, IL-10, IFN- γ ve TNF- α) seviyelerinde artışa sebep olduğu da kanıtlanmıştır (32) (Şekil 1).

IL-1 β 'nin aşırı üretiminin, hipokampal nöronlarda indüklenebilir nitrik oksid sentaz (iNOS) üretimini tetiklediği, artan nitrik oksid düzeylerinin ise, nöronal

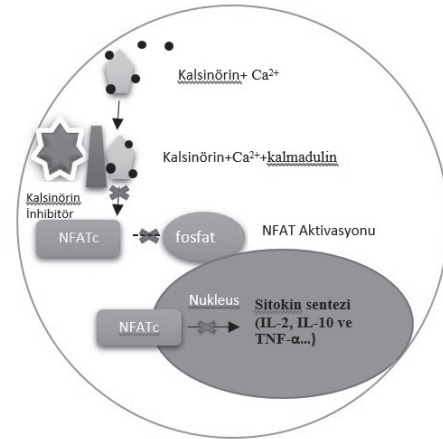
hasar ve ölüm süreçlerinde rol oynadığı kaydedilmiştir (33). Pleiotropik etkilere sahip bir sitokin olan IL-6'nın, özellikle senil plak formasyonunun erken basamaklarında görev aldığı, aşırı miktarlarda üretilen IL-6'nın, gliosis ve hipokampustaki kolinerjik iletinin bozulması gibi nöropatolojik durumla ilişkili olduğu, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, travmatik beyin hasarı, AH ve parkinson hastalığı da dahil olmak üzere çeşitli nörolojik bozukluklar ile ilişkili olduğu bilinmektedir (34). AH'lilerin beyin omurilik sıvısındaki IL-1 β düzeyleri, vasküler demans hastaları ile kontrol grubuna göre belirgin ölçüde yüksek bulunmuştur (35). TNF- α 'nın, aşırı ifade edilmesinin doğrudan nöronal hücre ölümüne neden olduğu da kanıtlanmıştır (36). Walker (37) ve McGeer (38), AH'li beyin dokularında IL-1 β , IL-6, TNF- α , seviyelerinde artış olduğunu kanıtlamıştır. AH'de gelişen nöroinflamasyon, tau proteininin hiperfosforilasyonu yoluyla NFY'lerin oluşmasına da neden olabilmektedir. Ayrıca IL-1, IL-6 ve nitrik oksidin, tau hiperfosforilasyonu ve NFY oluşumunda etkili olduğu da *in vitro* olarak kanıtlanmıştır (39). Tüm bu bulgular, kalsinörin mekanizmasının AH gelişiminde tek bir mekanizma üzerinde etkili olmayıp daha ziyade çoklu yollar vasıtasıyla etki edebileceğine dair bir kanıt niteliğindedir.



Şekil 1: Kalsinörin ve Ca²⁺'nin NFATc tarafından sitokin sentezinin aktivasyonu üzerine etkisi

2.4. Kalsinörin İnhibitörleri ve Etki Mekanizmaları

Bağışıklık sistemi, potansiyel patojenlere karşı organizmanın bütünlüğünü sağlamak için işlev gören, özgül ve özgül olmayan, hücresel ve humoral faktörlerin karmaşık bir ağıdır. Bağışıklık sistemi, normalde organizmanın yararına etki gösterirken, organ transplantasyonlarında doku reddine sebep olabilen ve potansiyel hayat kurtarıcı tedavi seçeneklerinin uygulanmasını ciddi anlamda sınırlandırıcı etki gösterebilen komplikasyonlardan biridir. Zararlı ve uygunsuz immün yanıtın bastırılması, bu tip sorunların çözümünde önemli derecede etkili bir yoldur. Bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların en yaygın olarak kullanılan sınıfı, kalsinörin inhibitörlerdir. Kalsinörin inhibitörlerin, kalsinörin-Ca²⁺-kalmadulin kompleksine bağlanarak kalsinörin aktivasyonunu baskıladığı, dolayısıyla, NFATc'nin defosforilasyonu ve nükleusa translokasyonunun engellendiği kanıtlanmıştır. Böylece proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu baskılanmış olur (Şekil 2).



Şekil 2: Kalsinörin inhibitörlerinin sitokin sentezini baskılaması

Kalsinörin endojen düzenleyicisi olan bazı proteinlerin, kalsinörin inhibitör özellik gösterdiği belirlenmiştir. İnsanda 14q21-q24 bölgesinde bulunan AKAP5 geni tarafından kodlanan bir A kinaz demirleyici proteini olan AKAP79 proteini, keşfedilen

ilk kalsinörin inhibitörüdür. AKAP79 proteininin, cAMP bağımlı protein kinaz (protein kinaz A), kalsinörin ve protein kinaz C (PKC)'nin nöronlardaki yoğunluklarını belirlediği bilinmektedir (40).

İnsanda 22. kromozomda bulunan CABIN1 geni tarafından kodlanan, 240 kDa'luk nükleer bir protein olan ve kalsinörin bağlama proteini olarak bilinen Cain/Cabin1 proteininin de kalsinörin inhibitör olarak görev yaptığı bilinmektedir. Bunlar kalsinörin homolog proteinlerdir (KHP) ve kalsinörin B yapısına benzerlik gösterirler (45). KHP'ler kalsinörin A'ya bağlanmak için kalsinörin B ile rekabete girerler ve kalsinörin A'nın Ca²⁺ bağımlı aktivasyonunu engellerler. Bu proteinlerin fizyolojik rolü henüz belli olmamakla birlikte, Cabin grubu proteinlerin kalsinörine bağlandığında, kalsinörinin fosfataz aktivitesinin inhibisyonuna uğradığı tespit edilmiştir (41). Cabin'in aşırı ekspresyonunun, kalsinörin duyarlı elemanların transkripsiyonel aktivasyonunu ve NFAT'ın defosforilasyonunu engellediği bildirilmiştir (42). Bu sonuçlar, Cain/Cabin proteinlerinin, kalsinörin sinyali üzerinde negatif düzenleyici bir rolünün olduğuna işaret etmektedir.

Bazı virüslerin, özellikle Afrika domuzu ateşi virüsü, genomunda bulunan A238L proteininin de kalsinörine bağlanarak NFATc translokasyonunu engelleme yoluyla kalsinörin inhibitör etki gösterdiği tespit edilmiştir (47). A238L proteininin, kalsinörin etkileşim domeini bakımından NFATc aile üyeleri ile sekans benzerliğinin olduğu belirlenmiştir (42).

21. kromozomda bulunan ve Down sendromu olan bireylerde aşırı ifade edildiği bilinen kalsinörin regülatör 1 (RCAN1) (DSCR1 olarak da bilinmektedir) geninin de kalsinörin endojen düzenleyicisi olarak kalsinörin inhibitör etkisinin olduğu kanıtlanmıştır (44). RCAN1'in beyin, bağışıklık sistemi, kalp ve iskelet gelişimini etkilediği de kanıtlanmıştır. Ayrıca, mental retardasyon, kas hipotonisi ve immün yetmezliğin de dâhil olduğu tüm Down sendromu karakteristik patolojilerinde de indükleyici etkisinin olduğu düşünülmektedir. Down sendromlu hastalara benzer şekilde Alzheimer hastalarında da RCAN1'in aşırı ifade edildiği tespit edilmiştir. RCAN1'in düşük ya da yüksek dozlarda farklı fonksiyonlarının olduğu

kanıtlanmıştır. RCAN1'in düşük düzeylerde ifade edildiğinde, kalsinörin inhibitörü olarak çalıştığı, NFATc'nin çekirdek içine translokasyonunu engelleyerek nöral inflamasyonun ve apoptozun oluşumunda baskılayıcı etki gösterdiği belirlenmiştir. Buna karşılık, hücre içi RCAN1 düzeyinde meydana gelen artış ile kalsinörin-NFAT sinyalizasyonunu kolaylaştırıcı bir özellik kazandığı bildirilmiştir (45). RCAN1'in aşırı ekspresyonu sonucu, glikojen sentaz kinaz 3β (GSK3β) ve ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) vasıtasıyla fosforlandığı bilinmektedir. Fosforlanan RCAN1'in, kalsinörin aktivitesinde indükleyici etki gösterdiği, NFATc'nin nükleer lokalizasyonunu kolaylaştırdığı ve hücrelerde nöral inflamasyon ve apoptozdan sorumlu genlerin ifade edilmesini sağladığı kaydedilmiştir (46). 35 yaşını aşmış Down sendromu hastalarının hemen hemen hepsinde gelişen erken başlangıçlı AH'den RCAN1 seviyelerindeki artışa bağlı olarak gerçekleşen kalsinörin indüksiyonunun sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Drosophila'da RCAN1'in ortaloğu olarak bulunan sarah'ın (SRA olarak da bilinmektedir) amiloid-β42 indüklenmiş nörolojik fenotipler üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışma da bu bulguları kanıtlar niteliktedir. AH'li kişilere benzer şekilde, Aβ42 eksprese eden sineklerde beyin SRA düzeylerinde artış gözlenmiştir. SRA'nın aşırı ekspresyonunun, sineklerde sağ kalım oranlarında azalmaya; Aβ42 kaynaklı nörolojik fenotiplerde ve nöronal hücre ölümünde ise artmaya sebep olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, aşırı SRA ifade eden sineklerde, normal ekspresyon gösteren kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, mitokondriyal DNA ve ATP seviyelerinin azaldığı; buna karşın, oksidatif strese karşı duyarlılığın arttığı kaydedilmiştir (47). Bu bulgular, AH'de görülen RCAN1 artışının, Aβ42 ilişkili nöro patogenezi arttırıcı etkisinin olabileceğinin kanıtıdır.

2.5. Kalsinörin İnhibitörü İlaçlar ve Alzheimer Üzerine Etkileri

Siklosporin A (CsA) ve FK506 (takrolimus), başta organ transplantasyonu ve dermatoloji olmak üzere, klinikte en etkili bağışıklık baskılayıcı ilaçlardır. CsA ve FK506 uygulamasının, T hücrelerinin reseptöre (TCR) bağımlı aktivasyonunu, proliferasyonunu ve

farklılaşmasını inhibe ettiği bildirilmiştir. Ayrıca, her iki bileşiğin de NFATc aktivasyonunu engellediği kaydedilmiştir (48). İntraserebroventriküler Aβ enjeksiyonu yapılan farelerde ve transgenik AH fare modellerinde (Tg2576), akut FK506 uygulamasının, bilişsel bozukluğa sahip bu hayvanlarda kaybedilmiş hafıza fonksiyonlarının geri kazanılmasına sebep olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (49). Bu çalışmalar, kalsinörünün fosforilasyona bağlı kinaz aktivitesinin, sinaptik plastisite ve hafıza oluşumu için hayati derecede önemli olduğunu kanıtlamıştır.

AH'li kişilerde ve hayvan modellerinde yapılan incelemelerde kalsinörin aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Bununla beraber AH'de görülen nöroinflamasyonun, artan kalsinörin aktivitesi ile ilişkili olduğu ve kalsinörin inhibitörlerinin oluşan inflamatuvar yanıtı baskılabileceği de kanıtlanmıştır. Periferik kan mononükleer hücrelerine inflamasyon indükleyici ajan uygulamasının ardından sitokin salınımı stümlenmiş, CsA ve FK506 uygulamalarının ise doz ile doğru orantılı bir şekilde IFN γ , IL-2, IL-6 ve IL-10 sitokin seviyelerini düşürdüğü tespit edilmiştir (50). Ayrıca, izole edilmiş (+) T hücrelerine uygulanmış CsA ve FK506'nın, hücrelerdeki sitokin sekresyonunu belirgin derecede inhibe ettiği ve T hücre farklılaşmasını da önlediği tespit edilmiştir (51). Periferik kan mononükleer hücrelerine sitokin stimüle edici ajanların uygulanmasının ardından, CsA kalsinörin inhibitörünün sitokin salınımına etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, CsA'nın IFN γ , IL-17 ve IL-10 sitokinlerini inhibe ettiği tespit edilmiştir (52). Yapılan başka bir çalışmada, lenfositlerdeki kalsinörin inhibisyonunun kandaki CsA konsantrasyonu ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hastaların %90'ında oral CsA alımından 2 saat sonra maksimum kalsinörin inhibisyonunun gerçekleştiği belirtilmiştir (53).

Her ne kadar yapılan bu *in vitro* ve hayvan model çalışmaları, kalsinörünü bloke eden ajanların, AH belirteçleri üzerinde iyileştirici etkisinin olduğunu kanıtlamış olsa da, kalsinörin inhibitörlerinin bağışıklık baskılayıcı özelliklerinden dolayı AH'li kişilerde bir iyileşmeye sebep olabileceği şüphe ile bakılan bir durum olmuştur. Kalsinörin aktivitesini engelleyen ajanlarının AH'nin gelişimini, olası ilerlemesini ve hatta tedavi edilmesini sağlayıcı etkisinin olabileceği,

ilk kez Giulio Tagliatela ve ekibinin (54) AH'li insan denekleri üzerine yapılan çalışmaları ile belirlenmiştir. Bu çalışmada, organ nakli yapılan ve doku reddinin oluşmasını engellemek için CsA ve FK506 ile tedavi edilen AH'li kişilerden elde edilen bulgular, tedavi uygulanmayan aynı yaşlardaki AH'li kişiler ile karşılaştırılmıştır. Organ nakli yapılan ve CsA veya FK506 tedavisine tabi tutulan 2644 kişinin klinik incelemelerinde, 8 kişinin AH'li olduğu tespit edilmiştir. Bu sekiz hastadan elde edilen bulgular, aynı yaşlardaki AH'li kişiler ile karşılaştırıldığında sonuçlar, tedavi uygulanan hastalardaki demans sıklığının, genel popülasyondaki demans sıklığına oranla, belirgin derecede düşük olduğunu göstermiştir (54). Bu çalışmadan elde edilen bulgular, hayvan çalışmalarını doğrular nitelikte olması ve kalsinörin inhibitörü ilaçların, AH'yi önleyici etkisinin ilk kez insanlar üzerinde gösterilmesi bakımından önemlidir. İmmün baskılama yapmayacak derecede düşük dozlarda, değişik kalsinörin inhibitörleri ile yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi üzerine çalışmalar devam etmektedir.

3. Sonuç

Bu derlemede sunulan kanıtlar, normal yaşlanma süreçlerinde ve AH varlığında kalsinörin hiperaktivasyonun gerçekleştiğini, bunun da Aβ-aracılı Ca²⁺ düzensizliği, tau hiperfosforilasyonu, nöral inflamasyon ve hücre ölümü gibi AH patofizyolojilerinin ortaya çıkmasında etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bakımdan bu güne kadar tespit edilmiş fakat AH tedavisinde ve/veya önlenmesinde tam başarı sağlayamayan ilaçların yerine, NFY ve senil plak oluşumunu engelleyici, anti-inflamatuvar ve anti-apoptotik aktiviteleri vasıtası ile çok yönlü etki gösterecek kalsinörin inhibitörleri, yeni ve daha etkin stratejilerin geliştirilmesine imkân verebilecektir. Bu yaklaşım, AH tedavisi ve/veya önlenmesi için yeni bir umut vadetmektedir.

Kaynaklar

1. Lio A, Greenberg S, Growdon J. Current pharmacotherapy for Alzheimer's disease. *Annu Rev Med* 2006; 57: 513–533.
2. World Alzheimer Report 2015: The global impact

- of dementia. <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015> (ET: 13.10.2016).
3. Cummings J, Aisen PS, DuBois B, Frölich L, Jack CR Jr, et al. Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *Alzheimers Res Ther* 2016; 8: 39.
 4. Sun X, Jin L, Ling P. Review of drugs for Alzheimer's disease. *Drug Discov Ther.* 2012; 6 (6): 285-90.
 5. Reese LC, Tagliatela G. A role for calcineurin in Alzheimer's disease *Curr Neuropharmacol* 2011; 9: 685-692.
 6. Klee CB, Crouch TH, Krinks MH. Calcineurin: a calcium and calmodulin-binding protein of the nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1979; 76 (12): 6270-6273.
 7. Namgaladze D, Shcherbina I, Kienhofer J, Werner Hofer H, Ullrich V. Superoxide targets calcineurin signalling in vascular endothelium. *Biochim Biophys Res Commun* 2005; 334: 1061-1067.
 8. Tokoyoda K, Takemoto Y, Nakayama T, Arai T, Kubo M. Synergism between the calmodulin-binding and autoinhibitory domains on calcineurin is essential for the induction of their phosphatase activity. *J Biol Chem* 2000; 275 (16): 11728-11734.
 9. Klee CB, Krinks MH. Purification of cyclic 39, 59-nucleotide phosphodiesterase inhibitory protein by affinity chromatography on activator protein coupled to Sepharose. *Biochemistry* 1978; 17: 120-126.
 10. Wallace RW, Lynch TJ, Tallant EA, Cheung WY. Purification and characterization of an inhibitor protein of brain adenylate cyclase and cyclic nucleotide phosphodiesterase. *J Biol Chem* 1978; 254: 377-382.
 11. Aramburu J, Rao A, Klee CB. Calcineurin: from structure to function. *Curr Top Cell Regul* 2000; 36: 237-295.
 12. Roth M, Tomlinson BE, Blessed G. Correlation between scores for dementia and counts of "senile plaques" in cerebral grey matter of elderly subjects. *Nature* 1966; 209:109-110.
 13. Khachaturian ZS. Calcium hypothesis of Alzheimer's disease and brain aging. *Ann N Y Acad Sci*1994; 747: 1-11.
 14. O'Day DH, Myre MA. Calmodulin-binding domains in Alzheimer's disease proteins: Extending the calcium hypothesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 230: 1051-1054.
 15. Lian QY, Ladner CJ, Magnuson D, Lee JM. Selective changes of calcineurin (protein phosphatase 2B) activity in Alzheimer's disease cerebral cortex. *Exp Neurol* 2001; 167:158-165.
 16. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Quinlan M, Tung YC, Zaidi MS, Wisniewski HM. Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *J Biol Chem*1986; 261: 6084-6089.
 17. De Felice FG, Wu D, Lambert MP, Fernandez SJ, Velasco PT, Lacor PN, et al. Alzheimer's disease-type neuronal tau hyperphosphorylation induced by A β oligomers. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 1334-1347.
 18. Qian W, Yin X, Hu W, Shi J, Gu J, Iqbal IG. Activation of protein phosphatase 2B and hyperphosphorylation of tau in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dis* 2011; 23(4): 617-627.
 19. Billingsley ML, Ellis C, Kincaid RL, Martin J, Schmidt ML, Lee VMY, et al. Calcineurin immunoreactivity in Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 1994; 126: 178-184.
 20. De Strooper B, Annaert W. Proteolytic processing and cell biological functions of the amyloid precursor protein. *J Cell Science* 2000; 113: 1857-1870.
 21. Mohandas E, Rajmohan V, Raghunath B. Neurobiology of Alzheimer's disease. *Ind J Psychiatry* 2009; 51: 55-61.
 22. Agostinho P, Oliveira C. Involvement of calcineurin in the neurotoxic effects induced by amyloid-beta and prion peptides. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 1189-1196.
 23. Wu HY, Hudry E, Hashimoto T, Kuchibhotla K, Rozkalne A, Fan Z, et al. Amyloid beta induces the morphological neurodegenerative triad of spine loss, dendritic simplification, and neuritic dystrophies through calcineurin activation. *J Neurosci* 2010; 30: 2636-2649.
 24. Wang HG, Pathan N, Ethell IM, Krajewski S, Yamaguchi Y, Shibasaki F, et al. Ca²⁺-induced apoptosis through calcineurin dephosphorylation of BAD. *Science* 1999; 284: 339-343.
 25. Wisniewski HM, Terry RD. Morphology of the aging brain, human and animal. *Prog Brain Res* 1973; 40:167-186.
 26. Eddleston M, Mucke L. Molecular profile of reactive astrocytes-implications for their role in neurologic disease. *Neuroscience* 1993; 54:15-36.
 27. Ridet JL, Malhotra SK, Privat A, Gage FH. Reactive astrocytes: cellular and molecular cues to biological function. *Trends Neurosci* 1997; 20: 570-577.
 28. Norris CM, Kadish I, Blalock EM, Chen KC, Thibault V, Porter NM, et al. Calcineurin triggers

- reactive/inflammatory processes in astrocytes and is upregulated in aging and Alzheimer's models. *The Journal of Neuroscience* 2005; 25: 4649-4658.
- 29.Landfield PW, Campbell LW, Hao SY, Kerr DS. Aging-related increases in voltage-sensitive, inactivating calcium currents in rat hippocampus. Implications for mechanisms of brain aging and Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 1989; 568: 95-105.
- 30.Williams CR, Gooch JL. Calcineurin inhibitors and immunosuppression - a tale of two isoforms. *Expert Rev Mol Med* 2012; 4 (14): e14.
- 31.Rao A, Luo C, Hogan PG. Transcription factors of the NFAT family: regulation and function. *Annu. Rev Immunol* 1997; 15: 707-747.
- 32.Chow CW, Rincon M, Davis RJ. Requirement for transcription factor NFAT in interleukin-2 expression. *Mol Cell Bio* 1999; 19: 2300-2307.
- 33.Phul RK, Shaw PJ, Ince PG, Smith ME. Expression of nitric oxide synthase isoforms in spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2000; 1(4): 259-267.
- 34.Gruol DL, Nelson TE. Physiological and pathological roles of interleukin- 6 in the central nervous system. *Mol Neurobiol* 1997; 15: 307-339.
- 35.Cacabelos R, Barquero M, Garcia P, Alvarez XA, Varela de Seijas E. Cerebrospinal fluid interleukin-1beta (IL-1beta) in Alzheimer's disease and neurological disorders. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1991; 13: 455- 458.
- 36.McNaull BB, Todd S, McGuinness B, Passmore AP. Inflammation and anti-inflammatory strategies for Alzheimer's disease. *Gerontology* 2010; 56: 3-14.
- 37.Walker D, McGeer E, McGeer P. Involvement of inflammation and complement in Alzheimer's disease. In: Antel J, Birnbaum G, Härtung H, editors. *Clinical Neuroimmunology* Oxford, Blackwell Scientific 1997; 172-188.
- 38.McGeer E, McGeer P. Inflammatory cytokines in the CNS. *CNS Drugs* 1997; 7: 214-287.
- 39.Quintanilla RA, Orellana DI, Gonzalez-Billault C, Maccioni RB. Interleukin-6 induces Alzheimer-type phosphorylation of tau protein by deregulating the cdk5/p35 pathway. *Exp Cell Res* 2004; 295: 245-257.
- 40.Coghlan VM, Perrino BA, Howard M, Langeberg LK, Hicks JB, Gallatin WM, et al. Association of protein kinase A and protein phosphatase 2B with a common anchoring protein. *Science* 1995; 267 (5194): 108-111.
- 41.Sun L, Youn HD, Loh C, Stolow M, He W, Liu JO. Cabin 1, a negative regulator for calcineurin signaling in T lymphocytes. *Immunity* 1998; 8(6): 703-711.
- 42.Crabtree GR. Calcium, calcineurin and the control of transcription. *J Biol Chem* 2001; 276: 2313-2316.
- 43.Miskin JE, Abrams CC, Goatley LC, Dixon LK. A viral mechanism for inhibition of the cellular phosphatase calcineurin. *Science* 1998; 281: 562-565.
- 44.Davies KJ, Ermak G, Rothermel BA, Pritchard M, Heitman J, Ahnn J, et al. Renaming the DSCR1/Adapt78 gene family as RCAN: regulators of calcineurin. *The FASEB Journal* 2007; 21: 3023-3028.
- 45.Abbasi S, Lee JD, Su B, Chen X, Alcon JL, Yang J, et al. Protein kinase-mediated regulation of calcineurin through the phosphorylation of modulatory calcineurin-interacting protein 1. *J Biol Chem* 2006; 281: 7717-7726.
- 46.Shin SY, Yang HW, Kim JR, Heo WD, Cho KH. A hidden incoherent switch regulates RCAN1 in the calcineurin-NFAT signaling network. *J Cell Sci* 2011; 124: 82-90.
- 47.Lee S, Bang SM, Hong YK, Lee JH, Jeong H, Park SH, et al. The calcineurin inhibitor Sarah (Nebula) exacerbates A β 42 phenotypes in a Drosophila model of Alzheimer's disease. *Dis Model Mech* 2016; 9 (3):295-306.
- 48.Aoki Y, Kao PN. Erythromycin inhibits transcriptional activation of NF-kappa B, but not NFAT, through calcineurin-independent signaling in T cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2678-2684.
- 49.Dineley KT, Hogan D, Zhang WR, Taglialatela G. Acute inhibition of calcineurin restores associative learning and memory in Tg2576 APP transgenic mice. *Neurobiol Learn Mem* 2007; 88: 217-224.
- 50.Kuinose M, Iwagaki H, Morimoto Y, Kohka H, Kobashi K, Sadamori H, et al. Calcineurin antagonists inhibit interferon-gamma production by downregulation of interleukin-18 in human mixed lymphocyte reactions. *Acta Med Okayama* 2000; 54(5): 201-209.
- 51.Tsuda K, Yamanaka K, Kitagawa, H, Akeda T, Naka M, Niwa K, et al. Calcineurin inhibitors suppress cytokine production from memory T cells

and differentiation of Native T cells into cytokine-producing mature T cells. PLoS One 2012; 7(2): e31465.

52.Ramos S, Butler L, Kimbler T, Cao J, Grey J, Rogers E, et al. CRAC channel inhibitors block cytokine production with a pattern distinguishable from cyclosporine (P5216). The Journal of Immunology 2013; 190 (1 Supplement): 212.5.

53.Halloran PF, Helms LM, Kung L, Noujaim J. The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporine in vivo. Transplantation 1999; 68: 1356-1361.

54.Taglialatela G, Rastellini C, Cicalese L. Reduced incidence of dementia in solid organ transplant patients treated with calcineurin inhibitors. J Alzheimers Dis 2015; 47 (2): 329-333.

Dioxins and Health Impacts

Dioksinler ve Sağlık Etkileri

Öz

* Hayrettin ÇAKMAK
** Nazlı ATAĞ

* Research Assistant,
Department of Public
Health, Faculty of Medicine,
Ankara University,
Ankara, Turkey.

** MD, Prof. Dr., Department
of Public Health, Faculty of
Medicine, Ankara University,
Ankara, Turkey

Dioksinler ilk defa 1976 yılındaki Seveso Kazası'ndan sonra gündeme gelmiştir. Genel bir terim olup, kalıcı organik kirleticilerden biridir. Karbon, klor ve oksijen atomlarının bulunduğu iki benzen halkasından meydana gelir. Toksik ve karsinojeniktir. En bilinen dioksin bileşiği 2,3,7,8-tetraklorodinezo-p-dioksin (TCDD) olup, en toksik olanıdır. Doğada uzun süre kalır ve suda erimez, fakat yağ dokusunda çözündüğü için insanda birikir. Yarı ömrü 7-8 yıl arasında değişir. İlgili kaynaklardan havaya karışan dioksin, yağmurlarla bitki ve toprağa yayılarak besin zinciri ile hayvanlar ve insanlar tarafından alınır. Bu yol en önemli yol olmasına karşın, solunum sistemi ile de alınır. İnsanda biyolojik ve toksik etki gösterir. Bu etkiler tiroid fonksiyonlarında, üreme ve endokrin sistemde gözlenir. Non-Hodgkin lenfoma, akciğer kanseri ve yumuşak doku sarkomu gibi karsinojenik etkiler de göstermektedir.

Korunmada, bu bileşiklerin yan ürünler şeklinde ortaya çıkmasının önlenmesi, ihraç ve ithalinin sınırlandırılması, ilgili sektörlerin düzenli olarak kontrolü ve toplumun farkındalığının artırılması önemlidir. Ülkemizde Stockholm Sözleşmesi'ne göre "Ulusal Uygulama Planı" oluşturulmuş ve Tarım, Gıda ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından bir eylem planı geliştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Dioksin, TCDD, besin zinciri, toksik, karsinojenik, korunma

Abstract

Dioxins have come to the agenda first in 1976 after the "Seveso Accident". It is a general term and they are one of the persistent organic pollutants, and made of two rings of benzene with carbon, chlorine and oxygen atoms. They are toxic and carcinogenic. The mostly known compound is 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), which is the most toxic compound among dioxins.

They stay in nature and do not dissolve in water, but they dissolve in adipose tissue, so they accumulate in humans. Their half-life changes between 7 and 8 years. The emitted dioxins from the regarding sources, are transmitted to the ground and plants by rain, and they are taken by animals and humans via food chain. Although this route is the most frequent one, they are also taken by respiratory system.

Yazışma Adresi:
Nazlı Atak
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı
Tıp Fakültesi Cad. No. 6, 06620
İç Cebeci, Mamak, Ankara, Turkey
Phone: +90 532 746 7292
Fax: + 90 312 319 8236
E-mail: nazliatak64@yahoo.com

They show biologic-toxic effects in humans. These effects are seen in thyroid functions, reproductive and endocrinologic systems, and carcinogenic effects such as sarcomas of soft tissue, lung cancer and non-hodgkin lymphoma can also be observed.

In prevention, the reduction of occurrence of these substances as by-products; limitation of exportation and importation; periodic control of related sectors and increasing the awareness of the related population are important. In Turkey, according to the Stockholm Convention; there is a "National Application Plan" and an inventory developed by the Ministry of Food, Agriculture and Livestock.

Keywords: Dioxin, TCDD, food chain, toxic, carcinogenic, prevention

Introduction

Environmental pollutants are examined under four groups; gaseous pollutants, persistent organic pollutants (POPs), heavy metals and particles (1-3). POPs include pesticides, industrial chemical compounds and side products (4-6). Resistant to photolytic, biological and chemical decay, semi-volatile, non-soluble in water and fat, POPs, which are included in the Stockholm Convention in which the persistent organic pollutants are defined (7), can accumulate in adipose tissue, are man-made, and persistent toxic materials that can stay in the atmosphere for a long time (1, 4-6, 8-18).

Definition

A form of POPs, dioxin and similar compounds can be found almost anywhere; posing a threat to human and animal health (18,19). Consisting of carbon, oxygen and hydrogen atoms (11,20,21), "Dioxin" is an aromatic organic compound with chlorine that is formed by two benzene rings combining with two atoms of oxygen (11,12,14,16,18,19,22). Figure 1.

Used as a general term for dioxin and similar compounds (18, 20-22), dioxin includes polychlorinated dibenzo-p-dioxin (PCDD), polychlorinated dibenzofuran (PCDF) and polychlorinated biphenyls (PCB) (12,17). They

are in solid-state at room temperature (23); PCDD and PCDF are colorless and crystallized when in liquid-state (12,18,22).

Their toxicity varies due to the location of the bonds of their chlorine groups on the molecule (7,8,12,14,17,18). Being hydrophobic and lipophilic, these compounds are difficult to be metabolized by the vertebrates (10); 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) is the well known dioxin compound as well as the most toxic one (15,16). It is the standard one which is used on the related issues (7,11,12, 14-19,25).

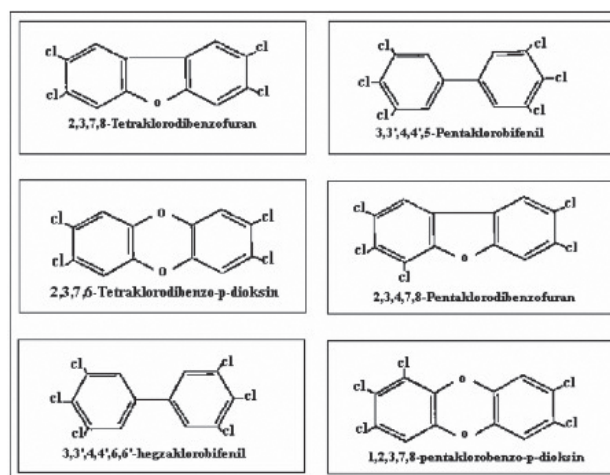


Figure 1.
Chemical structure of some dioxin compounds (22)

Sources of Dioxin

Dioxin is formed as a by-product of industrial activities; either as a chemical pollutant in chlorine or bromine based industrial productions or from the combustion of organic compounds that contain chlorine (16). These activities are; paper-mache bleaching, paper-mache industry, chlorine solutions and plastic matter that contain polyvinylchloride (PVC), paint removers, pesticides and herbicides, metal industry, refineries, cement kilns (16,25) and waste combustion (22). They are produced after the reactions of chlorine containing chemicals and organic compounds in an alkaline environment at 150-250°C (11,12,16,26).

Main dioxin sources are;

- Electricity production and heating
- Exhaust gases of vehicles
- Smoke vapor
- Natural events like forest fires and volcanic eruptions
- Fodder
- Production of chemicals (pesticide, herbicide, tire production, polyvinylchloride, cosmetics industry)
- Leather, textile and paper industries
- Semi-combust organic materials and wild combustion procedures (municipal waste, medical and hazardous waste, combustion of sewage sludge, burning of coal and industrial wood)
- Production of lime, asphalt and cement
- Production of glass and ceramics
- Production of cast iron, sinter and cooking coal
- Production of metals beside iron
- Storage and accumulation (storage of waste oils, sludge treatment)
- Pesticide production
- Timber production
- Vehicles
- Forest fires and volcanic eruptions (11,13,18,19,25).

Plastic cups, plates and bottles, foam materials, toilet paper which have been bleached with chlorine, paper tissue and diapers also contain dioxin which can pass through the food and beverages due to sun exposure (13).

Considering dioxin's entry to the food chain via drinking water, the World Health Organization (WHO) has declared the daily intake of dioxin negligible (9). Suckled children can be exposed to dioxin through breast milk (13). In a conducted study, it is observed that the levels of dioxin and similar compounds in the breast milk are in an inclination to increase and the tolerable intake amount for the babies who are being fed with breast milk are exceeded (27). Even though this limit was exceeded in the past years, WHO mentioned the benefits of breast milk despite the present pollutants in a report concerning the health hazards of dioxin in 1998. The decrease in the levels of dioxin in the breast milk in the past ten years has been documented (28).

Dioxin Cycle

Being resistant to natural ways of decomposing (3) and carried airborne (13,16,18), dioxins can be found in water, soil and plants in solid or gaseous state (12,16,17). Dioxin remains in the soil for a very long time since its half-life takes too long (25-100 years) (16). Dioxin cycle is shown in Figure 2. Dioxin mixes into the air, soil and water from the point of origin; and then passes to plants, humans and animals. It can be accumulated heavily especially in animal tissues and soil (11,13,17,18). Humans are exposed to these compounds via food, drinking water, soil, dust, smoke and inhalation (20).

Either in the gaseous form or combined to some particles, majority of the produced dioxin mixes into the air; staying airborne for a long time (16) and can be transferred great distances (13,16,18).

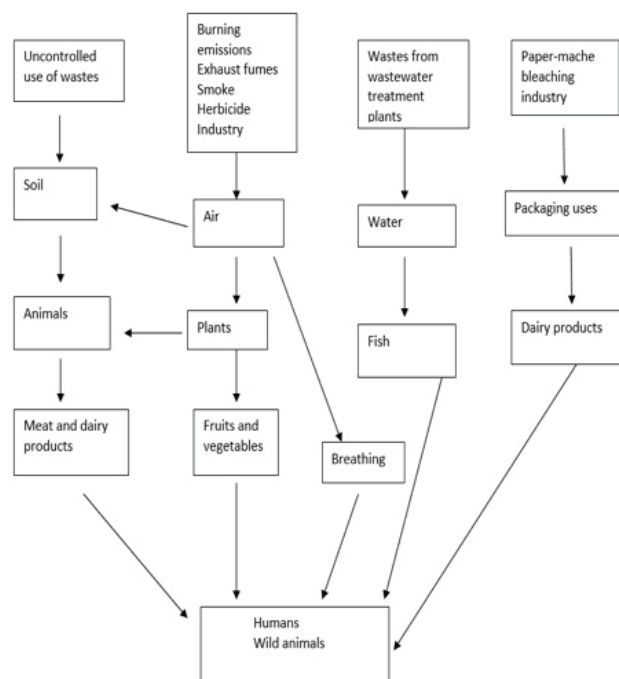


Figure 1.
Dioxin cycle (29,30)

Dioxin passes to water from the soil and other sources via rain, forming 1% of the soil pollution (13,16). It is taken into human metabolism through digestion, which makes up 90% of the dioxin taken through consumption of meat, eggs, whole milk and butter (10,12,16-18), through skin and inhalation (12,16,17) and accumulates in the fatty tissues (12,16-18,31,32). Half-life of dioxin in human metabolism is 7-8 years (12). Being lipophilic, the levels of absorption increase depending on the fat intake of the diet (11,12,17). Because the fish metabolize 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) slower, it accumulates faster in sea foods (8,13), and appears more in the farm fish compared to naturally grown fish (33). Chicken meat contains the most dioxin compared to other meats (18).

Plants are also contaminated by air, soil and water and they can't be cleansed by washing with water (13). As they are mostly taken by the consumption of meat, fish, milk and dairy products (8,13,34), phytonutrients contain relatively lesser amounts of dioxin. Because the adipose tissue of animals is more than plants, the amount of accumulated dioxin is high. Through consumption of contaminated plants, animals can also be affected (13,18).

Effects of Dioxin

1. Seveso Disaster

Dioxin attracted global attention because of "Seveso Disaster" (35). Safety valve of the

Industrie Chimiche Meda Societa Azionaria (ICMESA) factory, which belonged to Gevaudan Hoffman-La Roche group, got loose because of an unknown reason; causing a reaction which exceeded the safety limits and produced 320 hectares of white colored clouds (19,34) on the July 10th of 1976 at Seveso, a sub-urban city of northern Milano, Italy. It has been detected that the clouds contained trichlorophenol and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) (19,35), affecting the vegetation, birds and animals severely. The ones who got exposed to the clouds exhibited nausea, headache and irritation on the eyes, and some children admitted to hospitals because of skin lesions. A program was started to

determine the levels of exposure and pollution; so, soil and land analysis which exposed to TCDD were conducted and mapping of the related regions were achieved between 1976 and 1986. Three regions; A, B and R were determined according to the findings. Region A was the most polluted of all, containing 15.5-580 microgram/m² of TCDD in the soil whereas the region B contained up to 5 microgram/m² at most and the region R contained less than 1.5 microgram/m². TCDD consisted of the 90% of the total amount of released dioxin (35).

a) Short and Mid-Term Effects

One of the short-term effects was chloracne. Mid-term effects consisted of peripheral neuropathy and an increase in liver enzymes in some cases. Children also exhibited immunological effects, causing an increase in the lymphocyte and complement levels. Women exhibited spontaneous abortions and congenital fetal anomalies (35).

b) Long-Term Effects

Mortality and cancer levels increased. Men exhibited cardiovascular disease and chronic obstructive lung disease; women exhibited chronic rheumatic heart disease and hypertension related deaths in the Region A. Diabetes related deaths, lymphohaemopoietic cancers such as cancer of gastrointestinal tract, and leukemia related deaths increased in Region B. Risk of soft tissue sarcoma and esophagus cancer in men increased (35).

2. Health Effects

Health related effects of dioxin came to the fore after Seveso Disaster (19,25). It caused a) toxic and biological; b) carcinogenic effects in humans (31,32). Toxic and biological effects are mainly seen in industrial environments or after intoxication accidents (32). Dioxins present their effects by attaching onto aryl hydrocarbon receptors (AhR) (10,12,20,32,36).

The first symptoms exhibited are conjunctivitis, nausea and headache (19) upon acute exposures. Chloracne is another symptom that is seen after

2-4 weeks of the exposure and can regress up to 6 months to 3 years. Chloracne can be recognized via its location, lack of inflammation, spread of the closed comedones and histological absence of sebaceous gland from common acne (37).

a) Toxic and biological effects are seen one; a) thyroid functions; b) reproductive system; c) endocrine system. (25);

a) Thyroid functions: While some studies could not find any links to thyroxin binding globulin (TBG) (38), others found a positive relation between TBG and TCDD concentration; the more the TCDD levels, the more the meaningful Thyroid Stimulating Hormone (TSH) levels increased (25). In a study conducted by Chevrier et al. on the 260 women who were affected by the Seveso Disaster revealed a negative correlation between the TCDD levels during the exposure and the T4 serum concentration levels after 20 years of the accident (39,40).

b) Reproductive system: While some studies showed decreased testosterone levels and increased gonadotropin levels, others revealed no significant correlation between the two. An increase in the rate of girl babies being borned is documented after the Seveso Disaster. An increase in the frequency of endometriosis is another one of the effects (25). Another study revealed that the exposure to PCB reduces the motility of sperm cells (41).

c) Endocrine system: Several studies showed that the TCDD exposure decreased the mean glucose concentration, diabetes frequency, oral usage of anti-diabetic agents and latent period of diabetes but others did not find any significant correlations. Death rate related to diabetes in women increased in Regions A and B in Seveso (25).

b) Carcinogenic effects: TCDD was recognized as Group 1 carcinogenic for humans by International Agency for Research on Cancer (IARC) in 1997 (9,21,25,32). In the atlas of chemical agents and related occupations published by the IARC in 2012, TCDD was clarified as carcinogenic that was related to soft tissue sarcoma, lung cancer and non Hodgkin's

lymphoma (42). The cohort studies conducted after the Seveso Disaster, an increase in the number of the cancer cases and cancer related deaths were observed (25,32,43). The dose-response relationship was evaluated in a meta-analysis study conducted in a three occupational cohort by Kenny S. Crump et al., and a statistically significant association was discovered between dioxin exposure and cancer mortality (44). The most commonly seen cancers are; lymphoma, multiple myeloma, soft tissue sarcoma, lung cancer, breast cancer, endometrial and testicular cancer (25).

Toxic Equivalent Factor (TEF) and Toxic Equivalency (TEQ)

WHO and other international institutions came up with the definition of "Toxic Equivalent Factor" because of these materials' fluctuant levels that present toxic effects to nature and living organisms. This value is based on; exposure duration, in vivo and in vitro biochemical reactions. TCDD's TEF value is taken as 1 and other compounds toxic effects are evaluated according to this number (as a standard). Toxic Equivalency value of every compound is determined by the multiplication of the TEF values of each compound (12).

Tolerable Daily Intake (TDI)

WHO set the tolerable daily intake of dioxin containing compounds to 1-4 pg/kg TEQ at a conference in Genova in 1998. This amount can increase up to 2-6 pg/kg TEQ in more developed countries but considering future negative effects it is decided on 1 pg/kg TEQ (9).

Stockholm Convention

On 22-23 May 2001 an international agreement; Stockholm Convention was signed within the context of United Nations Environmental Program by 125 countries one of whom was being Turkey in order to limit or eliminate POP absorption. This convention came into force on May 17 2004 (45) and promulgated on July 30 2009 (46).

The Convention (46,47) includes;

- Obligations on POPs production and usage, import and export of POPs, release and disposal of POPs
- Encouraging and sometimes forcing countries to use the best technical and environmental applications in order to reduce and/or reduce POPs that is generated through certain burning and chemical activities;
- Prevention of producing new POPs; having provisions regarding newly produced POPs (45).

Twelve defined POPs in the convention are separated into three groups (45). Table 1. In this context, the polichlorinated biphenyls (PCBs) included in the App-A are not to be used after 2025; not importing and exporting the equipment that contain PCB aside the way they are to be used in environmentally safe waste management purposes; not allowing liquids that contain biphenyls to be reused in the other equipment in order to reutilize them; serious effort should be made in an environmentally safe way of waste management. Reducing and elimination of the emissions of the involuntarily produced POPs included in the App-C is aimed (45).

According to the article 7 of the Stockholm Convention in order to fulfill their mandatory

requirements, every member country has to prepare and apply “National Application Plan”; cooperating with women’s organizations and children health related organizations in a global, regional or a sub-regional scale in order to ease its application plan, management and updating when required (46). The aim of the plan is holding every country who signed the convention responsible towards all the other countries that signed the convention in regards of making sure their applications of terms of the convention is up to date and also informing them on future endeavors. The plan includes related laws, determined standards and proper applications (47). In order to fulfill its obligations stated by the Stockholm Convention, Turkey started working on the improvements and formed Research and Study Group, Pollution Study Group, Emission Study Group, Investigative Study Group, Health Study Group and National Chemical Profile Studies Group in 2004 under the coordination of the special unit that is formed by the Ministry of Environment and Urban Planning (45).

National Legislation

Turkey’s dioxin inventory was published in 2006. Inventory was reevaluated by taking the new data and emission factors into account and was renewed in 2010 (45). According to the inventory that is

Table 1 Classification and Control Regards of POPs According to Stockholm Convention

App-A Items that should be removed	Aldrin, chlordane, dieldrin, endrin, hexachlorobenzene, mirex and toxaphene, Polichlorinated biphenyls (PCB)
App-B Items that should be restricted to use	DDT
App-C Items that are produced inadvertently	Dioxin and furans Hexachlorobenzene, Polycarbonated biphenyls

published in 2012, the biggest sources are production and disposal of iron and other metals. While the production of iron, steel and copper is the biggest source of production, the storage of the domestic and mixed waste is the biggest source of disposal; considering the changes through 2006 inventory to 2012 inventory, reducing the emission during the production of iron and other metals has the biggest impact on reducing the total emission. The 2014 report of the National Application Plan emphasized that the reduction of the emission in this sector happened due to the investments and improvements done in the air pollution control, especially the pollution control studies done in the POPs and sintering facilities (48). Dated 17.05.2008 and numbered 2008/26, "Rescript on the Pollutants' Maximum Limits on Foods" was published by the Ministry of Food, Agriculture and Livestock; providing the maximum limits of the certain pollutants on foods (49).

The regulations published by the Ministry of Environment and Forestry on polychlorinated biphenyls and terphenyls on December 27 2007 includes preparing the inventory of the materials and equipment containing used polychlorinated biphenyl and polychlorinated biphenyl; temporary storage, transporting, purification and disposal; restrictions and responsibilities on import and export; measures to take; inspections and legal and penal responsibilities (50). Another rescript published by the Ministry of Food, Agriculture and Livestock on July 29 2015 includes the criteria for sampling the food, preparing and analyzing the official control of the levels of dioxin and furans, dioxin-like compounds and non-dioxin based biphenyl on certain foods (51). "Seveso Directives" was created by the European Union after the disaster happened at the city of Seveso in order to prevent and take necessary precautions for the industrial accidents such as uncontrolled emissions, fires and explosions that can harm the health of the environment and humans. In this context, legislation about "Prevention of the Major Industrial Accidents and Reducing Their Impact" was published in 2013 according to the latest Seveso II Directives by our country's Ministry of Labor and Social Security and Ministry of Environment and Urban Planning and came into effect in the same year (52).

Prevention

Dioxin is mainly produced by combustion and incineration. Soil is contaminated by combustion and incineration processes and by industrial and reservoir sources (53). Eliminating or limiting the production of these hazardous compounds that pose a threat against human health and environment if eliminating is not possible; treating / decomposing before releasing them into the environment and preventing them to enter into the food chain should be aimed. Primarily, the correlation between chlorine and pre-agents should be understood well; the limiting factors of the chlorine, carbon and oxygen reactions in combustion and incineration procedures should be determined (53). Various facilities that decompose dioxin and furan compounds and pre-agents that enable the formation these compounds have been established in our country: some of them which are Hazardous Waste Combustion Facility of İzmit (İzmit Waste and Waste Treatment, Incineration and Evaluation Joint Stock Company: İzmit Atık ve Artıkları Arıtma, Yakma ve Değerlendirme A.Ş.-İZAYDAŞ) and Medical Waste Combustion Facility of İstanbul (İstanbul Environmental Protection and Waste Material Evaluation Industry and Trade Joint Stock Company: İstanbul Çevre Koruma ve Atık Maddeleri Değerlendirme Sanayi ve Ticaret A.Ş.-İSTAÇ) (11).

Conclusion

Being lipophilic and not eliminable in mammal tissues, dioxin and similar compounds cause toxic, biological and carcinogenic effects through accumulation. Thus, it has a major threat to public health (9,12,17,23). The main emission source for our country is heavy metal industry (45,48). By the measures taken and investments through the years, the emission sources are shifting (26). The main dioxin source of the combustion of medical waste is polyvinyl chloride (PVC). This is why there is a huge responsibility on the healthcare professionals over reducing the dioxin production; policies that reduce the use of PVC should be made and followed (53).

Reducing the amount of fat in diets and increasing the

intake of the fibrous foods can reduce the exposure of dioxin to humans through the food chain. Routine controls of the food and fodder can help reduce the contamination (53). National standards should be made for a less risky and more reliable food production and the most accurate analysis techniques should be applied (13).

Ultimately, in order to limit the hazardous effects on human health and environment, these compounds need to be produced less or their production should be eliminated and eliminated properly using the most advanced methods, thus preventing them to enter the food chain. Raising the awareness of the public on this topic, creating and applying legislations that support the reduction of the emission of these compounds, using the best and the most advanced technical methods in order to reduce or eliminate the involuntarily produced POPs such as mentioned in the Stockholm Convention (13,46), and encouraging the regulation of their source and formation must be mandatory. These results reflect the significance of regularly conducted inventory studies, maintenance by every country such as suggested in the Stockholm Convention (46).

References

1. Batan M. Batman İlinde Kirletici Emisyonlardan Kaynaklanan Hava Kirliliğinin Küresel Isınmaya Etkisi. *Batman Üniversitesi Yaşam Bilimleri Dergisi* 2013;3(2):90-104.
2. Güler ÜA, Kundakçı Ö. Dioksin ve Benzeri Bileşiklerin İnsan ve Çevre Sağlığına Etkileri, *Karaelmas Science and Engineering Journal* 2014;4(1):71-5.
3. Lin YS, Caffrey JL, Hsu PC, Chang MH, Faramawi MF, Lin JW. Environmental exposure to dioxin-like compounds and the mortality risk in the U.S. population. *Int J Hygiene Environ Health* 2012;215(6):541-46.
4. The World Health Organization, Persistent Organic Pollutants (POPs). Erişim Adresi: <http://www.who.int/ceh/capacity/POPs.pdf>. Erişim Tarihi: 21.04.2016.
5. Ritter L, Solomon KR, Forget J, Stemeroff M, O'Leary C. An assessment report on DDT, aldrin, dieldrin, endrin, chlordane, heptachlor, hexachlorobenzene, mirex, toxaphene, polychlorinated biphenyls, dioxins and furans, International Programme on Chemical Safety (IPCS) within the framework of the Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC) 1995. Erişim Adresi: http://www.who.int/ipcs/assessment/en/pes_95_39_2004_05_13.pdf. Erişim Tarihi: 17.06.2016.
6. Canada and the World Bank. The Canada POPs Trust Fund, Persistent Organic Pollutants. Erişim Adresi: http://siteresources.worldbank.org/INTPOPS/Publications/22155864/wb_canadian_POPs_4web.pdf. Erişim tarihi: 21.04.2016.
7. Assessment of the health risk of dioxins: re-evaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI), WHO European Centre for Environment and Health. International Programme on Chemical Safety, 1998. Erişim Adresi: <http://www.who.int/ipcs/publications/en/exe-sum-final.pdf>. Erişim Tarihi: 21.04.2016.
8. Vural H. Gıda Kirliliği Açısından Dioksin ve Furan İzomerleri. *Ekoloji Çevre Dergisi* 1995;15:45-9.
9. Preventing Disease Through Healthy Environments 2010. Erişim Adresi: <http://www.who.int/ipcs/features/dioxins.pdf>. Erişim Tarihi: 22.04.2016.
10. Berg MVD, Birnbaum LS, Denison M, Vito MD, Farland W, Feeley M, et al. The 2005 World Health Organization. Re-evaluation of Human and Mammalian Toxic Equivalency Factors for Dioxins and Dioxin-like Compounds. *Toxicol Sci* 2006;93(2):223-41.
11. Güneş G, Ertürk F. İZAYDAŞ Tehlikeli Atık Yakma Tesisi ve İSTAÇ Tıbbi Atık Yakma Tesisinde Dioksin/Furan Oluşumunun ve Gideriminin İncelenmesi. *Ekoloji* 2009;18:67-73.
12. Çiftçi O. Dioksinli Bileşiklerin Etki Mekanizması, Kimyasal Yapısı ve Toksikokinetik Özelliklerinin İncelenmesi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2010;17(4): 413-22.
13. Arıkan D, Yetim H, Sağdıç O, Kesmen Z. Gıdalarda Dioksin Kontaminasyonu ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi* 2009;12(2):9-15.
14. Çolak H, Hampikyan H. Dioksinler: Gıdalara Bulaşma Kaynakları ve Sağlık Açısından Getirdiği Riskler. *Gıda ve Yem Bilimi-Teknolojisi* 2004;5:52-7.
15. Çakırloğulları GÇ, Uçar Y, Kılıç D. Fileto Levrekte (*Dicentrarchus labrax* Linnaeus, 1758) Dioksin, Furan ve Poliklorlu Bifenillerin Tespit Edilmesi. *EU J*

- Fisheries, Aquatic Sci 2010;27(1):15-8.
16. Hişmioğulları ŞE, Hişmioğulları AA, Aşkar TK. Dioksin ve Dioksin Benzeri Kimyasalların Toksik Etkiler. Balıkesir Sağlık Bilgisi Dergisi 2012;1:23-7.
17. Çiftçi O. Elazığ ve Çevresinde Tüketilen Tereyağlarında Dioksin ve Benzeri Bileşik Düzeylerinin Araştırılması. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilgisi Dergisi 2008;22(5):289-92.
18. Baytok E, Bingöl NT. Gıdalarımızla Soframıza ve Hayatımıza Giren Toksin: Dioksin, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2013;24(1):45-49.
19. Şahbaz F, Acar J. Dioksin ve Dioksinin Gıdalara Bulaşma Olasılıkları. Gıda 1993;18(4):243-45.
20. Mandal PK. Dioxin: a review of its environmental effects and its aryl hydrocarbon receptor biology. J Comp Physiol B 2005;175:221-30.
21. Manuwald U, Garrido MV, Berger A, Baur X. Mortality study of chemical workers exposed to dioxins: follow-up 23 years after chemical plant closure. Occup Environ Med 2012;69:636-642.
22. Taşpınar F, Tekeli AN, Durmuşoğlu E, Karademir A. Dioksin: Sağlık Riski Değerlendirmesi Üzerine Çalışma. J Engineer Nat Sci 2006;3:56-64.
23. Chopra M, Schrenk D. Dioxin toxicity, aryl hydrocarbon receptor signaling and apoptosis-Persistent pollutants effect programmed cell death. Critical Rev Toxicol 2011;41(4):292-320.
24. Environmental Health Criteria 88, Polychlorinated Dibenzo- para-dioxins and Dibenzofurans. UN Environment Programme. International Labour Organisation and World Health Organization. Erişim Adresi: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc88.htm>. Erişim Tarihi: 21.04.2016.
25. Kogevinas M. Human Health Effects of Dioxins: Cancer, Reproductive and Endocrine System Effects. European Soc Hum Rep Embriol 2001;7(3):331-39.
26. US. EPA (Environmental Protection Agency) 2006; An inventory of sources and environmental releases of dioxin-like compounds in the United States for the years 1987, 1995 and 2000. National Center for Environmental Assessment, Washington, DC; EPA/600/P-03/002F. Erişim Adresi: https://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_report.cfm?dirEntryId=159286. Erişim Tarihi: 21.04.2016.
27. Lu D, Lin Y, Feng C, Wang D, She J, Shen H, et al. Levels of polychlorinated dibenzo-p-dioxins/furans (PCDD/Fs) and dioxin-like polychlorinated biphenyls (DL-PCBs) in breast milk in Shanghai, China: A temporal upward trend. Chemosphere 2015;137:14-24.
28. Department for Environment, Food and Rural Affairs Scottish Executive Welsh Assembly Government Northern Ireland Department of the Environment. Dioxin and dioxin-like PCBs in the UK Environment. Consultation Report. Department of Environment Food and Rural Affairs (DEFRA). Scottish Executive, Welsh Assembly Government, Northern Ireland Department of the Environment, October 2002. Erişim Adresi: http://www.reviewboard.ca/upload/project_document/EA1314-01_GNWT_Tech_Report_references_DEFRA_Dioxins__Furans_2002.PDF Erişim Tarihi: 21.04.2016.
29. Behnisch HK, Sakai S. Combinatorial bio/chemical analysis of dioxin and dioxin-like compounds in waste recycling, feed/food, humans/wildlife and the environment. Environ Int J 2002;27:495-519.
30. Roeder RA, Garber MJ, Schelling. Assessment of dioxins in foods from animal origins. J Anim Sci 1998;76:142-51.
31. Van der Berg M, Birnbaum L, Bosweld ATC, Brunström B, Cook P, Feeley M, et al. Toxic Equivalency Factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for Humans and Wildlife. Environ Health Pers 1998;106(12):775-92.
32. Air Quality Guidelines. Second Edition, Chapter 5.11: PCDD and PCDF. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 2000.
33. Easton MDL, Luszniak D, Von der Geest E. Preliminary examination of contaminant loadings in farmed salmon, wild salmon and commercial salmon feed. Chemosphere 2002;46:1053-74.
34. Gürsoy O. Poliklorlanmış Dibenzodioksin (PCDDS) ve Furan (PCDFS) Bileşikleri ve Bunların Süt ve Ürünlerindeki Önemi. J Engineer Sci 2001;7(2):235-41.
35. Bertazzi PA, Bernucci I, Brambilla G, Consonni D, Pesatori AC. The Seveso Studies on Early and Long-Term Effects of Dioxin Exposure: A review, Environ Health Persp 1998;106(2):625-33.
36. HakkH, LarsenG, FeilV. Tissue distribution, excretion and metabolism of 1,2,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. Chemosphere 2001;42: 975-83.
37. Patterson AT, Kaffenberger BH, Keller RA, Elston DM. Skin diseases associated with Agent Orange and other organochlorine exposures. J Am Acad Dermatol 2016;74(1):143-70.

38. Ott MG, Zober A. Cause Specific Mortality and Cancer Incidence Among Employees Exposed to 2,3,7,8-TCDD after a 1953 Reactor Accident. *Occup Environ Med* 1996;53:606-12.
39. Chevrier J, Warner M, Gunier RB, Brambilla P, Eskenazi B, Mocarelli P. Serum Dioxin Concentrations and Thyroid Hormone Levels in the Seveso Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 2014;180(5):490-8.
40. Bruner-Tran KL, Osteen KG. Dioxin-like PCBs and endometriosis. *Syst Biol Reprod Med* 2010;56(2):132-46.
41. Bush B, Bennett AH, Snow JT. Polychlorobiphenyl Congeners, p,p-DDE and Sperm Function in Humans. *Arch Environ Contam Toxicol* 1986;15:333-41.
42. The World Health Organization. A review of human carcinogens. Part F: Chemical agents and related occupations / IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2009: Lyon, France.
43. Li MC, Chen PC, Tsai PC, Furue M, Onozuka D, Hagihara A, et al. Mortality after exposure to polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans: A meta-analysis of two highly exposed cohorts. *Int J Cancer* 2015;137:1427-32.
44. Crump KS, Canady R, Kogevinas M. Meta-analysis of dioxin cancer dose response for three occupational cohorts. *Environ Health Pers* 2003;111(5):681-7.
45. Acara A. Türkiye'de Kalıcı Organik Kirleticilerin Yönetimi Ulusal Uygulama Planı. T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı 2008. Erişim Adresi: <http://www.cygm.gov.tr/cygm/files/eylemplan/stockholm.pdf>. Erişim Tarihi: 21.04.2016.
46. Milletlerarası Antlaşma: Kalıcı Organikler. Resmi Gazete. 30 Temmuz 2009. Sayı: 27304. Erişim Tarihi: 17.06.2016.
47. İstanbulluoğlu H, Tekbaş ÖF. Kalıcı organik kirleticiler (KOK). *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2013;70(3):163-74.
48. Kalıcı Organik Kirleticilere (KOK'lar) İlişkin Stockholm Sözleşmesi İçin Ulusal Uygulama Planı. T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı Ankara, 2008. Erişim Adresi: <http://www.csb.gov.tr/db/kimyasallar/editedorsya/> Erişim Tarihi: 17.06.2016.
49. Gıda Maddelerindeki Bulaşanların Maksimum Limitleri Hakkında Tebliğ. Resmi Gazete. 8 Mart 2012. Sayı: 28227.
50. Poliklorlu Bifenil ve Poliklorlu Terfenillerin Kontrolü Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete. 27 Aralık 2007. Sayı: 26739.
51. Türk Gıda Kodeksi Belirli Gıdalarda Dioksinlerin, Dioksin Benzeri Poliklorlu Bifenillerin ve Dioksin Benzeri Olmayan Poliklorlu Bifenillerin Seviyesinin Resmi Kontrolü İçin Numune Alma, Numune Hazırlama ve Analiz Metodu Kriterleri Tebliği. Resmi Gazete. 29 Temmuz 2015 Çarşamba. Sayı: 294295.
52. Büyük Endüstriyel Kazaların Önlenmesi ve Etkilerinin Azaltılması Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete. 30 Aralık 2013. Sayı: 28867 (Mükerrer).
53. Kulkarni PS, Crespo JG, Afonso CAM. Dioxins sources and current remediation Technologies: A Review. *Environ Int* 2008;34:139-53.

Tonsilla Palatina ve Nonneoplastik Hastalıklarına Yaklaşım

Approach To Tonsilla Palatine And Its Nonneoplastic Diseases

Fatma Özlem YAZKAN

Isparta Sehir Hastanesi
Kulak Burun Boğaz ve Baş
Boyun Cerrahisi Kliniği, Isparta

Öz

Bu Tonsil hastalıkları hem çocuk hem de erişkin yaş grubunda günlük yaşamı oldukça olumsuz etkileyen hastalıklardır. Bu çalışmanın amacı güncelliğini hiçbir zaman kaybetmeyecek nonneoplastik tonsil hastalıklarını değerlendirmek ve bir başlık altında literatüre sunmaktır.

Anahtar Kelimeler: Palatin Tonsil, Nonneoplastik, Hastalık

Abstract

Tonsil diseases affect daily life negatively in both children and adults. The purpose of this study is to evaluate the nonneoplastic tonsil diseases that will never lose its actuality and to present them under a title for the literature.

Keywords: Palatine Tonsil, Nonneoplastic, Disease

Giriş

Tonsilla palatina'nın gelişimi intrauterin üçüncü ayda başlar. İkinci ve üçüncü farengal arkuslar arasında yer alan ikinci farengal cebin endoderminden köken alır. Tonsilla palatinanın aktif gelişimi fetal hayatın 14. haftasında tonsiller fossa mukozasının altında yerleşen ve mononükleer hücreler tarafından istila edilmiş olan mezenkim aracılığıyla olur. Mezenkimal topluluk tonsiller lenfoid dokuya farklılaşır. Kriptler tomurcukların merkezindeki yüzey epitelinin komşu bağ dokulara invajinasyonu ile oluşur. Bu kriptler daha sonra timusdan gelişmiş lenfositler ile infiltre olur ve tonsil kriptleri gelişir (1-3).

Tonsiller ıslak epitel membranlarla sıkı ilişkide olan kapsülsüz lenfoid topluluklardır. Tonsilla palatinanın serbest yüzeyi çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Bu yüzüne tonsilla palatinanın yapısında bulunan müköz bezlerin açıldığı yapılar olan ve sayıları 10-15 arasında değişen kriptler açılır. Tonsilla palatinada folliküller içinde sınırlandırılan lenfoid dokular lenfositlerin aktivitesini sağlar (1-4). Palatin tonsillerin enfeksiyona karşı duyarlı olmalarının nedeni müköz salgı yapan bez kanallarının kripta lümenine açılmamasından kaynaklanmaktadır. Kriptalar bu kanal salgılarıyla yıkanıp temizlenemediklerinden içlerindeki içerikleriyle palatin tonsilleri enfeksiyona açık hale getirirler.

Waldeyer lenf halkası nazofarengal, tubal, lingual, palatin tonsiller ve lateral farengal bandlar ile posterior farengal duvar ve larengal ventriküllerdeki soliter lenf düğümlerinden oluşur. Tonsilla palatina bu bölgenin en büyük lenfoid dokusu

Yazışma Adresi:

Fatma Özlem Yazkan
Isparta Sehir Hastanesi,
Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun
Cerrahisi Kliniği, Isparta

e-mail: drozlemyazkan@gmail.com

ve ana elemanıdır. Lingual ve farengeal tonsillerin aksine kendilerine kompakt bir yapı kazandıran fibröz bir kapsüle sahiptirler. Tonsilla palatina orofarenksin lateral kısmında, sınırlanan fossa tonsillaris veya tonsiller sinüs denilen üçgen biçimli çukurlukta yer alır (1-5).

Tonsilla palatina basık, ovoid şekillidir. Ortalama 1,5 cm. genişliğinde, 2 cm. yüksekliğinde, 1 cm. kalınlığında ve 1,5 gr. ağırlığındadır. İki yan yüzü (iç ve dış), iki kenarı (ön ve arka), iki ucu (üst ve alt) vardır. İç yan yüzü ağız boşluğuna bakar, hafifçe konveks olup mukozaya ile örtülüdür. İç yüzünde "fossulae tonsillaris" veya "cryptae tonsillaris" denilen 10-15 adet çukurluk yer alır. Tonsil dokusu içine kör uçla sonlanan kriptlerin içini döşeyen çok katlı yassı epitel incedir. Epitel dendritik hücreler ve makrofaj içerir. Kriptalar genelde tübüler olup tonsil kapsülüne doğru derinlere uzanırlar ve orifisleri dar olduğundan içeriklerini boşaltmaları zordur.

Küçük çocuklarda tonsilin üst 1/3 ü yumuşak damakla örtülüdür. Tonsil ön arkusunun mukozası arka ve aşağı doğru kıvrım yapar. Buna "plika triangularis" denir. Mukozaya ve submukozadan konnektif dokudan yapılmış olup lenfoid doku içerir. Tonsilin ön alt kısmını örter ve tonsilin sner ile çıkartılmasında bu plika zorluk yaratabilir. Ortalama %40 kişide tonsil üst kutbunda supratonsiller fossayı kısmen örten mukozal semilunar plika bulunur (5,6).

Kapsül lateralde farenksin superior konstriktör kası ve stylofarengus kas ile komşudur. Bu seviyede parafarengal boşluk ve içindeki a.palatina asendens ve nadiren a. fasialis gibi önemli yapılar ile tonsilla palatina arasında sadece bu fibröz kapsül vardır. İnternal karotid arter ise tonsilla palatinanın yaklaşık 2,5 cm. arka lateralinde bulunur. Tonsilla palatina, lateral yüzünü örten kapsülün içeri doğru ilerleyerek oluşturduğu septalarla loblara bölünür. Bu septalar tonsilin sinir ve damarlarını taşırlar.

Palatin tonsiller hem eksternal hem de internal karotis sistemden dallar alabilirler ve arteryel kanlanmaları oldukça zengindir. Venöz dönüş ise bir peritonsiller pleksus aracılığıyla paratonsiller vene olur. Ayrıca bazı venler superior konstriktör kası delikten sonra farengeal pleksusa veya fasial vene de drene olabilirler. Tüm bu venlerin pterygoid pleksusla olan ilişkisi nedeniyle drenaj en sonunda common fasial vene ve oradan da internal juguler vene olur.

Tonsillanın afferent lenfatığı yoktur. Efferent lenfatıklar superior farengeal konstriktör kası ve bukkofarengal fasiayı delerek üst derin servikal lenf nodlarına, özellikle digastrik kas arka karnının hemen altında yer alan 'jugulodigastrik' nod grubuna drene olur (6).

Tonsillerin innervasyonu; Glossofarengal sinirin tonsiller dalları ve lesser palatin sinirin (n. Palatinus minör) desendan dalları tarafından gerçekleştirilir. Tonsilla palatinanın duyuşal innervasyonu asıl olarak glossofarengal sinirin tonsiller dalı ile olur. Bu sinir liflerinin hücre gövdeleri glossofarengal ganglionda yer alır. Tonsillanın yumuşak damağa yakın üst kısmı ise pterygopalatin gangliondan gelen lesser palatin sinir ile inerve olur. Bu sinir trigeminal sinirin maksiller dalından ayrılır. Sinir fibrillerinin hücre gövdeleri trigeminal ganglionda bulunup pterygopalatin gangliondan sinaps yapmadan geçerler. Sempatik fibriller ise superior servikal gangliondan kaynaklanmakta olup tonsillaya besleyici arterler etrafında ulaşırlar (1-6).

Tonsillerde belirgin immünolojik aktivite 3-10 yaş civarında gözlenmektedir. Tonsil dokusunun boyutları çocukluk çağında bakteriyel yük, T ve B hücre sayısı ile orantılı olarak daha büyüktür. Altmış yaşına kadar immünglobulin pozitif B hücreleri tüm tonsil kompartmanlarında azalırken T hücre sayısındaki değişim sınırlıdır.

Tonsilla palatinalar aktif immünolojik organlardır ve üst hava yolu mukozal immunitisini güçlendirirler. Tonsiller, hava yolu ile gelen antijenlerin dışarıdan, lenfoid hücrelere direkt olarak taşınmasını sağlayan bir yapıya sahiptirler. Bu dokuların özelleşmiş epiteli, antijen sunumu ve antikör oluşumunda önemli rol oynar. Periferik kanda izlenen T hücre lenfositlerin hakimiyeti, tonsiller doku içerisinde yerini B hücrelerine bırakır. B lenfositler tonsiller doku içerisinde tüm lenfositlerin %50-65' ini oluşturur. T hücreleri % 40'ını ve matür plazma hücreleri %3'ünü oluşturur. Tonsillerin immünreaktif lenfoid hücreleri 4 farklı alanda bulunur: Retiküler hücreli epitelyum, ekstrapoliküler alan, lenfoid folikülün mantle zonu, lenfoid folikülün germinal merkezi. Tonsillerdeki kript epitelyumları yabancı materyali yakalayarak lenfoid foliküllere taşıyacak şekilde konumlanmışlardır. Kronik tonsillit gibi kript epitelinin inflamasyonu immünolojik olarak aktif hücrelerin sayısında azalmaya ve antijen taşıma fonksiyonlarında azalmaya neden olur. Bu değişiklikler lokal olarak antikör üretiminin azalmasına ve ekstra foliküler germinal merkezdeki total B hücre yoğunluğunun azalmasına neden olur. Tonsillektomi sonrası immünolojik sonuçlar hakkında tartışmalı raporlar olmasına rağmen bu işlem sonucu major bir immun yetmezlik olmadığı konusu açıktır (1,7).

TONSİLLA PALATİNANIN NONNEOPLASTİK HASTALIKLARI

Üst solunum yolu florasının oluşumu doğumdan sonra başlar. Doğum sonrası ilk 12 saatte yapılan bakteriyolojik boğaz kültürü sterildir. Beslenme ile birlikte florayı oluşturan

organizmalar belirmeye başlar. En erken izole edilen mikroorganizma anne derisinden alınan stafilokoklardır, 6-8. aylarda Actinomyces, Fusobacterium ve Nocardia izole edilir. Daha sonra oral floranın bir parçası olarak Bacteroides, Leptotrichia, Propionobacterium ve Candida yerleşimi olur. Diş çıkarılmasından sonra Fusobacterium popülasyonu artış gösterir ve 1 yaşında zirve değerlere ulaşır. Tükürükteki anaerobik / aerobik bakteri oranı yaklaşık 10:1 dir. Normal erişkin florasında gram pozitif, gram negatif organizmalar ve anaerob bakteriler bulunur. Gram pozitif bakteriler predominanttır. Saprotik funguslar ile adenoviruslar, mixoviruslar, picornaviruslar ve coronavirusların oluşturduğu viral bir flora da bulunur. Oral flora diyetle, ilaç kullanımı ve hastalık durumunda değişiklikler gösterir. Antibiyotikler coliform bir flora oluştururlar. Hastalık durumunda var olan hastalığa göre baskın olan bir flora gelişir (1,8,9).

Tonsil dokusundaki hastalıklar: Akut tonsillit, rekürren akut tonsillit, kronik tonsillit, obstrüktif tonsiller hiperplazi ve peritonsiller abse olarak sıralanabilir.

Akut Tonsillit

Başta beta-hemolitik streptokoklar olmak üzere stafilokoklar, pnömokoklar, hemofiluslar, çeşitli anaerobik bakteriler ve viral patojenlerin etken olarak saptandığı, tonsilin kendini sınırlandırdığı enfeksiyondur. Literatürde okul öncesi dönemde viral nedeni, daha büyük çocuklarda ise bakteriyel nedeni enfeksiyonların daha çok olduğu belirtilmiştir (10). Akut tonsillit daha çok adolesan ve genç erişkinlerin hastalığıdır. Akut tonsillitin klinik belirtileri;

Ani başlayan 39 °C'ye kadar yükselebilen ateş, üşüme titreme, boğaz ağrısı, farengeal kaslardaki irritasyona bağlı yutma güçlüğü, ayrıca baş ağrısı, halsizlik ve eklem ağrısı gibi sistemik problemler olarak sayılabilir. Bu semptomlar genelde 4-7 gün sürer ve eğer sistemik bir problem gelişmezse kendiliğinden ortadan kalkar.

Fizik muayenede: Tonsilla palatinalar büyük, hiperemik, üzerinde beyazimsı eksuda ile kaplı olarak gözlenir. Eşlik eden farenjit ve ağırlı lenfadenopati de sıklıkla bulunur.

Akut tonsillitin tedavisinde amaç enfeksiyonun yok edilmesi ve semptomların düzeltilmesidir. İstirahatın sağlanması, yeterli sıvı alınımı, uygun oral hijyen (%3 lük hidrojen peroksit veya ılık serum fizyolojik lavajı ile sağlanabilir) önemlidir. Bakteriyel tonsillitlerde sistemik antibiyotik, analjezik ve antipiretik tedavisi gereklidir. Bakterilerde rezistans gelişimini engellemek için antibiyoterapi 7-10 gün süreyle uygulanmalıdır (1,6,11).

Kronik ve Rekürren Tonsillit

Akut tonsillit tablosunun 4 haftadan az olmak koşuluyla, aralıklarla tekrarlaması durumunda rekürren akut tonsillitten bahsedilir. Kronik tonsillit aslında erişkin yaş hastalığıdır, ancak her yaşta ortaya çıkabilir. Kronik tonsillit aslında klinik bir tanıdır. Yılda 3-4 kez tekrarlayan, yeterli antibiyotik tedavisine iyi yanıt vermeyen tonsillit veya boğaz ağrısı öyküsü temeline dayanmaktadır (12).

Fizik muayenede; Tonsilde eritem, yüzeydeki damarların dilatasyonu ve nispeten pürüzsüz bir tonsil yüzeyi dikkat çeker. Tonsiller obstrüktif tonsiller hiperplazi tablosundaki tonsillerin aksine küçülmüş olarak izlenir. Özellikle akut enfeksiyon atakları sırasında medikal tedavi verilebilir. Ancak tıbbi tedavi ile akut ataklar kontrol altına alınamazsa veya atak sıklığı azaltılamazsa cerrahi tedavi, tonsillektomi, düşünülmelidir (10-12).

Obstrüktif Tonsiller Hiperplazi

Horlama, disfaji ve ses değişiklikleri gibi semptomlar izlenir. Yetişkinlerde gün içerisinde aşırı uykululuk hali en sık izlenen semptom olduğu halde, çocuklarda azalmış okul performansı ve nokturnal enürezis gibi semptomlar izlenebilir (13).

Peritonsiller Abse

Tonsillerin süpüratif enfeksiyonu sonucu sıklıkla tonsil kapsülünü üst kutuptan penetre edip kapsül ile tonsiller fossanın posterior duvarı arasında lokalize püye toplanmasıdır. Enfeksiyon retrofarengeal boşluğa da ilerleyebilir. Anaerobik bakterilerin daha sık olmak üzere akut ve kronik tonsillite neden olan her ajanın peritonsiller abseye neden olabileceği bildirilmiştir (1). Genellikle unilateral görülür. Hastada genel durumu bozukluğu, ateş yüksekliği görülür, trismus bulunur, konuşma zordur, ağız açma sırasında oluşan ağrıyı azaltmak için oluşan tipik "sıcak patates" konuşması dikkati çeker.

Muayenede etkilenen tarafta peritonsiller dokunun ödemi olduğu görülür. Tonsil bu ödem nedeniyle görülemeyebilir veya üzeri mukopürülan bir maddeyle kaplı olabilir. Uvula ödemi ve karşı tarafa doğru yer değiştirmiştir.

Tedavisinde erken peritonsiller abse veya sellülit için destekleyici tedavi, yeterli hidrasyon ve parenteral antibiyotikler yeterlidir. Ancak gerçek bir abse oluşmuşsa, püyün iğne ile aspirasyonu veya çoğu zaman insizyonla absenin drene edilmesi gerekir (1,5,11,14).

Peritonsiller abse tedavi edilmez ise komplikasyonlar görülebilir. Enfeksiyon çevre dokulara veya uzak bölgelere yayılabilir. Lokal olarak venöz tromboz ve flebite neden olabilir. Karotis veya jugüler damarlarda erezyona bağlı spontan ciddi kanamalar görülebilir.

Ayrıca endokardit, nefrit, peritonit ve beyin abselerine neden olabilir (15).

TONSİLLEKTOMİ

Tonsillektomi ilk çağlardan beri yapılan bir operasyondur. İlk kez Romalı bir tıp adamı olan Aulus Cornelius Celsus MS: 1. yüzyılda Roma da enfekte tonsilin üzerindeki membranın parmakla çıkarıldığından bahsetmiştir. Parmakla mümkün olmazsa bıçakla alınmasını, bu işlemden sonra tonsil lojunun sirkeyle yıkanmasının kanamayı azalttığını bildirmiştir. Otör MS. 625 yılında Paul of Aegina adlı yedi ciltten oluşan kitabında erken tonsillektomi prosedürünü tanımlamıştır. 1800 lü yıllarda modern tonsillotomi forsepsleri kullanılmaya başlandı. Greenfield Sluder 1920 de tonsillotom'u modifiye etmiş ve Sluder giyotin tonsillektomiyi tarif etmiştir. Tonsil kapsülüyle çıkarıldığı için o yıllarda en güvenli yöntem olarak kabul edilmiştir. Samuel J Crowe Crowe Davis ağız açacağı kullanmıştır ve böylece tonsillerin diseksiyonunu kolaylaştıran çok önemli bir adım atmıştır. Ağız açacağı ile dili ekarte ederek hipofarenkse anestezi ilaç verip tonsilleri keskin diseksiyonla çıkarttığını belirtmiştir. Crowe, kanama kontrolü için, kanayan alanları klempleyerek ligasyonunu önermiştir. 1940 da Brown tonsil tutucu forsepsi bulmuştur ve bu alet günümüzde de kullanılmaktadır (9,11,16). Günümüzde tonsillektomi için çok çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Crowe, Rotholz ve Watkins 'in tariflediği soğuk bıçak-keskin diseksiyon yöntemlerine alternatif olarak posttonsillektomi ağrı ve kanamayı azaltmak amacıyla değişik teknikler ortaya çıkarılmıştır.

Ultrasonografik yöntemler, kriyotonsillektomi, laser (KTP, CO2) ve çok çeşitli elektrocerrahi yöntem geliştirilmiştir. İlk defa 2001 yılında Temple ve Timms radyofrekans ile koblasyon tonsillektomiyi gerçekleştirmişler ve postoperatif ağrının ve kanamanın azaldığını bildirmişlerdir. Geçtiğimiz son 30 yılda preoperatif endikasyonların tekrar gözden geçirilmesi, değişik antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile ameliyat sayılarında belirgin azalmalar olmuştur. 1950'li yıllarda kronik enfeksiyonlar birinci sırayı alırken günümüzde hava yolu obstrüksiyonu ve uyku apnesi en önemli preoperatif endikasyonu oluşturmaktadır (10,16).

A. Tonsillektomi Endikasyonları

Literatürde tonsillektomide endikasyonlar yönünden tartış-

malar vardır. Özellikle çok küçük çocuklarda yaşamın ilk yıllarında immün yeteneği olan her çeşit lenfoid dokunun, optimal immün olgunlaşma ve immünglobulin, özellikle de Ig A sisteminin gelişimi için gerekli olması nedeniyle konservatif davranılması önerilmektedir (17).

Kesin Endikasyonlar

1. Uyku apnesi veya alveolar hipoventilasyonla birlikte olan kronik üst solunum yolu obstrüksiyonuna neden olan tonsil hipertrofisi (2,5,17-21).
2. Uyku ile ilgili solunum bozuklukları.
 - a. Tıkayıcı uyku apnesi sendromu,
 - b. Üst solunum yolu direnç artış sendromu.
3. Peritonsiller abse: Reküren tonsiller enfeksiyonu veya reküren abse gelişimini önlemek için tonsillektomi endikedir (2,5,12,18,20,22).
4. Malignensi şüphesinde (tek taraflı tonsil hipertrofisi de dahil) biyopsi amaçlı.
5. İnatçı ve tekrarlayan tonsil kanamaları, hemorajik tonsillit. (20).

Relatif Endikasyonlar (2,5,18,19)

Reküren akut tonsillit: Tartışmalı bir tonsillektomi endikasyonudur. Her çocuk ayrı bir hasta olarak değerlendirilmelidir. Medikal tedavi atakların sıklığını azaltmaya yetmediğinde veya akut alevlenmeleri kontrol altına alamadığında tonsillektomi endikasyonu bulunmaktadır (12).

Reküren akut tonsillit cerrahi tedavisinde bildirilen kriterler şunlardır (22):

- Son 3 yılda her yıl 3'er atak, son 2 yılda her yıl 5'er atak veya son 1 yılda 7 atak geçirilmiş olması,
- Her atağa aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi:
 - >38 °C ve üstünde ateş,
 - >2 cm. veya hassas anterior sevikal lenf nodu,
 - Tonsiller eksuda,
 - Grup A beta hemolitik streptokok için kültür pozitifliği.
- İspatlanmış veya şüpheli ataklarda yeterli antibiyotik tedavisinin kullanılmış olması,
- Her atağın muayene ile doğrulanmış ve klinik kayıtlarda atağın özelliklerinin tanımlanmış olması.

Kronik tonsillit

- a. Rekürren akut tonsillitin eşlik ettiği
 - b. Rekürren akut tonsillitin eşlik etmediği
- Ağız kokusu,
 - Persiste servikal lenfadenomegali,
 - Magma, tonsil debrisisi,
 - Tonsil kistleri, Tonsillolitiyasis,

- Tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu,
- Tekrarlayan boğaz ve kulak ağrısı,
- Gelişme geriliği, yutma sorunu,
- Horlama veya sürekli ağız solunumu,
- Tekrarlayan veya kronikleşen sinüzit gibi nedenlerde.

Nonobstrüktif tonsil hipertrofisi

- Difteri, beta hemolitik grup A streptokok taşıyıcılığı: Enfeksiyonun yayılmasında tonsil dokusu bir kaynak görevi gördüğünden tonsillektomi endikedir (2,5,19,21).
- Eagle sendromu
- Tüberküloz lenfadenit
- Diğer nedenlerle açıklanamayan konuşma bozukluğu, gelişme geriliği, kor pulmonale.

Sonuç olarak klinisyen hastalık ataklarının sıklığını, şiddetini ve süresini, anti mikrobiyal tedaviye verdiği cevaba göre değerlendirme yapmalı ve ameliyat için hastanın sosyal durumunu da göz önünde bulundurarak bir karar vermelidir. Küçük yaştaki çocuklarda daha önce de belirtildiği gibi mümkün olduğunca konservatif tedavi uygulamak önerilmektedir.

B. Tonsillektomi Kontrendikasyonları

Kesin Kontrendikasyonlar (2,18,20,23)

1. Kanama diatezi ve kan diskrazileri: Lösemi, purpura, aplastik anemi, hemofili
2. Kontrol altına alınamayan sistemik hastalıklar: Diabet, kalp hastalığı, epilepsi vb
3. İmmün yetmezlik şüphesi olan çocuklarda (18).

Relatif Kontrendikasyonlar (2,5,19,21)

1. Yarı damak (submukoz dahil)
2. Akut enfeksiyonlar (Tonsillit, ÜSİYE, akciğer enfeksiyonu, vb.)
3. Hastanın 3 yaşından küçük olması,
4. Poliomyelit epidemisi veya poliomyelite karşı aşılanmamış olmak,
5. İmmünsupresif ilaç kullanımı (18).

TONSİLLEKTOMİ TEKNİKLERİ

Eski Yöntemler

- Soğuk Bıçak,
- Elektrokoter,

Yeni Yöntemler

- Lazer,
- Koblayon,

- Harmonik skalpel,
- Argon plazma koagülasyon,
- İntrakapsüler metodlar,

Yıllar önce anestezi yöntem ve ilaçlarının yeterli olmaması tonsillektomi ameliyatlarının günümüzde yapıldığı şekilde uygulanmasına imkan sağlamamıştır. Tarihçeye bakıldığında S. J. Crowe 1911-1917 yılları arasında 1000 kadar hastaya tonsillektomi operasyonu uygulamış. Hastalar uzanır pozisyonda masaya yatırılıp masanın ayak kısmı hafif yükseltilmiştir. Genel anestezi için eter buharı kullanılmış. Crowe-Davis ağız açacağı ile ağız açılıp anestezi hipofarenkse yönlendirilmiştir. Nazofarenkse gazlı bez konup kan, kusmuk ve tükürüğün burada birikmesi sağlanmış ve bu gazlı bez sık aralıklarla değiştirilmiştir. Tonsiller keskindiseksiyonla çıkarılmış. Trakeal entübasyon bundan tam 40 yıl sonra uygulanmaya başlanmıştır ki bu da yapılan işin önemini bize açıkça göstermektedir. İkinci dünya savaşının sonunda tonsillektomi girişimlerinde endotrakeal entübasyon alışılmış yöntem değildi. Kısa etkili kas gevşeticiler yoktu, solunumu destekleme çeşitleri tam bilinmemekteydi. Aspirasyon ve laringospazm neredeyse olağan kabul edilirdi ve bu nedenle hem yetişkinlerde hem çocuklarda tonsillektomi lokal anestezi ile uygulanan bir operasyondur. Lokal anesteziyle tonsillektominin üstünlüklerine baktığımızda ameliyatın daha kısa süreli, ucuz ve az kanamalı olması sayılabilir, ayrıca operasyon pozisyonu dolayısıyla başın venöz dolaşımı rahat sağlanır. Son yıllarda anestezi ilaç yelpazesinde genişleme, gereçlerde ilerleme, izlem olanaklarında artma sonucu genel anesteziyle tonsillektomi hastanın az travmatize olması için tercih edilir hale gelmiştir. Anestezideki son gelişmeler anestezi riskini oldukça azaltmıştır. Anesteziyoloğun başarısı cerrah ile olan işbirliğine bağlıdır (24).

Genel anestezi ile tonsillektominin üstünlüklerine bakıldığında stres, korkunun önlenmesi, entübasyonla güvenli anestezi, ajitasyon gibi ameliyatı zorlaştırıcı davranışların olmaması, aspirasyon riskinin az olması, kan yutmanın minimal olması, kanamaya daha rahat müdahale edilmesi, kapsüler diseksiyonun daha kolay yapılması sayılabilir. Ancak genel anestezi tonsillektomi operasyonunda başın hiperekstansiyonda olması nedeniyle baş venöz dönüş bozulur, ağız açacağı baskısıyla a.fasialis tonsil alt kutbuna yaklaşır, tonsil kutbunun alt 1/3 ündeki damarlar loja yaklaşır. Maksimum dikkatle kanama kontrolü yapılmalıdır (25,26).

Standart Teknik

Operasyon erişkin hastalarda, büyük çocuklarda lokal anestezi altında yapılabilir. Lokal anestezi ile yapılacaksa,

hastaya premedikasyon uygulandıysa, hasta yarı oturur pozisyonda cerrahi masaya, premedikasyon uygulanmadıysa normal sandalyede dik pozisyonda oturtulur, cerrah hastanın sağ tarafında bulunur. Çocuklarda genel anesteziyle yapılır. Hasta entübe edildikten sonra baş hiperekstansiyon pozisyonuna alınır. Uygun ağız açacağı ile ağız açılır. Tonsil allis klemp veya tonsil (Luc forseps) forsepsi ile mediale doğru çekilir. Standart teknikte tonsil bıçağı veya orak bıçakla tonsilin süperior polü üzerindeki anterior pilikaya tonsilin plika ile birleştiği yerden insizyon yapılır. İnsizyon öne ve aşağı doğru ilerletilir. Tonsil kapsülü ile plika kasları arasındaki plana uygun bir disektör aracılığıyla girilir ve tonsil künt disseksiyonla tonsiller fossadan diseke edilir. Alt pole ulaşınca tonsil yavaşça ans içerisine alınır ve ans sıkılır. Tonsilin çıkarılmasının ardından önce loja tampon konur. Kanama, serbest bağlama veya elektrokoter ile kontrol altına alınır (27).

Elektrodiseksiyon Tonsillektomi

Elektrocerrahi ile yapılan tonsillektomiler monopolar koter, monopolar aspiratör, bipolar koter, mikroskop yardımı ile yapılan prosedürlerdir. Cihazın gücü genellikle 10-40W arasında değiştirilerek kesme veya koagülasyon modlarında kullanılır. Elektrocerrahide diseksiyon ve hemostaz için tek koter kullanılabilir ya da başka teknikler kombine edilebilir. Bipolar elektrodiseksiyon tonsillektomi tekniğinde tonsil orta hatta çevrildikten sonra perikapsüller diseksiyon planı ortaya konur. Bipolar koter ile ön tonsil plikasına palatoglossal insizyon yapıldıktan sonra perikapsüller diseksiyon yapılır. Perikapsüller diseksiyon alt polden başlayarak üst pole doğru yapılabilir gibi üst polden başlayarak alt pole doğru da yapılabilir. Diseksiyon sırasında ortaya çıkan kan damarları koagüle edilir. Tonsil çıkarıldıktan sonra kanama alanları nokta koagülasyonla kontrol altına alınır (27).

Monopolar koter tonsillektomide kanamanın minimal olduğu ve operasyon zamanının daha kısa olduğu iddia edilmektedir. Leinbach ve ark.ları elektrodiseksiyonun operasyon süresini ve intraoperatif kanamayı azalttığını ancak ağrının bu teknikte daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (28). Bu nedenle koagülopatisi olan hastalarda ve küçük çocuklarda (kan volümü daha az olduğundan) elektrodiseksiyonun, erişkinlerde ise postoperatif ağrının daha az olduğu soğuk tekniğin daha uygun olabileceğini önermişlerdir.

Bipolar elektrodiseksiyon tonsillektomi için genellikle, soğuk tekniğe göre operasyon ve anestezi süresinin daha kısa, kanamanın daha az olduğu rapor edilmektedir. Ancak postoperatif ağrı konusunda farklı sonuçlar bildirilmektedir.

Koblayon Tonsillektomi (Radyofrekans Eksizyon, Plazma Cerrahisi)

Koblayon (Cold ablasyon) yumuşak doku cerrahisinde yeni bir tekniktir. Sistem sodyum normal serum fizyolojik ortamı kullanarak, standart bipolar diatermiden daha düşük frekansta radyofrekans akımı geçiren, bipolar elektrik akımından oluşmaktadır. Bu iyonlar hücreler arası bağları kırabilir ve 60 °C sıcaklıkta dokuda vaporizasyon oluşturur. Serum fizyolojik ile irrigasyon yapılması çevre dokulara ısı yayılışını sınırlar ve dolayısı ile hastanın postoperatif ağrısını azaltır. Koblayon bipolar sistem olduğundan toprak hattı gerekmez.

Koblayon tonsillektomi tekniği standart tonsillektomi tekniğine bağlı kalınarak peritonsiller planın diseksiyonunda koblayon kullanılarak yapılır. Kanama odakları koagülasyon modunda koterize edilir. Hall ve arkadaşları, elektrokoter tonsillektomi ile radyofrekans tonsillektomiye karşılaştırdıkları çalışmalarında operasyon süresinin radyofrekans tonsillektomide daha uzun olduğunu, intraoperatif ve postoperatif kanama açısından iki teknik arasında bir farklılık olmadığını, radyofrekans tonsillektomide ağrının anlamlı olarak daha az olduğunu rapor etmişlerdir (29).

Harmonik Bıçak Tekniği

Harmonik bıçak, dokuların kesme ve koagülasyonunda ultrasonik teknolojiyi kullanarak minimal doku hasarını amaçlayan bir tekniktir. Isı hasarı minimaldir ve tekniğin elektrokotere ve lasere üstünlüğü buradan kaynaklanmaktadır. Elektrik enerjisi olmadığından elektrokoterdeki hastaya elektrik kaçağı olması ve dolayısı ile yanık riski bulunmamaktadır. Soğuk tekniğe göre harmonik bıçak tekniğinde insizyon ve diseksiyon sırasında daha az güç gerekir dolayısı ile daha az doku gerilimi vardır. Aynı zamanda kanamanın daha az olduğu, daha az koagülasyon gerektiği ve skar dokusunun daha az olduğu iddia edilmektedir (27).

İntrakapsüller Parsiyel Tonsillektomi (Tonsillotomi)

Son yıllarda parsiyel tonsillektomi olgularının artmaya başladığı ve olumlu sonuçların bildirildiği dikkati çekmektedir. Tonsil kapsülünün korunarak sadece obstrüksiyona neden olan tonsil bölümünün çıkarılmasındaki amaç, faringeal kasların üzerinde biyolojik bir kılıf bırakarak, bu kasların yaralanma, enfeksiyon ve inflamasyona karşı korunması prensibine dayandırılmaktadır. Böylelikle postoperatif ağrının azalacağı, iyileşmenin daha çabuk olacağı ve

belki de geç komplikasyonların daha az olacağı iddia edilmektedir. Genel görüş bu tekniğin hipertrofik tonsillerde uygulanması gerektiği, rekurren tonsillit ve kronik tonsillitlerin kontrendikasyon oluşturduğu şeklindedir.

Parsiyel tonsillektomi; giyotin, kriyocerrahi, CO2 lazer, koblasyon, radyofrekans veya mikrodebrider yardımı ile uygulanabilmektedir. Kriyocerrahinin 1980'li yıllarda, pahalı oluşu ve postoperatif kanama, hayatı tehdit edecek boyutta postoperatif ödeme neden oluşu gibi nedenlerle terk edildiği görülmektedir. Koblasyon tonsillotomilerin sonuçları gözden geçirildiğinde ise; intraoperatif ve postoperatif komplikasyon oranlarının diğer intrakapsüler tonsillektomi tekniklerinden daha az olduğunun rapor edildiği görülmektedir.

Intrakapsüler tonsillektomi tekniklerinden bir diğeri de mikrodebrider yardımı ile yapılan parsiyel tonsillektomidir. Genel anestezi altında uygulanan bu teknikte mikrodebrider yardımı ile (1500 rpm ve ossilasyon modunda) medialden laterale doğru ve alt polden üst pole doğru tonsil rezeksiyonu yapılır. Rezeksiyona tonsil fossası üzerinde ince bir tonsil tabakası kalıncaya kadar devam edilir. Rezeksiyon bittikten sonra koterle kanama kontrolü sağlanır. Bu teknikte tonsil kapsülü korunduğu için faringeal kasların cerrahi travmadan zarar görmesinin ve sekresyonlarla temasının engellendiğine bunun sonucunda da kaslarda enflamasyonun önlendiğine inanılmaktadır. Böylece postoperatif ağrının daha az ve iyileşmenin daha çabuk olduğu iddia edilmektedir (27).

SIK GÖRÜLEN POSTOPERATİF YAKINMALAR

Boğaz ağrısı: Tonsillektomi sonrası ağrı hemen tüm hastalarda görülür. Ağrı boğaz ağrısı ve kulak ağrısı (refere ağrı) şeklinde olur. Ağrının sebebi olarak tonsil yatağında açıkta kalan duyu sinirlerinin uçlarındaki irritasyon ve farengeal kasların spazmı suçlanmıştır. Ayrıca tonsil loju inflemasyonu ve enfeksiyonu, arka plika zedelenmesi, hemostaz için fazla koter kullanılması posttonsillektomi ağrının diğer nedenleridir. Kullanılan cerrahi teknik de tonsillektomi sonrası ağrıda önemli rol oynar. Postoperatif ağrı insidansı yaşla birlikte artar (1,30-32).

Ağrının azaltılması için postoperatif dönemde antibiyotikler (32,33), salisilatlar (34,35), parasetamol (36,37), ibuprofen (37), diklofenak (38,39), bupivakain (40-42), benzokain (43), benzidamin hidroklorür (44), steroidler (45) gibi pek çok ilaç kullanılmıştır. Ayrıca, cerrahi teknikler ve hemostaz teknikleri de postoperatif ağrı ile ilişkilendirilmiştir. Bu amaçla giyotin yöntemi, künt disseksiyon, elektrokoterle disseksiyon ve laserle disseksiyon yöntemleri; ligasyonla

veya elektrokoterizasyonla hemostaz yöntemleri birçok çalışmada birbirleriyle karşılaştırılmıştır (45,46).

Ateş: Tonsillektomi takiben ilk 18-36 saat içinde görülebilir, sıklıkla anestezi etkisi, stres ve transient bakteriyemiye bağlı görülür. 38,5°C den yüksek ateş hastaların %2,6-7,1'inde görülür (45-47).

Dehidratasyon: Bir çok faktör dehidratasyonu ağırlaştırır. Genel anestezi, yutulan kanlar bulantı ve kusmaya ayrıca oral alımın azalmasına neden olur. Odinofaji oral alım miktarını azaltır. Ayrıca küçük çocukların volüm rezervleri daha azdır ve oral hidrasyon sağlamak daha zordur. Düşük doz intraoperatif steroid uygulanması antiödem ve antiinflamatuvar mekanizmayla normal diyete dönme üzerinde olumlu etkilidir (48).

Otalji: Refere bir ağrı şeklinde ortaya çıkar. Glossofaringeal sinir yolu ile iletilir (49).

Uvula ödemi: Tonsillektomi diseksiyonu sırasında lenfatik ve venöz drenajın bozulması uvulada ödem oluşmasına neden olabilir (49).

TONSİLLEKTOMİ KOMPLİKASYONLARI

Opere edilen çocuklarda kanama bozuklukları, kardiyopulmoner hastalıklar konjenital sendromların bulunması, ilaç kullanımı, mortalite ve morbidite riskini yükseltmektedir (50).

AMELİYAT SIRASINDA GELİŞEBİLECEK KOMPLİKASYONLAR

Anesteziye Bağlı Komplikasyonlar

Adenotonsillektomi operasyonlarından sonra çok az görülmekle beraber en ciddi komplikasyonlar anesteziye bağlı olanlardır. İleri anestezi teknikleri ile günümüzde daha güvenli operasyonlar yapılabilmektedir. 1960' lara kadar Crowe-Davis tipi ağız açacağı ile entübaston yapılmaksızın spontan ventilasyonla tonsillektomi uygulanmakta idi. Ülkemizde giderek daha az uygulansa bile lokal anestezi ile yapılan cerrahi girişimlerde lokal anestezi ilaçlarına bağlı alerjik ve idiosenkrotik reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Lokal anestetikler yanlılıkla tonsil yatağının yakınındaki büyük damarlara verilirse anafaksi ve kardiyak arreste sebep olabilir. Modern anestezi teknikleri ile aspirasyon, pnömoni ve akciğer abse insidansı belirgin olarak azalmıştır. Obstrüktif hava yolu hastalığı olan çocuklarda (günümüzde cerrahi endikasyonların ilk sırasında yer almaktadır) pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği ve kor pulmonale gibi

olumsuz şartlar bulunması sedatif ve narkotik ajanlara bağlı hassasiyeti arttırmaktadır. Anestezi doktoru ile cerrah hava yolu sağlanması ve cerrahi saha olarak aynı bölgeyi paylaştıkları için ortak dikkatleri çok önemlidir. Ağız açacağı yerleştirilirken endotrakeal tüpte meydana gelebilecek kıvrılmalar ve kazara extübasyondan kaçınılmalıdır. Hipofarenksteki kan ve sekresyonlar laringospazm ve aspirasyon oluşumuna neden olabilir. Bu yüzden hastaların "tonsil pozisyonunda" yatırılmaları ve takip edilmeleri gereklidir. Elektrokoterizasyon sırasında tüp çevresinden oluşabilecek hava kaçığı cerrahi bölgede ve glottiste ciddi yanıklara neden olabilir. Hipofarenkse yerleştirilecek ıslak gazlar bu riski önemli ölçüde azaltmaktadır (51).

Cerrahi Travma

Ağız açacağı uygulanırken dişler kırılabilir veya çıkabilir. Kırılan ve çıkan dişler aspirasyonun önlenmesi için operasyon sahasından uzaklaştırılmalıdır. Ağız açacağına bağlı temporomandibuler eklemden çıkıklar, mandibulada kırıklar olabilir. Çok nadir de olsa uvula, dil ve farinks mukozasında travma bildirilmiştir. Özellikle Down sendromlu çocuklarda atlantoaksiyel eklemden laksisite mevcut olabilir bu hastalarda ağız açacağı uygulanması ve boyun hiperekstansiyonu atlantoaksiyel eklemden subluksasyona sebep olabilir (52).

Bakteriyemi

Tonsillektomi sırasında tonsil dokusunun çekiştirilmesine bağlı bakteriyemiye rastlanır. Postoperatif bir saat kadar devam edebilir. Sağlıklı erişkin ve çocuklarda bakteriyeminin klinik önemi yoktur (52).

POSTOPERATİF ERKEN DÖNEMDE GELİŞEBİLECEK KOMPLİKASYONLAR

Hava Yolu Tıkanıklığı

Hava yolu tıkanıklığı dil kökü, damak, nazofarinkteki ödeme bağlı ve pıhtıların aspirasyonuna bağlı gelişebilir. Ödemin çözülmesi için kortikosteroid verilebilir. Pıhtı ve yabancı cisimlerin aspirasyonu için bronkoskopi yapılabilir (52).

Kanama

Tonsil cerrahisi sonrası kanama prevalansı %0,1-1 arasında bildirilmiştir. Ameliyat sırasında, ameliyattan sonraki ilk 24 saat içinde veya 24 saatten 10. güne kadar geçen sürede kanama olabilir. Ameliyat sırasında, hasta kısa süre önce enfeksiyon geçirmişse, geçirilmiş

peritonsiller abse durumu varsa veya tonsil fibrotikse fazla kanama olabilir. İlk 24 saat içinde ortaya çıkan kanamalara primer kanamalar denir. Diseksiyonun nazik ve dikkatli bir şekilde yapılması kanamayı azaltabilir. Cerrahi sırasında oluşabilecek kanamalar fossaya baskı uygulanması, topikal ajan infiltrasyonu, hemostatik ajanlar uygulanması (surgicell), ligasyon uygulanması ve koterizasyon gibi çok çeşitli tekniklerle durdurulabilir. Sütür ligasyonu sırasında çok ciddi kanamalara neden olabilen facial arter ve karotid arteri zedeleme riski vardır ve çok dikkat edilmelidir. Tüm bu yöntemlerle kanama kontrolü sağlanamaz ise external karotid arter ligasyonu uygulanır. Günümüzde elektrokoter uygulamalarının artmasına bağlı tonsiller kanama sıklığı azalmıştır.

İlk 24 saat içinde olan kanamalar "reaksiyoner kanama" olarak adlandırılır ve en çok ilk 8 saat içinde görülürler. Hastaların yaklaşık %0.5-1'inde ortaya çıkarlar. Operasyon sırasında spazm olan bir arterin vasodilatasyonu veya içinde pıhtı olan bir venin içindeki pıhtının öksürmekle artan venöz basınç sonucu atılmasıyla ortaya çıkabilirler. 1/1000'lik adrenalini tamponu tonsil lojuna bastırma veya kanayan yerin ligasyonu ile kanama kontrolü yapılır.

Postoperatif 24 saat ile 10. günler arasında görülen kanamalar "gecikmiş posttonsillektomi kanaması" olarak adlandırılır. Hastaların %1'inde görülür. Genellikle tonsil fossasını kaplayan granülasyon dokusunun, enfeksiyon veya diyetle uyulmamasına bağlı olarak prematür olarak ayrılmasıyla, sıklıkla 5. günden itibaren görülür. Çoğu zaman küçük, yüzeysel bir venin açılması kanama sebebidir. Kontrol, kanama yerindeki pıhtıların temizlenmesi, topikal kostik veya astinjan maddelerin uygulanması, bazen de fiksasyon sütürü uygulanması ile sağlanır. Bunların yetersiz kalması veya hastanın uygulamaları tolere edememesi durumunda genel anestezi altında müdahale gerekebilir. Özellikle enfeksiyonun bulunduğu durumlarda ligasyon zordur; kanama elektrokoterle veya plikaların sütürasyonu ile kontrol edilir. Hastaya mutlaka antibiyotik tedavisi verilmelidir (49,52-56). Cerrahi sonrası transfüzyon gereksinimi %0,04 oranında görülmektedir.

Respiratuar Problemler

Tonsillektomi sonrası pulmoner ödem ilk kez 1977 yılında bildirilmiştir. Cerrahi sırasında veya postoperatif birkaç saat içinde ortaya çıkmaktadır. Genişlemiş adenotonsiller doku havayolunda obstrüksiyona neden olur. İnspiryum ve ekspiriyumda rezistansın artması sonucunda pozitif end expiratory pressure (PEEP) artar. İntratorasik venöz ve hidrostatik basınç yükselir. Ekstübasyon veya adenotonsiller dokunun çıkarılmasına bağlı bu artmış

PEEP aniden azalır; interstisyel ve alveolar boşluğa sıvı transsudasyonu olur. Ani olarak oksijen satürasyonu ve solunum sesleri azalır. Endotrakeal tüpten aspire edilen sıvı miktarı artar ve çekilen radyografilerde pulmoner ödem tespit edilir. Tedavide entübasyonla tekrar PEEP sağlanır ve bazı hastalara diüretik ve morfin başlanır (57).

GEÇ DÖNEMDE GELİŞEBİLECEK KOMPLİKASYONLAR

Nasofaringeal Stenoz

Nadir görülen bu komplikasyon waldeyer halkası bölgesindeki faringeal mukozanın sirkumferensiyel kontraktürüdür. Kombine adenotonsiller cerrahide daha sık görülür. Posterior faringeal duvarın, tonsiller plikaların ve yumuşak damak mukozalarının zedelenmesi sonucu skar dokusu ve stenoz oluşur (47,48).

NADİR GÖRÜLEN ALIŞILMAMIŞ KOMPLİKASYONLAR

Atlantookspital subluksasyon: Down sendromlu hastaların %10'unda atlantookspital eklemde aşırı esneklik vardır. Boyun manüplasyonları sırasında veya ağız açacağı ile süspansiyon sırasında subluksasyon oluşabilir (49).

Mandibüler kondil fraktürü

Trismus: Tonsillektomi sonrası pterygoid kasların irritasyonu ve inflamasyonu sonucu spazma bağlı ortaya çıkar.

Lenfoid dokunun yeniden büyümesi

Sinir zedelenmeleri: Özellikle glossofaringeal ve hipoglossal sinir zedelenmeleri bildirmiştir. Literatürde fasiyal sinir, rekürren laringeal sinir ve sempatik pleksus zedelenmeleri de bildirilmiştir (49).

Eagle sendromu: Stylohyoid ligamentin ossifikasyonuna bağlı inatçı boğaz ağrısı ile seyreden bir tablodur (49,52).

İMMUNOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Rekürren tonsillit geçiren çocuklarda immünglobulin A düzeyleri yüksek olduğu halde postoperatif dönemlerde normal değerlere ulaşır. Hem humoral hem de sellüler (CD8/CD4 oranı, gecikmiş tip deri reaksiyonu) immünolojik parametrelerde tonsillektomiye takiben istatistiksel olarak

anamlı düşme gözlenirken altı ay içerisinde bu değerlerin normale döndüğü tespit edilmiştir (58). Kronik tonsillit nötrofil kemotaksisine negatif etki yapar. Postoperatif dönemde nötrofil kemotaksisi normale döner. Hücrel immün cevap artar. Ameliyattan sonra Ig A, Ig M, Ig G düzeyleri azalır. Nazal alerjili hastalarda tonsillektomi semptomları agra ve etmez (59). 1971 yılında Vianna ve arkadaşları daha önce adenotonsillektomi yapılan hastalarda artmış hodgkin lenfoma riski olduğunu bildirmişlerdir. Fakat bu konu ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda sebepsel ilişki ispatlanamamıştır. Tonsillektomi sonrası polio riskinde artış olacağı iddialarında doğrulanamamıştır (1). Kronik tonsillitte tiroid gland aktivitesinde ve hormon sentezinde artma olduğu gösterilmiştir. Tonsillektomi operasyonu sonrası T4 düzeyinde önemsiz düşme görülebilir.

MORTALİTE

Günümüzde mortalitenin en önemli sebebi anesteziye bağlı komplikasyonlar ve kanamadır. 1946 yılında Bishop, tüm intraoperatif mortalitenin %9'unun tonsillektomilere bağlı olduğunu bildirmiştir. Bu yüzyılın başlarında anesteziye bağlı mortalite 1/5600 kadar yüksekti. 1960'dan sonraki yıllarda oran 1/10000-16000'e kadar düşse de ölüm nedenleri; hemoraji, eski anestezi teknikleri (endotrakeal entübasyon yapmaksızın) ve yüksek doz postoperatif narkotik kullanımına bağlı idi. Bugün kanamaya bağlı mortalite ise %0,002 oranında görülmektedir (51). Sadece genel anesteziye bağlı ölüm riski 1/16000-35000 arasındadır.

Kaynaklar

- 1-Kornblut AD. Non-neoplastic diseases of the tonsils and adenoids. In: Paparella MM, Shumich DA, eds. Otolaryngology, ed 3. Philadelphia: WB Saunders, 1991; p. 2129-47.
- 2-Brodsky L. Tonsillitis, tonsillectomy and adenoidectomy. In: Byron JB, eds. Head and Neck Surg Otolaryngol, ed 2. Philadelphia: Lippincott, 1998; p. 1221-35.
- 3-Goeringer GC, Vidic B. The embryogenesis and anatomy of Waldeyer's ring. Otolaryngol Clin North Am 1987; 20: 207-17
- 4-Beasley P. Anatomy of the pharynx and oesophagus. In: Kerr AG, Gleeson M, ed. Scott Brown's Otolaryngology, ed 6. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997. p. 1-40.
- 5-K Roos, R Claesson, U Persson, and K Odegaard. The economic cost of a streptococcal tonsillitis episode. Scand J Prim Health Care, December 1, 1995; 13(4): 257-60
- 6-Graney DO, Petruzelli GJ, Myers E. Anatomy of oral cavity, oropharynx and nasopharynx. In: Cummings CW,

- Fredrickson JM, Schuller DE, eds. Otolaryngology Head and Neck Surgery, ed 3. Mosby, 1998. p. 1327-38
- 7-Richtsmeier WJ, Shikhani AH. The physiology and immunology of the pharyngeal lymphoid tissue. *Otolaryngol Clin North Am* 1987; 20(2): 219-28.
- 8-Douglas RM, Miles H, Hansmann D. Acute tonsillitis in children: Microbial pathogens in relation to age. *Pathology* 1984; 16: 79-82.
- 9-Brook I. The clinical microbiology of Waldeyer's ring. *Otolaryngol Clin North Am* 1987; 20(2): 259-72.
- 10-Tekat A. Oral Kavite ve Farenks Enfeksiyonları. In: Onur Ç, eds. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*, ed 1 Turgut, 2002. p. 545-52.
- 11-Cowan DL, Hibbert C. Acute and chronic infection of the pharynx and tonsils. In: Kerr AG, Gleeson M, eds. *Scott Brown's Otolaryngology*, ed 6. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997. p. 1-24.
- 12-Bicknell PG. Role of adenotonsillectomy in the management of pediatric ear, nose and throat infections. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 75-78.
- 13-Wagner S, Jung H, Nau F, Schmitt HJ. Relevance of infectious diseases in a pediatric practice. *Klin Padiatr*. 1993 Jan-Feb; 205(1): 14-7
- 14-Herzon FS, Harris P. Peritonsillar abscess: incidence, current management practices, and a proposal for treatment guidelines. *Laryngoscope* 1995; 115: 1-17.
- 15-Hardingham M. Peritonsillar infections. *Otolaryngol Clin North Am* 1987; 20(2): 273-8
- 16-Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, Colborn DK, Bernard BS, Taylor FH, et al. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. Results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. *N Engl J Med*. 1984 Mar 15; 310(11): 674-83
- 17-Ying MD. Immunological basis of indications for tonsillectomy and adenoidectomy. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1988; 454: 279-85.
- 18-Kornblut AD. A traditional approach to surgery of the tonsils and adenoids. *Otolaryngol Clin North Am* 1987; 20(2): 349-63.
- 19-Kavanagh KT, Beckford NS. Adenotonsillectomy in children: Indications and contraindications. *South Med J*. 1994; 81(4): 507-11.
- 20-Bergler W, Huber K, Hammerschmitt N, Hormann K. Tonsillectomy with argon plasma coagulation (APC): evaluation of pain and hemorrhage. *Laryngoscope* 2001; 111: 1423-9.
- 21-Bluestone CD. Current indications for tonsillectomy and adenoidectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 58-64.
- 22-Paradise JL. Tonsillectomy and adenoidectomy. In: Bluestone CD, Stool SE, Scheetz MD, eds. *Pediatric Otolaryngology*. Philadelphia: WB Saunders, 1983. P. 992-1004.
- 23-Wiatrak BJ, Woolley AL. Pharyngitis and adenotonsillar disease. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Schuller DE, eds. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, ed 3. Mosby, 1998. p. 188-215
- 24-Boies LR, Hilger JA, Priest RE, Fundamentals of Otolaryngology. WB Saunders Comp, Philadelphia, 1954:404
- 25-Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MJ. Anesthesia for Otorhinolaryngologic Surgery *Clinical Anesthesiology*. 2002:771-81
- 26-Çeliker V, Gözaçan A (2005) Tonsillektomi ve Adenoidektomide Anestezi "Tonsil" Sefa Kaya, Bilimsel tıp yayınevi, 198-227, Ankara
- 27-Ada M, Yılmaz S (2005) Tonsillektomi ve Adenoidektomi yöntemleri "Tonsil" Sefa Kaya, Bilimsel tıp yayınevi, 230-46, Ankara
- 28-Leinbach RF, Markwell SJ, Colliver JA, Lin SY. Hot versus cold tonsillectomy: a systematic review of the literature *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 129: 360-4.
- 29-Hall DJ, Littlefield PD, Birkmire-Peters DP, Holtel MR. Radiofrequency ablation versus electrocautery in tonsillectomy *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 130: 300-5.
- 30-Kotecha B, O'Leary G, Bradburn J, Darowski M, Gwinnut CL. Pain relief after tonsillectomy in adults. *Clin Otolaryngol* 1991; 16: 345-9.
- 31-Orzac E. Medical care of the child patient before and after adenoidectomy and tonsillectomy. *NY State J Med* 1956; 56: 886-7.
- 32-Telian S, Handler S, Fleisher G. The effect of antibiotic therapy on recovery after tonsillectomy in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 112: 610-5.
- 33-Carrick DG. Salicylates and post-tonsillectomy hemorrhage. *J Laryngol Otol* 1984; 98: 803-5.
- 34-Stage J, Jensen JH, Bonding P. Posttonsillectomy hemorrhage and analgesics. *Clin Otolaryngol* 1988; 13: 201-4.
- 35-Watters CH, Patterson CC, Mathews HML, Campbell W. Diclofenac sodium for posttonsillectomy pain in children. *Anaesthesia* 1988; 43: 641-3.
- 36-Dommerby H, Ramussen OR. Diclofenac (Voltaren). Pain relieving effects after tonsillectomy. *Acta Otolaryngol* 1984; 98: 185-92.
- 37-Parker DA, Gibben KP, Noyelle RM. Syrup formulation for posttonsillectomy analgesia. *J Laryngol Otol* 1986; 100: 1055-60.
- 38-Broadman LM, Patel RI, Feldman BA, Sellman GL, Milmoie G, Camilon F. The effect of peritonsillar infiltration on the reduction of intraoperative blood loss and posttonsillectomy pain in children. *Laryngoscope* 1989; 99: 578-81.
- 39-Schoem SR, Watkins GL, Kuhn JJ, Alburger JF, Kim

- KZ, Thompson DH. Control of early postoperative pain with bupivacaine. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 292-5.
- 40-Violaris NS, Tuffin JR. Can posttonsillectomy pain be reduced by topical bupivacaine. *J Laryngol Otol* 1989; 103: 592-3.
- 41-Raut V, Bhat N, Kinsella J, Toner JG, Sinnathuray AR, Stevenson M. Bipolar scissor versus cold dissection tonsillectomy: a prospective, randomized, multi-unit study. *Laryngoscope* 2001; 2001: 2178-82
- 42-Raj TB, Wickham MH. The effect of benzydamine hydrochloride spray on posttonsillectomy symptoms. *J Laryngol Otol* 1986; 100: 303-6.
- 43-Leach J, Manning S, Schafer S. Comparison of two methods of tonsillectomy. *Laryngoscope* 1993; 103: 619-22.
- 44-Weighill JS, Proops DW, Jeffries D, Brandrick J. Pain relief following tonsillectomy. *J Laryngol Otol* 1986; 100: 307-11.
- 45-Dempster JH. Posttonsillectomy analgesia. *J Laryngol Otol* 1988; 102: 813-4.
- 46-Har-El G, Nash M. Tonsillectomy and adenoidectomy, In: Kreps Y, Ossoff R, ed. *Complications in head and neck surgery*. Philadelphia: Saunders, 1991. p. 75-98.
- 47-Crysdale W, Russel D. Complications of tonsillectomy and adenoidectomy in 9409 children observed overnight. *Can Med Assoc J* 1986; 135: 1139-42
- 48-Catlin FI, Grimes WJ. The effect of steroid therapy on recovery from tonsillectomy in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 649-52.
- 49-Rasmussen N. Complications of tonsillectomy and adenoidectomy. *Otolaryngol Clin North Am* 1987; 20(2): 383-90
- 50-Liane BJ, Ravindhra GE, Charles MM. Complications of Adenotonsillectomy. *Laryngoscope* 2002; 112: 35-6.
- 51-Randall DA, Hoffer ME. Complications of tonsillectomy and adenoidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 61-8.
- 52-Kaya S. (2005) Tonsillektomi ve Adenoidektomi Komplikasyonları "Tonsil" Sefa Kaya, Bilimsel tıp yayınevi, 246-78, Ankara
- 53-Tami G, Parker G, Taylor R. Post-tonsillectomy bleeding: an evaluation of risk factors. *Laryngoscope* 1987; 97: 1307-11.
- 54-Handler S, Miller L, Richmond K, Baranak C. Post-tonsillectomy hemorrhage: incidence, prevention and management. *Laryngoscope* 1986; 96: 1243-7.
- 55-Roy A, De la Rosa C, Vecchio Y. Bleeding following tonsillectomy: a study of electrocoagulation and ligation techniques. *Arch otolaryngol* 1976; 102: 9-10.
- 56-Kritensen S, Tveteras K. Post-tonsillectomy haemorrhage: a retrospective study 1150 operations. *Clin Otolaryngol* 1984; 9: 347-50.
- 57-Oswalt C, Gates G, Holmstorm F. Pulmonary edema as a complication of acute airway obstruction. *JAMA* 1977; 238: 1833-5.
- 58-Yamanaka N, Yokoyama M, Kawaguchi T, Tamanaki K, Ishii: Role of T-cells in the palatine tonsil. *Acta otolaryngol* 1996; 523: 90-3
- 59-Quiding-Jarbrink M, Granström G, Nordström I, Holmgren J. Induction of compartmentalized B-cell responses in human tonsils. *Infect Immunol* 1995; 63: 853-7