

DÜZCE TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

DUZCE MEDICAL JOURNAL

ISSN: 1307-671X



Yıl
Year **2018**

Cilt
Volume **20**

Sayı
Issue **3**

Düzce Tıp Fakültesi Dergisi / Duzce Medical Journal
Düzce Tıp Fak Derg / Duzce Med J
ISSN: 1307-671X
2018;20(3)

Sahibi / Owner

Prof.Dr. Safinaz ATAÖĞLU

Baş Editör / Editor in Chief

Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Ali SUNGUR

Cerrahi Tıp Bilimleri Alan Editörleri / Surgical Medical Sciences Section Editors

Doç.Dr. Mehmet GAMSIZKAN

Doç.Dr. Okay Güven KARACA

Dahili Tıp Bilimleri Alan Editörleri / Internal Medical Sciences Section Editors

Doç.Dr. Yıldız DEĞİRMENÇİ

Doç.Dr. Ege GÜLEÇ BALBAY

Temel Tıp Bilimleri Alan Editörleri / Basic Medical Sciences Section Editors

Dr.Öğr.Üyesi Kayıhan KARAÇOR

Dr.Öğr.Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK

Biyostatistik Alan Editörü / Biostatistics Section Editor

Doç.Dr. Şengül CANGÜR

Yayın Kurulu / Editorial Board

Abdulkadir İSKENDER, Doç.Dr., Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
Ahmet ATAÖĞLU, Pof.Dr., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
Akif Hakan KURT, Doç.Dr., Farmakoloji, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kahramanmaraş
Anıl TOMBAK, Doç.Dr., İç Hastalıkları, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin
Ekrem KARA, Doç.Dr., İç Hastalıkları, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Rize
Lokman AYAZ, Doç.Dr., Biyokimya, Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Edirne
Mustafa TÜKENMEZ, Doç.Dr., Genel Cerrahi, İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, İstanbul
Recep ÖZMERDİVENLİ, Prof.Dr., Fizyoloji, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın
Safinaz ATAÖĞLU, Prof.Dr., Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
Selahattin KUMRU, Prof.Dr., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Zuhal ALTAY, Prof.Dr., Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya

İletişim / Contact

duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

Tarandığı indeksler / Indexed by

EBSCO, EMBASE, CINAHL, DOAJ, BASE (Bielefeld Academic Search Engine), Scopus, SHERPA/RoMEO, Google Scholar, ScopeMed, SJR (Scimago Journal & Country Rank), Türkiye Atıf Dizini (Turkey Citation Index), Türk Medline

Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda üç kez yayınlanan hakemli bir dergidir.
Yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Makalelerin sorumluluğu yazarlarına aittir.

A peer-reviewed journal published three times a year in April, August and December.
Publication languages are Turkish and English. The authors are responsible for their articles.



Düzce Tıp Fakültesi Dergisi [Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) ile lisanslanmıştır.
Duzce Medical Journal is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board

- Adnan GÜÇÜK, Doç.Dr., Üroloji, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bolu
- Adnan ÖZÇETİN, Prof.Dr., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- Akın USTA, Dr.Öğr.Üy., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir
- Alev KESER, Doç.Dr., Beslenme ve Diyetetik, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara
- Ali Nihat ANNAKKAYA, Prof.Dr., Göğüs Hastalıkları, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- Ali ÖZER, Prof.Dr., Halk Sağlığı, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya
- Ali YAVUZCAN, Dr.Öğr.Üy., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- Alper BAŞBUĞ, Dr.Öğr.Üy., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- Apar PATAER, MD, PhD, Associate Professor, Thoracic and Cardiovascular Surgery, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston/TX
- Aşkı ELLİBEŞ KAYA, Dr.Öğr.Üy., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- Ayhan ÇETİNKAYA, Dr.Öğr.Üy., Fizyoloji, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bolu
- Berna HALİLOĞLU PEKER, Prof.Dr., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
- Buğrahan DÜZ, Uzm.Dr., Tıbbi Genetik, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
- Cahit BİLGİN, Doç.Dr., Göğüs Hastalıkları, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya
- Cemil KAHRAMAN, Dr.Öğr.Üy., Beslenme ve Diyetetik, Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce
- Cheryl LEVITT, MD, PhD, Professor, Department of Family Medicine, McMaster University, Ontario/Kanada
- Çiçek HOCAOĞLU, Prof.Dr., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Rize
- Danica ROTAR PAVLIC, MD, PhD, Professor, Department of Family Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana/Slovenia
- Ebru ALICI DAVUTOĞLU, Uzm.Dr., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
- Elif Nisa ÜNLÜ, Doç.Dr., Radyodiagnostik, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- Emel ÇALIŞKAN, Dr.Öğr.Üy., Tıbbi Mikrobiyoloji, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- Emine Didem EVCİ KIRAZ, Prof.Dr., Halk Sağlığı, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın
- Emre KIRAT, Uzm.Dr., Tıbbi Genetik, Dr. Ersin Aslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gaziantep
- Erdem Ali ÖZKISACIK, Prof.Dr., Kalp ve Damar Cerrahisi, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın
- Ertan BÜLBÜLOĞLU, Prof.Dr., Genel Cerrahi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tokat
- Esra Aciman DEMİREL, Dr.Öğr.Üy., Nöroloji, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Zonguldak
- Fatih Alper AKCAN, Dr.Öğr.Üy., Kulak Burun Boğaz, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- Fatma AVCIOĞLU, Dr.Öğr.Üy., Tıbbi Mikrobiyoloji, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bolu
- Fatma ERBOY, Dr.Öğr.Üy., Göğüs Hastalıkları, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Zonguldak
- Fatma Esra GÜNEŞ, Doç.Dr., Beslenme ve Diyetetik, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul
- Ferhan SOYUER, Prof.Dr., Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kayseri
- Gamze ÇAN, Prof.Dr., Halk Sağlığı, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Trabzon
- Görker SEL, Dr.Öğr.Üy., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Zonguldak
- Gülbin YALÇIN SEZEN, Doç.Dr., Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- Gülşah İLHAN, Uzm.Dr., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
- Hacer GÜLEN SAVAŞ, Dr.Öğr.Üy., Hemşirelik, Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce
- Hakan GÜLMEZ, Dr.Öğr.Üy., Aile Hekimliği, İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir
- Hanife Tuba AKÇAM, Dr.Öğr.Üy., Göz Hastalıkları, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- Hüseyin KILIÇ, Uzm.Dr., Çocuk Nörolojisi, Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Malatya
- İbrahim KARAGÖZ, Dr.Öğr.Üy., Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bolu
- İlhan ÜNLÜ, Doç.Dr., Kulak Burun Boğaz, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- İlknur ARSLANOĞLU, Prof.Dr., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- Kamal AKPEROV, Radiation Oncologist, Radiotherapy, National Centre of Oncology of Ministry of Health of Azerbaijan Republic, Baku/Azerbaijan
- Leonas VALIUS, MD, PhD, Professor, Department of Family Medicine, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos, Kaunas/Lithuania

Mehmet KESİMER, PhD, Associate Professor, Pathology and Laboratory Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, USA

Mertay BORAN, Dr.Öğr.Üy., Göğüs Cerrahisi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce

Meryem KÜREK EKEN, Dr.Öğr.Üy., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın

Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL, Dr.Öğr.Üy., Biyoistatistik, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Zonguldak

Nevin İNCE, Dr.Öğr.Üy., Enfeksiyon Hastalıkları, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce

Nihal YURTERİ ÇETİN, Dr.Öğr.Üy., Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce

Nuriye YILDIRIM ŞİŞMAN, Dr.Öğr.Üy., Hemşirelik, Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce

Oğuzhan AY, Uzm.Dr., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Düzce

Ömer Tarık SELÇUK, Doç.Dr., Kulak Burun Boğaz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya

Özlem DEMİREL BOZKURT, Dr.Öğr.Üy., Hemşirelik, Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, İzmir

Parichehr HANACHI, Associate Professor, Department of Biotechnology, Alzahra University Faculty of Biological Science, Tehran/Iran

Peri ARBAK, Prof.Dr., Göğüs Hastalıkları, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce

Peter SVIDER, MD, Rhinology and Endoscopic Skull Base Surgery, Rutgers New Jersey Medical School, Newark/NJ/USA

Sabri CAVKAYTAR, Doç.Dr., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Özel Bahçeci Tüp Bebek Merkezi, İstanbul

Selçuk GÜNEŞ, Uzm.Dr., Kulak Burun Boğaz, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Serhat HÜSEYİN, Doç.Dr., Kalp ve Damar Cerrahisi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne

Servet TATLI, MD, Professor, Department of Radiology, Harvard Medical School, Harvard/USA

Sinem KANTARCIOĞLU COŞKUN, Dr.Öğr.Üy., Tıbbi Patoloji, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce

Suna KABİL KUCUR, Doç.Dr., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Şükrü ÖKSÜZ, Prof.Dr., Tıbbi Mikrobiyoloji, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce

Valentina Christova MADJOVA, MD, PhD, Professor, Department of Family Medicine, Medical University of Varna, Varna/Bulgaria

Yalçın TURHAN, Dr.Öğr.Üy., Ortopedi ve Travmatoloji, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce

Yelda VAROL, Doç.Dr., Göğüs Hastalıkları, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Yulia PAYANIDI, MD, PhD, Professor, Gynecologic Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, , Moscow/Russia

Yusuf DÜNDAR, MD, Head and Neck Surgery, Wayne State University Karmanos Cancer Institute, Detroit/MI/USA

Zerrin GAMSIZKAN, Dr.Öğr.Üy., Aile Hekimliği, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

EDİTÖRYAL / EDITORIAL

Tıp Eğitimi İlkeleri, Eğitim Amaçları ve Değerlendirme Stratejisi Principles of Medical Education, Educational Objectives and Evaluation Strategy	57-58
<i>Sarfinaz ATAÖĞLU</i>	

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

Comparison of Clinical Follow-up and Complications according to Cancer Types in Patients with Permanent Port Catheter Insertion due to Malignancy	59-62
Malignite Sebebiyle Kalıcı Port Kateter Takılan Hastalarda Kanser Tiplerine göre Klinik Takip ve Komplikasyonların Karşılaştırılması	
<i>Özcan GÜR, Mehmet Okan DONBALOĞLU, Selami GÜRKAN</i>	

Galanin ve Egzersizin Ratlarda Anksiyete Üzerine Etkisinin Açık Alan ve Yükseltilmiş Artı Labirent Testleri ile Değerlendirilmesi Evaluation of the Effect of Galanin and Exercise on Anxiety in Rats by Open Field and Elevated Plus Maze Tests	63-68
<i>Asuman MERMERCİ, Recep ÖZMERDİVENLİ, Hayriye ORALLAR, Ersin BEYAZÇİÇEK, Mehmet Ali SUNGUR</i>	

Mikroskopik Hematürlü Hastalarda Basit Böbrek Kistleri ve Hipertansiyon Sıklığı Arasındaki İlişki Association between Simple Renal Cysts and Frequency of Hypertension in Patients with Microscopic Hematuria	69-72
<i>Alpaslan YÜKSEL, Aslı MUTLU</i>	

Dizaltı Periferik Arter Hastalığı Bulunan Olgularda İlaç Salınlımlı Balon ile Çıplak Balon Sonuçlarının Karşılaştırılması Comparison of Drug Eluting Balloon versus Standard Balloon Results in Patients with Below Knee Peripheral Artery Disease	73-76
<i>Özcan GÜR, Mehmet Okan DONBALOĞLU, Selami GÜRKAN</i>	

Biyotinidaz Eksikliği Şüphesiyle Başvuran Hastaların Klinik Bulguları ve BTD Geni Moleküler Analizi Sonuçları Clinical Findings and BTD Gene Molecular Analysis Results of Patients Presenting with Suspicion of Biotinidase Deficiency	77-80
<i>Recep ERÖZ, Betül TURAN, Mustafa DOĞAN, Hüseyin YÜCE, Kenan KOCABAY, Recep ÖZMERDİVENLİ</i>	

DERLEME / REVIEW

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Uyku Sorunları Sleep Problems in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder	81-86
<i>Berkan ŞAHİN, Abdullah BOZKURT, Koray KARABEKİROĞLU</i>	

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Akut Pankreatite Bağlı İntraabdominal Kanama: Olgu Sunumu Intraabdominal Hemorrhage due to Acute Pancreatitis: Case Report	87-89
<i>Erman YEKENKURUL, Mehmet YAŞAR, Dilek YEKENKURUL, Abdulkadir İSKENDER</i>	

Venöz Sinüs Trombozu ile Prezente olan Nörobeçet: Olgu Sunumu Neuro-Behçet Presenting with Venous Sinus Thrombosis: Case Report	90-92
<i>Fatma ŞİMŞEK, Nuray BİLGE</i>	

Tıp Eğitimi İlkeleri, Eğitim Amaçları ve Değerlendirme Stratejisi

Principles of Medical Education, Educational Objectives and Evaluation Strategy

Sarfinaz ATAÖĞLU

Tıp doktoru adaylarının amacı; zaman kaybetmeden başarıyla tıp fakültesini bitirmek, idealleri ise başarılı, çalışkan, üretken iyi bir hekim olarak ülkemize, toplumumuza, tüm insanlığa yararlı olacak ve değer katacak yolların taşlarını birer birer döşemek olmalıdır. Bu amaç ve ideal doğrultusunda oluşturulacak hayat felsefeleri en zor anlarda ayakta kalmayı, zorlukların üstesinden gelmeyi ve yarınla umutla bakmayı sağlayacaktır. Hekimlikle özdeşleşmiş olan “beyaz önlük”, saflığın, aydınlığın ve dürüstlüğün simgesidir. Bu bağlamda eğitim öğretimin daha başlangıcında, yeni başlayan öğrencilerimize beyaz önlüklerini giydirerek hekimliğe aidiyet bilincinin oluşması ve bu bilinçle kendilerini geleceğe hazırlamaları amaçlanmaktadır. Bu durum onların hem motivasyon ve başarılarını sağlayıp hem de hekimliğe uyumlarını artırmaktadır.

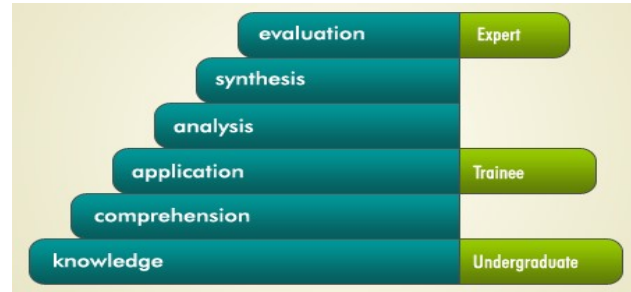
Düzce Üniversitesi olarak “önceliğimiz öğrencilerimizdir” anlayışı benimsenmiştir. Bu nedenle insanlığa hizmet etmeyi amaç edinmiş, karşılaştığı sorunları çözme yeteneği ile donanmış, hastalarına ve çevresine karşı saygılı, anlayışlı ve sorumlu davranan, kaliteli, bilgili, dürüst, tıbbi etik ve diğer tüm ahlaki değerlere bağlı, bilimsel bilgi ve teknolojileri bilen, yararlanabilen, uygulayabilen çağdaş hekimler yetiştirmek için bütün akademik kadromuz her türlü çalışma ve çabayı göstermektedir. Değerli velilerimizin de çocuklarının bu sıralara gelmesinde büyük emekleri ve destekleri olduğu tarafımızca bilinmektedir ve bu nedenle bizlere güvenerek emanet edilen hekim adaylarının iyi bir insan ve iyi bir hekim olmaları için kurumumuzca büyük çaba gösterilmektedir.

Başladığı andan itibaren tıp eğitimi özveri ister ve meşakkatli bir süreçtir. Bu nedenle bu yolda heyecan, arzu ve istekle yürüyerek, disiplinli, düzenli günü gününe çok çalışılmalıdır ve öğretim üyeleri ile yakın diyalog içinde olunmalıdır. Bu bağlamda fakülte olarak eğitimde katılımcılık öncelikle teşvik edilmektedir. Ayrıca müfredatımızda bölgesel ve ülke bazlı olarak deneysel, problem temelli ve mesleğe yönelik konular barındırılmasına ayrı özen gösterilmektedir.

Derse giren öğretim üyelerinin kendilerine yönelik başlangıç sorusu öncelikle “kime ne öğreteceğim?” olmalıdır ve bununla ilişkili olarak “halen öğrencilerin ne bildiği”; istekleri ve gereksinimlerinin neler olduğu hakkında mutlaka bilgileri bulunmalıdır. Diğer önemli husus ise “nasıl öğreteceğini?” mutlaka sorgulamadıkları. Ayrıca hangi kaynak ve materyallerin gerekli olacağı iyice ortaya konmalıdır. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesinde, klasik-didaktik derslere ek olarak zaman zaman dinamik-interaktif ve yer yerde problem ve pratiğe dayalı hibrit

bir eğitim anlayışı fakülte imkan ve şartları çerçevesinde sürdürülmektedir. Zaman ilerledikçe ve mekan şartları daha da iyileştikçe klasik-didaktik derslerde kısmi oransal azalmanın aşıkâr şekilde olması beklenmektedir.

Eğitim teorisi ve mesleki eğitim bazında Bloom taksonimisi önem arz eder (1). Ek çabalarla algı sorunlarını ortadan kaldırmadaki mücadele bilgiye ulaşabilmede kolaylık sağlar. Bu bağlamda bir tıp öğrencisinin bilgi, anlayış/ıdrak, uygulama, analiz, sentez ve değerlendirme basamaklarını sırası ile gerçekleştirilebilmesi beklenmektedir (Şekil 1).

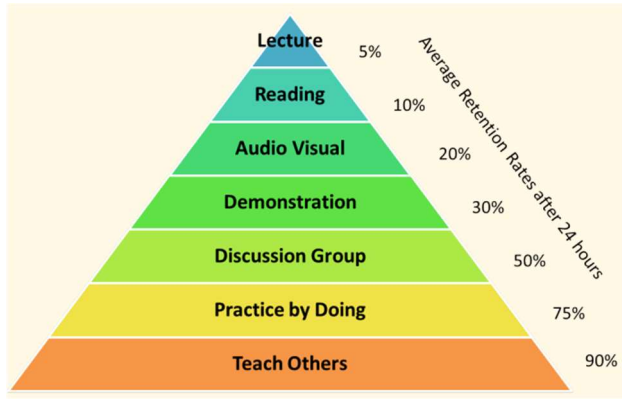


Şekil 1. Bloom taksonomisinden adapte edilmiştir (1)

Tıp eğitimi dinamik bir süreçtir ve güncel şartlara, ortam ve zamana göre sürekli uyarlanması gerekmektedir. Bu bağlamda öğrenen merkezli bir anlayış için bütün akademik kadromuz olumlu yönde teşvik edilmektedir. Erişkin eğitimi olarak tıp eğitimi stratejisinde; eğitim amaçları, eğitim yöntemleri ve değerlendirme önemli basamaklardır ve bunlar her zaman birbirleri ile ilişkili olup eğitimsel değerler dizisini oluşturur. Eğitim amaçları, alınması istenen eğitimin özelliği ve başarılı biçimde bu düzeye ulaşabilmenin koşullarını tanımlar. Eğitim amaçları geleceğe yönelik ulaşılabilir, sınanabilir olmalı ve herkesin anlayabileceği açık bir dille ifade edilmelidir. Eğitim süreci (ders/kurs) sonunda elde edilecek becerilerin listesi iyice tanımlanmalıdır. Öğrencinin erişmesi gereken bilgi, davranış ve beceri düzeyi böylece belirlenebilir. Tıpta eğitim amaçlarının özellikleri yabancı kaynaklarda mnemonik olarak kolay akılda kalması için “SMART” olarak adlandırılmıştır. Özetle; Specific (özgün), Measurable (ölçülebilir), Achievable (ulaşılabilir), Realistic (gerçekçi) ve Time bound (zamana bağlı) olmalıdır.

İlk dönemlerde (ilk 3 yıl) bilişsel (cognitive) evrede bilgi (knowledge) tanımlanmalı, listelenmeli, kaydedilmeli ve belirlenmelidir. Kavramada (comprehension) ilgili konuyu öğrenci tarif edebilmeli, açıklayabilmeli, tartışabilmeli, özelliklerini sıralayabilmelidir. Davranışsal (behavior) evrede (4-5-6. yıllar) uygulamada (application) ilgili konu başlığıyla alakalı olarak kullanma, gösterme, uygulamaya aşamalarından geçer. Analiz (analysis) kısmında ayırıştırabilmeli, hesaplayabilmeli, deneyebilmeli ve inceleyebilmelidir. Sentez (synthesis) kısmı planlama, organizasyon, formül oluşturma ve proje yapma ile yakın ilişkilidir. Sonunda değerlendirme (evaluation) kısmında ilgili hastalığı değerlendirebilmeli, karşılaştırabilmeli ve muhakeme edebilmelidir.

Eğitim-öğretimleri sırasında öğrencilerimizin karşılaşacağı her türlü zorluk ve sorunlarda daima onların yanındayız. Kapılarımız ve kalplerimiz her zaman onlara açıktır. Öğrencilerimizin önlerindeki uzun ve zor ama o kadar da zevkli eğitim öğretim sürecini en iyi şekilde değerlendirip başarılı olacaklarından hiç şüphemiz yoktur. Ancak National Teaching Laboratory Institute tarafından geliştirilmiş olan öğrenme piramidindeki akılda kalma oranlarına göre eğitim yöntemlerinden en etkili olan yöntemin, kendi akranlarına öğretmekten geçtiğini kendilerinin de bilmeleri gerekmektedir (Şekil 2).



Şekil 2. Öğrenme piramidinden adapte edilmiştir (2)

Hekimin görevi sadece hastanın tanısını koyup tedavi etmek değildir. Aynı zamanda koruyucu hekimlik ve toplum sağlığı alanlarında da görevleri vardır. Bununla ilişkili olarak öğrenci toplulukları ile toplum bazı taramalar öğrencilerimizce yapılmaktadır. Hekimin bir başka görevi ise sağlığın korunması, hastalıkların nedenleri, sonuçları ve tedavisi konularında evrensel bilgi birikimine katkı yapacak araştırmalar ve çalışmalar yapmasıdır. Bu bağlamda akademik kadromuz ve öğrencilerimiz arasında araştırma yapmadaki iş birliği yıllar içerisinde artarak devam etmektedir.

Bir ülke halkının sağlıklı olması sadece kişi, aile, toplum için önemli olmayıp aynı zamanda o ülkenin hem daha güçlü olabilmesi için hem de daha rahat yaşanabilmesi için çok önemlidir. Bu nedenle toplumlar ve insanlar için önemli olan sağlığın korunmasını sağlayan, bozulduğunda düzeltebilmek için çalışan hekimler insanın yaşama hakkına hizmet eden kutsal ve bir o kadar da zor bir görevi üstlenmişlerdir. Bu kutsal ve zor görev ömür boyu öğrenmeyi ve çalışmayı gerektirir. Çünkü tıp disiplinli, sürekli, yeni gelişmeler ve buluşların olduğu dinamik bir alandır.

Sarfinaz ATAĞLU

Düzce Tıp Fakültesi Dergisi, Tıp Fakültesi adına Sahibi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Düzce
orcid.org/0000-0002-0374-0712

KAYNAKLAR

1. Adams NE. Bloom's taxonomy of cognitive learning objectives. J Med Libr Assoc. 2015;103(3):152-3.
2. Masters K. Edgar Dale's Pyramid of Learning in medical education: a literature review. Med Teach. 2013;35(11):e1584-93.

Comparison of Clinical Follow-up and Complications according to Cancer Types in Patients with Permanent Port Catheter Insertion due to Malignancy

Malignite Sebebiyle Kalıcı Port Kateter Takılan Hastalarda Kanser Tiplerine göre Klinik Takip ve Komplikasyonların Karşılaştırılması

Özcan GÜR*, Mehmet Okan DONBALOĞLU, Selami GÜRKAN

Namik Kemal University Medical Faculty Department of Cardiovascular Surgery, Tekirdağ

ABSTRACT

Aim: In patients diagnosed with cancer, port catheter insertion is of critical importance for the appropriate delivery of the treatment and patient comfort. Aim of this study is to compare the patients placed subcutaneous port catheter in terms of the complications and the port remaining open based on cancer types.

Material and Methods: A total of 530 patients who had port catheter insertion in our clinic for chemotherapy between January 2011 and December 2017 were included into the study. Of the cases, 234 (44.1%) were female and 296 (55.9%) were male; and the mean age was 57.90±10.18 years. The port catheters were placed subcutaneously under vascular ultrasonography and the position of the catheter was checked using fluoroscopy. Patients underwent physical examination to check for hemorrhage or hematoma, and underwent chest x-ray to check for pneumothorax or hemothorax. Patients were called in for checkup for wound-site infection and port thrombosis on the postoperative 10th and 30th days.

Results: The majority of the patients who had port insertion were being followed up for gastrointestinal malignancies. Of the patients, 224 (42.2%) had port catheter insertion due to colon cancer, 68 (12.8%) due to breast cancer, and 111 (20.9%) due to gastric cancer. Frequency of catheter thrombosis was statistically higher in cases with colon and breast cancer. Wound site infection was observed more frequently in hematological malignancies.

Conclusion: We suggest that, after port insertion, these complications can be reduced by using prophylactic anticoagulants for long-term port use in cases with breast and colon cancer, and by continuing empirical antibiotic treatment against endemic pathogens in cases with hematological cancers.

Keywords: Cancer; complications; permanent port insertion.

ÖZ

Amaç: Kanser tanısı alan hastalarda port kateter takılması hasta konforu ve tedavinin uygun verilmesi açısından çok önemlidir. Bu çalışmanın amacı subkutan kalıcı port kateteri takılan hastaların kanser tiplerine göre port açık kalma ve gelişen komplikasyon açısından karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde Ocak 2011 ve Aralık 2017 arasında kemoterapi amacıyla port kateter takılan 530 hasta çalışmaya alındı. Olguların 234 (%44,1)'ü kadın ve 296 (%55,9)'sı erkek, ortalama yaş 57,90±10,18 idi. Port kateterler vasküler ultrasonografi altında subkutan olarak takıldı ve perioperatif skopi ile kateter yeri ve kateter kırılması açısından kontrol edildi. Hastalara fizik muayene yapılarak kanama ve hematoma açısından, akciğer grafi çekilerek pnömotoraks ve hemotoraks açısından kontrol edildi. Hastalar postoperatif 10. ve 30. günde yara yeri enfeksiyonu ve port trombozu açısından kontrole çağrıldı.

Bulgular: Port takılan hastaların büyük çoğunluğu gastrointestinal kanser tipleri sebebiyle takip ediliyordu. Olguların 224 (%42,2)'üne kolon ca, 68 (%12,8)'ine meme ca ve 111 (%20,9) hastaya rektum ca sebebiyle port kateter takıldı. Kateter trombozu sıklığı kolon ve meme kanseri olan olgularda istatistiksel olarak daha yüksekti. Yara yeri enfeksiyonu ise hematolojik malignansilerde daha sık gözlemlendi.

Sonuç: Port takılmasından sonra meme ve kolon kanseri olgularında uzun süreli port kullanımı için profilaktik antikoagülan kullanımının, hematolojik kanser olgularında ise sık görülen patojenlere etkili ampirik antibiyotik tedavisinin devam edilmesi ile bu komplikasyonların azaltılabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Kanser; komplikasyon; kalıcı port takılması.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Özcan GÜR, ozcangur@hotmail.com, ORCID: orcid.org/0000-0001-9321-1699

Geliş Tarihi / Received: 11.10.2018 Kabul Tarihi / Accepted: 21.11.2018

INTRODUCTION

Port catheter insertion provides cancer patients comfort and ease of deliverability of chemotherapy without the obligation of staying in the hospital. Its subcutaneous location also provides low infection rates (1). It can be performed painlessly, safely and with low complication rates using local anesthesia and ultrasonography. There are many studies in the literature on the complications that can be encountered during the insertion of port catheter and the relevant treatments. There are limited number of studies on the complications during port catheter insertion and the recommended prophylaxis according to the cancer types. In our clinic, by stratifying the patients according to their cancer types, we aimed to retrospectively analyze the outcomes of patients who had port catheter insertion for chemotherapy.

MATERIAL AND METHODS

Following the approval of the local Ethics Committee of Namık Kemal University Medical Faculty (2018/29/03/03), patients who had port catheter insertion for chemotherapy in Cardiovascular Surgery clinic in Namık Kemal University Hospital between January 2011 and December 2017 were included in the study. The prospectively collected data of a total of 530 patients were retrospectively analyzed. Patient data were collected via retrospective file review and using the records for the outpatient clinic and the operating room. Of the cases, 234 (44.1%) were female and 296 (55.9%) were male, the mean age was 57.90±10.18 years.

Routine Procedure of Port-Catheter Insertion

The preferred site of port placement was right subclavian vein in majority of patients; while left subclavian or jugular veins were used in case of failed puncture due to anatomical causes. Vascular puncture was made under Doppler ultrasonography (Sonosite, M turbo, Milano, Italia) following the local anesthesia in all cases. The position of the guide wire was checked by fluoroscopy (Ziehm Vision RFD, Nürnberg, Germany) in all patients. After observing that the blood flows easily along the port line, port reservoir was inserted in a way that there would be no kinks along the line. 0.5 cc heparin was injected into the reservoir as a prophylaxis for thrombosis.

Routine Follow-up

The patients were routinely checked for hemothorax and pneumothorax by chest x-ray immediately after the operation. On the first, 10th and 30th days after the operation, the patients were checked for hemorrhage, wound site infection, thrombosis and function of the port catheter in the outpatient clinic. The primary outcome of the study was all postoperative complications including hematoma, hemorrhage, pneumothorax, hemothorax, infection, thrombosis and malfunction.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the IBM SPSS for Mac version 20.0 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Continuous variables were expressed in mean±standard deviation. The categorical variables were expressed in numbers and percentage. Pearson chi-square or Fisher-Freeman-Halton tests were used for the categorical variables.

RESULTS

A total of 530 patients were included in the study. In Table 1, the numbers and percentiles of the patients according to their cancer types are given and the demographical data of the patients are given in Table 2. In terms of the port catheter insertion site, there were 436 (82.2%) patients with right subclavian vein insertion, 53 (10%) with left subclavian vein insertion, 34 (6.4%) with right jugular vein insertion, and 7 (1.3%) with left jugular vein insertion. These patients were followed-up post-operatively for hemorrhage, hemothorax, pneumothorax, malfunction, infection, and thrombosis. Complications that developed depending on the cancer types are shown in Table 3. Of these patients, 42 (7.9%) had thrombosis, 25 (4.7%) had infection, 4 (0.8%) had malfunction, 3 (0.6%) had pneumothorax, and 1 (0.2%) had hemothorax. Patients who had hemothorax and pneumothorax were treated with thorax tube and under water sealed drain. In patients who had malposition, the port line was re-inserted appropriately. Of 224 patients with colon cancer, 29 (12.9%) had thrombosis ($p<0.001$). Of 68 patients with breast cancer, 9 (13.2%) had thrombosis ($p<0.001$). The frequency of thrombosis in cases with breast and colon cancer, was statistically significantly higher compared to other cancer groups ($p=0.005$). In patients whose port catheter was not operating appropriately due to thrombosis, the port catheter was re-inserted.

Table 1. Distribution of patients according to cancer types

Cancer Type	n (%)
Colon Cancer	224 (42.2)
Gastric Cancer	111 (20.9)
Breast Cancer	68 (12.8)
Rectal Cancer	35 (6.6)
Pancreas Cancer	27 (5.1)
Larynx Cancer	18 (3.4)
Hematological Malignancies	16 (3.0)
Lung Cancer	13 (2.5)
Liver Cancer	8 (1.5)
Over Cancer	4 (0.8)
Esophagus Cancer	3 (0.6)
Bladder Cancer	2 (0.4)
Renal Cancer	1 (0.2)

Table 2. Demographic characteristics of the patients

Demographic Characteristics	n (%)
Sex	
Male	296 (55.8)
Female	234 (44.2)
Smoke	205 (38.7)
Diabetes Mellitus	123 (23.2)
Hypertension	109 (20.6)
Coronary Artery Disease	196 (37.0)
Chronic Kidney Disease	20 (3.8)

Table 3. The complications encountered by cancer types of patients with permanent port insertion, n (%)

Complications	Colon Cancer (n=224)	Gastric Cancer (n=111)	Breast Cancer (n=68)	Rectal Cancer (n=35)	Pancreas Cancer (n=27)	Larynx Cancer (n=18)	Hematological Malignancies (n=16)	p
Infection	8 (3.6)	2 (1.8)	1 (1.5)	3 (8.6)	2 (7.4)	1 (5.6)	6 (37.5)	<0.001
Thrombosis	29 (12.9)	1 (0.9)	9 (13.2)	1 (2.9)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (6.3)	0.005
Malfunction	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.521
Hemothorax	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	---
Pneumothorax	1 (0.4)	1 (0.9)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.693
p	<0.001	0.801	<0.001	0.128	0.509	0.999	0.001	

There were no complications in patients with lung, liver and esophagus cancer. Over, bladder and renal cell cancers with one complication cannot be compared because of the small number of patients in groups. There were one infection in patients with over cancer and renal cell cancer, while there was one hemothorax in patients with bladder cancer. Moreover, of 16 patients diagnosed with hematological malignancy (12 patients with leukemia, 4 patients with Non-Hodgkin's Lymphoma), 6 (37.5%) had their ports removed due to infection at the port site and the port was re-inserted into the subclavian artery at the opposite site ($p=0.001$, Figure 1).



Figure 1. Port catheter infection in a 65-year-old male patient diagnosed with hematologic cancer

DISCUSSION

Insertion of permanent port catheter provides great comfort to the patient as it allows the delivery of the treatment directly via central vein in chemotherapy patients and eliminates the requirement to perform intervention every time vascular access is needed. Since the port catheter is subcutaneously localized, skin integrity is not disrupted and the incidence of foreign object-induced infection is reduced. Moreover, it does not limit the daily activities of the patient which is a serious advantage compared to other central catheters (1,2). In addition to the complications specific to port catheter that occur during the operation such as hemorrhage, hemothorax, pneumothorax, hematoma, malposition (3); there are late-complications such as thrombosis, wound site infection, deep vein thrombosis observed after the operation that depends on patient comorbidities (4).

In cancer patients, permanent port catheter applications for chemotherapy carry a higher risk for thrombosis than the venous interventions in other patient groups. Increased risk for thrombosis in cancer patients is results from endothelial damage due to chemotherapy and direct thrombogenicity of some chemotherapeutic agents. The cancer type also influence the post-operative complications of the patient. Incidence of thromboembolic events in cancer patients is given as 5% in the literature, although this is around 20% in active cancer patients (5,6). In our study, the incidence of thrombosis in colon and breast cancer patients was found to be statistically higher than the patients with other cancer types. The literature reports the presence of a 'cancer procoagulant' in some tumor cells which has the structure of cysteine protease and requires vitamin K for its synthesis. Cancer procoagulant activates factor X initiating the common coagulation pathway (7). It contributes to the thrombosis by activating thrombin, thrombocytes and leukocytes (8). Blood levels of the cancer procoagulant was found to be especially elevated in colon, lung, breast, renal cancer and melanomas (9). In addition, there are studies that report

decreased protein C and S and increased thrombin levels in patients with breast cancer on chemotherapy (10). While this seems concordant with the results of our study, the chemotherapeutic agent also increases the tendency to thrombosis. In the literature, it was shown that cyclophosphamide, 5-FU or methotrexate used in the treatment for breast cancer increases the risk for thrombosis (11). Tamoxifen, a fundamental element of breast cancer therapy which provides a 49% reduction in the breast cancer recurrence, also increases the frequency for pulmonary embolism and thrombosis by 3-fold (12). Due to high rates of thrombosis observed in breast and colon cancers, prophylaxis to be administered for thromboembolism in this patient group has critical importance. Although the requirement of administration of thromboprophylaxis to these patients during their hospital stay was proven (13), administration of prophylaxis after discharge is controversial. There are studies reporting increased hemorrhage when prophylaxis in home care is applied (13,14). The need for prophylaxis must be tailored individually depending on the cancer type. We think that in cases with colon and breast cancers, administration of thromboembolism prophylaxis after discharge may enhance the patency of the port catheter and reduce the risk of having venous thromboembolic events. While the prophylaxis to be administered during hospitalization can be low molecular weight heparins (LMWH), standard heparin or fondaparinux (15), the use of LMWH in the post-discharge period will be efficient and easy.

Infections are frequently observed in cancer patients, with immunosuppression being the most important cause of infection (16). However, infection epidemiology is affected by many factors. Presence and severity of neutropenia, antineoplastic agent administered, empirical antibiotic treatment, presence of central venous lines, duration of hospital stay and some cancer types are risk factors for infection. Infection is frequently observed especially due to neutropenia that develops as a result of the chemotherapeutic agents administered to leukemia and lymphoma patients. In these cases, the most frequently isolated pathogens are gram negative rods such as pseudomonas, klebsiella, Escherichia coli and proteus species (17). In our study, wound site infection after insertion of permanent port catheter was more frequent in cases with hematological malignancy. While the average infection rate in patients who had insertion of port catheter was 4.7%, this was 37.5% in cases with hematological malignancy. We suggest that, initiation of empirical antibiotic treatment against endemic pathogens in neutropenic patients and in patients with hematological malignancy during the follow-up visits may decrease the infection rates.

In conclusion, insertion of port catheter in cancer patients for chemotherapy is of critical importance for the patient's comfort and the quality of the chemotherapy. We think that, in colon cancer and breast cancer patients who have tendency for thrombosis, application of thromboprophylaxis throughout the period the port catheter is used in the patient may be beneficial. This study also suggests that, in neutropenic cases on in those with hematological malignancies, timely initiation of empirical antibiotic treatment against endemic pathogens, may the rate of infectious complications and patency of port catheters.

REFERENCES

1. Krupski G, Froschle GW, Weh FJ, Schlosser GA. Central venous access devices in treatment of patients with malignant tumors: Venous port, central venous catheter and Hickman catheter. Cost-benefit analysis based on a critical review of the literature, personal experiences with 135 port implantations and patient attitude. *Chirurg.* 1995;66(3):202-7.
2. Groeger JS, Lucas AB, Thaler HAT, Friedlander-Klar H, Brown AE, Kiehn TE, et al. Infectious morbidity associated with long-term use of venous access devices in patients with cancer. *Ann Intern Med.* 1993;119(12):1168-74.

3. Dariushnia SR, Wallace MJ, Siddiqi NH, Towbin RB, Wojak JC, Kundu S, et al. Quality improvement guidelines for central venous Access. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21(7):976-81.
4. Kock HJ, Pietsch M, Krause U, Wilke H, Eigler FW. Implantable vascular access systems: experience in 1500 patients with totally implanted central venous port systems. *World J Surg.* 1998;22(1):12-6.
5. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162(11):1245-8.
6. Bauer KA. Venous thromboembolism in malignancy [Editorial]. *J Clin Oncol.* 2000;18(17):3065-7.
7. Donati MB, Falanga A, Consonni R, Alessio MG, Bassan R, Buelli M, et al. Cancer procoagulant in acute non lymphoid leukemia: Relationship of enzyme detection to disease activity. *Thromb Haemost.* 1990;64(1):11-6.
8. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med.* 2003;349(2):109-11.
9. Falanga A, Iacoviello L, Evangelista V, Belotti D, Consonni R, D'Orazio A, et al. Loss of blast cell procoagulant activity and improvement of hemostatic variables in patients with acute promyelocytic leukemia administered all-trans-retinoic acid. *Blood.* 1995;86(3):1072-81.
10. Kirwan CC, McDowell G, McCollum CN, Kumar S, Byrne GJ. Early changes in the haemostatic and procoagulant systems after chemotherapy for breast cancer. *Br J Cancer.* 2008;99(7):1000-6.
11. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1991;9(2):286-94.
12. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(Suppl 6):381S-453S.
13. Demir M, Erdemli B, Kurtoğlu M, Öngen G. Ulusal venöz tromboembolizm profilaksi ve tedavi kılavuzu. İstanbul: Gü-Ven Platformu; 2010.
14. Khorana AA, Otten HM, Zwicker JI, Connolly GC, Bancel DF, Pabinger I, et al. Prevention of venous thromboembolism in cancer outpatients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1928-31.
15. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: Randomized placebo controlled trial. *BMJ.* 2006;332(7537):325-9.
16. Smiley S, Almyroudis N, Segal BH. Epidemiology and management of opportunistic infections in immunocompromised patients with cancer. *Abstr Hematol Oncol.* 2005;8(3):20-30.
17. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ. Williams Hematology. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1995.

Galanin ve Egzersizin Ratlarda Anksiyete Üzerine Etkisinin Açık Alan ve Yükseltmiş Artı Labirent Testleri ile Değerlendirilmesi

Evaluation of the Effect of Galanin and Exercise on Anxiety in Rats by Open Field and Elevated Plus Maze Tests

Asuman MERMERCİ¹, Recep ÖZMERDİVENLİ², Hayriye ORALLAR³, Ersin BEYAZÇİÇEK^{4*}, Mehmet Ali SUNGUR⁵

¹Balgat Ağz ve Dış Sağlık Merkezi, Ankara; ²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, Aydın;

³Abant İzzet Baysal Üniversitesi Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi Kanatlı Hayvan Yetiştiriciliği AD, Bolu;

⁴Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, Düzce; ⁵Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD, Düzce

ÖZ

Amaç: Anksiyete, kaygı olarak bilinen, günlük yaşamda normal kabul edilen ve organizmayı korumak amaçlı gelişen bir davranış türüdür. Bu çalışmanın amacı egzersizle birlikte verilen eksojen galaninin anksiyete üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada 96 yetişkin erkek Wistar Albino rat kullanıldı. Ratlar on ikişerli 8 gruba ayrıldı ve 4 gruba 6 hafta boyunca düzenli egzersiz yaptırıldı. Grupların yarısına galanin intraperitoneal (IP) ve intraserebroventriküler (ICV) şekilde verildi ve her grubun kendi kontrol grubuna da aynı yöntemlerle salin enjekte edildi. Altıncı hafta sonunda ratlara açık alan ve yükseltmiş artı labirent testleri uygulanarak kamera kayıtları alındı. Her iki testin de kayıtları incelenerek elde edilen katedilen toplam mesafeler ve hız değerleri ile açık alan testinde merkezde geçirilen süre ve yükseltmiş artı labirent testinde kapalı kolda geçirilen süre karşılaştırıldı.

Bulgular: Açık alan testinde, genel olarak ICV enjeksiyon yapılan ratlarda, IP enjeksiyon yapılan ratlara göre katedilen toplam mesafenin ($p<0,001$) ve hızın arttığı ($p<0,001$) tespit edilmiştir. Egzersiz ve galanin etkileşimi açısından bakıldığında da anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş, yine ICV galanin verilen ratlarda IP galanin verilen ratlara kıyasla katedilen toplam mesafenin ($p=0,032$) ve hızın ($p=0,010$) arttığı görülmüştür. Yükseltmiş artı labirent testinde de egzersiz ve galanin etkileşimi istatistiksel olarak önemli bulunmamış, enjeksiyon şekli ve verilen madde etkileşiminin ise kapalı kolda kalış süresi ($p=0,020$) ve hız ($p=0,032$) açısından anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Galaninin santral olarak verilmesinin anksiyolitik etkinliği olabileceği gösterilmekle birlikte bu etkinin egzersizle birlikte değişmediği, galanin ile birlikte egzersiz uygulamasının bu etkinlik üzerine herhangi bir etkisi olmadığı belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Egzersiz; galanin; anksiyete; rat; açık alan testi; yükseltmiş artı labirent testi.

ABSTRACT

Aim: Anxiety, known as worry, considered normal in everyday life, and also it is a type of behavior developed to protect the organism. The aim of this study is to investigate the effects of exogenous galanin given with exercise on anxiety.

Material and Methods: In this study 96 adult male Wistar Albino rats were used. Rats were divided into 8 groups with twelve animals, and 4 of the groups were given regular exercise for 6 weeks. Galanin was administered intraperitoneally (IP) and intracerebroventricular (ICV) in half of the groups and saline was injected into the control group of each group with the same methods. At the end of the sixth week, open field and elevated plus maze tests were applied to the rats, and these tests recorded with the camera. The recordings of the both tests were analyzed, and total distance and speed values, the time spent in the open field test and the time spent in the closed arm of elevated plus maze were compared.

Results: In the open field test were determined that in general, the total distance ($p<0.001$) and the speed increased ($p<0.001$) in rats injected with ICV compared to the rats injected with IP. There is no significant difference was detected in terms of exercise and galanin interaction. Also the total distance ($p=0,032$) and the speed increased ($p=0,010$) in rats injected with ICV compared to the rats injected with IP. In elevated plus maze test, exercise and galanin interaction were not found to be statistically significant, however the interaction between the injection pattern and the given substance was found to be significant in terms of time spent in the closed arm ($p=0.020$) and speed ($p=0.032$).

Conclusion: Although it has been shown that central administration of galanin may have anxiolytic activity, this effect has not changed with exercise, and also it has been determined that exercise with galanin has no effect on this activity.

Keywords: Exercise; galanin; anxiety; rat; open field test; elevated plus maze test.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ersin BEYAZÇİÇEK, beyazcicek13@gmail.com, ORCID: orcid.org/0000-0002-6817-4512

Geliş Tarihi / Received: 29.11.2018 Kabul Tarihi / Accepted: 08.12.2018

GİRİŞ

Yaşamın normal bir parçası sayılan ve kaygı olarak da bilinen anksiyete, yaşam içinde değişik konularla ilgili olarak ortaya çıkabilir. Korku ve kaygıyla ilişkili davranışlar da aslında organizmayı korumak için hizmet eden adaptif türden davranışlardır (1). Anksiyete potansiyel bir tehlike algılandığında ortaya çıkarak organizmanın tehlikeli durumdan kendini koruyarak yaşamına devam etmesini sağlar. Eğer anksiyete objektif bir tehlike durumu olmaksızın sanki varmış gibi algılanarak abartılı ve kişinin günlük yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen şekilde, dehşet, endişe veya bir felaketin yaklaştığı duygusu ile karakterize ise "anormal anksiyete"den söz edilir (2). Bu davranışların kalıcı, aşırı olması ya da klinik olarak düzeltilemiyor olması ise mental bozukluk olarak tanımlanır (3). Anksiyete bozuklukları birey üzerinde yaygın fiziksel, sosyal, duygusal etkiler yaratarak yaşam kalitesini bozar ve mesleki işlev bozuklukları göstermesine neden olur (4-5).

Düzenli egzersizin anksiyetik bozukluk riskini de azalttığını gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte (6), fiziksel hareketsizlik de anksiyete için bir risk faktörü oluşturmaktadır. Özellikle son 30 yıl içerisindeki yapılan egzersiz çalışmaları, anksiyete tedavisi için umut verici olmaktadır (7). Fiziksel aktivitenin, anksiyetik semptomların azaltılmasında etkili olduğu, standart formlardaki anksiyete tedavilerine alternatif olduğu ve özellikle de küçük ve orta düzeydeki anksiyete bozukluklarında yaşa, cinsiyete ve medikal tedavi alıp almamaya göre farklı etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (8,9). Anksiyeteyi artıran bir faktör olarak stres ve egzersiz arasındaki ilişki ile yapılan çalışmalarda, egzersizin aşırı stres durumlarında beyni nörobiyolojik, nöroendokrin ve nöroimmun yönlerden de koruduğu gösterilmiştir. Bu durumda egzersizin yaratmış olduğu stresin kontrol edilebilir, beyinde ödüllendirme yanıtına dayalı ve nöroprotektif etkilerinden dolayı diğer stres faktörlerinden ayrıldığı belirtilmiştir (10).

Anksiyojenik davranış geçmişli olan ratlarda düzenli üç haftalık egzersizin, davranış kalıbını anksiyotik olarak dönüşüme uğrattığı fakat bunun yanında, anksiyojenik ilaçların yüksek dozda verildiği ratlarda ise egzersizin herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmiştir. Düzenli egzersiz yapan ratların sedanter ratlara göre stres seviyelerinin daha yüksek olduğunu gösteren kanıtların da yeterli olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (11). Buna rağmen anksiyete ve egzersiz çalışmalarında halen nasıl bir etkileşim olduğu belirsiz olmakla birlikte, egzersizin nörojenik, nöroplastik ve nörotrofik etkileri henüz aydınlatılmamıştır (12).

Bir nöropeptid olan galanin ailesinde; galanin, galanin benzeri peptid (galanin-like peptide, GALP), Galanin-mesaj ilişkili peptid (galanin-message associated peptide, GMAP) ve alanin olmak üzere 4 adet üyeye sahiptir. Biyolojik ve patolojik pek çok olayda görev alırlar. Profesör Viktor Mutt ve arkadaşları tarafından bulunan galanin, C terminalinde α -amide motifleri bulundurmasıyla dikkati çeken bir molekül olmuştur. Galaninin plazmadan temizlenme yarı ömrünün $3,7 \pm 0,4$ dakika olduğu belirtilmiştir. Moleküler olarak yazılışı $C_{146}H_{213}N_{43}O_{40}$ şeklinde olup molar kütlesi $3210,56$ g/mol'dür (13,14). Ratlarda galanin locus coeruleus bölgesinde noradrenalinle birlikte ve dorsal kök ganglionlarında seratoninle birlikte bulunmaktadır (15). Locus coeruleusta nörepinefrinle birlikte bulunan galanin, yüksek aktivasyon koşullarında ve amperometrik deneylerde nörepinefrinle birlikte salınmaktadır (16,17). Stresin ve stres yaratan faktörlerin locus coeruleusta, amigdalada ve hipotalamusta preprogalanin yapımını ve galanin reseptör yoğunluğunu artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (18).

Açık alan testi, deney hayvanında araştırılmak istenen ilaç enjeksiyonu ya da deney öncesi ve sonrası duygusal durumda meydana gelebilecek değişiklikleri saptamak için en çok kullanılan testlerden biridir (19-23). Aynı zamanda anksiyeteye bağlı gelişen duyguların, lokomotor aktivite ve sedasyonun tespitinde de kullanılabilen bir testtir. Açık alan testlerinde toplam katedilen mesafe, merkezde geçirilen süre, kenarlarda

geçirilen süre ve hız parametreleri değerlendirilmektedir. Toplam katedilen mesafe fazla, rat hareketli ve merkezde geçirilen süre fazla ise anksiyetenin az, kenarda geçirilen süre fazla ve rat hareketsiz ise anksiyetenin fazla olduğu ifade edilmektedir (23). Yükseltilmiş artı labirent testi teorik olarak, ratların doğuştan açık ve yüksek yerlerden korkuyor olmaları ve kendini korumasız ve güvensiz hissettiği açık alanlardan içgüdüsel olarak kaçınması üzerine kurulmuştur. Yükseltilmiş labirent deneylerinde ratlar yüzü açık olan kollardan birine bakar şekilde alanın merkezine doğru bırakılırlar. Ratların bilmedikleri çevreyi tanıma davranışları sırasında alanın yükseltilmiş olması anksiyeteyi artırıcı bir etkidir. Anksiyetik davranış gösteren ratlarda, kapalı kolda geçirilen süre artmakta, açık kolda harcanan süre azalmaktadır (24-26).

Bu çalışmada, galaninin intraserebroventriküler (ICV) veya intraperitoneal (IP) olarak verilmesinin anksiyete üzerine etkisinin ve galanin ile birlikte egzersiz uygulanması durumunda, anksiyete üzerine birlikte etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hayvanlar

Çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deneysel Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 23°C oda ısısında, 12L:12D fotoperiyodunda yetiştirilen, besin ve su alımları serbest olan 2-4 aylık ve ortalama 220 ± 30 gr ağırlığında, 96 adet Wistar Albino Rat ile gerçekleştirildi. Ratlar on ikişerli 8 gruba ayrıldı ve 4 gruba 6 hafta boyunca düzenli egzersiz yaptırıldı. Grupların yarısına galanin ICV ve IP şeklinde verilirken her grubun kendi kontrol grubuna da aynı yöntemlerle salin enjekte edildi. Çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deneysel Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi etik kurulundan onay (2015/12) alındı.

Cerrahi Prosedür

ICV enjeksiyon yapılacak olan gruplara 90 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin verilerek anestezi altına alındı. Her bir hayvan anesteziye alındıktan sonra stereotaksik çerçeveye tespit edildi ve baş bölgesi tıraş edildikten sonra kafa derisi orta hat boyunca önden arkaya doğru bistiği ile kesildi. Daha sonra korteks üzerindeki kemik kısmı tur motoruyla inceltirilerek dikkatlice kaldırıldı. $1,4$ cm uzunlukta, 26° lık paslanmaz çelik hipodermik hortum, sağ ventriküle koordinatları $0,5$ mm posterior, $3,0$ mm bregma laterale, $4,0$ mm bregma ventraline ve $3,5$ mm derinliğe yerleştirildi. Hipokampus hizası korteks noktası belirlenerek kanül yerleştirildi. Yerleştirilen kanül dental akrilikle sabitlendi. Cerrahi işlem sonrası 7 gün iyileşmeye bırakılan ratlara bu süre boyunca analjezik olarak 10 mg/kg meloksikam intramüsküler olarak verildi.

Maddeler ve Dozları

Galanin (Bio-Techne Corporation, Minneapolis, MN, Amerika Birleşik Devletleri) halinde çözülerek stok çözelti hazırlandı ve $+4^{\circ}\text{C}$ derecede buzdolabında saklandı. Egzersizden 30 dakika önce, IP ilaç verilecek gruplara altı hafta boyunca 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ dozunda, ICV ilaç verilecek olan gruplara ise eğitim süresince 3 nmol/kg/gün dozunda, cerrahi prosedür kısmında ayrıntıları anlatılan kanülden galanin veya salin enjeksiyonu yapıldı.

Yüzme Egzersiz Protokolü

Egzersizde kullanılan morris su tankı $1,4$ m dış çaplı, 60 cm yüksekliğinde, 48 cm derinlikte ve $26-28^{\circ}\text{C}$ sıcaklıktadır. Yüzme egzersizi ilk gün 5 dakika, ikinci gün 10 dakika, üçüncü gün 15 dakika, dördüncü gün 20 dakika, beşinci gün 25 dakika ve kalan diğer tüm günler boyunca 30 dakika olacak şekilde başlatıldı.

Açık Alan Testi

Test günü ilaç enjeksiyonları 30 dakika öncesinde yapılan ratlar, açık alan deney düzeneğine merkezden bırakılarak 5 dakika boyunca kamera kayıtları alınarak bilgisayar programına aktarıldı. Her hayvanın kamera kaydı sonrasında deney düzeneği temizlendi ve alkolle silinerek koddan arındırıldı.

Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Yükseltilmiş artı labirent testinde yerden yüksekliği 50 cm olan artı şeklinde, uzunlukları 50 cm ve genişlikleri 10 cm'lik açık ve

kapalı alanlar içeren labirentler kullanılmaktadır. Test günü ilaç enjeksiyonları yarım öncesinde yapılan ratlar, yükseltilmiş artı labirent deney düzeneğine, yüzü açık olan kollardan birine bakar şekilde alanın merkezine doğru bırakıldı ve 5 dakika boyunca kamera kayıtları alınarak bilgisayar programına aktarıldı. Her hayvanın kamera kaydı sonrasında deney düzeneği temizlendi ve alkolle silinerek kokudan arındırıldı.

İstatistiksel Analiz

Katedilen toplam mesafe, hız, merkezde geçirilen süre ve kapalı kolda geçirilen süre üzerine ilk olarak verilen madde ile verme şeklinin birlikte (etkileşim) etkisi ve daha sonra galaninin verme şekli ile egzersiz birlikte (etkileşim) etkisi İki Yönlü Varyans Analizi ile incelenmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunması durumunda Tukey post hoc test istatistiği kullanılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS v.22 paket programı ile yapılmış ve anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alınmıştır.

BULGULAR

Açık alan testinde katedilen toplam mesafe, merkezde geçirilen süre ve hız, yükseltilmiş artı labirent testinde ise yine katedilen toplam mesafe ve hız ile birlikte kapalı kolda geçirilen süre incelenmiştir.

Açık Alan Testi Sonuçları

Egzersiz yaptırılmayan gruplarda açık alan testinde katedilen toplam mesafe ($p=0,239$), merkezde geçirilen süre ($p=0,822$) ve hız ($p=0,243$) bakımından, verilen madde ve verme şekli etkileşimleri anlamlı bulunmamıştır. Genel olarak galanin ve salin grupları arasında da anlamlı farklılık bulunmazken, maddelerin ICV ya da IP şeklinde verilmesi durumunda katedilen toplam mesafe ($p<0,001$) ve hız ($p<0,001$) bakımından anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir. Genel olarak bakıldığında santral olarak galanin ve salin verilen grupların sistemik olarak verilen gruplara göre hem toplam katettikleri mesafenin hem de hızlarının daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo 1, Şekil 1).

Tablo 1. Egzersiz yapmayan gruplarda açık alan testi sonuçları

		Galanin	Salin	p
Katedilen Toplam Mesafe (cm)	ICV	2482,61±492,56	2879,28±367,75	0,137
	IP	2095,29±445,16	2142,20±673,87	
	p	<0,001		
Merkezde Geçirilen Süre (dk)	ICV	4,92±0,12	4,92±0,05	0,392
	IP	4,87±0,26	4,90±0,12	
	p	0,739		
Hız (cm/dk)	ICV	497,34±99,07	576,45±74,29	0,139
	IP	419,71±89,40	429,22±135,03	
	p	<0,001		

Tablo 2. Galanin ile birlikte egzersiz yapan ve yapmayan gruplarda açık alan testi sonuçları

		Egzersiz (+)	Egzersiz (-)	p
Katedilen Toplam Mesafe (cm)	ICV	2432,91±562,64	2482,61±492,56	0,820
	IP	2208,38±403,27	2095,29±445,16	
	p	0,032		
Merkezde Geçirilen Süre (dk)	ICV	4,92±0,05	4,92±0,12	0,798
	IP	4,94±0,11	4,87±0,26	
	p	0,423		
Hız (cm/dk)	ICV	504,41±99,39	497,34±99,07	0,636
	IP	438,04±79,77	419,71±89,40	
	p	0,010		

Benzer şekilde, egzersiz ile galaninin birlikte etkisinin incelendiği gruplarda da katedilen toplam mesafe ($p=0,560$), merkezde geçirilen süre ($p=0,401$) ve hız ($p=0,833$) bakımından, galaninin verilme şekli ve egzersiz etkileşimleri anlamlı bulunmamış, genel olarak egzersiz yapan ve yapmayan gruplar arasında da anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Galaninin ICV ya da IP şeklinde verilmesi durumunda ise katedilen toplam mesafe ($p=0,032$) ve hız ($p=0,010$) bakımından anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Galaninin santral olarak verilmesi durumunda, yine toplam kat edilen mesafe ve hız sistemik olarak verilmesine göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 2, Şekil 2).

Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Sonuçları

Egzersiz yaptırılmayan gruplarda katedilen toplam mesafe bakımından verilen madde ve verme şekli etkileşimi anlamlı bulunmazken ($p=0,208$) kapalı kolda geçirilen süre ($p=0,020$) ve hız ($p=0,032$) bakımından verilen madde ve verme şekli etkileşimleri anlamlı bulunmuştur. Galanin ICV olarak verildiğinde IP olarak verilmesine kıyasla kapalı kolda daha uzun süre geçirilirken, salinde ise bunun tam tersi ICV olarak verilen grupta IP olarak verilen gruba göre kapalı kolda daha kısa süre geçirildiği görülmüştür. Testteki hızlar bakımından her iki madde için de ICV olarak verilmesi durumunda IP olarak verilmesine kıyasla daha yüksek hız değerleri elde edilmesine karşın, salin verilen grupta bu farklılığın galanin verilen gruba göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3, Şekil 3).

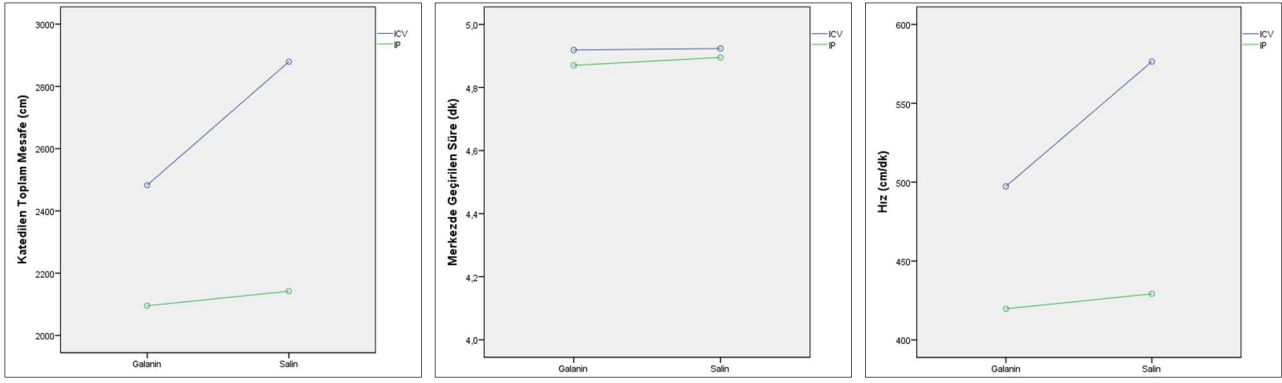
Yükseltilmiş artı labirent testinde, egzersiz ile galaninin birlikte etkisi incelendiğinde katedilen toplam mesafe ($p=0,807$), kapalı kolda geçirilen süre ($p=0,692$) ve hız ($p=0,281$) bakımından, galaninin verilme şekli ve egzersiz etkileşimleri anlamlı bulunmamış, genel olarak egzersiz yapan ve yapmayan gruplar arasında da anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Galaninin ICV ya da IP olarak verilmesinde de katedilen toplam mesafe, kapalı kolda geçirilen süre ve hız bakımından yine istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığı görülmüştür. (Tablo 4, Şekil 4).

Tablo 3. Egzersiz yapmayan gruplarda artı labirent test sonuçları

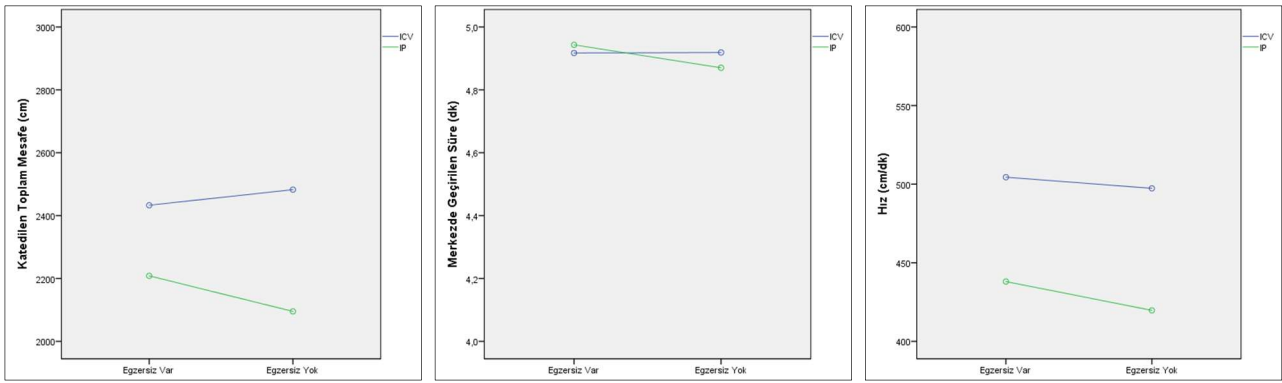
		Galanin	Salin	p
Katedilen Toplam Mesafe (cm)	ICV	1321,12±439,31	1747,89±696,84	0,092
	IP	1258,63±382,72	1325,95±353,14	
	p	0,086		
Kapalı Kolda Geçirilen Süre (dk)	ICV	4,16±0,35	4,04±0,42	0,839
	IP	3,86±0,68	4,40±0,34	
	p	0,127		
Hız (cm/dk)	ICV	314,78±84,61	408,73±96,43	0,001
	IP	281,76±91,09	265,61±70,43	
	p	0,125		

Tablo 4. Galanin ile birlikte egzersiz yapan ve yapmayan gruplarda yükseltilmiş artı labirent testi sonuçları

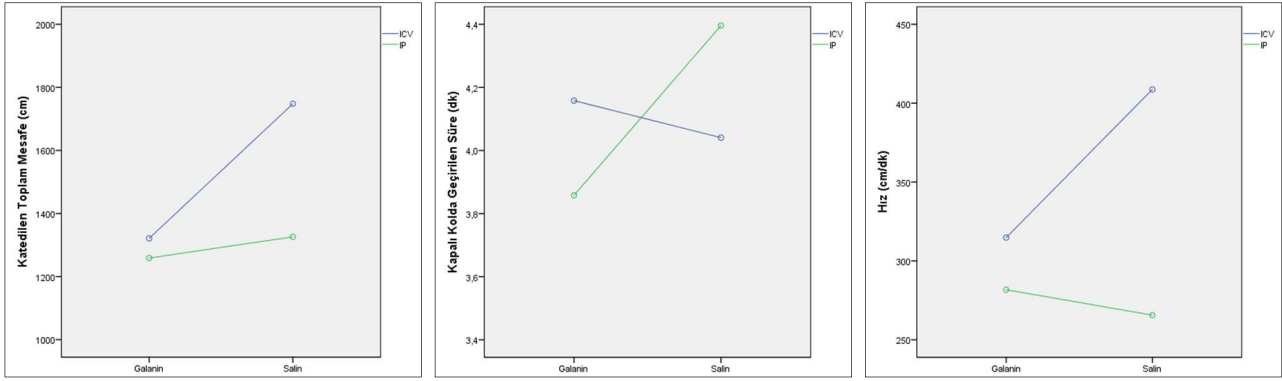
		Egzersiz (+)	Egzersiz (-)	p
Kapalı Kolda Geçirilen Süre (dk)	ICV	1281,32±294,38	1321,12±439,31	0,422
	IP	1164,36±401,87	1258,63±382,72	
	p	0,548		
Merkezde Geçirilen Süre (dk)	ICV	4,17±0,31	4,16±0,35	0,152
	IP	4,00±0,75	3,86±0,68	
	p	0,636		
Hız (cm/dk)	ICV	256,75±58,98	314,78±84,61	0,678
	IP	271,47±63,69	281,76±91,09	
	p	0,126		



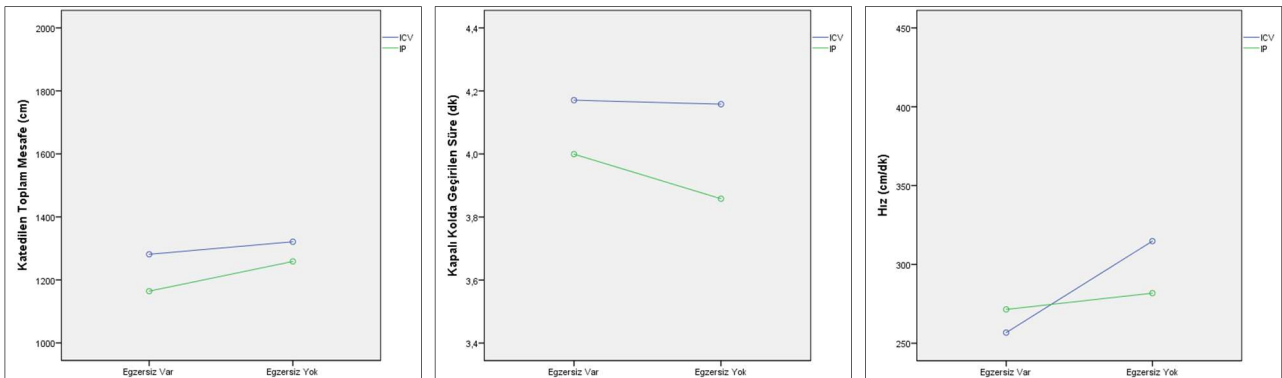
Şekil 1. Egzersiz yapmayan gruplarda açık alan testi sonuçları, IP: intraperitoneal, ICV: intrasebroventriküler



Şekil 2. Egzersiz yapan ve yapmayan gruplarda açık alan testi sonuçları, IP: intraperitoneal, ICV: intrasebroventriküler



Şekil 3. Egzersiz yapmayan gruplarda yükseltilmiş artı labirent testi sonuçları, IP: intraperitoneal, ICV: intrasebroventriküler



Şekil 4. Egzersiz yapan ve yapmayan gruplarda yükseltilmiş artı labirent testi sonuçları, IP: intraperitoneal, ICV: intrasebroventriküler

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada galaninin egzersiz ile birlikte santral ve periferik uygulanmasının anksiyete üzerine etkisi araştırılmıştır. Açık alan testi sonuçlarına bakıldığında, ICV galanin verilen ratlarda, IP galanin verilen ratlara göre katedilen toplam mesafenin artmış olması, merkezde geçirilen sürenin fazla olması, dolayısıyla kenarda geçirilen sürenin kısalması ve ratların hızlarının artmış olması ICV verilen galaninin ratlarda anksiyeteyi azaltmış olduğunu düşündürmektedir. Bunun yanında kontrol gruplarıyla kıyaslandığında IP verilen galaninin ratlarda anksiyete üzerine tüm parametrelerde herhangi bir etkisi bulunamamıştır. Egzersizin anksiyete üzerine etkilerine galanin ile etkileşimi açısından bakıldığında, ICV ve IP olarak galanin verilen grupların egzersiz yapıp yapılmamasına göre kıyaslandığında aralarında herhangi bir anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Egzersizin galaninle birlikte uygulanmasının anksiyete üzerine anlamlı herhangi bir etkisi saptanamamıştır.

Galanin ve egzersizin yükseltilmiş arti labirent testinde de anksiyete üzerine birlikte etkileri bakımından istatistiksel olarak önemli bir sonuç ortaya çıkmamıştır. Egzersiz yaptırılmayan grupta kapalı kolda geçirilen süre ve ratların hızlarında maddenin ICV veya IP olarak verilmesinin galanin ve salin için farklı sonuçlara neden olduğu görülmüştür. ICV olarak verilen galanin kapalı kolda geçirilen sürede artışa sebep olurken salin ise tam tersine ICV olarak verilmesi durumunda bu süreyi azaltarak anksiyete üzerine olumlu etki göstermektedir. Yine ICV olarak verilen galaninin ratların hızlarında küçük bir artış sağladığı, bununla birlikte ICV olarak verilen salinde ise bu etkinin galanine kıyasla daha fazla olduğu görülmüştür. Kapalı kolda geçirilen süre ve hız parametrelerinde ortaya çıkan bu sonuçlara bakıldığında IP ve ICV olarak verilen galaninin etkilerinin farklı olduğu görülmektedir. IP olarak verilmesi durumunda galanin ratlarda anksiyetik davranış kalıbı oluşturmamakla birlikte, saline kıyasla anksiyolitik davranış etkileri göstermekte, ICV olarak verildiğinde ise tam tersi saline kıyasla ratlarda anksiyetik davranış kalıbı ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu durumda egzersiz yapmayan gruplarda, anksiyetenin daha yüksek olduğu ve eksojen olarak verilen galaninin de anksiyetik davranışların artışında rol oynadığı görülmektedir. Egzersiz gruplarında ise eksojen verilen galanin olumlu etki göstermeye de herhangi bir anksiyetik davranışa da neden olmadığı görülmektedir. Dolayısıyla egzersizin, eksojen olarak verilen galanine bağlı gelişen anksiyetik davranışlardaki artışı engellediğini söylemek de mümkündür. Bu sonuç, egzersiz ile ilgili yapılan anksiyetik davranış çalışmalarındaki egzersizin anksiyeteyi azalttığı yönündeki sonuçlarla da uyumludur (11).

Egzersizle ilgili yapılan çalışmalar egzersiz ve stres arasındaki bağlantıyı farklı durumlarla açıklamışlardır. Egzersizin anksiyolitik (22,27,28), anksiyojenik (29) ya da etkisiz (11) olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Egzersiz ve stres çalışmalarının bu kadar çok çeşitlilik göstermesinde, ratların yaşına, cinsiyetine, sosyal koşullarına, genetik varyasyonlara ve uygulanan stres testlerine göre değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (30,31). Bu çalışmada açık alan testi deneyinde, egzersizin galanin ile birlikte uygulanması durumunda anksiyete üzerine herhangi bir farklı etkisinin olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte, yükseltilmiş arti labirent testinde egzersiz yapan grupta eksojen galanin verilmesinde anksiyetik davranış kalıbı oluşmazken, egzersiz yapmayan gruplarda anksiyete davranışları gerçekleşmiştir. Yapılan çalışmalarda egzersizin anksiyolitik etkilerini galanin üzerinden nörepinefrin salınımını azaltarak yaptığı düşünülmektedir (32,33). Bu durumda, egzersizin anksiyete üzerine doğrudan olumlu etkisine dair bir sonuç ortaya çıkmamakla birlikte, diğer yapılan çalışmalarla da uyumlu olarak egzersizin anksiyetik davranışları azalttığını söylemek mümkündür.

Hem galaninin hem de non selektif galanin agonistlerinin doza bağımlı olarak sistemik ve ICV enjeksiyonun anksiyetik davranışları azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (34). M35 ve M40 gibi galanin reseptör antagonistlerinin anksiyetik davranışları

azalttığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte ilginçtir ki, GalR3 reseptör antagonisti SNAP37889 ve SNAP398299'un anksiyolitik davranışları oluşturduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu durum galanin reseptörlerinin anksiyetik ve anksiyolitik davranışlarda farklı etkiler yarattığını ayrıca beynin farklı bölgelerinden salgılanan galaninin de bu tip davranışlarda farklı etkiler gösterdiğini düşündürmektedir (35-38). Galaninin anksiyete üzerine farklı etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte bu çalışmada da ICV galaninin anksiyeteyi azaltıcı yönde etkisinin olduğunu söylemek mümkündür.

Bu çalışma, IP ve ICV verilen galaninin anksiyete üzerine etkileri bakımından yapılan ilk çalışma olması nedeniyle verilmiş etkisinin farklı olduğunu da ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen bulgular, galaninin ratlara santral olarak verilmesinin anksiyolitik etkinliği olabileceğini göstermesine rağmen, literatürdeki çelişkili bulgular mekanizmanın aydınlatılması için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir.

Teşekkür

Bu çalışma Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Destek Programı kapsamında 2015.04.01.355 numaralı proje ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Belzung C, Philippot P. Anxiety from a phylogenetic perspective: is there a qualitative difference between human and animal anxiety. *Neural Plast.* 2007;2007:59676.
2. Uzbay İT. Anksiyetenin nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi.* 2002;(Ek Sayı 1):5-13.
3. DSM-IV-TR, A.P.A. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
4. Mendlowicz MV, Stein MBA. Quality of life in individuals with anxiety disorders. *J Psychiatry.* 2000;157(5):669-82.
5. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Chatterji S, Lee S, Ormel J, et al. The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Epidemiol Psichiatr Soc.* 2009;18(1), 23-33.
6. Goodwin RD. Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States. *Prev Med.* 2003;36(6):698-703.
7. Abu-Omar K, Rütten A, Lehtinen V. Mental health and physical activity in the European Union. *Soz Praventivmed.* 2004;49(5):301-9.
8. Herring MP, O'Connor PJ, Dishman RK. The effect of exercise training on anxiety symptoms among patients: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2010;170(4):321-31.
9. Carek PJ, Laibstein SE, Carek SMI. Exercise for the treatment of depression and anxiety. *Int J Psychiatry Med.* 2011;41(1):15-28.
10. Greenwood BN, Fleshner M. Exercise, stress resistance, and central serotonergic systems. *Exerc Sport Sci Rev.* 2011;39(3):140-9.
11. Fuss J, Ben Abdallah NM, Hensley FW, Weber KJ, Hellweg R, Gass P. Deletion of running-induced hippocampal neurogenesis by irradiation prevents development of an anxious phenotype in mice. *PLoS One.* 2010;5(9):e12769.
12. van Praag H. Exercise and the brain: something to chew on. *Trends Neurosci.* 2009;32(5):283-90.
13. Webling KE, Runesson J, Bartfai T, Langel U. Galanin receptors and ligands. *Front Endocrinol.* 2012;3:146.
14. Lang R, Gundlach AL, Kofler B. The galanin peptide family: Receptor pharmacology, pleiotropic biological actions, and implications in health and disease. *Pharmacol Ther.* 2007;115(2):177-207.
15. Corness J, Shi TJ, Xu ZQ, Brulet P, Hökfelt T. Influence of leukemia inhibitory factor on galanin/GMAP and neuropeptide Y expression in mouse primary sensory neurons after axotomy. *Exp Brain Res.* 1996;112(1):79-88.

16. Holmes PV, Crawley JN. Coexisting neurotransmitters in central noradrenergic neurons. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. New York: Raven Press; 1995. p.347-53.
17. Huang HP, Wang SR, Yao W, Zhang C, Zhou Y, Chen XW, et al. Long latency of evoked quantal transmitter release from somata of locus coeruleus neurons in rat pontine slices. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(4):1401-6.
18. O'Neal HA, Van Hoomissen JD, Holmes PV, Dishman RK. Prepro-galanin messenger RNA levels are increased in rat locus coeruleus after treadmill exercise training. *Neurosci Lett*. 2001;299(1-2):69-72.
19. Uchiumi K, Aoki M, Kikusui T, Takeuchi Y, Mori Y. Wheel-running activity increases with social stress in male DBA mice. *Physiol Behav*. 2008;93(1-2):1-7.
20. Karlsson RM, Holmes A, Heilig M, Crawley JN. Anxiolytic-like actions of centrally-administered neuropeptide Y, but not galanin, in C57BL/6J mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005 Mar; 80(3):427-36.
21. Candland DK, Nagy ZM. The open field: some comparative data. *Ann N Y Acad Sci*. 1969;159(3):831-51.
22. Prut I, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur J Pharmacol*. 2003;463(1-3):3-33.
23. Phillips KM. Effects of time and administration of ethanol on open field behavior in hamsters. *Physiol Behav*. 1982;29(5):785-7.
24. Walf AA, Frye CA. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat Protoc*. 2007;2(2):322-8.
25. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*. 1985;14(3):149-67.
26. Wall PM, Messier C. Methodological and conceptual issues in the use of the elevated plus-maze as a psychological measurement instrument of animal anxiety-like behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2001;25(3):275-86.
27. Lieben CK, van Oorsouw K, Deutz NE, Blokland A. Acute tryptophan depletion induced by a gelatin-based mixture impairs object memory but not affective behavior and spatial learning in the rat. *Behav Brain Res*. 2004;151(1-2):53-64.
28. Binder E, Droste SK, Ohl F, Reul JM. Regular voluntary exercise reduces anxiety-related behaviour and impulsiveness in mice. *Behav Brain Res*. 2004;155(2):197-206.
29. Hopkins ME, Bucci DJ. BDNF expression in perirhinal cortex is associated with exercise-induced improvement in object recognition memory. *Neurobiol Learn Mem*. 2010;94(2):278-84.
30. Takahashi A, Nishi A, Ishii A, Shiroishi T, Koide T. Systematic analysis of emotionality in consomic mouse strains established from C57BL/6J and wild-derived MSM/Ms. *Genes Brain Behav*. 2008;7(8):849-58.
31. Stranahan AM, Lee K, Mattson MP. Central mechanisms of HPA axis regulation by voluntary exercise. *Neuromolecular Med*. 2008;10(2):118-27.
32. Yoshitake T, Wang FH, Kuteeva E, Holmberg K, Yamaguchi M, Crawley JN, et al. Enhanced hippocampal noradrenaline and serotonin release in galanin-overexpressing mice after repeated forced swimming test. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(1):354-9.
33. Grace L, Heschem S, Kellaway LA, Bugarith K, Russell VA. Effect of exercise on learning and memory in a rat model of developmental stress. *Metab Brain Dis*. 2009;24(4):643-57.
34. Rajarao SJ, Platt B, Sukoff SJ, Lin Q, Bender CN, Nieuwenhuijsen BW, et al. Anxiolytic-like activity of the non-selective galanin receptor agonist, galnon. *Neuropeptides*. 2007;41(5):307-20.
35. Pietropaolo S, Feldon J, Alleva E, Cirulli F, Yee BK. The role of voluntary exercise in enriched rearing: a behavioral analysis. *Behav Neurosci*. 2006;120(4):787-803.
36. Lyudyno VI, Abdurasulova IN, Klimenko VM. The role of the neuropeptide galanin in forming type-specific behavioral characteristics. *Neurosci Behav Physiol*. 2008;38(1):93-8.
37. Swanson CJ, Blackburn TP, Zhang X, Zheng K, Xu ZQ, Hökfelt T, et al. Anxiolytic- and antidepressant-like profiles of the galanin-3 receptor (Gal3) antagonists SNAP 37889 and SNAP 398299. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(48):17489-94.
38. Rotzinger S, Lovejoy DA, Tan L. Behavioral effects of neuropeptides in rodent models of depression and anxiety. *Peptides*. 2010;31(4):736-56.

Mikroskopik Hematüri Hastalarda Basit Böbrek Kistleri ve Hipertansiyon Sıklığı Arasındaki İlişki

Association between Simple Renal Cysts and Frequency of Hypertension in Patients with Microscopic Hematuria

Alpaslan YÜKSEL^{1*}, Aşlı MUTLU²

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Düzce

²Üsküdar Devlet Hastanesi Radyoloji Kliniği, İstanbul

ÖZ

Amaç: Basit böbrek kistleri, erişkinlerde en sık görülen kistik oluşumlardır. Basit böbrek kistleri ve hipertansiyon gelişimi arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Bu çalışmada mikroskopik hematüri hastalarda basit böbrek kistleri ve hipertansiyon sıklığı arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Mikroskopik hematüri sebebiyle tüm batın ultrason ve tüm batın bilgisayarlı tomografi uygulanmış 1075 hastadan yaşları 51 ile 89 arasında olan 200 hastanın geriye dönük bulgularının incelenmesi ile iki grup oluşturularak çalışma dizayn edildi. Hastalar böbrek kisti olan ve böbrek kisti olmayan hastalar şeklinde iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Basit böbrek kisti ve hipertansiyon arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: İki grup arasında yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikler açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Basit böbrek kisti olan grupla kontrol grubu arasında hipertansiyon görülme oranları açısından anlamlı bir farklılık izlenmedi (p=0,471). Basit böbrek kisti olan hastalarda yaşın yanında, kist boyutu, çoklu kist varlığı, birden fazla bölgede kist bulunması ve bilateral kist olmasının hipertansiyon varlığını artırdığı saptandı (tüm p değerleri <0,001). Kist boyutunun hipertansiyon tanısını ayırt ediciliğinde cut-off değeri ≥ 2 cm olarak tespit edildi (AUC=0,949; %95 GA=0,903-0,995; p<0,001).

Sonuç: Sonuç olarak erişkinlerde basit böbrek kistlerinin 2 cm ve daha büyük olduğu, sayının fazla olduğu ve bilateral olduğu durumlarda hipertansiyon ile arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Sebebi ortaya koymak ve gerekli uygulamaları yapmak için ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Basit böbrek kisti; hipertansiyon; mikroskopik hematüri.

ABSTRACT

Aim: Simple renal cyst is the most common cystic formation in adults. The relationship between simple renal cyst and hypertension incidence is still controversial. In this study it is aimed to determine any association between simple renal cyst and frequency of hypertension in patients with microscopic hematuria.

Material and Methods: The study was designed by reviewing results of 200 patients with ages between 51 and 89 retrospectively and creating two groups, among 1075 patients who had undergone abdominal ultrasonography and abdominal computer tomography due to microscopic hematuria. The patients were evaluated into two groups regarding presence of simple renal cyst or not. The relationship between simple renal cyst and hypertension was analyzed.

Results: There is no significant difference between two groups according to demographic features such as age and gender. Hypertension rate was not differ significantly between the simple renal cyst group and control group (p=0.471). It was detected that cyst size, presence of multiple cysts, cysts at more than one location and bilateral cysts were increased the hypertension rate in addition to age in patients with simple renal cyst (all p values <0.001). Cut-off level of cyst size for hypertension diagnosis was determined as ≥ 2 cm (AUC=0.949, 95% GA=0.903-0.995, p<0.001).

Conclusion: As a result, we found a significant association between frequency of hypertension and presence of 2 cm and greater simple renal cysts, presence of multiple cysts and presence of bilateral cysts. Further prospective researches are required to determine the reason and the necessary management.

Keywords: Simple renal cyst; hypertension; microscopic hematuria.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Alpaslan YÜKSEL, dralpyuksel@gmail.com, ORCID: orcid.org/0000-0003-0076-4812

Geliş Tarihi / Received: 29.11.2018 Kabul Tarihi / Accepted: 08.12.2018

GİRİŞ

Basit böbrek kistleri (BBK) sıklığı yaşla artan, kalıtsal diğer böbrek kisti hastalığından farklı olarak sonradan meydana gelen zararsız kistlerdir (1). Kistler genellikle oval şekilli ince duvarlı olup içerisinde kimyasal olarak plasma-ultra filtrat özelliği bulunduran sıvı içerirler (2). Basit kistlerin prevelansında yaş ve cinsiyet önemli yer tutmaktadır (1). Böbrek kistleri çoğunlukla üriner sistem veya abdominal problemlere istinaden istenilen ultrason veya bilgisayarlı tomografide (BT) insidental olarak saptanırlar. Ancak zararsız olmalarına rağmen bu kistlere ağrı, kaliksiyel obstrüksiyon veya enfeksiyon eşlik edebilir.

Hipertansiyon, kronik hastalıklar içerisinde en sık rastlanan ve Dünya Sağlık Örgütü'nün 2013 verilerine göre tüm dünyada 25 yaş üstündeki toplumun %40'ını etkileyen kardiyovasküler nedenli ölümlerin içinde yılda yaklaşık 9,4 milyonun sebebi olan oldukça önemli bir hastalıktır (3).

Literatürde BBK ile hipertansiyon arasında ilişkiyi irdeleyen çalışmalar mevcuttur. İlk defa 1942 yılında Farrell ve Young tarafından yayınlanan BBK ve hipertansiyon ilişkisini gösteren yayını takiben bu çalışmayı destekleyen farklı çalışmalar sunulmuştur (4-7). Bu çalışmaların bir kısmında BBK ile hipertansiyon arasında bir ilişki olduğunu, bir kısmında da olmadığını rapor etmişlerdir. BBK ile hipertansiyon arasında ilişki olduğunu savunan araştırmacılar özellikle büyük kistleri olan hastalarda dekortekasyon sonrası hipertansiyonlarının normale geldiğini savunmuşlardır (5). Bu çalışmada 50 yaş üstünde olan, mikroskopik hematüri ile gelen ve BBK dışında herhangi bir patoloji saptanmayan hastalarda kist ve hipertansiyonun birbiriyle olası ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Üsküdar Devlet Hastanesi Üroloji polikliniğine Şubat 2013 ile Mayıs 2014 tarihleri arasındaki dönemde mikroskopik hematüri nedeniyle başvuran 1075 hastanın kayıtları gözden geçirildi. Bu hastalar içerisinde dışlama kriterleri ortaya konuldu. Buna göre sekonder hipertansiyon, karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, otoimmün hastalıklar, endokrin ve malign hastalıklar taşıyan hastalar çalışmaya alınmadı. Bunun yanı sıra polikistik böbrek hastalığı, soliter böbreği olan hastalar, akut koroner kalp hastalığı, son üç ayda miyokard enfarktüsü ve/veya anjina pektoris geçirmiş hastalar, inme veya periferik damar hastalığı olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Mikroskopik hematüri ile başvuran ve görüntüleme tetkikleri (BT veya ultrason) sonrası yalnızca BBK saptanmış 100 hasta ile görüntüleme sonucu herhangi bir patoloji saptanmayan 100 hastanın geriye dönük bulgularının incelenmesi ile iki grup oluşturuldu. Mikroskopik hematürinin etiolojisinde basit renal kist dışında herhangi bir patoloji saptanmadı. Hipertansiyon, sistolik kan basıncının >140mmHg ve diastolik kan basıncının >90mmHg olması durumu olarak tanımlandı. Hastaların hipertansiyon hastalığı tıbbi kayıtlar, kullandığı antihipertansif ilaçlar ve hastanın bilgisine başvurularak teyit edildi. Hastaların BT ve ultrason görüntüleri tekrar değerlendirilerek basit kist için tanımlanan ince ve düzgün duvarlı, kalsifikasyon ve septa içermeyen, kontrast tutmayan anekoik homojen lezyon kriterleri dikkate alınarak tanı kesinleştirilip ayrıca kist boyutları da kaydedildi. Bu çalışma için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (2018/224) onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Grupların yaş ve kist boyutu bakımından karşılaştırılmasında Independent Samples t test, kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise Pearson Chi-Square veya Fisher's exact test kullanılmıştır. Anlamli bulunan değişkenler için çoklu Logistic Regression analizi ile Odds Ratio hesaplanmıştır. Hipertansiyon tanısında kist boyutu ayırt ediciliğini belirlemek amacıyla ROC eğrisi analizi ile cut-off değeri hesaplanmıştır. Veriler, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde şeklinde özetlenmiştir. İstatistik analizler IBM SPSS Statistics v.22 paket programı ile yapılmış ve önemlilik düzeyi 0.05 olarak dikkate alınmıştır.

BULGULAR

Çalışma 100 BBK olan ve 100 BBK olmayan hasta olmak üzere, 113'ü (%56,5) erkek ve 87'si (%43,5) kadın toplam 200 kişi ile yapılmıştır. Çalışmaya katılanların yaş ortalaması 64,50±7,77 (51-89) yıl olup yaşı 65 ve üstü olan birey sayısı 97 (%48,5) iken 65 yaş altı birey sayısı 103'tür (%51,5). Toplam 200 kişiden 119'unda (%59,5) hipertansiyon yokken, 81'inde (%40,5) hipertansiyon görülmüştür.

BBK grubunda erkek hastaların oranı %62,0 iken kadın hastaların oranı %38 olup BBK olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,117). Hipertansiyon görülme oranı BBK grubunda %43,0 iken BBK olmayan grupta ise %38,0 olup gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,471). Yaş ortalaması BBK grubunda 63,88±7,27 ve BBK olmayan grupta 65,11±8,24 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,264). Altmış beş yaş ve üstü hastaların oranına bakıldığında da BBK grubu (%44,0) ile BBK olmayan grup (%53,0) arasında anlamlı bir farklılık ortaya çıkmamıştır (p=0,203). BBK olan ve olmayan grupların karşılaştırılmasına ait sonuçlar Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. BBK olan ve olmayan grupların karşılaştırılması, n (%)

	BBK var (n=100)	BBK yok (n=100)	P
Cinsiyet			
Erkek	62 (62,0)	51 (51,0)	0,117
Kadın	38 (38,0)	49 (49,0)	
Yaş			
≥65 yaş	44 (44,0)	53 (53,0)	0,203
<65 yaş	56 (56,0)	47 (47,0)	
Hipertansiyon			
Var	43 (43,0)	38 (38,0)	0,471
Yok	57 (57,0)	62 (62,0)	

BBK: Basit Böbrek Kisti

Tüm bireyler dikkate alınarak hipertansiyon olan ve olmayan gruplarda cinsiyet, yaş ve BBK etkisi incelendiğinde, cinsiyet (p=0,946) ve BBK görülme oranları (p=0,471) benzer bulunmuştur. Hipertansiyon görülen hastaların %56,8'i erkek iken %43,2'si kadındır. BBK görülme oranı hipertansiyon grubunda %53,1 ve hipertansiyon olmayan grupta %47,9'dur. Yaş bakımından ise istatistiksel olarak önemli bir farklılık ortaya çıkmış (p<0,001), hipertansiyon görülmeyenlerde yaş ortalaması 61,79±6,43 iken hipertansiyon görülenlerde ise 68,47±7,89 olup anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde ≥65 yaş hastaların oranı da anlamlı şekilde yüksek (p<0,001) bulunmuş olup hipertansiyon olanların %76,5'i ≥65 yaş iken hipertansiyon olmayanlarda bu oran %29,4'tür (Tablo 2).

Tablo 2. Hipertansiyon olan ve olmayanların karşılaştırılması, n (%)

	HT var (n=81)	HT yok (n=119)	P
Cinsiyet			
Erkek	46 (56,8)	67 (56,3)	0,946
Kadın	35 (43,2)	52 (43,7)	
Yaş			
≥65 yaş	62 (76,5)	35 (29,4)	<0,001
<65 yaş	19 (23,5)	84 (70,6)	
BBK			
Var	43 (53,1)	57 (47,9)	0,471
Yok	38 (46,9)	62 (52,1)	

HT: Hipertansiyon, BBK: Basit Böbrek Kisti

BBK olan hastaların kist özellikleri incelendiğinde, kist boyutu ortalaması 2,97±1,92 (0,8-8,0) cm şeklinde olup hastaların 50'sinde (%50) tekli kist varken 50'sinde (%50) çoklu kist gözlenmiştir. Kistlerin 4'ü (%4) parapelvik, 74'ü (%74) kortikal ve 22'si (%22) hem parapelvik hem de kortikal bölgededir. Kistin bulunduğu taraf açısından bakıldığında ise kistlerin 31'i (%31) sadece sağ, 29'u (%29) sadece sol ve 40'ı (%40) bilateraldir. Sadece BBK olan hastalar ele alınarak hipertansiyon olan ve olmayan gruplarda cinsiyet ve yaşın etkisi incelendiğinde, yine cinsiyet oranları benzerken ($p=0,330$) yaş bakımından istatistiksel olarak bir farklılık görülmektedir ($p<0,001$). BBK olan ve hipertansiyon görülen hastaların %67,4'ü erkek iken kadın oranı %32,6 olarak bulunmuştur. Yaş bakımından ise BBK olanlarda hipertansiyon görülmeyenlerin yaş ortalaması 61,02±5,18 iken hipertansiyon görülenlerin yaş ortalaması 67,67±7,93 olup anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,001$). Kist sayısı, kistin bulunduğu bölge ve taraf açısından değerlendirildiğinde de kist özelliklerinin hipertansiyon varlığı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (her üç p değeri de $<0,001$). Hipertansiyon görülen BBK'lı hastalarda çoklu kist oranı %83,7 iken hipertansiyon olmayan BBK'lı hastalarda bu oran %24,6'dır. Benzer şekilde, hem parapelvik hem de kortikal bölgede kist olma oranı hipertansiyon olanlarda %48,8 iken hipertansiyon olmayanlarda %1,8 olarak bulunmuştur. Bilateral kist görülme oranının da yine hipertansiyonlu hastalarda %74,4 olup hipertansiyon görülmeyen hastalarda ise %14,0 olduğu görülmüştür (Tablo 3). Kist boyutu açısından incelendiğinde hipertansiyonu olanlarda kist boyutu ortalaması 4,59±1,61 iken hipertansiyon olmayanlarda 1,75±1,03 şeklinde olup kist boyutu hipertansiyon olanlarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 3. BBK grubunda hipertansiyon olan ve olmayanların karşılaştırılması, n (%)

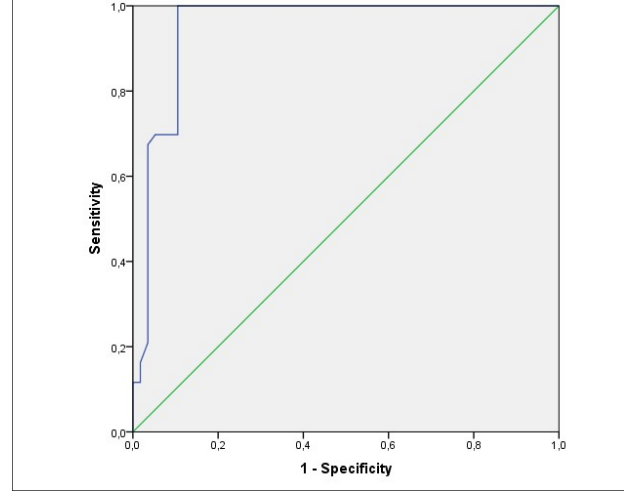
	HT var (n=43)	HT yok (n=57)	p
Cinsiyet			
Erkek	29 (67,4)	33 (57,9)	0,330
Kadın	14 (32,6)	24 (42,1)	
Yaş			
≥65 yaş	31 (72,1)	13 (22,8)	<0,001
<65 yaş	12 (27,9)	44 (77,2)	
Kist sayısı			
Tekli	7 (16,3)	43 (75,4)	<0,001
Çoklu	36 (83,7)	14 (24,6)	
Bölge			
PP veya KR	22 (51,2)	56 (98,2)	<0,001
PP+KR	21 (48,8)	1 (1,8)	
Taraf			
Sağ veya Sol	11 (25,6)	49 (89,0)	<0,001
Bilateral	32 (74,4)	8 (14,0)	

HT: Hipertansiyon, PP: Parapelvik, KR: Kortikal

Yaşın etkisi dikkate alındığında, kist büyüklüğünün hipertansiyon üzerindeki etkisinin nasıl değiştiğini görebilmek amacıyla, yaş ve kist büyüklüğü birlikte modele alınarak yapılan Logistic Regression analizi sonucuna göre; hem yaş ($OR=1,207$; %95GA=1,070-1,361; $p=0,002$) hem de kist büyüklüğünün ($OR=3,959$; %95GA=2,281-6,873; $p<0,001$) hipertansiyonu artırıcı etkisi olduğu görülmüştür.

Hipertansiyon tanısında kist boyutunun ayırt ediciliğini belirlemek amacıyla yapılan ROC analizi sonucunda kist boyutu için cut-off değeri ≥ 2 cm olarak hesaplanmıştır. Kist boyutu ≥ 2 cm olanlarda hipertansiyon varlığı açısından mükemmel düzeyde ayırt ediciliğe sahip olduğu görülmüştür ($AUC=0,949$; %95 GA=0,903-0,995; $p<0,001$). Cut-off değeri olarak ≥ 2 cm alınması durumunda, hipertansiyon tanısı bakımından duyarlılık

değeri %100 ($Se=1,000$; %95GA=0,918-1,000) ve seçicilik değeri %89,5 ($Sp=0,895$; %95GA=0,785-0,960) olarak elde edilmiştir (Şekil 1). Bu sonuçlara göre BBK olan hastalar kist boyutu ≥ 2 cm ve < 2 cm olarak ayrıldığında, 54 hastanın kist boyutunun ≥ 2 cm olduğu ve 46 hastanın ise < 2 cm olduğu görülmüştür. Hipertansiyon görülme oranı kist boyutu ≥ 2 cm olanlarda %79,6 ($n=43$) iken kist boyutu < 2 cm olanlarda hiç hipertansiyon görülmediği ve kist boyutu ≥ 2 cm olanlarda hipertansiyon görülme oranının anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$).



Şekil 1. Hipertansiyon tanısında kist boyutu için ROC eğrisi

TARTIŞMA

Basit renal kistler ve hipertansiyon insidansı yaşla artan çok sık görülen klinik durumlardır. Bu yüzden bu iki klinik durum arasındaki ilişkiyi ortaya koymak konusunda literatürde farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Pedersen ve ark. (5) sunduğu çalışmada hipertansiyon oranının BBK'lı hastalarda daha yüksek olduğu belirtilirken, Cagliotti (6) ve Cuxart (7)'in çalışmalarında bu iki durumun koinsidental olduğunu dolayısıyla aralarında bir ilişki olmadığını savunmuşlardır.

Tereda ve ark. (1) yapmış olduğu çalışmada ise hipertansiyonun renal disfonksiyona sebep olduğu ve ardından böbrek kistine yol açtığı savunulmuştur. Buna benzer bir çalışmada böbrek kisti olan hastalarda proteinürinin daha sık görüldüğü bu durumun böbrek hasarı açısından önemli olabileceği vurgulanmıştır (8). Bu çalışmada ise elde ettiğimiz en önemli sonuç BBK'de boyutun ve sayının hipertansiyon ile ilişkili olabileceğidir. BBK'nın 2 cm'den büyük olduğu hastalarda hipertansiyon görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. BBK boyutu < 2 cm olan hastalarda hipertansiyon görülmemiştir. BBK ile hipertansiyon arasındaki ilişkinin meydana geliş mekanizması tartışmalı olsa da bazı çalışmalarda BBK'nın perkütan aspirasyonu sonrasında arteriyel hipertansiyonun gerilemesi hem bu bağlantının mevcudiyetini hem de olası mekanizmanın ne şekilde meydana geldiği konusunda fikir vermektedir (9,10). Buna göre büyük kistler böbreğe ve renal artere baskıya sebep olup o bölgede iskemi meydana getirirler. Ardından renin-angiotensin sistemi aktive olup hipertansiyon gelişimine sebep olur.

Bu çalışmada hem parapelvik hem de kortikal bölgede kisti olanlarda hipertansiyon görülme oranı, iki bölgeden sadece birinde kist olanlara göre oldukça yüksek saptandı. Buna benzer şekilde bilateral veya çok sayıda kisti olanlarda tek taraflı veya bir kisti olanlara göre hipertansiyon oranı daha yüksek bulundu. Lee ve ark. (11) yaptığı çalışmada da kist boyutunun yanında kist sayısının ve lokalizasyonunun da hipertansiyon sıklığını etkilediğini belirtmişlerdir. Bu durumu artmış serum renin seviyesine bağlanmıştır.

BBK olan hastalarda hipertansiyon üzerine cinsiyet ve yaşın etkisine bakıldığında cinsiyete göre hipertansiyon görülme oranları benzerken yaş bakımından ise istatistiksel olarak bir farklılık saptanmış olup, bu sonuç literatürde yer alan bazı çalışmaların sonuçlarıyla da uyum göstermektedir (12,14). Bu çalışmanın en önemli kısıtlayıcı tarafları sınırlı sayıda hastayla ve geriye dönük yapılmış olmasıdır.

SONUÇ

Sonuç olarak BBK ve hipertansiyon ilişkisi ile ilgili literatürde halen belirsizlik devam ediyorken bu çalışma, böbrek kisti boyutunun, sayısının ve iki taraflı olup olmamasının hipertansiyon gelişiminde önemli olabileceğini ortaya koyması açısından önemlidir. Bu ilişkiyi ortaya koyabilecek ileriye dönük ve daha geniş hasta sayısının olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Terada N, Ichioka K, Matsuda Y, Okubo K, Yoshimura K, Arai Y. The natural history of simple renal cysts. *J Urol*. 2002;167(1):21-3.
2. Kissane JM. The morphology of renal cystic disease. In: Gardner KD, editor. *Cystic diseases of the kidney*. New York: Wiley Biomedical Publication; 1976. p.31-63.
3. World Health Organisation. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. Geneva: World Health Organisation; 2013.
4. Farrel JI, Young RH. Hypertension caused by unilateral renal compression. *JAMA*. 1942;118(9):711-2.
5. Pedersen JF, Emamian SA, Nielsen MB. Significant association between simple renal cysts and arterial blood pressure. *Br J Urol*. 1997;79(5):688-91.
6. Caglioti A, Esposito C, Fuiano G, Buzio C, Postorino M, Rampino T, et al. Prevalence of symptoms in patients with simple renal cysts. *BMJ*. 1993;306(6875):430-1.
7. Cuxart Perez M, Matas Serra M, Sans Lorman R, Garci Cebria M, Ferrer Subiros J, Nadal Vidal C. Prevalence of arterial hypertension, proteinuria and hematuria in patients with simple renal cyst. *Rev Clin Esp*. 1993;193(7):368-70.
8. Kong X, Ma X, Zhang C, Su H, Gong X, Xu D. Increased risk of kidney damage among Chinese adults with simple renal cyst. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(9):1687-94.
9. Hoard TD, O'Brien DP. Simple renal cyst and high renin hypertension cured by cyst decompression. *J Urol*. 1976;115(3):326-7.
10. Lüscher TF, Wanner C, Siegenthaler W, Vetter W. Simple Renal cyst and hypertension: cause and coincidence? *Clin Nephrol*. 1986;26(2):91-5.
11. Lee CT, Yang YC, Wu JS, Chang YF, Huang YH, Lu FH, et al. Multiple and large simple renal cysts are associated with prehypertension and hypertension. *Kidney Int*. 2013;83(5):924-30.
12. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev*. 2007;59(3):251-87.
13. Chang CC, Kuo YJ, Chan WL, Chen KK, Chang LS. Prevalence and clinical characteristics of simple renal cyst. *J Chin Med Assoc*. 2007;70(11):486-91.
14. Terada N, Arai Y, Kinukawa N, Terai A. The 10 year natural history of simple renal cysts. *Urology*. 2008;71(1):7-11.

Dizaltı Periferik Arter Hastalığı Bulunan Olgularda İlaç Salımlı Balon ile Çıplak Balon Sonuçlarının Karşılaştırılması

Comparison of Drug Eluting Balloon versus Standard Balloon Results in Patients with Below Knee Peripheral Artery Disease

Özcan GÜR*, Mehmet Okan DONBALOĞLU, Selami GÜRKAN

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi AD, Tekirdağ

ÖZ

Amaç: Dizaltı aterosklerotik periferik arter hastalığı ile sıklıkla kritik bacak iskemisi tablosuyla karşılaşılmaktadır. Lezyonlarında farmakolojik ajanların yararlarına rağmen günümüzde en etkili tedavi yöntemi revaskülarizasyondur. Bu çalışmada dizaltı endovasküler tedavi yöntemlerinden ilaç salımlı balonlar ile çıplak balon sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi kliniğinde, Ocak 2015 ve Haziran 2017 tarihleri arasında infrapopliteal revaskülarizasyon yapılan 196 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma sırasında 100 hasta ilaç salımlı balon ile (Lutonix, Bard, USA) ile tedavi edilirken, 96 hasta standart balon (Nanocross, Medtronic, USA) ile tedavi edildi. İki grup arasında bir yıllık açık kalma oranları karşılaştırıldı. Hastalar işlem sonrası birinci, üçüncü, altıncı ve on ikinci aylarda kontrole çağrılarak Ayak bileği-Kol indeksi (ABI) ölçümleri ve Rutherford sınıflaması ile takip edildi.

Bulgular: Çalışmaya 83 kadın, 113 erkek hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı $63,56 \pm 11,21$ idi. Rutherford sınıflamasına göre ilaç salımlı balon grubunda başlangıç Rutherford evrelemesi ortancası 4 (3-5) iken çıplak balon grubunda da 4 (3-5) olarak tespit edildi. Her iki grup arasında işlem sonrası 12 aylık takiplerde ekstremitte kurtarma oranı ilaç salımlı balonlarda %82,0 (n=82) olarak tespit edilirken çıplak balonlarda bu oran %65,6 (n=63) olarak tespit edildi. Ampütasyon oranları açısından ilaç salımlı balon grubu istatistiksel olarak üstün bulunmuştur (p=0,009).

Sonuç: Çalışma sonucunda 12 aylık açık kalma oranları ve klinik takiplerde ilaç salımlı balonlar çıplak balonlara göre daha üstün olarak bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Periferik arter hastalığı; dizaltı; ilaç salımlı balon; çıplak balon.

ABSTRACT

Aim: Atherosclerotic peripheral arterial disease is frequently seen with critical leg ischemia. Despite the benefits of pharmacological agents in the lesions, the most effective treatment method is revascularization. In this study, we aimed to compare the results of drug-eluting balloon and standard balloon endovascular treatment methods.

Material and Methods: One hundred and ninety-six patients who underwent infrapopliteal revascularization in Cardiovascular Surgery clinic in Namık Kemal University Hospital between January 2015 and June 2017 were included in the study. During the study, 100 patients were treated with drug-eluting balloon (DEB) (Lutonix, Bard, USA), while 96 patients were treated with standard balloon (PTA) (Nanocross, Medtronic, USA). The one-year patency rates were compared between the two groups. The patients were followed up at 1st, 3rd, 6th and 12th months after the procedure and followed by Ankle-Brachial Index (ABI) measurements and Rutherford classification.

Results: Eighty three female and 113 male patients were included in the study. The mean age of the patients was 63.56 ± 11.21 . The median Rutherford classification was 4 (3-5) in the drug-eluting group according to the Rutherford classification and 4 (3-5) in the naked balloon group. During the 12-month follow-up period, limb salvage rate was 82.0% (n=82) in drug-eluting balloons and this rate was found to be 65.6% (n=63) in naked balloon group. In terms of amputation rates, the drug-eluting balloon group was found to be statistically superior (p=0.009).

Conclusion: In this study, 12-month patency rates were found to be superior to naked balloons at 12-month patency rates and clinical follow-up.

Keywords: Peripheral artery disease; below the knee; drug coating balloon; standard balloon.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Özcan GÜR, ozcangur@hotmail.com, ORCID: orcid.org/0000-0001-9321-1699

Geliş Tarihi / Received: 18.10.2018 Kabul Tarihi / Accepted: 09.12.2018

GİRİŞ

Dizaltı aterosklerotik periferik arter hastalığı ile sıklıkla kritik bacak iskemisi tablosuyla karşılaşılmaktadır. Dizaltı lezyonlarında farmakolojik ajanların yararlarına rağmen günümüzde en etkili tedavi yöntemi revaskülarizasyondur (1). Revaskülarizasyon yöntemleri arasında cerrahi revaskülarizasyon çok etkili olsa da yüksek cerrahi risk, yara yeri enfeksiyonu, venöz conduit bulunmaması, runoff'un zayıf olması perkütan tedavi yöntemlerinin yükselmesine sebep olmuştur. Yaygın dizaltı lezyonu bulunan olgularda cerrahi tedavi öncelikli olarak düşünülmeyle beraber (2), son zamanlarda gelişen yeni medikal cihazlar ile perkütan tedavi yöntemleri de öncelikli yöntemler arasında yerini almıştır (3). Kritik bacak iskemisi bulunan olgularda revaskülarizasyon sonrası ekstremitte kurtarılma oranı %70-75 civarında (4,5) olsa da balon anjioplasti sonrası açık kalma oranları 3 aylık dönemde %60 olarak (6,7) saptanmıştır. Son zamanlarda popüler olan dizaltı lezyonlarda ilaç salımlı balon uygulaması ile ilgili literatürde görüş birliği bulunmamaktadır. Bu çalışmada dizaltı lezyonu bulunan olgularda, standart çıplak balon ve ilaç salımlı balon uygulaması sonrasında açık hastaların klinik takiplerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi kliniğinde 2015 Ocak ve 2017 Haziran ayları arasında periferik arter hastalığı tanısı ile başvuran ve infrapopliteal endovasküler revaskülarizasyon yapılan 196 hasta çalışmaya retrospektif olarak alındı. Bu hastaların 100'ü ilaç salımlı balon ile (Lutonix, Bard, USA) ile tedavi edilirken, 96 hasta standart çıplak balon (Nanocross, Medtronic, USA) ile tedavi edildi. Olguların demografik verileri, 12 aylık açık kalma oranları ve klinik durumları iki grup arasında karşılaştırıldı. Bu çalışma için Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kuruldan (2016/111/10/01) onay alındı.

Proksimal lezyonu bulunan hastalar aynı seansta proksimal lezyonlarda revaskülarize edildi. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak hayat tarzını kısıtlayıcı intermitan klodikasyon veya kritik bacak iskemisi olması (Rutherford sınıf 3 veya daha fazla) belirlendi. Hastalar işlem sonrası birinci, üçüncü, altıncı ve on ikinci aylarda kontrole çağrılarak Ayak bileği-Kol indeksi (ABI) ölçümleri ve Rutherford sınıflaması ile takip edildi. Ayrıca bir yılın altında hayat beklentisi, paklitaksel alerjisi ve antiplatelet tedavisinin kontrendike olduğu hastalar çalışma dışı bırakıldı. İşlem sırasında ipsilateral veya kontralateral femoral arter giriş yolu amacıyla kullanıldı. 6F sheat yerleştirilmesini takiben hastalara 100 IU/kg heparin standart olarak yapıldı. İlaç salımlı balon grubunda lezyonun guidewire ile geçilmesini takiben standart balon ile predilatasyon yapıldı. Balon çapı olarak 2,5-3,5 mm aralığında, uzunluğu ise 50-200 mm uzunluğundaki balonlar kullanıldı. İlaç salımlı balon ve çıplak balon grubunda inflation süresi ortalama 2 dk olarak belirlendi. Akım kısıtlayıcı diseksiyon veya ≥ 30 rezidüel stenoz olması durumunda inflation süresi uzatıldı. Teknik başarı hedef bölgede lezyon işlem sonrası ≤ 30 stenoz olması ve direkt akımın sağlanması olarak tanımlandı. Beraberinde proksimal lezyon bulunan olgular standart teknik kullanılarak tedavi edildi. İşlem sonrası 300 mg klopidogrel yüklemesini takiben günlük 75 mg klopidogrel ve 100 mg aspirin ile 3 ay dual antiplatelet tedavi uygulandı. Üçüncü ay sonunda hastalar 100 mg aspirin ile takip edildi. ABI'nın düşmesi, Doppler ultrasonografi (DUS) veya periferik anjiyografi ile restenosis saptanması durumunda tekrar girişim uygulandı.

Bir yıllık primer patensi sağlanması, klinik düzelme (Rutherford sınıflamasında düzelme), yara yeri iyileşmesi durumunda işlem başarılı olarak kabul edildi. Periferik anjiyografide %50 ve üzerinde darlık gelişmesi, DUS ile peak sistolik akım hızı $\geq 2,5$ olması veya distalde monofazik akım olması durumunda işlem başarısız olarak kabul edildi. Çalışmanın primer sonlanım noktası 1 yıllık primer patensi ve sekonder sonlanım noktası ise majör amputasyon olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS for mac v.20 istatistik paket programı (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler parametrik testlerle (Student t test) karşılaştırıldı ve tanımlayıcı istatistik olarak ortalama±standart sapma değerleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler ise nonparametrik testlerle (Mann Whitney U) karşılaştırıldı ve tanımlayıcı istatistik olarak ortanca (alt çeyrek-üst çeyrek) değerleri verildi. Kategorik verilerin analizinde Pearson ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değerinin 0,05 altında olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 196 hasta alındı. Hastaların 113 (%57,7)'ü erkek, 83 (%42,3)'ü kadın ve ortalama yaş 63,56±11,21 idi. Doksan altı hasta çıplak balon ile tedavi edilirken 100 hasta ilaçlı balon ile tedavi edildi. Çıplak balon grubunda yaş ortalaması 64,27±10,45 iken ilaçlı balon grubunda 62,83±11,94 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p=0,371). Hastalar demografik ve klinik verileri (cinsiyet, sigara, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, geçirilmiş serebrovasküler hastalık) açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1. İlaç salımlı balon ve çıplak balon uygulanan olguların demografik verileri, n (%)

	Çıplak Balon (n=96)	İlaçlı Balon (n=100)	p
Cinsiyet			
Erkek	55 (57,3)	58 (58,0)	0,920
Kadın	41 (42,7)	42 (42,0)	
Sigara	60 (62,5)	70 (70,0)	0,267
Diyabetes mellitus	52 (54,2)	54 (54,0)	0,981
Hipertansiyon	45 (46,9)	55 (55,0)	0,255
Hiperlipidemi	58 (60,4)	54 (54,0)	0,364
Koroner arter hastalığı	60 (62,5)	52 (52,0)	0,138
Kronik böbrek yetmezliği	3 (3,1)	5 (5,0)	0,721
Serebrovasküler hastalık	11 (11,5)	13 (13,0)	0,742

Olgular işlem öncesi lezyon tipleri ve lokalizasyonu açısından karşılaştırıldı. Proksimal lezyonu bulunan ve aynı anda işlem yapılan olgular belirtildi. İki grup iliak lezyon açısından karşılaştırıldığında işlem sırasında çıplak balon grubunda 2 hasta (%2,1) iliak stentleme yapılmasına karşın istatistiksel fark saptanmadı (p=0,239). Her iki grup arasında popliteal lezyon sayısı açısından anlamlı fark mevcuttu. Çıplak balon grubunda 52 hastanın popliteal lezyonu bulunurken, ilaçlı balon uygulanan grupta 27 hastada popliteal arter lezyonu mevcuttu. İstatistiksel olarak çıplak balon grubunda popliteal lezyonun anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p=0,001). Diğer lezyon özellikleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Lezyon özellikleri Tablo 2'de ayrıntılı olarak görülmektedir.

İşlem sonrası klinik iyileşmenin takibinde Rutherford sınıflaması ve ayak bileği kol indeksi kullanıldı. İki grup arasında başlangıçta anlamlı fark saptanmazken bir yıl sonunda ilaçlı balon grubunda klinik iyileşme anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca ilaç salımlı balon grubunda ekstremitte kurtarılma oranı bir yıl sonunda %82,0 (18 amputasyon) olarak saptanırken, çıplak balon grubunda %65,6 (33 amputasyon) olarak saptandı. Amputasyon oranları açısından ilaç salımlı balon grubu istatistiksel olarak üstün bulunmuştur (p=0,009). Her iki grubun klinik özellikleri Tablo 3'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 2. Endovasküler balon anjioplasti uygulanarak tedavi edilen lezyonların uzunlukları ve bulunduğu yerler

Lezyon Özellikleri	Çıplak Balon (n=96)	İlaçlı Balon (n=100)	p
Ekstremitte (Sol)	43 (%44,8)	48 (%48,0)	0,653
İliak lezyon	2 (%2,1)	0 (%0,0)	0,239
Aterektomi	14 (%14,6)	10 (%10,0)	0,328
SFA Stent İmplantasyonu	15 (%15,6)	14 (%14,0)	0,749
SFA Lezyon	130 (100-180)	110 (100-150)	0,187
Popliteal Lezyon	65 (45-85)	30 (27-35)	0,001
ATA Lezyon	80 (65-100)	80 (70-90)	0,216
PTA Lezyon	90 (75-100)	90 (90-100)	0,367
Peroneal Arter Lezyon	90 (70-120)	90 (80-100)	0,391

SFA: Süperfişyel Femoral Arter, ATA: Anterior Tibial Arter, PTA: Posterior Tibial Arter, Lezyon uzunlukları için ortanca (alt çeyrek-üst çeyrek) değerleri verilmiştir

Tablo 3. Olguların klinik verilerinin karşılaştırılması

Klinik Takip	Çıplak Balon (n=96)	İlaçlı Balon (n=100)	P
Rutherford			
Başlangıç	4 (3-5)	4 (3-5)	0,195
Düzelme	1 (0-2)	1 (1-2)	0,014
ABI (12.ay)	0,74±0,24	0,86±0,22	0,001
Mortalite	5 (%5,2)	7 (%7,0)	0,601
Ampütasyon	33 (%34,4)	18 (%18,0)	0,009
Tekrar girişim	9 (%9,4)	12 (%12,0)	0,553

ABI: Ayak bileği-kol indeksi, Düzelme: 12.ay sonunda Rutherford sınıflamasındaki azalma, Rutherford sınıflaması için ortanca (alt çeyrek-üst çeyrek) değerleri verilmiştir

TARTIŞMA

Periferik arter hastalığının prevalansı yaşla beraber atmakta olup 70 yaş üstünde %20 civarındadır (8). Diyabet, kronik böbrek yetmezliği ve yaş arttıkça lezyon tipi değişmekte ekstremitenin birçok bölgesi etkilenmektedir. Dizaltı lezyonlarda ekstremitenin diğer bölgelerinde lezyon görülme sıklığı artmaktadır. Bu çalışmada da çıplak balon uygulanan olgularda süperfişyel femoral arter (SFA) lezyonu görülme sıklığı %45,8 iken ilaçlı balon uygulanan olgularda %47 olarak saptandı. Lezyonların komple olması özellikle uzun dönem sonuçların başarısını konusunda olumsuz etki yaratmaktadır. Kritik bacak iskemisi olan olgularda dizaltı endovasküler revaskülerizasyon uygulanması ekstremitte kurtulma oranını artırmaktadır (9). Dizaltı lezyonlarda safen ven kullanımı ile tedavi edilmesi altın standart olarak kabul edilmektedir (10). Yaşlı, birçok komorbiditesi bulunan ve cerrahi olarak yüksek riskli hastalarda, cerrahi yapılamayan hastalarda veya safen ven grefti bulunmayan olgularda endovasküler yöntemler ekstremitte kurtarıcı olmaktadır. Endovasküler revaskülerizasyon kolay ve lokal anestezi altında uygulanabilmektedir. Özellikle acil vakalarda hızlıca uygulanabilmesi ve hızlı cevap alınması, kritik bacak iskemisi bulunan olgularda endovasküler tedavinin tercih edilmesini sağlamaktadır (11). Dizaltı lezyonlarının uzun, kalsifik ve sıklıkla oklüde lezyonlar olması açık kalma oranlarını etkilemektedir (12). Dizaltı lezyonlarda stent ve standart balon ile istenen sonuçların elde edilememiş olması ilaç salınımlı balon uygulamasına umut bağlamıştır (13). Fernandez ve ark. (14) yapmış olduğu çalışmada, çıplak balon uygulaması sonrası bir yıllık tekrar girişim oranını %50 olarak vermişlerdir. Dizaltı balon ile ilgili yapılan çalışmalarda fikir birliğine varılamamıştır. İlaçlı balon uygulamasının olumlu sonuçlar verdiğini belirten yayınlar olduğu gibi, her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını belirten çalışmalarda bulunmaktadır (15,16). Bu çalışmada dizaltı lezyonu bulunan olgularda ilaçlı balon ve çıplak

balon uygulaması sonrası 12 aylık takipleri retrospektif olarak taranarak karşılaştırılmıştır. On iki ay sonunda ilaç salınımlı balon grubunda elde edilen klinik sonuçlar çıplak balon uygulamasına göre daha üstün bulunmuştur. Çalışmada ilaçlı balon olarak lutonix (bard) ilaçlı balon kullanılmıştır, bu balon 2 mg/mm² konsantrasyonunda paklitaxel ile kaplıdır (17). Paclitaxel sayesinde elde edilen biyolojik etki ile özellikle intimal hiperplazinin oluşumu 6. aydan sonra ilacın antirestenotik etkisi sayesinde azalmaktadır (18). Bu durum 6. ve 12. aydan sonra ilaç salınımlı balon uygulamalarının üstünlüğünü açıklamaktadır. Sonuç olarak dizaltı lezyonu bulunan olgularda ilaçlı balon uygulanması uzun dönemde başarılı sonuçlar vermekte ve ekstremitte kurtarılmasına olumlu katkıları bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease)--summary of recommendations. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(9):1383-97.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33(suppl 1):S1-75.
- Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9501):1925-34.
- Conrad MF, Crawford RS, Hackney LA, Paruchuri V, Abularrage CJ, Patel VI, et al. Endovascular management of patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2011;53(4):1020-5.
- Schmidt A, Ulrich M, Winkler B, Klaffling C, Bausback Y, Bräunlich S, et al. Angiographic patency and clinical outcome after balloon-angioplasty for extensive infrapopliteal arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76(7):1047-54.
- Baumann F, Willenberg T, Do DD, Keo HH, Baumgartner I, Diehm N. Endovascular revascularization of below-the knee arteries: prospective short-term angiographic and clinical follow-up. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22(12):1665-73.
- Balzer JO, Khan V, Thalhammer A, Vogl TJ, Lehnert T. Below the knee PTA in critical limb ischemia results after 12 months: single center experience. *Eur J Radiol.* 2010;75(1):37-42.
- Zeller T. Current state of endovascular treatment of femoropopliteal artery disease. *Vasc Med.* 2007;12(3):223-34.
- Lumsden AB, Davies MG, Peden EK. Medical and endovascular management of critical limb ischemia. *J Endovasc Ther.* 2009;16(2 Suppl 2):II31-62.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816.

11. Conte MS. Understanding objective performance goals for critical limb ischemia trials. *Semin Vasc Surg.* 2010;23(3):129-37.
12. Abola MT, Bhatt DL, Duval S, Cacoub PP, Baumgartner I, Keo H, et al. Fate of individuals with ischemic amputations in the REACH Registry: three-year cardiovascular and limb-related outcomes. *Atherosclerosis.* 2012;221(2):527-35.
13. Yokoi Y. The effectiveness of endovascular therapy for critical limb ischemia. *J Jpn Soc Limb Salvage Podiatric Med* 2012;4(1):3-11.
14. Fernandez N, McEnaney R, Marone LK, Rhee RY, Leers S, Makaroun M, et al. Predictors of failure and success of tibial interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2010;52(4):834-42.
15. Ferraresi R, Centola M, Ferlini M, Da Ros R, Caravaggi C, Assaloni R, et al. Long-term outcomes after angioplasty of isolated, below-the-knee arteries in diabetic patients with critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37(3):336-42.
16. Schwarzalder U, Zeller T. Below-the-knee revascularization. Advanced techniques. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2009;50(5):627-34.
17. Steiner S1, Schmidt A2, Bausback Y2, Bräunlich S2, Ulrich M2, Banning-Eichenseer U, et al. Single-Center Experience With Lutonix Drug-Coated Balloons in Infrapopliteal Arteries. *J Endovasc Ther.* 2016;23(3) 417-23.
18. Gongora CA, Shibuya M, Wessler JD, McGregor J, Tellez A, Cheng Y, et al. Impact of paclitaxel dose on tissue pharmacokinetics and vascular healing: a comparative drug-coated balloon study in the familial hypercholesterolemic swine model of superficial femoral in-stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(8):1115-23.

Biyotinidaz Eksikliği Şüphesiyle Başvuran Hastaların Klinik Bulguları ve BTD Geni Moleküler Analizi Sonuçları

Clinical Findings and BTD Gene Molecular Analysis Results of Patients Presenting with Suspicion of Biotinidase Deficiency

Recep ERÖZ¹, Betül TURAN^{1*}, Mustafa DOĞAN², Hüseyin YÜCE¹, Kenan KOCABAY³, Recep ÖZMERDİVENLİ⁴

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Düzce; ²Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği, Malatya

³Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Düzce

⁴Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, Aydın

ÖZ

Amaç: Biotinidaz eksikliği, biyotinidaz üretiminden sorumlu biyotinidaz (BTD) genindeki patojenik mutasyonların neden olduğu, geç başlangıçlı biyotine duyarlı multipl karboksilaz eksikliği olarak da bilinen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bu çalışmada biyotinidaz eksikliği nedeniyle başvuran hastaların klinik bulgularının ve BTD geni moleküler analizi sonuçlarının literatür eşliğinde sunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Topuk kanı taramasında pozitif olan, nörolojik, duyuşal, solunum ve cilt bulguları biyotinidaz eksikliği ile uyumlu olan 9 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olgulardan genomik DNA izolasyonu için 2 cc periferik kan Etilen Diamin Tetra Asetik Asitli (EDTA) tüplere alınmış ve genomik DNA'ları izole edilerek BTD geninin dizi analizi yapılmıştır.

Bulgular: Yapılan BTD geni tüm ekzon dizi analizi sonuçlarına göre 1 hastada homozigot c.1368A>C/p.Gln456His mutasyonu, 1 hastada heterozigot c.1368A>C/p.Gln456His mutasyonu, 1 hastada birleşik heterozigot c.1330G>C/p.Asp444His ve c.511G>A/p.Ala171Thr mutasyonu, 1 hastada birleşik heterozigot c.1336G>C/p.Asp446His ve c.511G>A/p.Ala171Thr mutasyonu, 1 hastada ise heterozigot c.557G>A/p.Cys186Tyr mutasyonu tespit edildi. Dört hastada herhangi bir mutasyon tespit edilmedi.

Sonuç: BTD bozukluğu olan hastaların yaşadığı sıkıntıların giderilebilmesi ve gecikme halinde ortaya çıkabilecek komplikasyonların önlenmesi için erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir. Hastaya ve aile bireylerine genetik danışmanlık verilerek otozomal resesif kalıtılan hastalık için prenatal tanı veya preimplantasyon genetik tanı yöntemi şansının mevcut olduğu hakkında bilgilendirme yapılması, taşıyıcı ailelerin sağlıklı çocuk sahibi olması açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Biotinidaz eksikliği; BTD geni; geç başlangıçlı biyotine duyarlı multipl karboksilaz eksikliği.

ABSTRACT

Aim: Biotinidase deficiency is an autosomal recessive disease, also known as late-onset biotin-sensitive multiple carboxylase deficiency caused by pathogenic mutations in the biotinidase (BTD) gene responsible for the production of biotinidase. In this study, we aimed to present the clinical findings and BTD gene molecular analysis results in the light of the literature.

Material and Methods: Nine patients who were positive in heel blood screening and cases compatible with neurological, sensory, metabolic, respiration and skin findings of biotinidase deficiency were included in the study. For the isolation of genomic DNA from the participants included in the study, 2 cc of peripheral blood was taken into Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid (EDTA) tubes and their genomic DNA was isolated and sequence analysis of the BTD gene was performed.

Results: According to the all exon sequence analysis results of the BTD gene, homozygous c.1368A>C/p.Gln456His mutation was detected in 1 patient; heterozygous c.1368A>C/p.Gln456His mutation was detected in 1 patient; combined heterozygous c.1330G>C/p.Asp444His and c.511G>A/p.Ala171Thr mutations were detected in 1 patient, combined heterozygous c.1336G>C/p.Asp446His and c.511G>A/p.Ala171Thr were detected in 1 patient, and c.557G>A/p.Cys186Tyr mutation was detected in 1 patient. No mutation was detected in 4 patients.

Conclusion: Early diagnosis and treatment are very important for eliminating the problems experienced by patients with BTB disorder and for preventing complications that may occur in case of delay. It is important that informing the patient and family members about the prenatal diagnosis or preimplantation genetic diagnosis method for autosomal recessive inherited disease by giving genetic counseling.

Keywords: Biotinidase deficiency; BTB gene; late-onset biotin sensitive multiple carboxylase deficiency.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Betül TURAN, drbetulturan@gmail.com, ORCID: orcid.org/0000-0003-0256-9981

Geliş Tarihi / Received: 28.11.2018 Kabul Tarihi / Accepted: 10.12.2018

GİRİŞ

Biyotin, dört karboksilaza (piruvat karboksilaz, propionil-CoA karboksilaz, metilkrotonil-CoA karboksilaz ve asetil-CoA karboksilaz) kovalent bağlanarak koenzim fonksiyonu gören suda çözünen bir vitamindir. Bu enzimler glukoneogenez, yağ asidi sentezi ve amino asit katabolizmasında rol alırlar (1,2). Biyotinidaz, biyotinin diyet proteinlerinden serbest bırakılarak emilmesinde ve aktif holokarboksilazlar gibi biotinil peptidlerden serbest bırakılarak yeniden biyotin döngüsüne katılmasında kritik bir rol oynayan enzimdir. Biyotinidaz eksikliğinde biotin, idrarda biositin şeklinde kaybedilir ve buna bağlı olarak giderek ilerleyen düzeyde bir biotin eksikliği gelişir (3,4).

Multipl karboksilaz eksikliği (OMIM #253260,#253270) biyotin döngüsündeki bir kusurun neden olduğu bir organik asit metabolizması bozukluğudur. Klinik olarak, neonatal form (halokarboksilaz sentetaz eksikliği) ve infantil/juvenil form (biyotinidaz eksikliği) olmak üzere ikiye ayrılır (5). Biyotinidaz eksikliği (OMIM #253260), biyotinidaz üretiminden sorumlu Biyotinidaz (BTD) genindeki patojenik mutasyonların neden olduğu, geç başlangıçlı biotine duyarlı multipl karboksilaz eksikliği olarak da bilinen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (6). BTD geni kromozom 3q25 üzerinde bulunur ve 79 bp, 265 bp, 150 bp ve 1502 bp boyutlarında olmak üzere dört ekzon içerir. Bugüne kadar BTD geni tüm ekzon dizi analizi ile 150'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır (2).

Biyotinidaz eksikliği insidansı Dünyada 1:60.000, Türkiye'de 1:14.800 olup, Dünya ortalamasına göre 8 kat daha fazladır. Tanı, klinik şüphenin yanı sıra düşük enzim aktivitesi ve genetik mutasyon analizi ile konur (7). Biyotinidaz eksikliğinin 1983 yılında tanımlanmasından sonra biyotinidaz aktivitesini ölçmek için hızlı bir kolorimetrik yöntem geliştirilmiştir (8). Türkiye'de biyotinidaz eksikliğinin 2008 yılında yenidoğan tarama programına dahil edilmesi sonrasında tanı sayısı artmıştır. Bu çalışmanın amacı biyotinidaz eksikliği olan hastalarda BTD gen mutasyonlarını tanımlayarak klinik bulguları güncel literatür eşliğinde sunmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalına topuk kanı taramasında pozitif sonuç saptanan 2 hasta ile

nörolojik ve cilt bulguları olan iki hasta, aile bireyleri ile birlikte yönlendirilmiştir. Klinik olarak biyotinidaz eksikliği şüphesi olan ve yaşları 28 gün-50 yıl arasında değişen 9 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 03.12.2018 tarih ve 2018/221 sayılı karar ile onay alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen olgulardan DNA izolasyonu için Etilen Diamin Tetra Asetik Asitli (EDTA) içeren tüplere 2 cc periferik kan örneği alınarak, genomik DNA izole edilmiş ve BTD geninin ekzon bölgelerini kapsayan primerler kullanılarak dizi analizi yapılmıştır. Sonuçlar Mutation Surveyor programı kullanılarak analiz edilmiştir.

BULGULAR

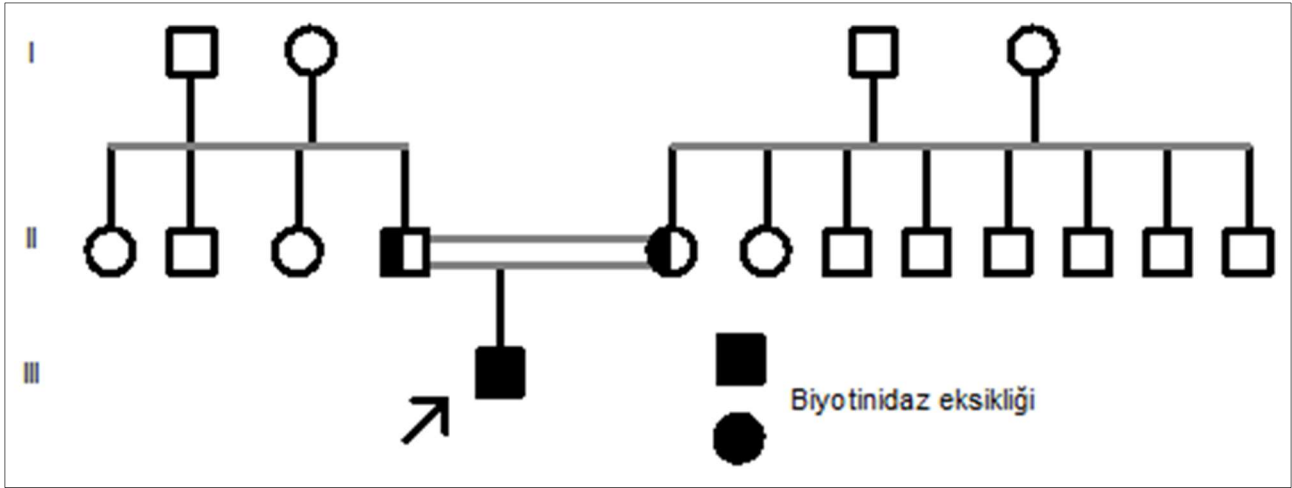
Geliş nedenlerine bakıldığında 2 olgu yenidoğan taraması, 5 olgu aile taraması, 2 olgu nefes darlığı ve yürüme zorluğu gibi nedenlerle polikliniğe başvurmuştu. Aile taramasına katılan bireylerden ikisinde biyotinidaz eksikliğinin nörolojik, respiratuvar, metabolik veya dermatolojik bulgusu yoktu. Üçünde alopesi, dermatit, tırnak distrofi öyküsü vardı. Pedigri incelemesinde 5 hastada anne ile baba arası akrabalık öyküsü vardı (Tablo 1, Şekil 1 ve Şekil 2). Moleküler analiz sonucunda 1 hastada homozigot c.1368A>C/p.Gln456His mutasyonu, 1 hastada heterozigot c.1368A>C/p.Gln456His mutasyonu, 1 hastada birleşik heterozigot c.1330G>C/p.Asp444His ve c.511G>A/p.Ala171Thr mutasyonu, 1 hastada birleşik heterozigot c.1336G>C/p.Asp446His ve c.511G>A/p.Ala171Thr mutasyonu, 1 hastada heterozigot c.557G>A/p.Cys186Tyr mutasyonu tespit edildi. Dört hastada herhangi bir mutasyon tespit edilmedi. Hastalara ait veriler Tablo 1'de sunulmuştur.

TARTIŞMA

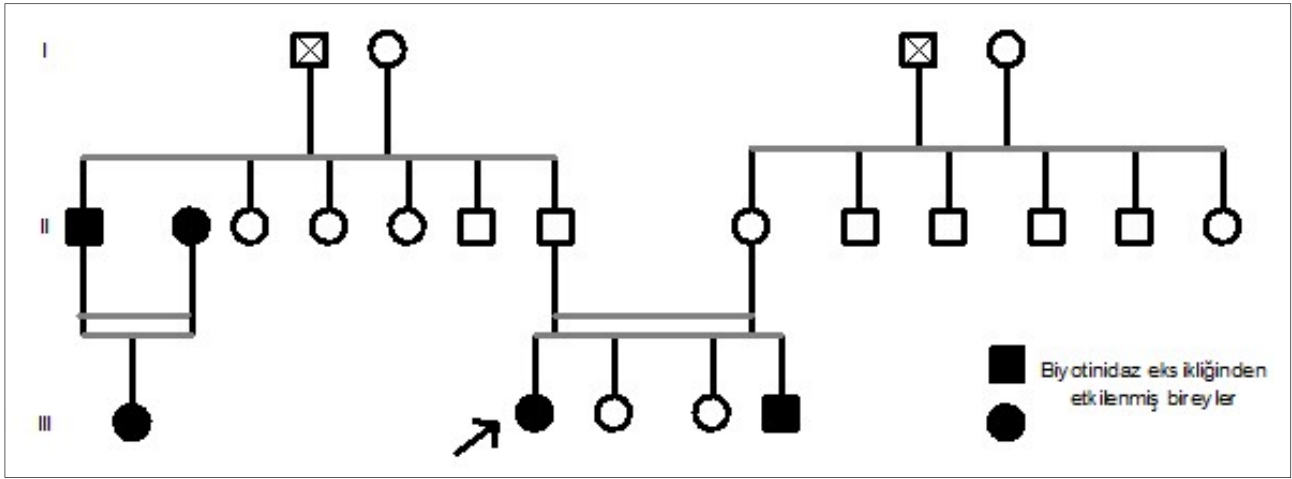
Biyotinidaz eksikliği için klinik bulgular nörolojik (hipotoni, gelişim geriliği, nöbet, ataksi), duyuşal (optik atrofi, görme-ışitme kaybı, uyuşukluk gibi sensörinöral problemler), metabolik (laktik asidoz, hiperamonyemi, organik asidüri), solunum (hiperventilasyon, laringeal stridor, apne) ve dermatolojik (oral moniliazis, tekrarlayan bebek bezi dermatiti, ekzematöz döküntüler, alopesi, konjonktivit) olmak üzere beş kategoriye ayrılabilir (7). İlave olarak biyotinidaz eksikliği olan çocuklarda düşük T-hücre sayısı nedeniyle kandidiyazis geliştiği ve hastalığın primer immün yetmezliği taklit edebildiği bildirilmiştir (9,10).

Tablo 1. Hastaların geliş nedeni ve dizi analizi sonuçları

Hasta No	Cinsiyet	Yaşı	Geliş Nedeni	BTD Geni Analizi (Ekzon 4)	Ebeveynler arası akrabalık
1	Erkek	4 yıl	Yenidoğan taraması	Homozigot c.1368A>C/p.Gln456His	Var
2	Kadın	25 yıl	Aile taraması	Heterozigot c.1368A>C/p.Gln456His	Yok
3	Kadın	28 gün	Yenidoğan taraması	Heterozigot c.557G>A/p.Cys186Tyr	Yok
4	Erkek	20 yıl	Aile taraması	Birleşik heterozigot c.1330G>C/p.Asp444His ve c.511G>A/p.Ala171Thr	Var
5	Kadın	26 yıl	Katarakt, üveit, bacaklarda kas güçsüzlüğü, nefes darlığı, el-ayaklarda yanma hissi, tırnak kalınlaşması	Birleşik heterozigot c.1336G>C/p.Asp446His ve c.511G>A/p.Ala171Thr	Var
6	Kadın	22 yıl	Aile taraması	Normal	Var
7	Kadın	24 yıl	Aile taraması	Normal	Var
8	Kadın	50 yıl	Aile taraması	Normal	Yok
9	Kadın	26 yıl	Çarpıntı, nefes darlığı, hipotoni	Normal	Yok



Şekil 1. 1 no'lu hastaya ait pedigrisi



Şekil 2. 5 no'lu hastaya ait pedigrisi

BTD genindeki delesyonlar, insersiyonlar veya nonsense mutasyonlar biyotinidaz aktivitesinde genellikle tam kayba neden olmaktadır (2). Tam biyotinidaz eksikliğinin belirtileri yaşamın ilk haftasında hayatı tehdit edici şekilde ortaya çıkabilir (11), ancak genellikle anneden alınan serbest biyotin yeterli olmasından dolayı yaklaşık 3 aylıkken ortaya çıkar (10). Başlangıçta en sık rastlanan bulgular, miyoklonik konvülsiyon, hipotoni gibi nörolojik bulgulardır. Stridor, hiperventilasyon atakları ve apne gibi solunum sorunları da siktir ve nörolojik kaynaklı olabilir (12). Tam biyotinidaz eksikliğinin tedavisiz kalması durumunda meydana gelen optik atrofi, işitme kaybı ve kognitif defisit gibi semptomlar genellikle geri dönüşümsüzdür. Tam biyotinidaz eksikliği olan bireyler normal enzim aktivitesinin %10'undan daha azına sahipken kısmi biyotinidaz eksikliği olan bireyler %10 ile %30 arası enzim aktivitesine sahiptir. Biyotinidaz eksikliğinde genotip-enzim aktivitesi korelasyonu yeterli düzeyde yapılamamıştır. Tanı plazmada biyotinidaz aktivitesinin kolorimetrik yöntem ile ölçülmesi neticesinde konulur. Enzim aktivitesi genetik dışında yaş, prematürite, yenidoğan sarılığı, numunenin taşıma veya depolama sırasındaki sıcaklık düzeyi gibi genetik olmayan faktörlerden de etkilenir. Bu nedenle tanı birden fazla plazma biyotinidaz aktivitesi ölçümüne dayanmalıdır. BTD geninin dizi analizinin yapılması tanıyı doğrulamak ve tedaviye müdahale etmek için kullanılan ek bir yöntemdir (2).

Bu çalışmada hastaların enzim düzeyleri teknik yetersizlik nedeniyle ölçülememiştir. Hastaların 2'sinde p.Gln456His (patojenik), 1'inde p.Cys186Tyr (olası patojenik), 1'inde

p.Asp446His (olası patojenik) ile p.Ala171Thr (patojenik) ve 1'inde p.Asp444His (patojenik) ile p.Ala171Thr (patojenik), mutasyonu olmak üzere tümünde BTD geni dördüncü ekzonda missense mutasyon tespit edilmiştir. %95 üzeri olasılıkla hasarlayıcı etkisi olduğu bilinen değişimlerin patojenik etkisinin net anlaşılabilmesi için klinik değerlendirmenin yanında serum biyotinidaz enzim düzeyi ölçümünün de yapılması gerektiği hakkında hastalar bilgilendirilmiştir. Literatüre göre p.Cys186Tyr, p.Gln456His ciddi biyotinidaz eksikliği ile, p.Asp444His ise parsiyel biyotinidaz eksikliği ile ilişkilidir (2,3). Otuz yıl tek merkezde yapılan tarama programı sonucu pozitif bulunan 1.097.894 yenidoğanın incelendiği bir çalışmada ciddi biyotinidaz eksikliği olan hastaların %80'inde p.Gln456His missense mutasyonu bulunmuştur (8).

Yenidoğan tarama programı sayesinde henüz semptom göstermeden biyotinidaz eksikliğinden şüphelenilen iki hastaya moleküler tanı konuldu ve aileleri taranarak genetik danışmanlık verildi. Bahsedilen iki olgudan birinde (3 no'lu hasta) klinik ve biyokimyasal olarak herhangi bir hastalık bulgusu yoktu. Diğer olgu (1 no'lu hasta) ciddi biyotinidaz eksikliği ile aynı zamanda bifid skrotum, hipospodias, sağ inmemiş testis ve üretral kordi deformitelerine sahip olması nedeniyle 5 alfa redüktaz eksikliği açısından incelendi. Karyotipi 46 XY idi ve SRD5A2 geninde heterozigot mutasyon tespit edildi (Şekil 1/III-1). Annesinin (2 no'lu hasta) aktif şikayeti ve bulgusu yoktu ancak oğlunda homozigot olan p.Gln456His mutasyonunu heterozigot formda taşıyordu (Şekil 1/II-5). Otozomal resesif kalıtılan hastalıklarda taşıyıcı bireyde klinik bulguların olmaması beklenen bir durumdur.

Çalışmaya dahil edilen olgulardan sadece 5, 6, 7, 8 ve 9 no'lu hastalar biyotinidaz eksikliğinin klinik belirtilerini göstermekteydi ve rutin kan tetkiklerinde özellik yoktu. Moleküler inceleme sonucu aile taramasına katılan 6, 7 ve 8 nolu hastalardaki cilt bulgusunun biyotinidaz eksikliği ile ilişkili olmadığı ortaya konmuştur. Çarpıntı, nefes darlığı, hipotoni semptomları ile başvuran 9 no'lu hastada ise BTM geninde herhangi bir mutasyon saptanmadı. Hastamız benzer bulgulara neden olan başka problemler açısından değerlendirilmeye alındı. 10 senedir nörosarkoidoz tanısı ve 1 sene önce üveit öyküsü olan 5 no'lu hasta prednizolon, azotiyopurin, baklofen, hidroksiklorokin sülfat tedavisi altında takip edilmekteydi. İlave olarak el ve ayaklarda yanma, batma, uyuşukluk şikayeti nedeniyle pregabalın, depresif belirtileri nedeniyle essitalopram ve 20 senedir bilinen mikst tip inkontinans nedeniyle üriner antispazmatik kullanılmaktaydı. Beyin ve spinal manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral periventriküler ve frontal noktasal kontrastlanan lezyonlar ile tüm spinal kordu etkileyen noktasal kontrastlanmalar gözlenmişti. Tekerlekli sandalye kullanan hasta gece uyandıran ve hareketle artan tarzda nefes darlığı şikayetiyle tetkik edilen hastanın tam kan sayımı ve rutin biyokimya incelemesinde özellik yoktu. Yapılan spirometrik incelemede ölçülen birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV1) 2490 ml (%93), zorlu vital kapasite (FVC) 3100 ml (%101), FEV1/FVC oranı %84 idi ve yüksek rezolüsyonlu akciğer grafisinde parankim, bronşial sistem ve plevra alanlarında patoloji saptanmadı. İşitme testi sonucu sağlam olarak yorumlandı. Göz muayenesi sonucu görme keskinliği sol gözde azalmış (0,4 düzeyinde) saptanan hastanın sağ ve sol lenste nükleer skleroz ve bilateral optik diskte solukluk vardı. Ayrıntılı değerlendirilmede hastanın anne ile babası arasında akrabalık olduğu ve çok sayıda sistemi tutan hastalıkları olduğu belirlendi. Anamnez derinleştirildiğinde birinci derece kuzen evliliği yapan ve görme problemi olan amcası (II-1) ile amcasının eşi (II-2) ve kızının (III-1) biyotin kullandığı öğrenildi (Şekil 2). Fizik muayenede akciğer sesleri doğaldı ve SpO₂=97 idi. Kas gücü bilateral üst extremitede doğaldı. El parmaklarının ince motor hareketlerinde zorluk yaşıyordu. Zorlukla ayakta durma pozisyonu elde edebilen hastanın bilateral alt ekstremitesinde, kas gücü 3/5 idi ve belirgin spastisite mevcuttu. El ve ayaklarda yanma, batma, uyuşukluk şikayeti olan hastanın ekstremitelerine yönelik motor ve duysal sinir ileti çalışmaları (EMG) normal bulundu. Her iki ayak birinci tırnakta kalınlaşma ve sertleşme gözlemlendi. Klinik, aile öyküsü dikkate alınarak yapılan moleküler analiz sonucunda biyotinidaz eksikliği ön tanısı konuldu. Literatürde görme defekti, miyelit ve spastik parezi/paraplejimin semptomları olan birçok bireyin başlangıçta multipl skleroz, transvers miyelit, myastenia gravis, nöromiyelitis optika, beyin sapı ensefaliti ve Wernicke ensefalopatisi gibi değerlendirildiği ancak iyileşme sağlanamadığı, sonrasında ciddi biyotinidaz eksikliği tanısı ile tedavi edildiği bildirilmiştir (13). 2016 yılında Türkiye'den yayınlanan bir olgu raporunda solunum yetmezliği ve respiratuar asidoz nedeniyle yoğun bakıma alınan erişkin bir hastanın çocukluktan beri görme ve işitme kaybı, alopesi, yürüme güçlüğü olduğu, kardeşinin 30 yaşında benzer semptomlarla ex olduğu öğrenilmesi sonrasında metabolik sendromlardan şüphelenilerek erişkin dönemde biyotinidaz eksikliği tanısı konulduğu bildirilmiştir (7). Bu çalışmada nörosarkoidoz tanısıyla tedavi altında olan hastamızın nefes darlığı ve kas güçsüzlüğü şikayetleri aktifti. İşitme kaybı yoktu, geçirilmiş üveit ve katarakt nedeniyle görme kaybı ve her iki başparmak tırnağında onikogrikoz vardı. Moleküler analiz sonucu birleşik heterozigot mutasyon taşıdığı saptandı (p.Asp446His, p.Ala171Thr). Aile taramasında (Şekil 2) klinik olarak belirtiyeye sahip olmayan erkek kardeşinde de (III-5) biyotinidaz eksikliği ile uyumlu p.Asp444His, p.Ala171Thr mutasyonları saptandı. İki mutasyon taşıdığı halde asemptomatik olan benzer hastalar daha önce bildirilmiştir (2). Stresli dönemlerde saç dökülmesi, tırnak

kırılması, dematit gibi ılımlı semptomlar tarifleyen annesi (II-8) ve kız kardeşlerinde (III-3 ve III-4) ise BTM geni mutasyonu saptanmadı. Hasta ve erkek kardeşi serum biyotinidaz düzeyi ölçülmesi ve yaşam boyu tedavi hakkında karar vermek açısından endokrinoloji ve metabolizma polikliniğine yönlendirildi. Biyotinidaz eksikliği, biyotinin farmakolojik dozları uygulanarak semptomlar ortaya çıkmadan önce önlenabilir. Moleküler analiz yoluyla veya amniyon mayi hücrelerinde enzim aktivitesi ölçümü ile prenatal tanı mümkündür (10). Bu nedenle pozitif aile öyküsü olan asemptomatik bireylerde genetik analiz yoluyla taşıyıcılık durumunun ortaya konulması Türkiye gibi yüksek akrabalık oranı olan ülkelerde önemlidir.

SONUÇ

BTD bozukluğu olan hastaların yaşadığı sıkıntılı hayatın giderilebilmesi ve gecikme halinde ortaya çıkabilecek komplikasyonların önlenmesi için erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir. Hastaya ve aile bireylerine genetik danışmanlık verilerek otozomal resesif kalıtılan hastalık için prenatal tanı veya preimplantasyon genetik tanı yöntemi şansının mevcut olduğu hakkında bilgilendirme yapılması, taşıyıcı ailelerin sağlıklı çocuk sahibi olması açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Raha S, Udani V. Biotinidase deficiency presenting as recurrent myelopathy in a 7-year-old boy and a review of the literature. *Pediatr Neurol.* 2011;45(4):261-4.
2. Canda E, Yazici H, Er E, Kose M, Basol G, Onay H, et al. Single center experience of biotinidase deficiency: 259 patients and six novel mutations. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(8):917-26.
3. Borsatto T, Sperb-Ludwig F, Lima SE, S Carvalho MR, S Fonseca PA, S Camelo J Jr, et al. Biotinidase deficiency: Genotype-biochemical phenotype association in Brazilian patients. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177503.
4. Desai S, Ganesan K, Hegde A. Biotinidase deficiency: A reversible metabolic encephalopathy. *Neuroimaging and MR spectroscopic findings in a series of four patients.* *Pediatr Radiol.* 2008;38(8):848-56.
5. De Castro M, Zand DJ, Lichter-Konecki U, Kirmse B. Severe neonatal holocarboxylase synthetase deficiency in west african sibs. *JIMD Rep.* 2015;20:1-4.
6. Strovel ET, Cowan TM, Scott AI, Wolf B. Laboratory diagnosis of biotinidase deficiency, 2017 update: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2017;19(10):1-10.
7. Demirtürk Z, Şentürk E, Köse A, Özcan P, Telci L. A case of biotinidase deficiency in an adult with respiratory failure in the intensive care unit. *Balkan Med J.* 2016;33(5):563-5.
8. Porta F, Pagliardini V, Celestino I, Pavanello E, Pagliardini S, Guardamagna O, et al. Neonatal screening for biotinidase deficiency: A 30-year single center experience. *Mol Genet Metab Rep.* 2017;13:80-2.
9. Kiykim E, Kiykim A, Cansever MS, Zeybek CA. Biotinidase deficiency mimicking primary immune deficiencies. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2014209275.
10. Shoaib M, Faraz A, Ahmed SA, Jamil M, Aijaz Z. Diagnostic dilemma of biotinidase deficiency: Case of a child from Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2016;28(4):821-3.
11. Kohmanee S, Zarkesh M, Tabrizi M, Hassanzadeh Rad A, Divshali S, Dalili S. Biotinidase deficiency in newborns as respiratory distress and tachypnea: A case report. *Iran J Child Neurol.* 2015;9(2):58-60.
12. Sivri HS, Genç GA, Tokatli A, Dursun A, Coşkun T, Aydın HI, et al. Hearing loss in biotinidase deficiency: Genotype-phenotype correlation. *J Pediatr.* 2007;150(4):439-42.
13. Wolf B. Biotinidase deficiency masquerading as multiple sclerosis? *Mul Scler.* 2018;24(2):237-8.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Uyku Sorunları

Sleep Problems in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Berkan ŞAHİN^{1*}, Abdullah BOZKURT², Koray KARABEKİROĞLU³

¹Iğdır Devlet Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Iğdır

²Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Konya

³Öndokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Samsun

ÖZ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), çocukluk çağıının en sık görülen nöropsikiyatrik bozukluklarından biridir. DEHB; dikkat dağınıklığı, dürtüsellik, irritabilite ve hiperaktivite ile karakterize, heterojen, gelişimsel bir bozukluktur. Çalışmalar DEHB tanılı çocuk ve ergenlerin yaklaşık %25-50'sinin uyku problemlerine sahip olduğunu, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla uyku problemleri yaşadıklarını göstermektedir. Sağlıklı çocuklarda yapılan çalışmalar yetersiz uykunun dikkat ve davranışsal sorunlara, dürtüsellığe, sosyal ve akademik işlevsellikte ciddi bozulmalara yol açtığını göstermektedir. Uyku problemlerinin psikiyatrik problemler için artmış risk ile ilişkili olduğu bulunmuştur. DEHB hastalarında uyku sorunlarının tedavisinde hayat boyu uygulanabilir ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerine ihtiyaç vardır. DEHB'si olan çoğu hasta birincil uyku şikâyetiyle başvurabilir veya uyku güçlüğü olan çoğu hasta da DEHB şikâyetleriyle karşımıza gelebilir. Klinisyenler her iki bozukluğun yönetimine yönelik müdahalelere ihtiyaç duymaktadır. Bu çalışmada DEHB tanılı çocuklarda en sık görülen uyku bozukluklarına odaklanıldı ve popüler bir konu olarak medya kullanımı ve uyku ile ilişkisi de incelendi. DEHB'li çocuklardaki uyku problemlerinin yaygınlığı, klinikle ilişkisi ve tedavi stratejileri ile ilgili en güncel çalışmaların sunulması ve olası bazı araştırma alanlarına ışık tutulması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; medya kullanımı; uyku bozuklukları.

ABSTRACT

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most common neuropsychiatric disorders of childhood. ADHD; is a heterogeneous developmental disorder characterized by distraction, impulsivity, irritability and hyperactivity. Studies have shown that approximately 25-50% of children and adolescents with ADHD have sleep problems and have significantly more sleep problems than healthy controls. Studies in healthy children show that inadequate sleep causes attention and behavioral problems, impulsivity, and serious impairments in social and academic functioning. It was found that sleep problems were associated with increased risk for psychiatric problems. In ADHD patients, lifelong and personalized treatment strategies are needed for the treatment of sleep problems. Many patients with ADHD may present with primary sleep complaints, or many patients with sleep difficulties may present with ADHD complaints. Clinicians need interventions to manage both disorders. In this study, we focused on the most common sleep disorders in children with ADHD and their relation with media use and sleep as a popular subject were also investigated. It is aimed to present the most recent studies on the prevalence of sleep problems in children with ADHD, the relationship with the clinic and treatment strategies and to shed light on some possible research areas.

Keywords: Attention deficit hyperactivity disorder; media use; sleep disorders.

GİRİŞ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), çocukluk çağıının en sık görülen nöropsikiyatrik bozukluklarından biridir. Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabında nörogelişimsel bozukluklar başlığı altında sınıflanmıştır. Nörogelişimsel bozukluklar gelişimin erken dönemlerinde ortaya çıkar ve bireysel, toplumsal, eğitsel veya uğraşsal işlevlerde aksamalara yol açan gelişimsel yetersizlikler olarak tanımlanır. DEHB; dikkati sürdürmemeye, dikkat dağınıklığı, dürtüsellik, irritabilite ve hiperaktivite ile karakterize heterojen, gelişimsel bir bozukluktur. Dikkat eksikliği alt görünümü, hiperaktivite alt görünümü ve bileşik

görünüm şeklinde üç klinik görünüme sahiptir. Tamı kriterleri dünya genelinde okul çağı çocukları arasında yaklaşık %5, Türkiye genelinde ise %8 oranında karşılanmaktadır (1,2). Bozukluğun etyolojisi tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır ancak en temel rolü genetik etkenlerin oynadığı gösterilmiştir. Prefrontal korteks ile diğer beyin bölgeleri arasındaki ağların yapı ve işlev anormallikleri (3) yanı sıra katekolamin disregülasyonu, özellikle dopaminerjik disfonksiyon ve norepinefrin ile ilgili anormallikler etyolojide önemli yer tutmaktadır (4). Yetersiz uykunun dikkat ve davranışsal sorunlara, dürtüsellığe, sosyal ve akademik işlevsellikte ciddi bozulmalara yol açtığı bilinmektedir (5). Normal gelişim gösteren çocuklarda yapılan takip çalışmasında 8 ve 12 yaş değerlendirmelerinde uyku sorunlarının sırasıyla %23 ve %9 olduğu, mevcut uyku problemlerinin psikiyatrik problemler için artmış risk (2,45 kat) ile ilişkili olduğu bulunmuştur (6). Çalışmalar DEHB tanılı çocuklarda potansiyel uyku problemlerini göstermektedir. Her ne kadar uyku hem de davranışları etkileyen diğer durumlardan da kaynaklanıyor olabilir (7). Bu çalışmada, DEHB tanılı çocuklarda en sık görülen uyku bozukluklarına odaklanıldı. DEHB'li çocuklardaki uyku problemlerinin yaygınlığı, klinikle ilişkisi ve tedavi stratejileri ile ilgili en güncel çalışmaların sunulması ve olası bazı araştırma alanlarına ışık tutulması amaçlanmıştır.

UYKU VE DEHB: GENEL KONULAR

DEHB'si olan çocuklarda uyku değişikliklerinin sadece DEHB ilaçları (özellikle uyarıcıların) kaynaklı olabileceği düşüncesiyle birlikte, çalışmalar bu ilaçların DEHB'de görülen uyku bozukluk nedenlerinden sadece biri olduğunu ve çocukların DEHB tedavisinden bağımsız olarak kontrollerden daha fazla uyku problemlerine sahip olduğunu göstermektedir. DEHB tanılı çocuk ve ergenlerin yaklaşık % 25-50'si uyku problemleri yaşamaktadır. DEHB'si olan çocuklarda bildirilen en yaygın uyku problemleri arasında uykusuzluk, uykuya veya yatma zamanına direnç, uyanıklığa bağlı uzun süreli yorgunluk ve gündüz uykululuk hali sayılabilir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında huzursuz bacak sendromu (HBS), uykuda periyodik hareket bozukluğu ve solunumla ilişkili uyku bozuklukları gibi durumlar DEHB tanılı çocuklarda daha sık bildirilmiştir. Bununla birlikte DEHB ve/veya komorbid hastalıklar için kullanılan ilaçlar da uyku bozukluklarına katkıda bulunabilir. Uyku problemleri, DEHB semptomlarını potansiyel olarak şiddetlendirebilir ve yeterli uyku sağlamayı hedefleyen müdahaleler (davranışsal, diyet, farmakolojik ajanlar ve melatonin gibi) sinirlilik gibi DEHB ile ilişkili semptomları azaltabilir. Hem uyku hem de DEHB için ortak olabilecek metabolik veya nörolojik yolların bozulabileceği ve bu yollara yönelik tedavi hedeflerinin belirlenmesi önemli görülmektedir. Bu nedenle hem DEHB semptomlarını hem de uyku sorunlarını aynı anda iyileştirip iyileştiremeyeceğine dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (8).

Onbir yılı kapsayan bir meta-analiz çalışmasında DEHB tanılı çocuklar kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla yatmaya direnç, uykuya dalmada ve uyanmada zorluk, solunumla ilişkili uyku sorunları ve gündüz uykululuğuna sahip olduğu bulunmuştur. Objektif parametrelerden uyku latansında uzama (aktigrafi ile), uyku evre sayısı ve apne-hipopne indeksi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (9). Uyku ve DEHB ile ilgili literatürdeki gözden geçirmelerde, uyku bozuklukları konusundaki özne raporların, objektif uyku ölçümleri ile doğrulanmadığı vurgulanmıştır. DEHB ve uyku ile ilgili yapılacak çalışmalarda kullanılacak objektif ölçümlerin bu alana önemli ölçüde katkıları bulunacaktır.

Çalışmalardaki homojen olmayan hasta gruplarının (DEHB alt tipleri, farklı yaş grupları, komorbidite gibi) DEHB ve uyku arasındaki ilişkinin net ortaya konulmasında zorluğa neden olduğu düşünülmese rağmen yakın zamanda yapılan bir çalışmada DEHB alt tipleri veya küçük-büyük çocuklarda uyku problemleri oranları arasında bir farklılık görülmemiştir. Anksiyete semptomları yatmaya direnç ve uyku anksiyetesiyle, hiperaktif-dürtüsel semptomlar daha fazla gece uyanmasıyla ve daha fazla parasomnia davranışıyla, karşıt olma karşı gelme ve depresif belirtiler daha kısa uyku süresi ile ilişkili bulunmuştur. DEHB olan kızların erkeklerden daha fazla uyku sorunu yaşadıkları gösterilmiştir (10). DEHB ve anksiyete bozukluklarının sık birliktelik göstermesi anksiyete bozukluğunun DEHB'li çocuklarda uyku üzerine etkisini önemli kılmıştır. Yapılan çalışmalar DEHB tanılı okul çağı çocuklarında anksiyete komorbiditesinin daha fazla uyku sorunu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Anksiyeteye yönelik bilişsel davranışçı müdahaleler uykuya dalma sürelerini ve toplam uyku problemlerini azaltmada etkili bulunmuştur (11).

Uyku sorunları DEHB'nin erken bebeklik, çocukluk ve ergenlik dönemlerinin genelinde görülen ortak ve önemli bir psikofizyolojik durumdur. Erken bebeklik döneminde DEHB'nin erken belirtilerinin düzensiz uyku düzeni ve gün içi aktivite düşüklüğü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. DEHB ve erken dönem uyku bozuklukları arasında pozitif korelasyon gösterilmekle birlikte uyku problemleri DEHB risk faktörleri arasında olası bir yer tutmaktadır (12). Yararlı ve düzenli uyku alışkanlıklarının okul öncesi dönem DEHB belirtilerini azalttığı gösterilmiştir (13). DEHB tanılı okul öncesi çocuklarda yapılan bir çalışmada uyku ve mizaç ilişkisi gösterilmiş ve mizacın DEHB ve uyku bozuklukları arasındaki ilişkinin altında yatan bir endofenotip olduğu düşünülmüştür. Zarardan kaçınma ile karakterize mizaç profili uyku başlangıcı ve uyku bölümleri sonrası uykusuzluk ile negatif, uyku verimi ve uyku süresi ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Ödül bağımlılığı profili, uyanma epizodu uzunluğu ile negatif ilişkili bulunmuştur (14). DEHB olan ergenlerde yapılan bir çalışmada ise uyku hijyenini uygulamamak ve uyku problemleri (uykuya dalmak, uykuya yeniden başlamak ve uyanıklığa geri dönmek) arasında hem öz bildirim hem de anne-baba bildirimlerinde anlamlı ilişkiler bulunmuştur (15).

Çalışmalarda sağlıklı çocuklarda uyku problemlerinin anne depresyonu ve stresi için bilinen bir risk faktörü olduğu, DEHB ve uyku problemleri olan çocuklarda uyku bozukluğu olmayanlara kıyasla birincil bakım verenlerinin daha kötü ruh sağlığına sahip olduğu gösterilmiştir. Bu durum DEHB tanılı çocuklarda uyku ve ebeveyn ruh sağlığı ilişkisinin önemini göstermektedir. DEHB olan çocuklarda uyku müdahaleleri DEHB tedavisinin ötesinde ebeveyn ruh sağlığı sorunlarını iyileştirebilir. Ayrıca ebeveyn müdahalelerinin bazı çocuklarda ilaç ihtiyacını azaltabileceği düşünülmektedir (16).

Huzursuz Bacak Sendromu ve Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu

HBS, ekstremiteelerde özellikle de bacaklarda tarifi zor, karşı konulması mümkün olmayan hareket etme ihtiyacı ve motor huzursuzlukla tanımlanan anormal duyumla karakterize bir çeşit dizestezi'dir. İstirahat halinde ortaya çıkması ve/veya artması ve hareket ile rahatlaması tipiktir. Uykuda periyodik hareket bozukluğu ise (UPHB) uykuda periyodik olarak tekrarlayan, strotipik ayak, bacak ve/veya kol hareketleri ile şekillenen bir bozukluktur. Hareketler tipik olarak ayak başparmağının dorsifleksiyonuna eşlik eden ayak bileği, diz ve kalçanın parsiyel fleksiyonu şeklindedir. Sıklıkla birlikte görülüyor olması ve benzer klinik özellikler göstermesi bu iki klinik durumun ortak bir santral sinir sistemi bozukluğunun farklı klinik görünüşleri olabileceğini düşündürmektedir (17). Klinik örneklemeler incelendiğinde DEHB tanılı hastaların %44'e varan oranlarda HBS veya HBS semptomuna sahip olduğu, HSB olanların ise %26'ya varan oranlarda DEHB veya DEHB semptomuna sahip olduğu görülmektedir (18). Demir eksikliği hipotezi gibi bazı

ortak patofizyolojik süreçlerin bu klinikler için önemli olabileceği bildirilmiştir. Dopaminerjik ajanların yanında demir desteğinin bu bozulmaların tedavisinde kullanılabileceği önerilmektedir (19).

HBS, UPHB ve DEHB olan çocuklarda levodopa veya dopamin agonisti pergolide monoterapisinin motor/duyu, davranış ve bilişsel etkileri incelendiğinde dopaminerjik terapinin HBS semptomlarını iyileştirdiği ve UPHB süresini azalttığı görülmüştür. Bununla birlikte dopaminerjik tedavinin DEHB semptomlarını iyileştirdiği ve görsel hafızayı arttırdığı bulunmuştur. DEHB'deki bu iyileşmenin HBS/UPHB ile ilişkili uyku sorunlarının iyileşmesinin bir sonucu olabileceği veya bu iki bozukluğun ortak bir dopaminerjik açığı paylaşabileceği hipotezlerini desteklemektedir (20).

DEHB ile obstrüktif uyku apnesi (OUA), HBS ve UPHB arasındaki ilişki ile ilgili net bir görüş ortaya konulamamıştır. OUA'nın DEHB'ye neden olabileceği, DEHB'li hastalarda polisomnografi yapılması gerektiği ileri sürülmektedir. Horlama veya OUA sendromlu çocukların anlamlı olarak dikkat ve bellek sorunlarına sahip olduğu, düşük bilişsel performans sergilediği görülmektedir. Huzursuz bacaklar, apne epizodları veya horlama gibi birincil uyku bozukluğuna işaret eden semptomların yokluğunda, DEHB olan hastalarda polisomnografik değerlendirme önerilmemektedir (21).

İnsomnia ve Parasomnia

DEHB tanısı çocuğun uyanık olduğu çeşitli durumlarda yapılan klinik gözlemlere dayanmaktadır. DEHB tanılmasında uyku ve ilişkili tanı kriteri bulunmamaktadır. DEHB'li çocukların gün içinde daha uykulu olduğu, reaksiyon sürelerinin daha uzun olduğu görülmektedir. Bu durum gece uyku kalitesinden bağımsız olarak izlenmektedir. Gün içi uyku sorunları DEHB tanılı çocuklarda dikkat edilmesi gereken önemli bir alan olarak bulunmuştur (22). DEHB tanılı çocuklarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha fazla uyku-başlangıç problemleri ve parasomni görülmüştür. DEHB belirtileri ile parasomnia arasında orta düzeyde pozitif korelasyon, okul günlerinde yatma zamanı ile orta düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur. DEHB olan çocuklar okul günlerinde kontrollere göre yatmaya daha fazla direnç göstermektedirler (23). DEHB olan çocuklar gece uyku süreleri daha kısa olmakta ve uyku ile ilgili ritmik hareketler gösterme olasılıkları daha yüksek olmaktadır. Yapılan bir çalışmada DEHB grubunda 12 yaşın altında olan ve semptom şiddeti olarak 90 persentil üzerinde olan çocukların diğer çocuklardan daha fazla uykuya dalma zorluğu yaşadıkları, daha fazla parasomni gösterdikleri bulunmuştur. Uyku bozukluğu ve uykuya dalmayla ilgili sorunlar DEHB tanılı ve farmakolojik olarak tedavi almayan çocuklarda -tedavi gören çocuklara göre- daha sık görülmüştür (24).

Solunumla İlişkili Uyku Bozuklukları

OUA çocukların %1-3'ünün etkilerken, solunumla ilişkili uyku bozukluklarının (SİUB) alt formları düşünüldüğünde daha fazla çocuğun etkilendiği düşünülmektedir. Her ne kadar etkilenmiş çocukların büyük kısmına tanı konulmamış olsa da, SİUB'de adenotonsillektomi ilk tedavi yöntemi ve tüm vakaların yaklaşık %80'inde etkili bir tedavidir. Adenotonsillektomi öncesi ve 1 yıl sonrasında DEHB'yi değerlendiren prospektif kontrollü bir çalışmada, DEHB'si olan çocukların% 50'si cerrahiden 1 yıl sonra artık DEHB tanı ölçütlerini karşılamamıştır (25). DEHB tanılı çocuklarda SİUB'nin değerlendirildiği bir meta analizde DEHB belirtileri ile SİUB arasında orta derecede bir ilişki olduğu bulunmuştur. Adenotonsillektomi sonrası 2-13. ay değerlendirmelerinde cerrahi müdahalenin azalmış DEHB semptomları ile orta derecede anlamlı ilişkili gösterilmiştir. Bu nedenle DEHB tanısıyla ilaç tedavisine başlamadan önce eşlik eden SİUB'nin sorgulanması ve tedavisi önerilmektedir (26).

Dehb İlaçları ve Uyku

DEHB'nin farmakolojik tedavisi hem uyarıcı ilaçlar (metilfenidat ve amfetaminler) hem de atomoksetine ve alfa-2 agonistler gibi nonstimulanları içerir. İlk basamakta kullanılan uyarıcılar ekstraselüler dopamin ve noradrenalin miktarını

arttırarak semptomatik etkilere neden olduğu ve uyku ihtiyacını ve yorgunluk farkındalığını azattığı düşünülmektedir. Uykusuzluk ya da 30 dakikadan daha uzun süre gecikmiş olarak uykuya dalma uyarıcı ilaçlarla ilişkili en yaygın yan etkilerden biridir. Bu durum çocuğun yatmaya gitmeyi reddettiği uyku direncinden ayırt edilmelidir. Metilfenidat'ın uyku üzerindeki etkisi, çocuğun ilaca yeni başlayıp başlamadığına veya tedavi süresinin uzunluğuna göre değişecektir. İlaç etkinliği azaldığında rebound etki ile uykuya dalmada daha fazla güçle karşılaşıldığı ve rebound öncesi düşük doz ilaç eklemenin uykuya dalmayı kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Uyku ve ilaç tedavisi arasındaki ilişki karmaşıktır. Bununla birlikte uyarıcıların başlangıçta uykusuzluğa neden olduğu iyi kanıtlanmıştır. Uyarıcı ilaçlar hem objektif hem de subjektif ölçümler kullanılarak yapılan çok sayıda çalışmada gösterildiği gibi uykuya dalma zorluğu ve kısa uyku süresi ile ilişkilidir. Doz artışı ve kısa süreli uyarıcı kullanımı daha sık uykusuzluğa neden olduğu gösterilmiştir. Öncesinde uykusuzluk veya depresyon/anksiyete gibi ilişkili komorbid durum öyküsü olanlarda, doz değişikliği yapılanlarda (ilk doz, doz artışı, ilaç naif) ve küçük yaşlardaki çocuklarda uyku sorunları daha kötü olabilir. Bu çocuklar ilaçların uyku ile ilgili yan etkilerine karşı daha savunmasız görülmektedir (27). DEHB tedavisinde kullanılan uyarıcı olmayan ajanlardan atomoksetin kullanımı metilfenidat ile kıyaslandığında; sabah kalkmanın daha kolay olduğu, uykuya dalmanın daha az zaman aldığı ve daha iyi uyudukları gösterilmiştir. Metilfenidat kullanımı gece uyanmalarını atomoksetine kıyasla daha fazla azaltmaktadır (28). DEHB ve uyarıcılara bağlı uykusuzluk sorunları olan çocuklarda hiperaktivite ve uyku problemlerini tedavi etmek için klonidin ve guanfasin off-label olarak kullanılmaktadır. Düşük doz klonidin, uyku bozukluğu olan çocuklar ve ergenlerde ilaçla indüklenen ya da şiddetlenen uyku bozukluğunda yararlı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (29). Sabah uygulanan uzun salınımlı guanfasin DEHB belirtilerini etkili olarak azaltmakla birlikte uykuda azalmaya neden olmakta ve sedasyona katkıda bulunmaktadır (30).

DEHB ve kronik uykusuzluğu olan çocuklarda uzun süreli melatonin tedavisi incelendiğinde olguların yaklaşık %88'inde uykuya başlangıç problemlerine karşı etkili olduğu görülmüştür. Aynı zamanda davranış ve duygudurumun iyileştirilmesine de katkıda bulunmuştur. DEHB olan çocuklarda melatonin tedavisinin insomnia için uzun vadede etkin bir tedavi olduğu, ciddi yan etkiler veya tedaviye bağlı hastalıklar ile ilgili hiçbir güvenlik kaygısı olmadığı bildirilmektedir. Birkaç yıl süren tedaviden sonra bile, melatonin tedavisinin kesilmesi insomnianın tekrarlanmasına ve melatonin tedavisine devam edilmesine neden olmaktadır (31). Nörogelişimsel bozukluk tanılı çocuklarda yapılan bir metaanalizde melatoninin toplam uyku süresini önemli ölçüde arttırdığı, uyku başlangıç gecikmesini düzelttiği ancak gece uyanmaları sıklığında fark oluşturmadığı görülmüştür. Melatonin kullanımı çocuklarda uykuyu iyileştirmede güvenli ve etkili görülmüştür (12). Kombine uyku hijyeni ve melatonin tedavisi DEHB uyarıcı ilaç tedavisi alan çocuklarda insomnia için birinci basamak öneriler arasında görülmektedir (32).

Medya Kullanımı ve Uyku

Yirmibirinci yüzyılda medya kullanımının yaygınlaşması ve taşınabilir cihaz kullanımının artması medya kullanımı ve etkilerinin bebeklik döneminden itibaren görülmeye yol açmaktadır. Küçük çocuklar tabletler ve elde tutulan cihazlar gibi mobil medyalar ile giderek daha fazla zaman geçirmektedirler. Medya kullanımının çocukların self regulasyonları ve uyku kalitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Uyku süresi daha az olan küçük çocuklarda tablet kullanım süresi ile self regulasyon arasında negatif ilişki gösterilmiştir (33). Ailelerin self regulasyon sorunları yaşayan çocuklarda medya kullanımını bir çözüm olarak kullanmaları halinde bu durum yaşanan problemi çözümeze hale getirebilir. DEHB ve medya kullanımı arasında karşılıklı bir ilişki olduğu düşünülmektedir. DEHB tanılı

çocuklarda DEHB olmayanlarla karşılaştırıldığında daha fazla medya kullanımını görülmektedir. Ergenlik döneminde DEHB belirtilerinin ortaya çıkması ile sosyal medya kullanılması arasındaki ilişki incelendiğinde DEHB tanısı olmayan ergenlerde dijital medyanın daha sık kullanımı DEHB semptomlarının gelişimi ile ilişkili olabileceği görülmüştür (34).

Erken çocukluk döneminde (2-3 yaş) medya kullanımı ve uyku kalitesi incelendiğinde ebeveynlerin %39'u çocuklarının hiç kitap kullanmadıklarını (veya dışarıdan okunmadığını) bildirmiştir. Elektronik medya kullanımı, yaşamın kritik değere sahip ilk üç yılında genel uyku kalitesi ile ilişkili görülmektedir. Kitapların aksine, elektronik medyanın iki ila üç yaş arasında kötüleşen uyku alanları ile ilişkisi önemli bulunmuştur, bu nedenle elektronik medya kullanımının önlenmesi, yaşamın erken döneminde gerekli görülmektedir (35).

DEHB'si olan çocuklar okul döneminde gecikmiş uyku başlangıcı ve daha fazla medya kullanım zamanı bildirmektedir. DEHB tanılı ergenler, gecikmiş uyku fazını destekleyen daha fazla davranış göstermektedir. Toplum örnekleminde uzun ekran maruziyet süresi ve yetersiz uyku-uyanıklık davranışı DEHB benzeri semptomların ortaya çıkma riskini artırmaktadır (36). DEHB'li ergenler, saat 21.00'dan sonra yaklaşık 5 saatten fazla süreyi medya kullanımları için harcadığı gösterilmiştir. Yetersiz uykuya sahip DEHB olan ergenlerde gece medya kullanımı daha fazla görülmektedir. Daha fazla medya kullanımının daha kısa uyku süresi ve daha fazla uyku problemi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Daha fazla medya kullanımı, daha fazla anksiyete ve depresif belirtilerle ilişkilidir (37). Yapılan çalışmalar medya kullanımının düzenlenmesinin DEHB tanılı çocuklarda önemli ve gözden kaçırılmaması gereken bir alan olduğunu göstermektedir.

Klinik Öneriler

DEHB'nin başlangıç değerlendirilmesinde sistematik ve düzenli olarak uyku problemlerinin taranması önerilmektedir. İlk taramada, BEARS (Bedtime issues "uyku zamanı sorunları", Excessive daytime "aşırı gündüz uyku hali", night Awakenings "gece uyanışları", Regularity and duration of sleep "uyku düzeni ve süresi", Snoring "horlama") olarak bilinen 5 maddelik uyku şikâyetlerini değerlendiren sorular (38) veya Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi (39) gibi daha ayrıntılı uyku semptomlarını araştıran spesifik uyku anketleri kullanılmalıdır.

Her ne kadar bireylerde uyku gereksiniminde bazı değişkenlikler olsa da, çocuklarda önerilen uyku miktarları için standart kılavuzlar mevcuttur (40) ve bireysel uyku gereksinimlerini değerlendirmek uyku bozuklukları yönetiminde ve aile eğitiminde önemli görülmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Çocuk ve gençlerde önerilen uyku miktarları (40)

Yaş	Saat
Yenidoğan (0-2 ay)	12-18
Bebekler (3-11 ay)	14-15
Erken çocukluk (1-3 yaş)	12-14
Okul öncesi (3-5 yaş)	11-13
Okul çağı çocukları (6-10 yaş)	10-11
Gençler (10-17 yaş)	8,5-9,25

DEHB tanılı çocuklar için uyarlanmış davranışsal müdahaleler ilk basamak tedavi olmalıdır. Ayrıca DEHB olan çocukların yaklaşık %25 ila %30'unda ebeveynlerinin de DEHB olduğunu ve zaman ve uyku yönetimi zorlukları yaşayabilecekleri belirtilmektedir. Düzenli bir sirkadiyen ritim oluşturamamış bir ebeveyn, çocuklarının uygun bir yatma rutinini geliştirmelerine ve sürdürmelerine yardımcı olamayabilir. Bu nedenle klinisyenin çocuğun uyku yönetimini aile bireylerinin psikopatolojisini de gözetenek ele alması önerilmektedir. DEHB olan çocuk veya

gençlerde uyku sorunlarının yönetimi, bu sorunların altında yatan durumlara göre uyarlanmalıdır. Genel olarak "uyku hijyeni" olarak adlandırılan sağlıklı uyku uygulamaları arasında uykuya olumlu etkisi olan gün içi, yatma zamanı ve gece uygulamaları yer almaktadır. Sağlıklı uyku uygulamalarına yönelik öneriler şu şekildedir (41):

- Uyku saati ve uykusuzluk döngüsünü tutarlı ve düzenli ayarlayın.
- Hafta içi ve hafta sonları tutarlı bir uyanma saati ayarlayın ve uygulayın.
- Yemekler de dâhil olmak üzere düzenli günlük aktiviteler planlayın.
- Yatak odasında yatmadan önce ve gece boyunca parlak ışıktan kaçının.
- Sabah ışığa maruz kalma oranını artırın.
- Yatakta uyanıklığı teşvik eden aktiviteleri (TV, cep telefonu kullanımı) sınırlandırın ve yatağı sadece uyku için kullanın.
- İyi davranışlar için bir ödül olarak geç yatmayı ve istenmeyen davranış için bir ceza olarak yatağa gitmeyi kullanmaktan kaçının.
- Yatak odası dışındaki ortamlarda (örn. Kanepe) uyumaktan kaçının.
- Elektronik cihazları yatak odasından uzak tutun ve yatmadan önce elektronik kullanımını sınırlayın.
- Yatmadan önce yoğun egzersizden, ağır yemeklerden, kafeinden ve uyarıcı oyunlardan kaçın.
- Yatmadan önce bilişsel ve duygusal uyarımı azaltın.
- Güvenli ve rahat bir uyku ortamı sağlayın (düşük ses ve ışık seviyeleri, daha serin oda ısısı, yaşa uygun yatak ve uyku yüzeyi).

DEHB'de uyku problemlerinin yönetilmesinin anahtarı uygun bir ayırıcı tanıdır, bunu altta yatan durumlara özgü tedavi takip eder: davranışsal temelli uykusuzluk, sirkadiyen ritim bozukluğu, solunum ile ilişkili uyku bozukluğu, huzursuz bacak sendromu/uykuda periyodik hareket bozukluğu, komorbid psikiyatrik bozukluklar veya DEHB ilaçlarına bağlı uyku bozuklukları. Cortese ve ark. (42) Avrupa DEHB Kılavuzlar Grubu çalışmasında DEHB'de uyku bozuklukları yönetimini şu şekilde önermiştir:

1. Uyku bozuklukları DEHB ilaçlarının kullanımı ile ilişkili olabilir. Farklı sınıfların veya formülasyonların uyku üzerinde farklı etkileri için kapsamlı kanıt yoktur.
 2. Klinisyene, farmakolojik tedaviye başlamadan önce ve her takip ziyaretinde klinik görüşme veya uyku anketleri ve uyku günlükleri aracılığıyla olası uyku bozukluklarını taraması tavsiye edilir. Eğer solunumla ilişkili uyku bozukluğu, epizodik noktürnal fenomenler, ekstremit hareketleri ve açıklanamayan aşırı gündüz uykululuk şüphesi varsa polisomnografi ile uykunun objektif araştırılması önerilir.
 3. DEHB ilaçları ile tedavi sırasında uyku problemlerinin yönetimi şunları içermelidir:
 - (i) İzlem.
 - (ii) İlacın durdurulmasının mümkün olup olmadığını değerlendirin.
 - (iii) Uyku hijyenini uygulayın.
 - (iv) Davranışsal önlemler yetersizse ve ilacı durdurmak uygun değilse, uyku problemlerinin olası nedenlerini gözden geçirin:
 - a) Huzursuz bacak sendromunu tedavi edin.
 - b) Psikostimulanlarla rebound etkisi varsa: akşamları düşük doz kısa etkili psikostimulan ekleyin.
 - c) mevcut tedavi psikostimulan ise: dozu azaltmayı, psikostimulanların alternatiflerini veya farklı formülasyonlarını veya atomoksetin ile değiştirmeyi düşünün.
 - (v) Melatonin eklemeyi düşünün.
- Uyku başlangıcında gecikme yönetimi için en sık; melatonin eklenmesi ve atomoksetine geçiş önerilmektedir.

SONUÇ

DEHB sadece gün boyu süren sorunlar olarak görülmemelidir. DEHB için en uygun tedavi, uyku üzerindeki olumsuz etkileri en aza indirmek için uyku hijyeni ve farmakolojik düzenlemelerin yapılmasını içermelidir. DEHB hastalarında uyku sorunlarının tedavisinde hayat boyu uygulanabilir ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerine ihtiyaç vardır. DEHB'si olan birçok hasta birincil uyku şikâyetiyle başvurabilir. Benzer şekilde, uyku güçlüğü olan birçok hasta da DEHB şikâyetleriyle karşımıza gelebilir. DEHB ve uyku bozuklukları ile ilgilenen klinisyenler, birçok hastada uygun çözümler elde etmek için her iki bozukluğun yönetimine yönelik müdahalelere ihtiyaç duyacaktır.

KAYNAKLAR

- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-8.
- Zorlu A, Unlu G, Cakaloz B, Zencir M, Buber A, Isildar Y. The prevalence and comorbidity rates of ADHD among school-age children in Turkey. *J Atten Disord*. 2015; doi:10.1177/1087054715577991.
- Cortese S, Imperati D, Zhou J, Proal E, Klein RG, Mannuzza S, et al. White matter alterations at 33-year follow-up in adults with childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2013;74(8):591-8.
- Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1385-90.
- Mindell JA, Owens JA, Carskadon MA. Developmental features of sleep. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 1999;8(4):695-725.
- Paavonen EJ, Solantaus T, Almqvist F, Aronen ET. Four-year follow-up study of sleep and psychiatric symptoms in preadolescents: relationship of persistent and temporary sleep problems to psychiatric symptoms. *J Dev Behav Pediatr*. 2003;24(5):307-14.
- Golan N, Shahar E, Ravid S, Pillar G. Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactive disorder. *Sleep*. 2004;27(2):261-6.
- Weiss MD, Salpekar J. Sleep problems in the child with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS drugs*. 2010;24(10):811-28.
- Cortese S, Faraone SV, Konofal E, Lecendreux M. Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(9):894-908.
- Becker SP, Cusick CN, Sidol CA, Epstein JN, Tamm L. The impact of comorbid mental health symptoms and sex on sleep functioning in children with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018;27(3):353-65.
- Bériault M, Turgeon L, Labrosse M, Berthiaume C, Verreault M, Berthiaume C, et al. Comorbidity of ADHD and anxiety disorders in school-age children: impact on sleep and response to a cognitive-behavioral treatment. *J Atten Disord*. 2018;22(5):414-24.
- Abdelgadir IS, Gordon MA, Akobeng AK. Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2018;103(12):1155-62.
- Cao H, Yan S, Gu C, Wang S, Ni L, Tao H, et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and their associations with sleep schedules and sleep-related problems among preschoolers in mainland China. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):70.
- Melegari MG, Sette S, Vittori E, Mallia L, Devoto A, Lucidi F, et al. Relations between sleep and temperament in preschool children with ADHD. *J Atten Disord*. 2018; doi:10.1177/1087054718757645.
- Martin CA, Hiscock H, Rinehart N, Heussler HS, Hyde C, Fuller-Tyszkiewicz M, et al. Associations between sleep hygiene and sleep problems in adolescents with ADHD: A cross-sectional study. *J Atten Disord*. 2018; doi:10.1177/1087054718762513.
- Sung V, Hiscock H, Sciberras E, Efron D. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence and the effect on the child and family. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(4):336-42.
- Kaynak DK. İnsomni yakınması altında yatan uyku bozuklukları; huzursuz bacak sendromu ve uykuda periyodik hareket bozukluğu. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2007;44(3):95-100.
- Cortese S, Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren M-C, Darra F, et al. Restless legs syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of the literature. *Sleep*. 2005;28(8):1007-13.
- Cortese S, Lecendreux M, Dalla Bernardina B, Mouren MC, Sbarbati A, Konofal E. Attention-deficit/hyperactivity disorder, Tourette's syndrome, and restless legs syndrome: the iron hypothesis. *Med Hypotheses*. 2008;70(6):1128-32.
- Walters AS, Mandelbaum DE, Lewin DS, Kugler S, England SJ, Miller M, et al. Dopaminergic therapy in children with restless legs/periodic limb movements in sleep and ADHD. *Pediatr Neurol*. 2000;22(3):182-6.
- Sangal RB, Owens JA, Sangal J. Patients with attention-deficit/hyperactivity disorder without observed apneic episodes in sleep or daytime sleepiness have normal sleep on polysomnography. *Sleep*. 2005;28(9):1143-8.
- Lecendreux M, Konofal E, Bouvard M, Falissard B, Mouren-Simeoni MC. Sleep and alertness in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*. 2000;41(6):803-12.
- Tarakçıoğlu MC, Kadak MT, Gürbüz GA, Poyraz BÇ, Erdoğan F, Aksoy UM. Evaluation of the relationship between attention deficit hyperactivity disorder symptoms and chronotype. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2018;55(1):54-9.
- Vélez-Galarraga R, Guillen-Grima F, Crespo-Eguilaz N, Sánchez-Carpintero R. Prevalence of sleep disorders and their relationship with core symptoms of inattention and hyperactivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(6):925-37.
- Dillon JE, Blunden S, Ruzicka DL, Guire KE, Champine D, Weatherly RA, et al. DSM-IV diagnoses and obstructive sleep apnea in children before and 1 year after adenotonsillectomy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(11):1425-36.
- Sedky K, Bennett DS, Carvalho KS. Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disordered breathing in pediatric populations: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2014;18(4):349-56.
- Stein MA, Weiss M, Hlavaty L. ADHD treatments, sleep, and sleep problems: complex associations. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):509-17.
- Sangal RB, Owens J, Allen AJ, Sutton V, Schuh K, Kelsey D. Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep*. 2006;29(12):1573-85.
- Prince JB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, Wozniak JR. Clonidine for sleep disturbances associated with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic chart review of 62 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(5):599-605.
- Rugino TA. Effect on primary sleep disorders when children with ADHD are administered guanfacine extended release. *J Atten Disord*. 2018;22(1):14-24.
- Hoebert M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM, Smits MG. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Pineal Res*. 2009;47(1):1-7.
- Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and

- adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(5):512-9.
33. Nathanson AI, Beyens I. The role of sleep in the relation between young children's mobile media use and effortful control. *Br J Dev Psychol*. 2018;36(1):1-21.
 34. Ra CK, Cho J, Stone MD, De La Cerda J, Goldenson NI, Moroney E, et al. Association of digital media use with subsequent symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder among adolescents. *JAMA*. 2018;320(3):255-63.
 35. Genuneit J, Brockmann PE, Schlarb AA, Rothenbacher D. Media consumption and sleep quality in early childhood: Results from the Ulm SPATZ Health Study. *Sleep Med*. 2018;45:7-10.
 36. Thoma VK, Schulz-Zhecheva Y, Oser C, Fleischhaker C, Biscaldi M, Klein C. Media use, sleep quality, and ADHD symptoms in a community sample and a sample of ADHD patients aged 8 to 18 years. *J Atten Disord*. 2018; doi:10.1177/1087054718802014.
 37. Becker SP, Lienesch JA. Nighttime media use in adolescents with ADHD: links to sleep problems and internalizing symptoms. *Sleep Med*. 2018;51:171-8.
 38. Owens JA, Dalzell V. Use of the 'BEARS' sleep screening tool in a pediatric residents' continuity clinic: a pilot study. *Sleep Med*. 2005;6(1):63-9.
 39. Fiş NP, Arman A, Ay P, Topuzoğlu A, Güler AS, Gökçe İmren S, ve ark. Çocuk uyku alışkanlıkları anketinin Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2010;11(2):151-60.
 40. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*. 2015;1(1):40-3.
 41. Cortese S, Brown TE, Corkum P, Gruber R, O'Brien LM, Stein M, et al. Assessment and management of sleep problems in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(8):784-96.
 42. Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, et al. Practitioner review: current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(3):227-46.

Akut Pankreatite Bağlı İntraabdominal Kanama: Olgu sunumu**Intraabdominal Hemorrhage due to Acute Pancreatitis: Case Report****Erman YEKENKURUL^{1*}, Mehmet YAŞAR¹, Dilek YEKENKURUL², Abdulkadir İSKENDER³**¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Düzce²Akçakoca Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Düzce³Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Düzce**ÖZ**

Akut pankreatit, karın ağrısı ve kusma gibi özgül olmayan bulgularla seyreden akut pankreas hücre inflamasyonudur. Akut pankreatit sonrası pseudokist, apse, nekroz gibi komplikasyonlar görülebilirken hemoraji nadir görülen bir komplikasyondur. Burada idiopatik nedenle oluşan, 39 yaşında erkek bir hastada görülen, akut pankreatite bağlı intraabdominal kanama vakası sunulmuştur. Karın ağrısı ve iştahsızlık şikayetleriyle acil servise başvuran hastada; alınan anamnez, bulgular ve yapılan tetkiklerin sonucu olarak akut pankreatit düşünüldü. Hastanın oral beslenmesi kesilerek, beslenme desteği damar yolu ile verildi ve ağrı kontrolü sağlandı. Takibinde hemoglobin ve hematokrit seviyesinin düşmesi sebebiyle diagnostik laparoskopi yapıldı. Eksplorasyonda pankreas frajil ve hemorajik izlendi. Kanama kontrolü sağlandı; semptomatik tedaviler uygulandı; sonrasında karın ağrısı geriledi. Laboratuvar bulguları tamamen düzelen ve ek şikayeti gelişmeyen hasta şifa ile taburcu edildi. Sonuç olarak; akut pankreatit olgularında hemoraji gibi nadir görülen komplikasyonların da olabileceği unutulmamalı, hastanın bulgularının bizi yanıltabileceği düşünülerek ileri tetkik yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Akut pankreatit; diagnostik laparoskopi; intraabdominal kanama.

ABSTRACT

Acute pancreatitis is acute inflammation of pancreatic cells that may presents with non-specific findings such as abdominal pain and vomiting. Haemorrhage is a rare complication of acute pancreatitis, while complications such as pseudocyst, abscess, necrosis may also occur. Here, we present a case of 39-years-old male patient with intraabdominal bleeding due to idiopathic acute pancreatitis. Patient presented to emergency department with abdominal pain and lack of appetite; as a result of history, findings and investigations acute pancreatitis were considered. Oral feeding was stopped and nutritional support was given by vascular access and pain control was achieved. Due to decrease in hemoglobin and hematocrit level diagnostic laparoscopy were performed. On exploration fragile and hemorrhagic pancreas was observed. Bleeding control was achieved; after symptomatic treatment abdominal pain regressed. Laboratory findings were completely recovered and patient was discharged. As a result; should also be noted that the rare complications of acute pancreatitis, such as hemorrhage, can be seen, so considering the patient's symptoms can mislead us further investigations should be made.

Keywords: Acute pancreatitis; diagnostic laparoscopy; intraabdominal hemorrhage.

GİRİŞ

Akut pankreatit, sindirim enzimlerinin pankreas içi aktivasyonu ile pankreasın oto sindirimi sonucu oluşur. Karın üst kadranına lokalize ve sırta yayılabilen şiddetli ağrı ile karakterize; başta çevresindeki organlar olmak üzere diğer organları etkileyebilen, sistemik bulguların da eşlik edebildiği akut inflamatuvar bir süreçtir (1,2). Akut pankreatitin yıllık insidansı 100.000'de 5-80 kişi arasında değişmektedir (3). Pankreatit sırasında pankreatik ödem ve bir sonraki aşama olarak pankreas nekrozu ve hemorajik infarktler ortaya çıkabilmektedir. Psödokist oluşumu akut pankreatitin en sık görülen komplikasyonudur; bunun dışında lokal komplikasyon olarak paralitik ileus, obstrüksiyon, intraabdominal ve peripankreatik sıvı koleksiyonları, nekroz, apse görülebilir. Pankreasta ve çevresinde kanama ise seyrek görülen komplikasyonlarından (4). Burada nadir görülen akut pankreatite bağlı intraabdominal kanama olgusu sunulmuştur. Olgunun yazılı olarak bilgilendirilmiş onamı alınmıştır.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Erman Yekenkurul, ermanyekenkurul@yahoo.com, ORCID: orcid.org/0000-0002-6725-4289

Geliş Tarihi / Received: 24.09.2018 Kabul Tarihi / Accepted: 09.10.2018

OLGU SUNUMU

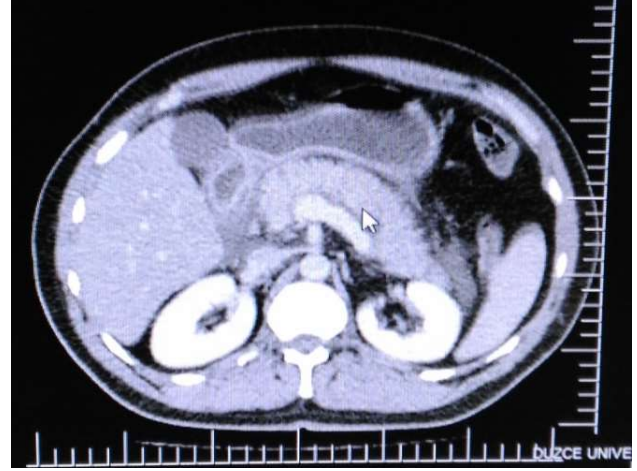
Daha önce sağlıklı olduğu bilinen 39 yaşında erkek hasta, 3-4 gündür karın ağrısı ve iştahsızlık şikayetleriyle acil servise getirildi. Öyküsünden bir hafta önce kısa süreli karın ağrısının olduğu, aralıklı olarak geceleri uykudan uyandıran nitelikte ağrının devam ettiği, ancak bir sağlık kurumuna başvurmadiği öğrenildi. Özgeçmişinde özellik yoktu. Genel durumu iyi, şuur açık, oryante-koopereydi; nabız: 110/dakika, solunum sayısı: 24/dakika, vücut ısısı: 37.2°C (aksiller), kan basıncı: 90/60 mmHg olarak ölçüldü. Gastrointestinal sistem muayenesinde epigastrik bölgede hassasiyet dışında bulguya rastlanmadı. Diğer sistemler doğaldı. Laboratuvar incelemesinde: Hb; 18,1 gr/dL, hematokrit: %54, beyaz küre; 14400/mm³, trombosit; 224.000 /mm³, serum glikozu; 108 mg/dL, aspartat amino transferaz (AST); 5 U/L, alanin amino transferaz (ALT); 5 U/L, serum amilaz; 333 (28-100) U/L, serum lipaz; ölçülmemiş, gama glutamil transferaz (GGT); 45 U/L, serum kalsiyum; 3,98 mg/dL saptandı. Abdomen ultrasonografisinde pankreas izlenmedi; safra kesesi duodenum komşuluğunda minimal serbest sıvı saptandı ve diğer organlar akut patolojiler açısından doğal bulundu. Bilgisayarlı abdomen tomografisinde (BT); pankreas baş bölümünde diffüz kalınlaşma, sıvı koleksiyonları görüldü ve mevcut bulgular akut pankreatit lehine yorumlandı (Resim 1). Bu aşamada pankreasta nekroza işaret eden dansite değişikliği izlenmedi. İntrahepatik safra yolları, koledok kanalı doğal bulundu. Akut pankreatit tanısıyla oral beslenmesi kesilerek, ağrı kontrolü sağlandı. Günlük toplam en az 3000 cc sıvı alacak şekilde ringer laktat, izotonik ve total protein nutrisyon tedavileri planlandı. Serum amilaz ve lipaz düzeyi takip edildi. Hastanın takibinde hemoglobin değerinin 18,1 gr/dL'den 11,2 gr/dL'ye ve hematokrit seviyesinin %33'e düşmesi, BT'de batın içinde serbest mayi izlenmesi, iv sıvı desteğine rağmen hipotansiyon (80/50 mmHg) ve taşikardi gelişmesi (150/dk) sebebiyle MRI (manyetik rezonans görüntüleme) düşünülmüdü ve acil diagnostik laparoskopi yapıldı. Batın içine girilen teleskop yardımıyla yapılan eksplorasyonda safra kesesinde patoloji olmadığı görüldü ve karaciğer doğal izlendi. Ayrıca retroperitoneal hematoma ve mide posteriorundan bursa omentalis oradan batın içine hemoraji görüldü. Pankreas frajil ve hemorajik izlendi (Resim 2). Yaklaşık 1000 cc hemorajik sıvı aspire edildi. Kanama odakları ultrasonik enerji kaynağı yardımıyla durduruldu. Ardından batın serum fizyolojik ile yıkandı. Postoperatif hemoglobin değeri 9,5 gr/dL'ye ve hematokrit değeri %28'e kadar gerileyen hastaya 1 ünite ERT, 4 ünite TDP verildi. 48 saat sonra yapılan abdomen BT kontrolünde (Resim 3); pankreas boyutlarında ve parankim dansitesinde belirgin fark izlenmedi. Batında serbest sıvı yoktu. Aynı gün serum lipaz değeri 46U/L tespit edildi. Hastaya antibiyoterapi uygulandı. Hemoglobin değerinde düşüş görülmüdü. Karın ağrısı geriledi ve laboratuvar bulguları tamamen düzeldi, ek şikayeti gelişmeyen hasta şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

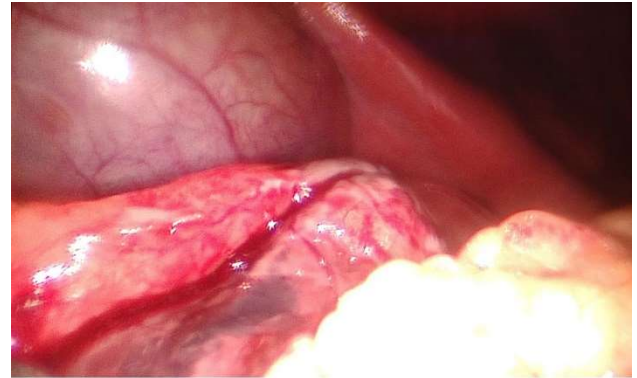
En sık alkol ve safra taşları akut pankreatitin nedeni olmakla birlikte; diğer nedenleri ERCP, cerrahi, travma, vasküler faktörler, ilaçlar, enfeksiyon, hiperlipidemi ve biliyer anomalilerdir. İdiyopatik akut pankreatit ise nedenin ortaya koyulamadığı durumları tanımlar. Sekimoto ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı çalışmada akut pankreatitin nedenlerinin ülkeden ülkeye farklılık gösterdiğinin ancak genellikle erkeklerde alkole bağlı pankreatit, kadınlarda kolelitiasise bağlı pankreatitin daha sık görüldüğü diğer nedenlerin seyrek görüldüğünden bahsedilmiştir (3). Bizim vakamızda alkol, safra taşı, travma, enfeksiyon, hemorajiye sebep olan ilaç kullanımı olmaması dikkat çekiciydi.

Akut pankreatitte klinik semptom ve bulgular özellikle yaş ve atağın şiddetine bağlı olarak çeşitlilik gösterebilir. Ani başlayan karın ağrısı, bulantı, kusma, abdominal distansiyon sık görülen semptom ve bulgulardır. Bu semptomlardan en sık görüleni

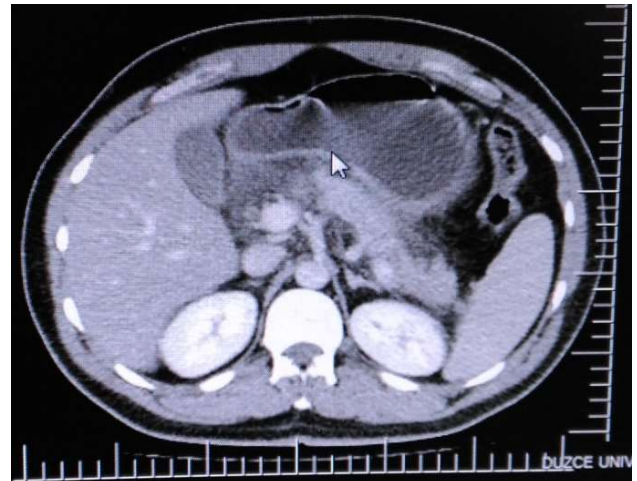
epigastrik bölgede veya sol üst kadranda hissedilen karın ağrısıdır. Ağrı şiddetli olabilir ancak hastalığın şiddeti ile orantılı değildir (5). Nitekim hastamız intra abdominal hemoraji ile giden akut pankreatit olmasına rağmen, karın ağrısı ve iştahsızlık gibi müphem semptomlarla başvurmuştu. Safıralı kusma, ateş, distansiyon, defans, rebound gibi semptom ve bulguları mevcut değildi.



Resim 1. Preoperatif bilgisayarlı tomografi görüntüsü; pankreasın özellikle baş bölümünde diffüz hafif kalın görünüm ile birlikte peripankreatik yağ doku düzeyinde daha belirgin olmak üzere, duodenum çevresi ve özellikle sağda gerota fasiası anterior komşuluğunda sıvama tarzında sıvı koleksiyonları; ayrıca yağ dokuda kirlenme görülmektedir. Duodenumun birinci ve ikinci kıtaları düzeyinde diffüz ödem görülmektedir.



Resim 2. Pankreasın laparoskopik hemorajik görüntüsü



Resim 3. Postoperatif bilgisayarlı tomografi görüntüsü

Lökositoz, hiperglisemi, hipokalsemi, glikozüri, GGT artışı, hiperbilirubinemi, amilaz-lipaz yüksekliği, hemokonsantrasyon ve koagülopati akut pankreatitte görülebilecek laboratuvar bulgularıdır (6). Bizim olgumuzda hastaneye ilk başvurduğunda GGT artışı, hiperbilirubinemi, koagülopati olmamasına rağmen amilaz yüksekliği, hiperglisemi, lökositoz, hipokalsemi ve hemokonsantrasyona bağlı hemoglobin yüksekliği mevcuttu. Ancak sonrasında pankreasta kanamaya bağlı olarak hemoglobinde düşme görüldü.

Kontrastlı BT, ödematöz ve nekrotizan AP'nin ayırıcı tanısında nekroz ve peripankreatik inflamasyonu göstermek için kullanılır (7). Bizim hastamızda da kontrastlı BT incelemesinde yağ dokusunda kirlenme, peripankreatik yağ doku düzeyinde ve duodenum çevresinde sıvı koleksiyonu, duodenumda ödem görülmüştü. Yapılan tanısal laparoskopide ise kanama ve subkapsüler birkaç adet apse odağı gözlemlendi, ancak nekroz görülmedi. Bu da bize BT'nin yetersiz olabileceğini düşündürdü. Apseler odaklarının milimetrik olması sebebiyle kültür alınmadı.

Mier ve arkadaşlarının 25 hastada erken, 11 hastada geç (12 gün sonra) nekrozektomi yaptıkları çalışmalarında ölüm oranını erken girişimde %56, geç girişimde %27 olarak bildirmişlerdir (8). Erken cerrahi müdahale yüksek mortalitesinden dolayı artık önerilmemektedir. Bugün kabul gören görüşe göre; şiddetli pankreatitte cerrahi mümkün olduğunca geç uygulanmalıdır. Hastalığın başlangıcından 3-4 hafta sonra nekrotik doku varlığı iyi bir demarkasyonla operasyonu kolaylaştırdığı kabul edilir. Bu yaklaşım kanama riskini azaltıp canlı doku kaybını minimize eder. Böylece endokrin ve ekzokrin pankreatik yetersizlik azalır. Sadece kanıtlanmış enfekte nekroz ya da masif kanama ve barsak perforasyonu gibi nadir komplikasyonlar varlığında erken dönemde cerrahi gerçekleştirilmelidir. Nekrozektomi girişiminin 15. günden sonraya, hatta mümkünse 3-4. haftaya ertelenmesi önerilmektedir (9). Bizim hastamızda tanısal laparoskopi yapılmış olup sadece kanama kontrolü ve apse drenajı yapıldı. Ayrıca pankreasta nekroz saptanmamasına rağmen kanama olması dikkat çekiciydi.

Sonuç olarak; akut pankreatitte hemoraji gibi nadir görülen komplikasyonların da olabileceği unutulmamalı, hastanın bulgularının bizi yanıltabileceği düşünülerek ileri tetkik yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Blomgren KB, Sundström A, Steineck G, Wiholm BE. Obesity and treatment of diabetes with glyburid may both be risk factors for acute pancreatitis. *Diabetes Care*. 2002;25(2):298-302.
2. Beyazit Ü, Taşkesen F, Büyük A, Arıkanoglu Z, Önder A, Kapan M, ve ark. Akut biliyer pankreatitli olgularda erken ve geç laparoskopik kolesistektominin yeri. *Ulusal Cerrahi Dergisi*. 2011;27(3):137-40.
3. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(1):10-24.
4. Keşkek M, Hamaloğlu E. Akut pankreatit. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2002;2(3):185-97.
5. Tamer A, Yaylacı S, Demirsoy H, Nalbant A, Genç A, Demirci H, ve ark. Akut pankreatitli olgularımızın retrospektif değerlendirilmesi. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2011;1(1):17-21.
6. Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(5):591-5.
7. Tüzün A, Yıldız İM, Baysal B. Akut pankreatit. *Kocaeli Tıp Dergisi*. 2012;1(3):50-8.
8. Mier J, Leon EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg*. 1997;173(2):71-5.
9. Arıkanoglu Z, Başbuğ M, İlhan YS. Akut Pankreatitte Cerrahi Zamanlama. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*. 2011;25(1):53-6.

Venöz Sinüs Trombozu ile Prezente olan Nörobeçet: Olgu Sunumu

Neuro-Behçet Presenting with Venous Sinus Thrombosis: Case Report

Fatma ŞİMŞEK*, Nuray BİLGE

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Erzurum

ÖZ

Behçet hastalığı etiyojisi bilinmeyen, multisistem tutulumlu enflamatuvar bir hastalıktır. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu nadir olmakla birlikte bazen diğer sistem tutulumlarından önce olabilir. SSS tutulumu vakaların %5-15'inde görülmektedir. Erken teşhis ve tedavi, sekelleri önlemek açısından önemlidir. SSS tutulumu, Behçet hastalığı tanısı için gerekli kriterleri taşıyan, ancak henüz tanı almamış vakalarda hastaneye ilk başvuru nedeni olabilir. Bu yazıda, şiddetli baş ağrısı ve çift görme nedeniyle hastaneye başvuran ve tetkiklerinde serebral venöz sinüs trombozu tesbit edilip etiyojide Behçet hastalığı çıkan nörobeçet olgumuzu sunduk. Venöz sinüs trombozunda etiyojistik neden tedaviyi şekillendirdiği ve hastamız Behçet hastalığından önce nörobeçet tanısı aldığı için sunmaya değer bulduk.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı; venöz sinüs trombozu; baş ağrısı.

ABSTRACT

Behçet disease is an inflammatory disease of unknown etiology with multisystem involvement. Central nervous system (CNS) involvement is rare, but may sometimes be before the other systems involvements. CNS involvement is seen in 5-15% of the cases. Early diagnosis and treatment is critical in terms of prevent the sequellae. CNS involvement could be the first reason of the patient to consult the hospital in the cases that carry the fundamental criteria for Behçet disease diagnosis, but not diagnosed yet. In this report, we presented a neurobehçet case admitted to hospital due to severe headache and diplopia, and detecting cerebral vein thrombosis resulting from Behçet disease in etiology. We found this case worth to present since the etiological reason forms the treatment in venous sinus thrombosis and our patient was diagnosed neuro-behçet before than the Behçet disease.

Keywords: Behçet disease; venous sinus thrombosis; headache.

GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH) ilk kez 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından 3 olguda gözlenen rekürren ağız aftları, genital ülserasyonlar ve üveit triadı olarak tanımlanmış ve o dönemde üçlü semptom kompleksi olarak adlandırılmıştır (1). BH etiyojisi bilinmeyen, kronik, tekrarlayıcı, multisistem inflamatuvar bir hastalıktır. BH, Uzak Doğu, Orta Doğu, Akdeniz ülkeleri ve eski ipek yolu boyunca daha yaygın olarak görülmektedir (2). BH'de santral sinir sistemi (SSS) tutulumu prevalansı %4-49 arasında değişmektedir (3-6). Nörolojik semptomlar en sık BH'nin başlangıcından 3-6 yıl sonra ortaya çıkar (5-7). Bazı hastalar BH ile eş zamanlı ya da BH'den önce nöro-Behçet geliştirirler (8). Nörolojik tutulum BH'de uzun dönem mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir (9). BH'de nörolojik belirtiler genellikle diğer sistemik bulguların başlangıcından birkaç yıl sonra gelişir. BH'de sistemik tutulumdan önce nörolojik tutulumun olduğunu raporlayan az sayıda çalışma bulunmaktadır (8,10). Bizde BH tanısını nörolojik tutulum sonrasında alan hastamızı sistemik inflamatuvar hastalıklarda nörolojik tutulumun önemini vurgulamak için sunduk. Olgumuzdan gönüllü onam formu alınmıştır.

OLGU SUNUMU

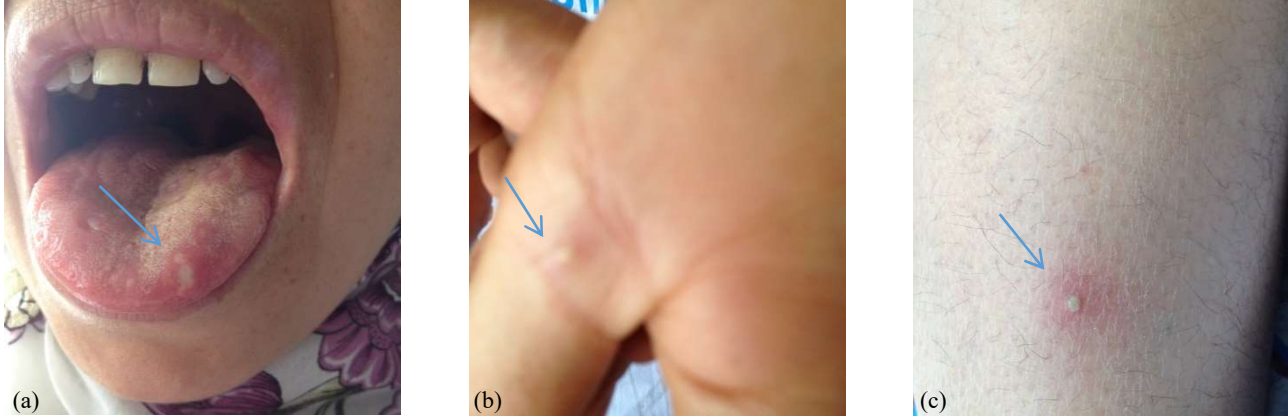
31 yaşında bayan hasta, baş ağrısı, çift görme ve sağ gözde bulanık görme şikayeti ile nöroloji polikliniğine başvurdu. Beş-altı aydır baş ağrısı şikayeti olan hastanın ağrısının son 1 aydır arttığı ve 15 gündür aralıksız devam ettiği öğrenildi. Ağrı daha çok başının sağ tarafında, zonklayıcı karakterde, geceleri uyumasını engelleyen, ağrı kesici ile geçmeyen, bulantının olduğu, kusmanın eşlik etmediği

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Fatma ŞİMŞEK, klamaks@hotmail.com, ORCID: orcid.org/0000-0003-1662-5534

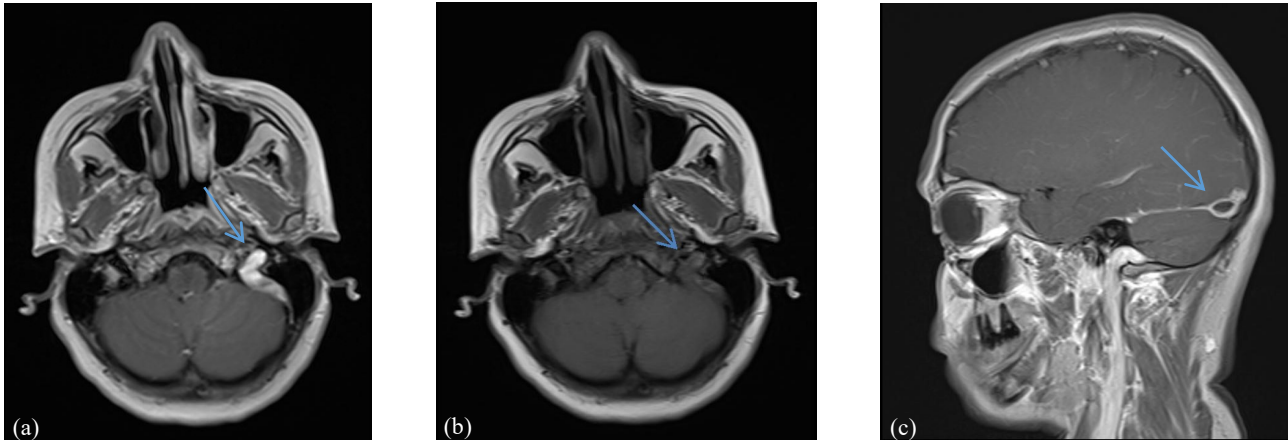
Geliş Tarihi / Received: 07.09.2018 Kabul Tarihi / Accepted: 14.11.2018

özellikteydi. Son birkaç gündür baş ağrısına çift görme ve sağ gözde bulanık görme eklenmişti. Özgeçmişinde; 2-3 haftada bir tekrarlayan oral aftlar, bazen genital bölgede çıkan yaralar olduğu öğrenildi. Soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenede; yaygın oral aftı, avuç içinde ve bacakta diz altı ekstansör bölgede püstüler döküntüleri mevcuttu (Şekil 1). Nörolojik muayene, bilateral papil ödem ve sağ gözde dışa bakış kısıtlılığı dışında normaldi. Laboratuvar bulgularında rutin hemogram, biyokimya testleri normaldi. Sedim 96 mm/h, vaskülit markırlarından ANA +2 idi. Protein C, S, antitrombin III düzeyleri normaldi. Hastanın paterji testi (+), HLA B51(+) idi.

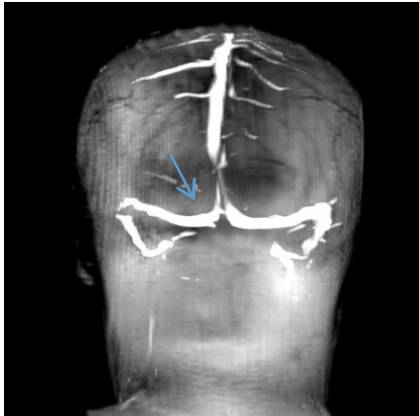
Çekilen kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve MR venografide sol transvers sinüs ve sigmoid sinüste trombüs izlendi (Şekil 2). Göz muayenesinde üveite ait bulgu izlenmedi. Nöro-Behçet olarak değerlendirilen hastaya 1 gr/gün şeklinde 5 gün metilprednizolon, enoksaparin sodyum 0,6 cc 2x1 subkutan, asetazolamid tablet 3x1 oral olarak başlandı. Bir hafta sonra şikayetlerinde belirgin düzelme izlenen hasta azotiopürin 50 mg 2x1 oral, enoksaparin sodyum 0.6 cc 2x1 subkutan, metilprednizolon 1x64 mg ile taburcu edildi. Üç ay sonra çekilen kontrol MR venografide trombüsün rekanalize olduğu izlendi (Şekil 3).



Şekil 1. Hastanın oral aftı (a), avuç içi püstüler döküntüsü (b) ve diz altı ekstansör bölgede püstüler döküntüleri (c) izleniyor.



Şekil 2. Kranial MRG'de sol transvers sinüs ve sigmoid sinüste T2 sekansta hiperintens (a), T1 sekansta hipointens (b) ve kontrastlı çekimde (c) trombüs ile uyumlu delta sign izleniyor.



Şekil 3. Üç ay sonra çekilen kontrol MR venografide sol transvers sinüs ve sigmoid sinüste trombüsün rekanalize olduğu izleniyor.

TARTIŞMA

Nöro-Behçet sendromu (NBS), diğer olası sebeplerin dışlanmasından sonra BH için tanı kriterlerini yerine getiren bireylerde belirtilerle ve/veya görüntüleme ile ve/veya anormal BOS ile ilişkili nörolojik semptomların varlığı olarak tanımlanır (8,11). Serebral venöz sinüs trombozunun (SVT) etiolojisinde gebelik, puerperium, oral kontraseptif kullanımı, sistemik inflamatuvar hastalıklar, koagülopati tabloları, yüz, kulak, burun bölgesi enfeksiyonları, sistemik hastalıklar ve dehidratasyon bulunmaktadır (12). Hastamız SSS tutulumu bulguları (baş ağrısı, çift görme, sağ gözde bulanık görme) ile başvurmuştu ve MR venografi sonrası SVT tanısı konulmuştu. BH'de SSS tutulumu parankimal veya nonparankimal olabilir. Parankimal tutulum özellikle beyin sapı, spinal kord ve serebral hemisferleri etkiler. Nonparankimal tutulum intrakranial hipertansiyon, aseptik menenjit, kranial nöropati ve dural sinüs trombozu, arteriyel diseksiyon, oklüzyon, anevrizma gibi serebrovasküler

bozuklukları içerir (4). Bizim hastamızda kafa içi basınç artışına bağlı sağ gözde 6. kranial sinir paralizisi ve bilateral papil ödem vardı. Kafa içi basınç artışı sağ transvers ve sigmoid sinüsteni kaynaklanıyordu. Nonparankimal tutulum, parankimal tutulumdan daha iyi prognoza sahiptir. Parankimal ve nonparankimal tutulumun aynı anda görülmesi oldukça enderdir (5). Mevcut bulgular ile hastamızda nonparankimal SSS tutulumu mevcuttu.

SVT, BH'nin %10-20'sinde görülmektedir. Baş ağrısı en sık başvuru nedeni olmakla birlikte papil ödeme bağlı geçici görme bozuklukları ile fokal veya jeneralize nöbetler SVT'de sık başvuru nedenleri arasındadır (13). Baş ağrısı ve papil ödeme bağlı görme bozukluğu olup, SVT tespit edilen hastanın öyküsünde tekrarlayan oral aft ve genital ülserler olması, fizik muayenede püstüller döküntülerin görülmesi nedeni ile etiyojolojiye yönelik yapılan tetkiklerle nöro-Bekçet tanısı konuldu. Hastamızda sistemik tutulum öncesi nörolojik tutulum söz konusuydu. Yapılan çalışmalar BH'nin %6 gibi düşük oranda NBS olarak başlayabileceğini göstermektedir (8,10). NBS'de herhangi bir venöz sinüs etkilenebileceği gibi en sık olarak superior sagittal sinüste tromboz saptanmakta ve bunların bir bölümünde transvers sinüs trombozu da eşlik etmektedir (14). Bizim hastamızda superior sagittal sinüs etkilenimi yoktu, transvers ve sigmoid sinüste tromboz izlendi. Bekçet hastalarında görülen serebral venöz sinüs trombozunun tedavisi konusunda henüz bir fikir birliği yoktur ve antikoagülasyonun yeri hala tartışılmaktadır (15). Hastamızın tedavisi gün aşırı 16 mg metilprednizolon, günlük 100 mg azotiopürin ve antikoagülan tedavi şeklinde düzenlendi. Üç ay sonra çekilen kontrol venografide trombozun rekanalize olduğu görülüp, antikoagülan tedavisi sonlandırılarak immunsupresif tedavisine devam edildi. Hastanın 1 yıl sonra yapılan nörolojik muayenesi normaldi ve SVT rekürrensi gözlenmedi.

BH'de serebral venöz trombozda antikoagülan tedavi tek başına yeterli olmayıp immunsupresif tedavide gereklidir. BH'de nörolojik tutulum uzun dönem mortalite ve morbiditedeki en önemli faktörlerden biri olduğu için erken tanı ve tedavi hastalığın klinik seyriinde büyük bir öneme sahiptir. SVT tanısı konulan hastalarda etiyojolojik incelemede sistemik inflamatuvar hastalıkları da unutmamak gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Behcet H. Über rezidivierende, aphtöse durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Derm Wschr.* 1937;105(36):1152-7.

- Verity DH, Marr JE, Ohno S. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: Historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens.* 1999;54(3):213-20.
- Serdaroglu P. Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol.* 1998;245(4):197-205.
- Farah S, Al-Shubaili A, Montaser A, Hussein JM, Malaviya AN, Mukhtar M, et al. Behçet's syndrome: A report of 41 patients with emphasis on neurological manifestations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(3):382-4.
- Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: Evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain.* 1999;122(11):2171-82.
- Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain.* 1999;122(11):2183-94.
- Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, et al. Behçet's disease: Diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol.* 2001;248(2):95-103.
- Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol.* 2009;8(2):192-204.
- Portero A, Herreras JM. Frosted branch angiitis diagnosed as neuro-Behçet: A diagnostic and etiologic dilemma. *Case Rep Ophthalmol.* 2011;2(2):170-5.
- Hatemi G, Yazici Y, Yazici H. Behçet's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39(2):245-61.
- Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet.* 1990;335(8697):1078-80.
- Saadatnia M, Fatehi F, Basiri K, Mousavi SA, Mehr GK. Cerebral venous sinus thrombosis risk factors. *Int J Stroke.* 2009;4(2):111-23.
- Mayda Domaç F, Mısırlı H, Adıgüzel T, Mestan E. Serebral venöz sinüs trombozunda klinik, etyoloji ve prognoz. *Türk Nöroloji Dergisi.* 2008;14(1):27-32.
- Weschler B, Vidailhet M, Piette JC, Bousser MG, Dell'Isola B, Bletry O, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in Behçet's disease: Long term follow-up of 25 cases. *Neurology.* 1992;42(3):614-8.
- Roriz M, Crassard I, Lechtman S, Saadoun D, Champion K, Wechsler B, et al. Can anticoagulation therapy in cerebral venous thrombosis associated with Behçet's disease be stopped without relapse? *Rev Neurol (Paris).* 2018;174(3):162-66.

YAZARLARA BİLGİLENDİRME

BİLİMSEL SORUMLULUK

Bilimsel yayıncılık standartları açısından gönderilecek makaleler, Uluslararası Tıbbi Dergi Editörler Kurulu (ICMJE), Dünya Tıbbi Editörler Birliği (WAME) ve Yayın Etik Kurulu (COPE) kriterlerine uygun olarak hazırlanmalıdır.

- Gönderilecek makalelerde araştırma ve yayın etiğine uyulması zorunludur. Makalelerin sorumluluğu yazarlarına aittir.
- Makalelerin daha önce hiç bir yerde yayınlanmamış olması veya yayınlanmak üzere başka bir dergide değerlendirme sürecinde olmaması gerekir.
- Değerlendirme sürecinin başlaması için gönderilecek makaleler, tüm yazarlar tarafından imzalanmış Telif Hakkı Devir Formu ile birlikte gönderilmelidir. Yazar sıralaması için Telif Hakkı Devir Formu'ndaki imza sırası esas alınır.
- Dergi ile yazışmaları yapan sorumlu yazar, tüm yazarlar adına makalenin son halinin sorumluluğunu taşır.

ETİK SORUMLULUK

- "İnsan" ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygunluk (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) ilkesi aranır. Bu tip çalışmaların varlığında yazarların, GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde çalışmayı bu prensiplere uygun olarak yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından onay ve çalışmaya katılmış insanlardan "bilgilendirilmiş olur" (informed consent) aldıklarını belirtmeleri gerekmektedir.
- Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarların, GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<http://www.nap.edu/catalog/5140.html>) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmeleri gerekmektedir.
- Olgu sunumlarında hastalardan "bilgilendirilmiş olur" (informed consent) alınmalıdır.
- Etik kurul onay bilgisinin GEREÇ ve YÖNTEMLER bölümünde kurul adı, tarih ve sayı ile belirtilmesi gerekmektedir.
- Eğer çalışmada direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma... ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında belirtmelidirler.
- Çalışma ile ilgili taraf olabilecek kişisel ve tüm finansal ilişkilerin bildirilmesinden yazarlar sorumludur. Makalenin başvurusu/değerlendirmesi ile ilişkili herhangi bir çıkar çatışması olup olmadığını açıkça beyan edilmesi gerekmektedir.
- Makalelerin bilimsel ve etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

BAŞVURU DOSYALARI

Makaleler aşağıda belirtilen şekilde ayrı dosyalar halinde sisteme yüklenmelidir.

Telif Hakkı Devir Formu: Başvuru aşamasında sistemden alınacak Telif Hakkı Devir Formu tüm yazarlar tarafından ve dergiyle iletişim görevini yapacak sorumlu yazar tarafından ayrıca imzalanmalıdır.

Editöre Sunum Sayfası: Makalenin türü, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri (yoksa olmadığı) belirtilmelidir. Makalenin konusuyla ilgili olarak önerilen, yazarlarla ve kurumlarıyla ilgili olmayan en az iki hakemin adları, akademik unvanları, kurumları, iletişim bilgileri ve e-posta adresleri yazılmalıdır. Editörlerin hakemleri seçme hakkı saklıdır.

Kapak Sayfası: Makalenin başlığını (Türkçe ve İngilizce), 40 karakteri geçmeyen kısa başlık, tüm yazarların adlarını, akademik unvanlarını, ORCID® numaralarını, çalıştıkları kurumları, e-posta adreslerini, yazışmaların yapılacağı sorumlu yazarın adını, yazışma adresini, telefon numarasını, e-posta adresini içermelidir. Makale daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuş ise toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilerek (yoksa sunulmadığı) yazılmalıdır.

Metin: Kör hakemlik ilkesine uygun olarak hazırlanmalıdır. Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), 40 karakteri geçmeyen kısa başlık, Öz (Türkçe ve İngilizce), Anahtar kelimeler (Türkçe ve İngilizce), Ana Metin (gönderilen makalenin türüne uygun olarak bölümlere ayrılmış), Kaynaklar, Tablolara ve Şekil açıklamaları yer almalıdır. Kör hakemlik ilkesinin korunması açısından yazarlar ve kurumlara ait bilgiler yer almamalı, kör hakemlik ilkesine uygun olmayan kurum vb. isimler varsa bunlar "XXXXX" şeklinde yazılmalı, bu bilgiler dergi editörlüğüne ayrıca bildirilmelidir.

Not: Makalede şekil, resim veya fotoğraf bulunması halinde bunların da ayrı birer dosya olarak yüklenmesi gerekmektedir.

MAKALE TÜRÜNE GÖRE METİNDE KULLANILMASI GEREKEN BÖLÜMLER

Araştırma Makalesi

ÖZ (Türkçe ve İngilizce), GİRİŞ, GEREÇ ve YÖNTEMLER, BULGULAR, TARTIŞMA, SONUÇ, KAYNAKLAR
ÖZ/ABSTRACT 200-250 kelime arasında olmalıdır.

ÖZ, "Amaç, Gereç ve Yöntemler, Bulgular, Sonuç" şeklinde yapılandırılmalıdır.

ABSTRACT, "Aim, Material and Methods, Results, Conclusion" şeklinde yapılandırılmalıdır.

Derleme

ÖZ (Türkçe ve İngilizce), GİRİŞ, Konu ile İlgili Alt Başlıklar, SONUÇ, KAYNAKLAR

ÖZ/ABSTRACT 150-200 kelime arasında olmalıdır.

Olgu Sunumu

ÖZ (Türkçe ve İngilizce), GİRİŞ, OLGU SUNUMU, TARTIŞMA, KAYNAKLAR

ÖZ/ABSTRACT 100-150 kelime arasında olmalıdır.

Diğer

Bu üç temel makale türü dışındaki (editöre mektup, editöryel yorum/tartışma vb.) yazıların hazırlanmasında da genel yazım kuralları geçerli olup bu tür yazılarda; Başlık ve öz bölümleri yoktur. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır. Sayı ve tarih verilerek hangi makaleye ithaf olduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu ve adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazarları tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

YAZIM KURALLARI

- Makaleler Microsoft Word® belgesi olarak hazırlanmalıdır.
- Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalıdır.
- Sayfa numaraları her sayfanın sağ alt köşesine yerleştirilmelidir.
- Times New Roman karakteri kullanılarak 12 punto ve çift satır aralığı ile sola hizalanmış olarak yazılmalıdır.
- Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü (<http://www.tdk.org.tr>), ayrıca Türk Tıbbi Derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır.

ANAHTAR KELİMELELER

- Anahtar kelime sayısı en az 2 olmalı, kelimeler birbirlerinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalıdır.
- Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri (TBT)'ne (<http://www.bilimterimleri.com>), İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)"e (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) uygun olarak verilmelidir.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

- Tüm araştırma makaleleri biyoistatistik açıdan değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir. Bu makalelerde, GEREÇ ve YÖNTEMLER bölümünün son alt başlığı "İstatistiksel Analiz" başlığı olmalıdır.
- Bu bölümde çalışmada kullanılan istatistiksel yöntemler ne amaçla kullanıldığı da belirtilerek yazılmalı, istatistiksel analiz için kullanılan paket programlar ve sürümleri belirtilmelidir.
- p değerleri ondalık üç basamağı açık olacak şekilde ($p=0,038$; $p=0,810$ gibi) tam olarak verilmelidir.
- Gönderilecek makalelerin biyoistatistik açıdan uygunluğunun kontrolü için ek bilgi www.icmje.org adresinden temin edilebilir.

KISALTMALAR

- Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmeli ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır.
- Uluslararası kullanılan kısaltmalar için Bilimsel Yazım Kurallarına uygun şekilde kısaltma yapılmalıdır.

TABLO ve ŞEKİLLER

- Metin içinde geçtiği yerlerde ilgili cümlelerin sonunda (Tablo 1) ve/veya (Şekil 1) şeklinde belirtilmeli, tablo ve şekiller başlıklarıyla birlikte kaynaklardan sonra ve her biri ayrı bir sayfada olacak şekilde ayrı ayrı metnin sonuna eklenmelidir. Tablo ve şekillerde kısaltma/sembol kullanılmış ise altında dipnot olarak açıklanmalıdır.
- Tablo başlıkları tablo üstünde (Tablo 1. Tablo başlığı), şekil açıklamaları ise şeklin altında (Şekil 1. Açıklayıcı metin), ilk harfleri büyük olacak şekilde yazılmalıdır.
- Şekiller ve fotoğraflar, .png, .jpg vb. formatta ve görüntü kalitesi ayrıntıları görülecek derecede (en az 300 dpi çözünürlükte) sisteme ayrı birer dosya olarak yüklenmelidir. Şekil ve fotoğraf alt yazıları, son tablonun olduğu sayfadan hemen sonra, ayrı bir sayfada sırasıyla verilmelidir.
- Daha önce basılmış şekil, resim, tablo, grafik vb. kullanılmış ise yazılı izin alınmalı ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo, grafik açıklamasında belirtilmelidir. Bu konudaki hukuki sorumluluk yazarlara aittir.

TEŞEKKÜR

- Eğer çıkar çatışması/çakışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryel (İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, bu bölümde, KAYNAKLAR bölümünden hemen önce belirtilmelidir.

KAYNAKLAR

- Kaynaklar, kullanım sırasına göre numaralandırılarak metin içinde ilgili cümlelerin sonunda parantez içinde numaralarla (1) veya (1,2) veya (3-5) şeklinde verilmelidir.
- Kaynaklar dizini, metin içinde kaynakların verildiği sıraya göre oluşturulmalıdır.
- Kaynak yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 yazar belirtildikten sonra "et al." (Türkçe makaleler için "ve ark.") eklenmelidir.
- Kongre bildirileri, kişisel deneyimler, basılmamış yayınlar, tezler ve internet adresleri kaynak olarak gösterilmemelidir.
- DOI tek kabul edilebilir on-line referanstır.

Dergi:

Al-Habian A, Harikumar PE, Stocker CJ, Langlands K, Selway JL. Histochemical and immunohistochemical evaluation of mouse skin histology: comparison of fixation with neutral buffered formalin and alcoholic formalin. J Histotechnol. 2014;37(4):115-24.

Aho M, Irshad B, Ackerman SJ, Lewis M, Leddy R, Pope T, et al. Correlation of sonographic features of invasive ductal mammary carcinoma with age, tumor grade, and hormone-receptor status. J Clin Ultrasound. 2013;41(1):10-7.

Kitap:

Buckingham L. Molecular diagnostics: fundamentals, methods and clinical applications. 2nd ed. Philadelphia: F.A. Davis; 2012.

Kitapta bölüm:

Altobelli N. Airway management. In: Kacmarek R, Stoller JK, Heuer AJ, editors. Egan's fundamentals of respiratory care. 10th ed. St. Louis: Saunders Mosby; 2013. p.732-86.

