



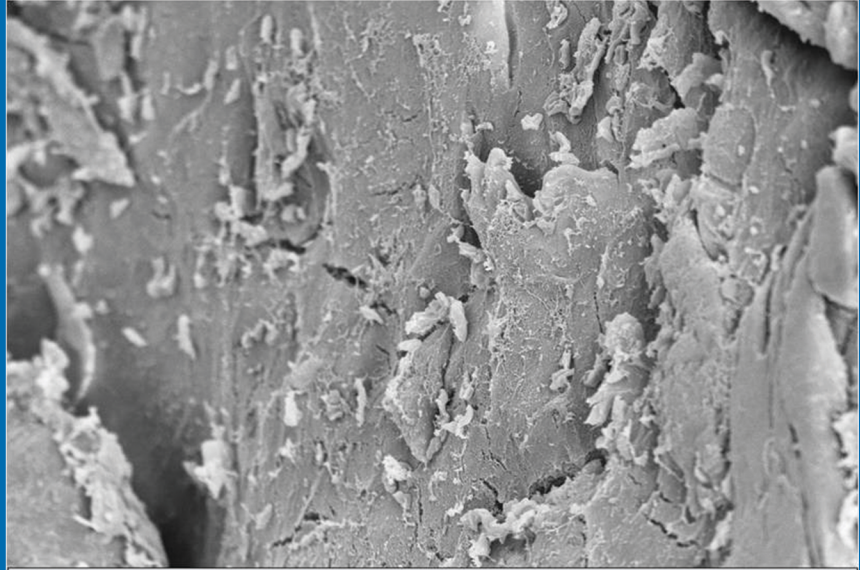
ISSN: 1300-414X



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt / Volume 44 Sayı / Issue 3 Yıl / Year 2018



Bu Sayıda;

Ovaryan Toksikitede Visnagin

Cerrahi Menopozda Östrojen

TME Disk Bozukluklarında Yağ Grefti

KBA'lı Hastalarda Fizyoterapi Programının Etkisi

Çocuk Psikiyatrisine Yönlendirilen Adli Olgular

Acil Serviste Konsültasyonların Analizi

UÜTF Dergisi

Dapagliflozin ile Serum Elektrolitleri

Acil Serviste Taze Donmuş Plazma Verilen Hastaların Analizi

İnkarsere Obturator Herni: Bir Olgu Sunumu

Human Tail

Renal Hücreli Karsinom ve Cushing Hastalığı

Müsinöz Tubuler ve İğsi Hücreli Karsinoma

Hekimlerin Kötü Haber Vermesi

Yayın Kurulu

Dr. Özhan EYİĞÖR (Editör)

Dr. İlker ERCAN

Dr. Ulviye YALÇINKAYA

Dr. İlker M. KAFA

Dr. Yavuz PEHLİVAN

Dr. Özen ÖZ GÜL

İÇİNDEKİLER

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

Doksorubisin ile İndüklenmiş Ovarian Toksikitede Visnagin Koruyucu Etkisi Aysun ÖZBAY/ Berrin AVCI.....	143
Cerrahi Menopozda Oral ve Transdermal Östrojen Tedavilerinin Hastaların Psikolojik Durumları ve Cinsel Fonksiyonları Üzerine Etkisi Fatih YILMAZ/ Alparslan BAKSU.....	153
Temporomandibular Eklem Disk Bozukluklarında Yağ Greftinin Etkisi Ayşe KALAY/ Ramazan KAHVECİ/ Zeynep KAHVECİ/ Kıymet Zülal HALK.....	159
Kronik Bel Ağrılı Hastalarda Fizyoterapi Programının Ağrı Düzeyi, Fonksiyonel Düzey ve Psikolojik Duruma Etkisi Türkan ÇELİK/ Naciye İŞBİL BÜYÜKCOŞKUN/ İlknur AYKURT KARLIBEL.....	167
Çocuk Psikiyatri Polikliniğine Adli Rapor Amacıyla Yönlendirilen Olguların Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi Şafak ERAY/ Duygu MURAT/ Halit Necmi UÇAR.....	173
Acil Servise Travma Dışı Nedenlerle Başvuran ve Konsültasyon İstenen 65 Yaş Üstü ve Altı Hastaların Epidemiyolojik İncelenmesi Yasin KOÇAK/ Vahide Aslıhan DURAK/ Halil İbrahim ÇIKRIKLAR.....	179
Kuruluşundan Günümüze Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Serap YILMAZ/ Sezer ERER KAFA.....	185
Dapagliflozin Kullanan Diyabetik Hastalarda Serum Elektrolit Değerlerinin 6 Aylık Değişimini Gösteren Tek Merkez Gerçek Klinik Deneyim Verileri Murat ÇALAPKULU/ Soner CANDER/ Özen ÖZ GÜL.....	191
Bir Üniversite Hastanesi Acil Servisi'nde Taze Donmuş Plazma (TDP) Verilen Hastaların Retrospektif Analizi Mehmet KARAMURAT/ Vahide Aslıhan DURAK/ Özlem KÖKSAL.....	197
OLGU BİLDİRİMLERİ	
İnkarsere Obturator Herni: Bir Olgu Sunumu İsmail TIRNOVA/ Erdem YILMAZ/ Özgen IŞIK/ Tuncay YILMAZLAR.....	203
"Human Tail" ; Olgu Sunumu İ. Seçkin KAYA/ M. Özgür TAŞKAPILIOĞLU.....	205
Nadir Bir Olgu: Renal Hücreli Karsinom ile Cushing Hastalığı Birlikteliği Murat ÇALAPKULU/ Özen ÖZ GÜL/ Soner CANDER/ Canan ERSOY/ Erdiç ERTÜRK.....	209
Nadir Görülen Bir Böbrek Tümörü: Müsinöz Tubuler ve İğsi Hücreli Karsinoma Mine ÖZŞEN/ Berna AYTAÇ VURUŞKAN/ Hakan VURUŞKAN.....	213
DERLEMELER	
Zor ama Zorunlu Bir Konu: Hekimlerin Kötü Haber Vermesi Arzu ÇIRPAN KANTARCIOĞLU.....	217
Konu Dizini.....	221
Yazar Dizini.....	222

Kapak Resmi: Ayşe KALAY ve ark.'nın "Temporomandibular Eklem Disk Bozukluklarında Yağ Greftinin Etkisi" başlıklı makalesinden alınmıştır.

ISSN 1300-414X



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt 44 / Sayı 3 / 2018

Volume 44 / Issue 3 / 2018

Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Prof. Dr. Ekrem KAYA

Editör

Dr. Özhan EYİGÖR

Yayın Kurulu

Dr. İlker ERCAN / Dr. Ulviye YALÇINKAYA /
Dr. İlker M. KAFA / Dr. Yavuz PEHLİVAN / Dr. Özen ÖZ GÜL

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ
Journal of Uludağ University Medical Faculty
Cilt 44 / Sayı 3 / 2018

Tıp Fakültesi Adına Sahibi
Prof.Dr. Ekrem KAYA

Yayın Kurulu
Dr. Özhan EYİĞÖR (Editör) /
Dr. İlker ERCAN / Dr. Ulviye YALÇINKAYA /
Dr. İlker M. Kafa / Dr. Yavuz PEHLİVAN / Dr. Özen ÖZ GÜL

DANIŞMA KURULU

**Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyeleri /
Tıp Fakültesi Dergisinin Doğal Danışma Kurulu Üyeleridir.**

Dr.Abdurrahman ÇÖMLEKÇİ Dokuz Eylül Üniversitesi	Dr.Feyyaz ÖZDEMİR Karadeniz Teknik Üniversitesi	Dr.Nur KEBAPÇI Osmangazi Üniversitesi	Dr.Serdar KÜÇÜKOĞLU İstanbul Üniversitesi Haseki Kardiyoloji Enstitüsü
Dr. Alp ÇETİN Hacettepe Üniversitesi	Dr.Fulya GÜNŞAR Ege Üniversitesi	Dr.Nursel BİLGİN Mersin Üniversitesi	Dr.Sırrı ÇAM Celal Bayar Üniversitesi
Dr. Alp ERGÖR Dokuz Eylül Üniversitesi	Dr.Hüsnü GÖKASLAN Marmara Üniversitesi	Dr.Orhan TARÇIN Acıbadem Kadıköy Hastanesi	Dr.Tayfun HAKAN Memorial Ataşehir Hastanesi
Dr.Babür DORA Akdeniz Üniversitesi	Dr.İbrahim AKDAĞ Etlik Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Dr.Osman SAATÇI Dokuz Eylül Üniversitesi	Dr.Tayyup ŞİMŞEK Akdeniz Üniversitesi
Dr.Bahriye Oya İTİL Dokuz Eylül Üniversitesi	Dr.Mehmet ERGÜN Gazi Üniversitesi	Dr.Pervin TOPÇUOĞLU Ankara Üniversitesi	Dr.Turan ACICAN Ankara Üniversitesi
Dr.Cemil EKİNCİ Ankara Üniversitesi	Dr.Mehmet SAYARLIOĞLU Sütçü İmam Üniversitesi	Dr.Raşit MİDİLLİ Ege Üniversitesi	Dr.Ulus Ali ŞANLI Ege Üniversitesi
Dr.Cengiz ÇETİN Osmangazi Üniversitesi	Dr.Mehmet UYAR Ege Üniversitesi	Dr.M.Reşat DABAK Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Dr.Ülver DERİCİ Gazi Üniversitesi
Dr.Cevdet DURAN Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Dr.Murat BİRTANE Trakya Üniversitesi	Dr.Sema DEMİRÇİN Akdeniz Üniversitesi	Dr.Ümit ZEYBEK İstanbul Üniversitesi
Dr.Durmuş ETİZ Osmangazi Üniversitesi	Dr.M.Mümtaz MAZICIOĞLU Erciyes Üniversitesi	Dr.Serdar KAHVECİOĞLU Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Dr.Zihni SANUS İstanbul Üniversitesi
Dr.Eray KARAHACIOĞLU Gazi Üniversitesi			

Biyoistatistik Danışmanları

Dr.Deniz SİĞİRLİ
Bursa Uludağ Üniversitesi

Dr.Gökhan OCAKOĞLU
Bursa Uludağ Üniversitesi

Dr.Güven ÖZKAYA
Bursa Uludağ Üniversitesi

Bursa Uludağ Üniversitesi ISSN 1300 - 414X

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır. Yılda 3 kez Nisan / Ağustos ve Aralık aylarında yayınlanır. Dergi basımında asitsiz ve çevreye uyumlu kağıt kullanılmaktadır.

Yazışma Adresi: Seyhan Miğal / Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayın Kurulu Sekreteri /
16059 Görükle-BURSA

Tel: (0.224) 4428017 / Faks: (0.224) 4428047 e-posta: tipyayinkom@uludag.edu.tr

Web sayfası: <http://www.uludagtipdergisi.org>

Dizgi-Baskı: Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi Bursa – 2018

İÇİNDEKİLER

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

- Doksorubisin ile İndüklenmiş Ovaryan Toksikitede Visnagin'in Koruyucu Etkisi**
Aysun ÖZBAY/ Berrin AVCI143
- Cerrahi Menopozda Oral ve Transdermal Östrojen Tedavilerinin Hastaların Psikolojik Durumları ve Cinsel Fonksiyonları Üzerine Etkisi**
Fatih YILMAZ/ Alparslan BAKSU153
- Temporomandibular Eklem Disk Bozukluklarında Yağ Greftinin Etkisi**
Ayşe KALAY/ Ramazan KAHVECİ/ Zeynep KAHVECİ/ Kıymet Zülal HALK.....159
- Kronik Bel Ağrılı Hastalarda Fizyoterapi Programının Ağrı Düzeyi, Fonksiyonel Düzey ve Psikolojik Duruma Etkisi**
Türkan ÇELİK/ Naciye İŞBİL BÜYÜKCOŞKUN/ İlkur AYKURT KARLIBEL167
- Çocuk Psikiyatri Polikliniğine Adli Rapor Amacıyla Yönlendirilen Olguların Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi**
Şafak ERAY/ Duygu MURAT/ Halit Necmi UÇAR173
- Acil Servise Travma Dışı Nedenlerle Başvuran ve Konsültasyon İstenen 65 Yaş Üstü ve Altı Hastaların Epidemiyolojik İncelenmesi**
Yasin KOÇAK/ Vahide Aslıhan DURAK/ Halil İbrahim ÇIKRIKLAR179
- Kuruluşundan Günümüze Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi**
Serap YILMAZ/ Sezer ERER KAFA185
- Dapagliflozin Kullanan Diyabetik Hastalarda Serum Elektrolit Değerlerinin 6 Aylık Değişimini Gösteren Tek Merkez Gerçek Klinik Deneyim Verileri**
Murat ÇALAPKULU/ Soner CANDER/ Özen ÖZ GÜL191
- Bir Üniversite Hastanesi Acil Servisi'nde Taze Donmuş Plazma (TDP) Verilen Hastaların Retrospektif Analizi**
Mehmet KARAMURAT/ Vahide Aslıhan DURAK/ Özlem KÖKSAL197

OLGU BİLDİRİMLERİ

- İnkarsere Obturator Herni: Bir Olgu Sunumu**
İsmail TIRNOVA/ Erdem YILMAZ/ Özgen İŞİK/ Tuncay YILMAZLAR203
- “Human Tail” ; Olgu Sunumu**
İ. Seçkin KAYA/ M. Özgür TAŞKAPILIOĞLU205
- Nadir Bir Olgu: Renal Hücreli Karsinom ile Cushing Hastalığı Birlikteliği**
Murat ÇALAPKULU/ Özen ÖZ GÜL/ Soner CANDER/ Canan ERSOY/
Erdoğan ERTÜRK209
- Nadir Görülen Bir Böbrek Tümörü: Müsinöz Tubuler ve İğsi Hücreli Karsinoma**
Mine ÖZŞEN/ Berna AYTAÇ VURUŞKAN/ Hakan VURUŞKAN213

DERLEMELER

- Zor ama Zorunlu Bir Konu: Hekimlerin Kötü Haber Vermesi**
Arzu ÇIRPAN KANTARCIOĞLU217
- Konu Dizini**221
- Yazar Dizini**222

Kapak Resmi: Ayşe KALAY ve ark.'nın “Temporomandibular Eklem Disk Bozukluklarında Yağ Greftinin Etkisi” başlıklı makalesinden alınmıştır.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Doksorubisin ile İndüklenmiş Ovaryan Toksikitede Visnagin Koruyucu Etkisi*

Aysun ÖZBAY, Berrin AVCI

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Doksorubisine bağlı ovaryan toksisitede ovaryan rezervi korumak amacıyla farklı tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır. Visnagin doksorubisine bağlı kardiyotoksisitede tedavi edici etkinliği gösterilmiş organik bir kimyasaldır. Bununla birlikte doksorubisine bağlı ovaryan toksisitede visnagin etkinliği bilinmemektedir. Doksorubisine bağlı ovaryan toksisitenin oluşturulduğu sıçanlarda visnagin tedavi edici etkinliğini değerlendiren bu çalışmada; doksorubisinin ovaryan rezervi belirleyen primordiyal follikül sayısını, bunun yanında preantral ve antral follikül sayısını azalttığı saptandı. İntraperitoneal 30 mg/kg visnagin tedavisinin primordiyal follikül rezervini, gelişmekte olan ve olgun follikül sayılarını koruduğu, atretik follikül sayısını azalttığı görüldü. Doksorubisin ile indüklenmiş ovaryan toksisitenin visnagin tedavisi ile azaltıldığı ve ovaryan follikül rezervini koruduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Doksorubisin. Visnagin. Ovaryan toksisite. Sıçan.

Protective Effect of Visnagin on Doxorubicin-Induced Ovarian Toxicity

ABSTRACT

Different treatment approaches are used to for preserve ovarian reserve in ovarian toxicity due to doxorubicin. Visnagin is an organic chemical that shows therapeutic activity on doxorubicin-induced cardiotoxicity. However, the efficacy of visnagin on ovarian toxicity due to doxorubicin is unknown. In this study evaluating the therapeutic effect of visnagin in rats with ovarian toxicity induced by doxorubicin, it was determined that doxorubicin decreased the number of primordial follicles that determined ovarian reserve, as well as the number of preantral and antral follicles. Intraperitoneal administration of 30 mg/kg of visnagin treatment decreased the number of atretic follicles and preserved primordial, developing and mature follicle counts. As a result, it was concluded that ovarian toxicity induced by doxorubicin was reduced with visnagin treatment and the visnagin treatment preserved of ovarian follicle reserve.

Key Words: Doxorubicin. Visnagin. Ovarian toxicity. Rat.

Doksorubisin, çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılan antrasiklin türevi bir kemoterapötik ajandır. Aktif olarak bölünen hücrelerde topoizomerez-II enziminin inhibisyonuna neden olur ve DNA hasarını indükleyerek antikanser tedavide etkinliğini gösterir¹. Doksorubisin proteazom aracılı transport vasıtasıyla hücrelere penetre olur ve nukleus içerisine girer. Çok halkalı yapısından dolayı DNA'ya interkale olur ve

transkripsiyon ile hücre replikasyonuna müdahale eder. Doksorubisin topoizomerez-II'nin inhibisyonu nedeniyle demir aracılı reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna neden olup, DNA hasarına yol açar. Ayrıca p53 ve pro-apoptotik Bax'ın aktivasyonuna yol açarak hücrelerin apoptoza girmesine neden olur².

Doksorubisinin ovaryan dokuda oositlerin apoptozunu indüklediği gösterilmekle birlikte, oosit ve follikül hücrelerinin ölümü üzerindeki rolü tam olarak anlaşılmış değildir. İn vitro olarak doksorubisine maruz kalan oositlerin doksorubisin kaynaklı kromozom kondensasyonu, değişmiş gen ekspresyonu ve oksidatif stres sergilediği mevcut çalışmalarda gösterilmiştir³. Doksorubisinin fare metafaz II oositlerinde zararlı etkisi mevcut olup, germinal vezikül aşamasında henüz matürasyonunu tamamlamamış oositlerde mitokondriyal aktivasyon, endoplazmik retikulum stresinin uyarılması ve hücre içi kalsiyum oranının artması ile apoptozu indüklediği rapor edilmiştir³.

* 14. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi'nde (10-13 Mayıs 2018, Antalya) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 18 Temmuz 2018

Kabul Tarihi: 13 Eylül 2018

Doktora Öğr. Aysun ÖZBAY
BUÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji
Anabilim Dalı 16059 Görükle/Bursa
Tel.: 0531 212 83 82
E-posta: ozbaysun@gmail.com

Visnagin ana kaynağı furanokromon olan bir organik kimyasaldır. Mitokondriyal malat dehidrogenaz modülasyonu ile doksorubisine bağlı kardiyomiyopatide vazodilatasyon, kan basıncını düşürme ve hücre içine kalsiyum girişini engelleme yoluyla koruyucu etki gösterdiği rapor edilmiştir⁴. Visnagin hücre içerisine kalsiyum akışını inhibe ederek kan basıncını düşürdüğü, kan damarlarında kontraksiyonu bloke ettiği bildirilmiştir⁵. Renal epitel hücrelerinde oksalat kaynaklı hücre hasarını da önlediği rapor edilmiştir⁶.

Bu çalışmada, gelişmekte olan ovaryan folliküllerde granüloza hücrelerinde ve stromal hücrelerde apoptotik aktivasyonu artırarak hasar oluşturan ve follikül kaybına neden olan doksorubisin toksisitesinde visnagin tedavisi edici etki gösterdiği hipotezinden yola çıkılarak, doksorubisinin ovaryum üzerindeki toksisitesini oluşturmak ve oluşan ovaryan doku hasarını azaltmada visnagin tedavisinin etkinliğini morfolojik ve immünohistokimyasal düzeyde değerlendirmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Deney Hayvanlarının Hazırlanması

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme Merkezi'nden 6 aylık (170-250 gr) Wistar Albino cinsi dişi sıçanlar temin edildi. Yetişkin dişi sıçanlar 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamda 20 ± 1 °C'de tutuldu ve *ad libitum* olarak yem ve suyla beslendi. Çalışma Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınan 10.08.2016 tarihli ve Karar No:3 sayılı onay ile gerçekleştirildi. Tüm sıçanlara ilaç uygulaması ve ovaryum diseksiyonundan önce vaginal smear uygulanarak ovaryan sikluslarının periyodu belirlendi. Standardizasyonu sağlamak amacıyla enjeksiyon ve hayvan diseksiyonu işlemleri sıçanlar östrus periyodunda iken uygulandı. İlaç dozlarını belirlemek için sıçanların vücut ağırlıklarına bakıldı. Çalışma grupları:

- Grup I (n=6); i.p serum fizyolojik (SF) enjeksiyonu, 7 gün
- Grup II (n=6); i.p doksorubisin enjeksiyonu (3mg/kg/gün, 0,008mM total doz), 7 gün
- Grup III (n=6); i.p visnagin enjeksiyonu (30 mg/kg/gün, 0,02 mM total doz), 7 gün
- Grup IV(n=6); i.p doksorubisin (3 mg/kg/gün) + 2 saat içerisinde i.p visnagin enjeksiyonu (30 mg/kg/gün), 7 gün olacak şekilde düzenlendi.

Sıçanlara 7 gün ilaç uygulaması sonrasında ovaryan sikluslarının östrus periyodunda %4'lük paraformaldehit (fosfat tamponu ile tamponlanan pH=7.2) ile perfüzyon fiksasyonu uygulandı. Ovaryan diseksiyon sonrasında, dokulara 48 saat aynı fiksatif içerisinde (+4 °C) immersiyon fiksasyon uygulandı. Fiksasyon

sonrasında ovaryum dokuları morfolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme için doku takibine alındı.

Kimyasalların Temini

Dokсорubisin tedavisi için Saba ilaç firmasına, ait piyasa adı Adrimisin olan preparat kullanıldı. Visnagin (SIGMA-ALDRICH) ve diğer tüm kimyasallar Sigma-Aldrich'den temin edildi. Dokсорubisin ve Visnagin solüsyonları SF (sırasıyla 10 mg/kg -5 ml SF ve 21 ug/ml SF) içinde çözülerek hazırlandı.

Morfolojik Değerlendirme

Dokulara uygulanan doku takibinin ardından, oluşturulan parafin bloklardan mikrotom yardımıyla 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Sağ ve sol over doku bloklarının herbirinden rastgele örnekleme yöntemiyle seçilen 5 farklı seviyeden 2 seri kesit olmak üzere toplam 10 kesit alındı. Seri kesitlerin biri morfolojik değerlendirme için H&E ile, diğeri apoptotik aktivasyonu değerlendirmek için TUNEL yöntemi ile boyandı. Farklı gelişim aşamalarındaki ovaryan folliküller sınıflandırıldı, sağ ve sol ovaryum dokularında ayrı ayrı sayıldı. Follikül sayımı Olympus BX50 fotomikroskop (20x objektif) ile gerçekleştirildi. Ovaryan folliküllerin sınıflandırması aşağıdaki kriterler dikkate alınarak gerçekleştirildi⁷.

- **Primordiyal follikül:** Primer oosit ve etrafını çevreleyen tek sıra yassı follikül hücre tabakasının görülmesi
- **Unilaminar primer follikül:** Primer oosit, zona pellusida ve etrafını çevreleyen tek sıra kübik follikül hücre tabakasının görülmesi
- **Multilaminar primer follikül:** Primer oosit, zona pellusida ve etrafını çevreleyen çok katlı kübik follikül hücre tabakasının (granüloza hücre tabakası) görülmesi
- **Sekonder follikül:** Granüloza tabakasında, hücrelerin arasında follikül sıvısının birikimi ile oluşan boşlukların varlığı, teka interna ve teka eksterna tabakalarının ayırt edilebilir olması
- **Graaf follikül:** Granüloza tabakasının içinde follikül sıvısını içeren boşlukların birleşmesi ile tek bir antral boşluğun oluşumu, antral boşluk içinde kenara itilmiş eksantrik yerleşimli primer oositin, primer oositi çevreleyen korona radiata hücrelerinin ve oositi granüloza hücre tabakasına bağlayan kumulus ooforusun ayırt edilebilir olması

Ovaryan Folliküllerde Apoptotik Aktivasyonun Değerlendirmesi

Apoptotik aktivasyon gösteren foliküller TUNEL yöntemi kullanılarak değerlendirildi. TUNEL boyamada In Situ Hücre Ölüm Tespit Kiti (Roche Molecular Biochemicals, Ref: 11684817910, ABD) kullanıldı ve boyama protokolü üreticinin talimatlarına göre gerçekleştirildi. Sağ (n=6) ve sol (n=6) ovaryum doku bloklarından rastgele örnekleme yöntemiyle 5 farklı

Ovaryan Toksikitede Visnagin

seviyeden alınan 2 seri kesitten biri (n=5) TUNEL yöntemiyle boyandı. Apoptotik aktivasyon gösteren folliküllerin sayısı ve yüzdesi yukarıda belirtilen follikül gruplarında ayrı ayrı sayıldı ve hesaplandı. Follikül sayımı Olympus BX50 fotomikroskop (20x objektif) ile gerçekleştirildi. Ovaryan folliküllerin apoptotik aktivasyonu semikantitatif olarak 0-2 arasında skorlandı.

Skor 0: Granüloza hücre tabakasında en fazla 3-5 adet TUNEL pozitif follikül hücresinin bulunması, primer oositte boyanmanın olmaması

Skor 1: Granüloza hücre tabakasında TUNEL pozitif boyanmanın %50'den az olması, primer oositte boyanmanın olmaması

Skor 2: Granüloza hücre tabakasının yarısından fazlasını kapsayan, yoğun TUNEL pozitif boyanma ve primer oositinin TUNEL pozitif boyanması

TUNEL 2 skor değerine sahip folliküller atretik follikül olarak kabul edildi ve farklı gelişim aşamalarındaki folliküller için apoptotik follikül indeksi aşağıda verilen formül üzerinden hesaplandı⁸.

%Apoptotik indeks = (pozitif boyanmış apoptotik follikül sayısı / toplam follikül sayısı) x 100

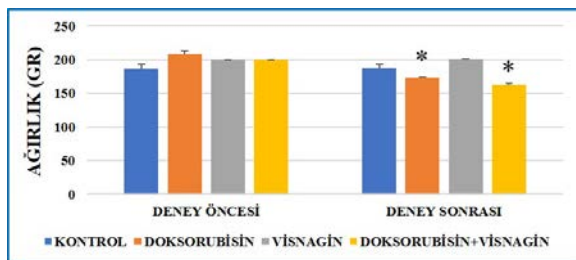
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS Version 20.0 programı ile yapıldı. Morfolojik değerlendirmede ve TUNEL boyanmasının sonuçlarının değerlendirmesinde gruplar arasındaki karşılaştırma için Kruskal Wallis testi uygulandı. İkili grup karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi uygulandı. Kemoterapi öncesi ve sonrası hayvan ağırlıkları Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

Gruplara ait deney öncesi ve deney sonrası sıçan vücut ağırlıklarının ortalama (Ort), standart sapma (SS) ve p değerleri Tablo I'de verildi. Kontrol ve visnagin gruplarında deney öncesi ve sonrası vücut ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0.11 ve p=0.18) (Tablo I, Şekil 1).



Şekil 1.

Deney öncesi ve deney sonrası deneklerin ağırlıkları

Tablo I. Deney öncesi ve sonrası deneklerin vücut ağırlıkları

		Deney Öncesi Ağırlık	Deney Sonrası Ağırlık	p değeri
Grup I Kontrol	ORT ±SS	186,67±14,72	187,67±13,57	0,11
	ORTANCA (Min/Max)	187,50 (170/200)	188,50 (173/200)	
Grup II Doksorubisin	ORT ±SS	208,33±12,91	173,33±2,58	0,03
	ORTANCA (Min/Max)	200,00 (200/225)	175 (170/175)	
Grup III Visnagin	ORT ±SS	200,00±0	200,5±0,84	0,18
	ORTANCA (Min/Max)	0	200 (200/202)	
Grup IV Doksorubisin+Visnagin	ORT ±SS	200,00±0	162,5±5,24	0,001
	ORTANCA (Min/Max)	0	162,50 (155/170)	

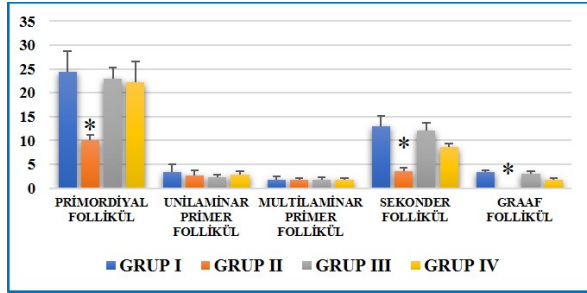
Sıçanlara uygulanan total 21 mg/kg doksorubisin etkisiyle deneklerde anlamlı kilo kaybı saptandı. Aynı doz doksorubisin sonrası total 30 mg/kg Visnagin tedavisi uygulanan deneklerde de anlamlı kilo kaybı gerçekleşti. Doksorubisin tedavisi (Grup II) ve doksorubisin+visnagin (Grup IV) tedavisi uygulanan sıçanlarda deney öncesi ağırlıkları lehine istatistiksel olarak anlamlılık bulundu (sırasıyla p=0,03 ve p=0,001) (Tablo I, Şekil 1).

Ovaryan Follikül Sayılarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya ait 4 grubun sağ ve sol overlere ait normal follikül sayılarının Ort, SS, ortanca, minimum, maksimum ve p değerleri Tablo II'de verildi. Ovaryan rezervi belirleyen primordiyal follikül sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gerçekleşti. Gelişmekte olan folliküllerden unilaminar ve multilaminar primer folliküllerde anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte, sekonder ve graaf follikül sayılarında anlamlı oranda azalma görüldü. Gruplar arasında her iki ovaryumda primordiyal, unilaminar primer ve graaf follikül sayılarında anlamlı fark görüldü (sırasıyla sağ ovaryumda p=0.004, p=0.004 ve p=0.008, sol ovaryumda p=0.002, p=0.004 ve p=0.002). Primordiyal, sekonder ve graaf follikül sayıları açısından grupların ikili karşılaştırmaları yapıldığında; sağ ve sol ovaryumlar arasında benzer olmak üzere anlamlı farklılıklar elde edildi. Primordiyal follikül sayıları açısından grupların ikili karşılaştırmaları yapıldığında her iki ovaryumda Grup I-Grup II, Grup II-Grup III ve Grup II-Grup IV arasında anlamlı fark bulundu (tüm ikili karşılaştırmalarda p=0.002). Sekonder follikül sayıları açısından grupların ikili karşılaştırmaları yapıldığında, her iki ovaryumda Grup I-Grup II, Grup II-Grup III ve Grup II-Grup IV arasında anlamlı fark bulundu (tüm ikili karşılaştırmalarda p=0.002). Graaf follikül sayıları açısından grupların ikili karşılaştırmaları yapıldığında her iki ovaryumda Grup I-Grup II (sağ ovaryumda p=0.004, sol ovaryumda p=0.002), Grup II-Grup III (sağ ve sol ovaryumda p=0.002) ve Grup II-Grup IV (sağ ovaryumda p=0.004, sol ovaryumda p=0.002) arasında anlamlı fark bulundu (Şekil 2 ve Şekil 3).

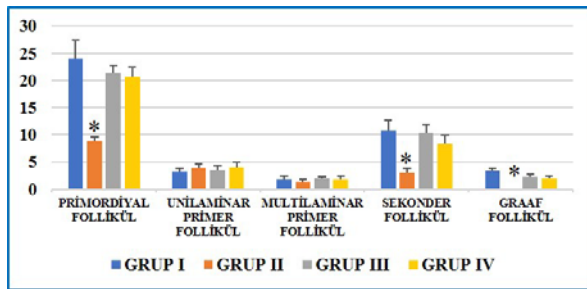
Tablo II. H&E boyaması sonrası değerlendirilen kesitlerde, gruplara ait sağ ve sol ovaryan follükül sayıları

		Sağ ovaryum					Sol ovaryum				
		Primordiyal Follükül	Unilaminar Primer Follükül	Multilaminar Primer Follükül	Sekonder Follükül	Graaf Follükül	Primordiyal Follükül	Unilaminar Primer Follükül	Multilaminar Primer Follükül	Sekonder Follükül	Graaf Follükül
Grup I Kontrol	ORT ±SS	24,0±8,6	3,2±1,7	1,8±1,6	10,8±4,6	3,3±1,4	24,3±10,8	3,3±4,1	1,8±1,5	13,0±5,5	3,3±1,2
	ORTANCA (Min/Max)	24,5 (13,0/35,0)	3,0 (1,0/6,0)	1,0 (1,0/5,0)	10,0 (5,0/19,0)	3,0 (2,0/5,0)	20,5 (14,0/42,0)	1,5 (0,0/11,0)	1,5 (0,0/4,0)	12,0 (7,0/20,0)	3,5 (2,0/5,0)
Grup II Doksorubisin	ORT ±SS	8,8±1,7	3,8±1,9	1,3±1,4	3,0±1,9	-	10,2±2,5	2,7±2,7	2,3±2,0	3,5±1,8	-
	ORTANCA (Min/Max)	9,0 (6,0/11,0)	3,5 (2,0/7,0)	1,0 (0,0/4,0)	3,0 (1,0/6,0)	-	10,5 (6,0/13,0)	2,0 (0,0/6,0)	2,0 (1,0/4,0)	4,0 (0,0/5,0)	-
Grup III Visnagin	ORT ±SS	21,3±3,4	3,5±2,1	2,0±0,6	10,3±3,7	2,3±1,1	23,0±5,6	2,3±1,4	1,8±1,2	12,2±3,9	3,0±1,3
	ORTANCA (Min/Max)	20,5 (19,0/33,0)	2,0 (1,0/5,0)	2,0 (0,0/3,0)	10,0 (6,0/16,0)	2,0 (1,0/4,0)	20,5 (19,0/33,0)	2,0 (1,0/5,0)	2,0 (0,0/3,0)	12,0 (8,0/17,0)	3,5 (1,0/4,0)
Grup IV Doksorubisin + Visnagin	ORT ±SS	20,7±4,4	4,0±2,1	1,8±1,5	8,7±2,5	2,0±1,3	22,2±11,0	2,8±1,7	2,3±2,5	8,5±1,5	1,8±0,8
	ORTANCA (Min/Max)	22,0 (14,0/26,0)	4,0 (1,0/8,0)	1,5 (0,0/4,0)	9,0 (5,0/12,0)	1,5 (1,0/4,0)	19,0 (14,0/44,0)	2,5 (1,0/6,0)	1,5 (0,0/7,0)	8,5 (7,0/11,0)	2,0 (1,0/3,0)
p değeri		0,004	0,004	0,9	0,42	0,008	0,002	0,004	0,88	0,99	0,002



Şekil 2.

Gruplara ait sol ovaryum follükül sayıları



Şekil 3.

Gruplara ait sağ ovaryum follükül sayıları

Doksorubisin uygulanan deneklerde atretik follükül sayılarında anlamlı artış saptandı. Sağ ve sol ovaryumlara ait atretik sekonder ve graaf follüküllerin istatistiksel verileri Tablo III'te görülmektedir. Gruplar arasında her iki ovaryumda sekonder atretik follükül ve Graaf atretik follükül sayılarında anlamlı fark görüldü (sırasıyla sağ ovaryumda $p=0.001$ ve $p=0.004$, sol ovaryumda $p=0.003$ ve $p=0.001$).

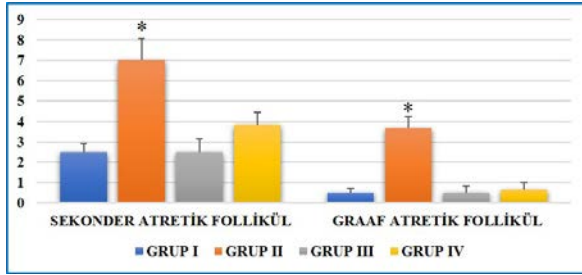
Tablo III. H&E boyaması sonrası değerlendirilen kesitlerde, gruplara ait sekonder ve graaf atretik follükül sayıları

		Sağ ovaryum		Sol ovaryum	
		Sekonder Atretik Follükül	Graaf Atretik Follükül	Sekonder Atretik Follükül	Graaf Atretik Follükül
Grup I Kontrol	ORT ±SS	3,0±1,4	0,8±0,8	2,5±1,1	0,5±0,6
	ORTANCA (Min/Max)	3,0 (1,0/5,0)	1,0 (0,0/2,0)	2,5 (1,0/4,0)	0,5 (0,0/1,0)
Grup II Doksorubisin	ORT ±SS	8,0±2,3	3,7±2,1	7,0±2,6	3,7±1,4
	ORTANCA (Min/Max)	7,5 (6,0/11,0)	3,0 (2,0/7,0)	6,5 (4,0/11,0)	3,5 (2,0/6,0)
Grup III Visnagin	ORT ±SS	3,2±1,7	0,5±0,6	2,5±1,5	0,5±0,8
	ORTANCA (Min/Max)	3,0 (1,0/5,0)	0,5 (0,0/1,0)	2,5 (0,0/4,0)	0,00 (0,00/2,00)
Grup IV Doksorubisin + Visnagin	ORT ±SS	3,5±1,1	1,0±0,6	3,8±1,5	0,7±0,8
	ORTANCA (Min/Max)	3,5 (2,0/5,0)	1,0 (0,0/2,0)	3,5 (2,0/6,0)	0,5 (0,0/2,0)
p değeri		0,001	0,004	0,003	0,001

Sekonder atretik follükül sayıları açısından grupların ikili karşılaştırmaları yapıldığında sağ ve sol ovaryumlar benzer olmak üzere anlamlı farklılıklar elde edildi. Her iki overde Grup I-Grup II (sağ ve sol ovaryumda $p=0.002$), Grup II-Grup III (sağ ve sol ovaryumda $p=0.002$) ve Grup II-Grup IV (sağ ovaryumda $p=0.002$, sol ovaryumda $p=0.032$) arasında anlamlı fark bulundu.

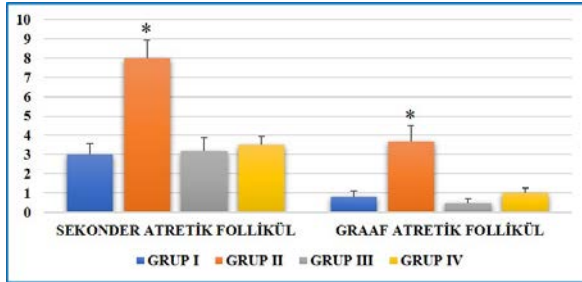
Graaf atretik follükül sayıları açısından grupların ikili karşılaştırmaları yapıldığında sağ ve sol ovaryumlar benzer olmak üzere anlamlı farklılıklar elde edildi. Her iki overde Grup I-Grup II (sağ ve sol ovaryumda $p=0.002$), Grup II-Grup III (sağ ve sol ovaryumda $p=0.002$) ve Grup II-Grup IV (sağ ovaryumda $p=0.004$, sol ovaryumda $p=0.002$) arasında anlamlı fark bulundu (Şekil 4, Şekil 5).

Ovaryan Toksikitede Visnagin



Şekil 4.

Gruplara ait sol ovaryum atretik follikül sayıları



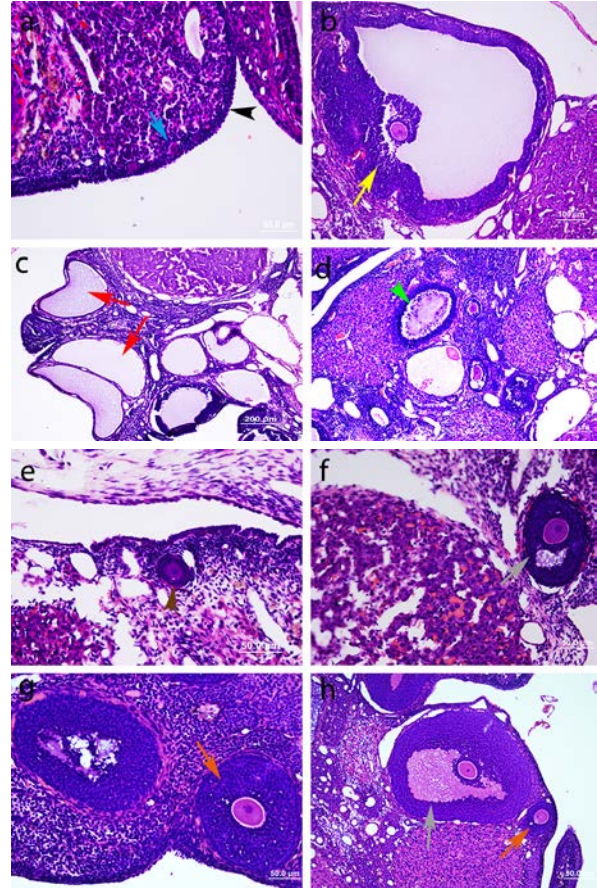
Şekil 5.

Gruplara ait sağ ovaryum atretik follikül sayıları

Işık Mikroskopik Bulgular

Kontrol ve deney gruplarına ait H&E ile boyanan ovaryum doku kesitlerinde morfolojik değerlendirme yapıldı. Kontrol grubunda (Grup I) ovaryum yüzeyinde germinal epitel gözlemlendi. Germinal epitelin altında tunika albuginea mevcut olup, korteks tabakasında gelişimin farklı aşamasındaki pek çok ovaryan folliküller (primordiyal, primer, sekonder ve graaf folliküller) ve daha önceki sıklusa ait atretik folliküller izlendi. Gelişmekte olan folliküllerde, granüloza hücre tabakasının bütünlüğünün korunduğu görüldü, antral boşluklar içinde dökülmüş granüloza hücrelerine rastlanmadı. Primordiyal folliküller normal morfolojik görünümündeydi. Multilaminar primer folliküllerde teka tabakasının oluşmaya başladığı, sekonder ve graaf folliküllerde ise teka interna tabakası ile teka eksterna tabakası görüldü (Şekil 6a-b).

Doksorubisin grubunda (Grup II) primordiyal follikül sayısının azalmış olduğu ve morfolojilerinde bozulmalar görüldü. Sekonder ve graaf folliküllerin granüloza hücrelerinde piknotik görünümlü nükleuslar görüldü. Sekonder ve graaf folliküllerin antral boşluklarında ölü granüloza hücre artıkları ile apoptotik cisimlerden oluşan debrisler gözlemlendi. Granüloza hücreleriyle oosit arasındaki bağlantıların bozulduğu ve follikül hücrelerinde inklüzyonların oluştuğu gözlemlendi. Sekonder ve graaf folliküllerin granüloza hücrelerinde piknotik görünümlü nükleuslar, sekonder folliküllerde daha belirgin olmak üzere, tüm folliküllerde dejenerasyon bulguları görüldü. Folliküllerin teka tabakalarında yer yer piknotik nükleuslu teka hücrelerine rastlandı (Şekil 6c-d).



Şekil 6.

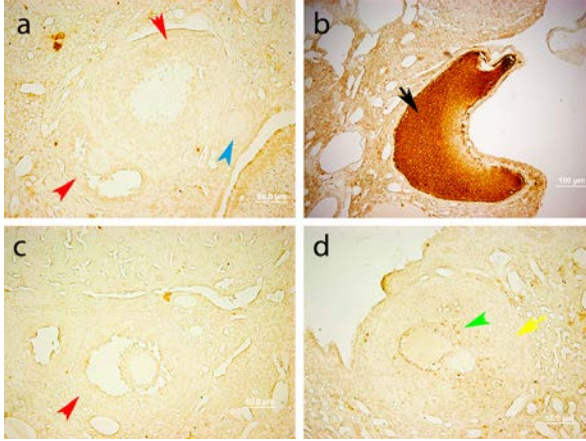
Gruplara ait ovaryum dokusunun histolojik görünümü: Grup I (a-b) primordiyal follikül (mavi ok), graaf follikül (sarı ok). Grup II (c-d) atretik graaf follikül (kırmızı ok), atretik sekonder follikül (yeşil ok başı). Grup III (e-f) unilaminar primer follikül (kahverengi ok başı), sekonder follikül (gri ok). Grup IV (g-h) multilaminar primer follikül (turuncu ok).

Visnagin grubunda (Grup III) kontrol grubuna benzer şekilde follikül sayılarının azalmadığı, unilaminar primer, multilaminar primer, sekonder ve graaf folliküllerin normal morfolojilerinin korunduğu, primer oosit morfolojilerinin bozulmadığı görüldü (Şekil 6e-f).

Doksorubisin+Visnagin grubunda (Grup IV) tüm follikül tiplerinde apoptotik görünümlü hücre sayısında azalma olduğu, primordiyal ve gelişmekte olan folliküller ile total follikül sayısında artış olduğu gözlemlendi. Ovaryan folliküllerin normal morfolojisinin korunduğu görüldü (Şekil 6g-h).

TUNEL Bulguları

TUNEL boyama sonrası ovaryan folliküllerin apoptotik aktivasyonuna göre skorlamasına (0-2) ait follikül örnekleri Şekil 7'de gösterilmiştir. Sağ ve sol ovaryum kesitlerinde TUNEL boyaması sonrası skorlanan folliküllerde atretik follikül olarak kabul edilen skor 2 sekonder ve graaf folliküllerin istatistiksel verileri Tablo IV, Şekil 8 ve 9'da verilmiştir.

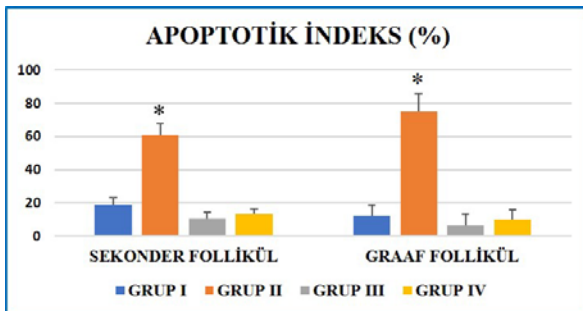


Şekil 7.

Ovaryum dokusu TUNEL boyama sonrası skorlama: Kontrol grubu (a) skor 0 sekonder follikül (kırmızı ok başı), skor 0 multilaminar primer follikül (mavi ok başı). Doksorubisin grubu (b) skor 2 graaf follikül (siyah ok). Visnagin grubu (c) skor 0 sekonder follikül (kırmızı ok başı). Doksorubisin+visnagin grubu (d) skor 1 sekonder follikül (sarı ok), TUNEL pozitif hücre (yeşil ok başı).

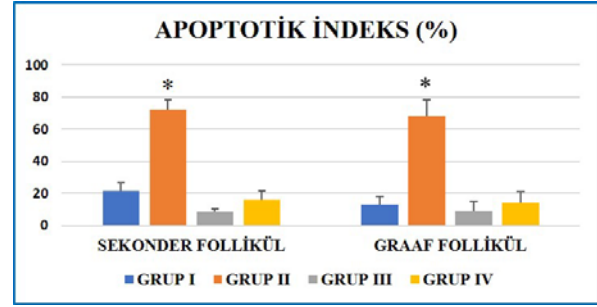
Tablo IV. TUNEL boyaması sonrası değerlendirilen kesitlerde, gruplara ait atretik folliküllerin sonuçları

		Sağ ovaryum		Sol ovaryum	
		Sekonder Atretik Follikül	Graaf Atretik Follikül	Sekonder Atretik Follikül	Graaf Atretik Follikül
Grup I Kontrol	ORT ±SS	21,8±11,7	12,8±12,7	19,1±10,2	12,6±15,5
	ORTANCA (Min/Max)	21,5 (3,7/35)	11,8 (0,0/33,3)	22,2 (5,6/28,6)	7,1 (0,0/36,4)
Grup II Doksorubisin	ORT ±SS	72,2±14,5	68,3±24,8	61,0±17,1	75,0±27,4
	ORTANCA (Min/Max)	72,9 (50,0/87,5)	55,0 (50,0/100,0)	56,4 (50/95)	75,0 (50,0/100,0)
Grup III Visnagin	ORT ±SS	8,3±5,9	8,9±14,4	10,4±9,2	6,7±16,3
	ORTANCA (Min/Max)	7,0 (0,0/15,8)	0,0 (0,0/33,3)	10,8 (0,0/22,2)	0,0 (0,0/40,0)
Grup IV Doksorubisin+ Visnagin	ORT ±SS	15,8±13,9	13,9±17,4	13,2±7,2	9,7±15,3
	ORTANCA (Min/Max)	12,9 (0,0/39,0)	6,3 (0,0/37,5)	16,2 (0,0/18,8)	0,0 (0,0/33,3)
p değeri		0,001	0,003	0,003	0,002



Şekil 8.

Gruplara ait sol ovaryum Aİ grafiği



Şekil 9.

Gruplara ait sağ ovaryum Aİ grafiği

Sağ ve sol ovaryumdaki atretik sekonder follikül sayılarının, doksorubisin grubunda (Grup II) diğer gruplara kıyasla ciddi oranda arttığı, atretik indeks oranının anlamlı şekilde yükseldiği görüldü ($p=0,001$ ve $p=0,003$). Benzer şekilde atretik graaf follikül sayılarının da diğer gruplara kıyasla arttığı, atretik indeks oranının yükseldiği görüldü (sağ ovaryumda $p=0,003$, sol ovaryumda $p=0,002$).

Doksorubisin grubunda ovaryum korteks ve medulla stromasında ve gelişmekte olan folliküllerin granuloza hücrelerinde apoptotik aktivasyonun ve atretik follikül sayılarının diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak arttığı görüldü. Doksorubisin uygulaması sonrasında visnagin verilen hayvanların ovaryum dokularında korteks ve medullada apoptotik aktivasyonun azaldığı, follikül sayılarında artış ile birlikte atretik follikül sayılarında azalma olduğu görüldü.

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada doksorubisinin neden olduğu ovaryan doku hasarını azaltmada, ana kaynağı furanokromon olan visnagin etkinliği değerlendirildi. Doksorubisin ile indüklenmiş ovaryan hasar üzerine visnagin koruyucu etkileri histokimyasal ve immünohistokimyasal düzeyde değerlendirilerek, gerek ovaryan rezervi belirleyen primordiyal follikül sayılarının korunması açısından, gerekse gelişmekte olan follikül sayıları açısından tedavi edici etkinliği gösterildi. Visnagin 30 mg/kg dozda *in vivo* olarak uygulandığında, doksorubisinin gonadotoksik etkisine karşı koruyucu etki sağladı. Bu etkiyi vücut ağırlığında azalma haricinde, primordiyal ve gelişmekte olan follikül sayısında korunma ve atretik follikül sayısında azalma şeklinde gösterdi. Bu çalışma literatürde visnagin doksorubisinin oluşturduğu gonadotoksisteye karşı koruyucu etkisinin gösterildiği ilk çalışmadır.

Doksorubisinin gonadotoksik etkisini araştıran çalışmaların sonuçlarına bakıldığında; Ben-Aharon ve arkadaşları doksorubisin uygulamasının ovaryumlarda atretik follikül sayısının artışına neden olduğu ve bu etkinin ovulasyon hızında belirgin azalmaya neden olduğunu rapor etmişlerdir⁹. Doksorubisin uygulanan

Ovaryan Toksikitede Visnagin

farelerin ovaryumunda korteks damarlarında fibrozis olduğu⁹, germinal vezikül (GV) ve metafaz II (MII) aşamasındaki oositlerde in vitro olarak apoptozu indüklediği gösterilmiştir³. Kombine vinkristin, etoposid, prednizon, doksorubisin ve siklofosamid, vinkristin, prednizon, dakarbazin kemoterapisi alan hastalarda yoğun follikül dejenerasyonu olduğu gözlemlenmiştir¹⁰. Bu çalışmada reproduktif olarak aktif sıçanlara uygulanan doksorubisin tedavisi ile ovaryan doku üzerine literatürü destekler nitelikte toksisite bulguları elde edildi.

Folliküler atrezi ovaryumların fizyolojik bir fonksiyonu olmakla birlikte, folliküllerde oosit ve granüloza hücreleri düzeyinde oluşan hasarlar aşırı follikül atrezisine yol açabilir, bu da ovaryan disfonksiyonu indükleyebilir. Follikülde oosit ve granüloza hücreleri karşılıklı olarak etkileşim halindedir. Granüloza hücrelerinde gelişen hasar oosit gelişimi ve matürasyonunu da olumsuz yönde etkilemektedir. Granüloza hücre aktivitesinin kaybı follikül hasarına neden olabilmektedir. Dolayısıyla, doksorubisin ile indüklenen ovaryan toksisitede büyümekte olan folliküllerde granüloza hücrelerinde apoptotik aktivasyonun artışı, granüloza hücreleri ile oositler arasındaki bilgi ve besin alışverişini etkileyerek follikülün atreziye gitmesine neden olması muhtemeldir. Granüloza hücreleri embriyonun implantasyonu için endometriyal proliferasyonu arttıran östrojen üretir. Aynı şekilde stroma/teka hücrelerinin, ovaryum yapısını ve fonksiyonunu korumanın yanısıra, steroidogenez ve hormon sentezinde önemli rolü bulunmaktadır. Kemoterapi alan kadınların ovaryum biyopsilerinin histolojik olarak incelenmesi sonucunda estradiol üretiminin daha düşük olmasına bağlı olarak germ hücre hasarının ortaya çıktığı görülmüştür¹¹. Dolayısıyla, kemoterapiye bağlı gonadotoksisitede granüloza hücreleri-oosit arasındaki etkileşimler dışında, granüloza ve teka hücrelerindeki kayıplara bağlı steroidogenez mekanizmasındaki aksamalar follikül kaybına neden olmaktadır. Sağlıklı bir vücutta serbest oksijen radikalleri (ROS) ve antioksidanlar dengede bulunmaktadır. Dengenin bozulduğu durumlarda oksidatif stres oluşur. ROS oositin olgunlaşmasından fertilizasyona, embriyo gelişimine ve gebeliğe kadar pek çok fizyolojik süreci etkilemektedir. ROS antral folliküllerde apoptozun başlatılmasında önemli rol oynamaktadır¹². Doksorubisinin serbest oksijen radikallerini indükleyerek ve endotel hücrelerinde apoptoza neden olarak endotel fonksiyonunda bozulmaya neden olduğu bildirilmiştir^{13,14}. Doksorubisin uygulaması sonrasında doza bağımlı olarak granüloza hücrelerinde ROS üretiminin arttığı, mitokondriyal membran potansiyelini azalttığı, Bax, Bcl-2 ve p-53 mRNA ekspresyonunda artış olduğu ve bununla apoptozise yol açtığı rapor edilmiştir¹⁵. Bu çalışmada doksorubisin uygulamasının ovaryan folliküllerde apoptotik aktivasyonu arttırarak follikül kaybına neden olduğu gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalarda ovaryumda atretik folliküllerde TUNEL pozitif hücre boyanmasının granüloza ve teka hücrelerinde daha fazla olduğu bildirilmiştir¹⁶. Slot ve arkadaşları atretik folliküllerle sağlıklı follikülleri karşılaştırdıklarında, Fas ligand, Bax, TUNEL ve kaspaz-3 salınımının atretik folliküllerde daha yoğun olduğunu gözlemlemişlerdir¹⁷. Vaskivuo ve arkadaşları insan ovaryumunda granüloza hücrelerinde TUNEL pozitif boyanmayı sekonder ve graaf follikül seviyesinde rapor etmişlerdir¹⁸. Farklı bir çalışmada, insan ovaryumlarında TUNEL boyanması ve kaspaz-3 immünohistokimyası sonrasında erken follikül aşamasında atretik follikül sayılarının seyrek olduğu, erken matürasyon aşamasındaki folliküllerde kaspaz-3 ve TUNEL yöntemiyle apoptozisin gösterilemeyeceği belirtilmiştir¹⁹. Bu çalışmada da gelişmekte olan ve graaf folliküllerde TUNEL pozitifliği elde edilmiştir. Primordiyal ve unilaminar primer folliküllerdeki apoptotik aktivasyonun, az sayıda olan follikül hücrelerinin hızla ölümü ve primer oositin dejenerasyonu nedeniyle, follikülün direkt kaybı ile sonuçlandığı şeklinde yorumlanabilir. Bu yorumu gruplar arasındaki primordiyal follikül sayısı farklılıkları da desteklemektedir.

Doksohubisin kaynaklı ovaryan toksisitenin tedavisinde, başta antioksidanlar olmak üzere, pek çok ajan kullanılmaktadır. Hücresel düzeyde oksidatif stres DNA hasarına neden olmaktadır²⁰. Doksohubisin ile indüklenen oksidatif stres ve p53 aracılı mitokondriyal apoptozun baskılanması ile doksohubisin kaynaklı mutajenitenin belirgin bir şekilde zayıflatılması amacıyla bazı antioksidanların kullanımının etkinliği literatürde kanıtlanmıştır^{21,22}. Kemirgen ve primat ovaryumunda oosit, granüloza ve stromal hücrelerinde deksrazoksan ve bortezomib'in doksohubisin kaynaklı DNA hasarını azalttığı bildirilmiştir^{23,24}. Yapılan bir in vitro çalışmada, fare modeli granüloza hücre hattında deksrazoksan'ın doksohubisine yanıt olarak oluşan DNA hasarı ile oluşan H2AFX aktivasyonunu ortadan kaldırdığı ve hücre canlılığını önemli ölçüde arttırdığı rapor edilmiştir²⁵.

Visnagin biyolojik fonksiyonu ve hedefi hakkındaki bilgilerin oldukça kısıtlı olduğu bir ajandır. Literatürde ovaryan toksisiteyi önlediğine dair literatür bulunmamakla birlikte, visnagin doksohubisinin oluşturduğu kardiyotoksisitede etkinliğini değerlendiren bir çalışmada; visnagin vazodilatasyon ve hücre içerisine kalsiyum girişini engelleme ve kan basıncını düşürücü etkisiyle doksohubisin ile indüklenmiş kardiyomyopatiye koruyucu etkisinin olduğu rapor edilmiştir⁴. Visnagin doksohubisin toksisitesini tedavi edici etkisinin yanısıra mikrogial hücreler üzerinden lipopolisakkarid ile indüklenen inflamasyonda anti-inflamatuar etkisini^{26,27}, oksalat maruziyeti ile indüklenen renal epitel hücre hasarını baskıladığını⁶, portal damarların spontan miyojenik kasılmaları ve sıçan aortik halkalarında indüklenen kontraktıl yanıtları

inhibe ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur²⁸. Visnagin ve kellin ile yapılan bir diğer çalışmada, oksalatüriner atılımının hızla arttığı, sitrat atılımının eş zamanlı olarak azalarak hiperokzalürinin başarılı bir şekilde indüklendiği bildirilmiştir²⁹. Literatürde psoralen grubu ajanların (psoralen, 5-methoksipsoralen, 8-methoksipsoralen, kellin ve visnagin) reaktif oksijen türlerini arttırdığı spektrofotometre yöntemiyle gösterilmiştir³⁰. Fakat bu ajanlardan 8-methoksipsoralen ve kellinin 0,2 mM dozda antioksidan etkisi olduğu, visnagin ise antioksidan etkiyi düşük konsantrasyonlarda (0,05 mM) gösterdiği, yüksek doz (1mM) uygulamanın prooksidatif etkiye neden olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada visnagin tedavisi 7 günlük periyotta total 0,02 mM dozda uygulandı. Tedavinin sonucunda visnagin doksorubisine bağlı gonadotoksitesi hem primordiyal follikül seviyesinde hemde gelişmekte olan folliküller seviyesinde bir etki gösterdi. Çalışmada uygulanan visnagin dozunun literatürde belirtilen prooksidatif etkinliğin gösterildiği dozun altında, güvenli sınırlarda bir doz olması, antioksidatif etkisini gösterebilecek bir doz aralığında uygulanması visnagin tedavisi edici etkinliğini antioksidatif mekanizma üzerinden göstermiş olabileceği yönünde yorumlanabilir. Doku düzeyinde visnagin tedavisi edici etkisinde antioksidatif mekanizmanın desteklenmesi için *in vivo* ya da *in vitro* toksisite çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

Literatürde doksorubisin ile benzer şekilde gastrointestinal sistemde toksik etkiye sahip geniş spektrumlu platin türevi bir antineoplastik ajan olan sisplatin'in oluşturduğu nefrotoksitenin tedavisi amacıyla tiopronin veya kannabinoidlerin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda, benzer şekilde tedavi edici ajanların kilo kaybını engellemede etkin olmadığı rapor edilmiştir^{31,32}. Bu sonucu tedavi amacıyla kullanılan ajanların gastrointestinal sistem üzerinde etkinliğinin olmaması şeklinde yorumlamışlardır. Bu çalışmada da doksorubisinin gastrointestinal sistem üzerinde toksik etkisine bağlı olarak sıçanlarda gelişen anoreksiya ve buna bağlı kilo kaybına visnagin tedavisi edici etkisi görülmedi. Visnagin de benzer şekilde gastrointestinal sistem üzerine tedavi edici etkisinin olmaması nedeniyle kilo kaybında azalma oluşturmaması muhtemeldir.

Kemoterapi hızlı bir hücresel döngüye sahip olan ovaryumlar üzerinde son derece zararlı etkiler oluşturmaktadır. Günümüzde kansere yakalanan çoğu kadın hasta kemoterapi veya radyoterapi ile tedavi edilmesine karşın tedavi sonrasında kullanılan ajanların toksik etkilerinden dolayı infertilite ve gonadal yetmezlik ile karşı karşıya kalmaktadır. Bu hastalarda üreme yeteneklerini korumak amacıyla, tedavi öncesi ve/veya sonrası embriyo, oosit ve ovaryum dokusu dondurma gibi birtakım yardımcı üreme yöntemlerine başvurulmaktadır. Bu yöntemlere ek olarak antioksidanlar ve alternatif tedavilerin kullanılmasıyla kemo-

terapötik ajanların toksik etkilerinin önlenmesi amaçlanmaktadır. Bu çalışmada gonadotoksik etkisi bilinen doksorubisinin, ovaryumda doku hasarını ve folliküler kaybı azaltmak, ovaryan rezervi korumak amacıyla visnagin tedavisinin olumlu sonuçlar verdiği laboratuvar ortamında gösterilmiştir. Kemoterapi sonrası uygulanacak visnagin tedavisinin hem gelişmekte olan follikülleri hemde primordiyal follikül havuzunu korumada etkili olduğu görülmüştür. Doksorubisinin hücre içerisinde kalsiyum birikimine yol açıp, ROS birikimi ile birlikte DNA hasarına neden olarak follikül granüloza hücrelerinde ve stromal hücrelerde oluşturduğu apoptotik aktivasyonun, visnagin hücre içerisine kalsiyum girişini engelleyici etkisi ve serbest oksijen radikallerini minimum düzeye indirerek normal ovaryum dokusundaki gelişmekte olan follikülleri kemoterapötik ajanların toksik etkisinden koruyabileceği düşünülmektedir. Bu görüşü destekleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, bu çalışma doksorubisin kemoterapisi sonrasında oluşan ovaryan toksisitede visnagin koruyucu etkisinin olduğunu gösteren ilk çalışma olup, fertilitiyi korumaya yönelik yaklaşımlara alternatif bir tedavi seçeneği olarak yönlendirici olacaktır.

Referanslar

1. Monsuez J.-J, Charniot J.-C, Vignat N, & Artigou J.-Y Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *International Journal of Cardiology* 2010; 144(1), 3–15.
2. Van Dyke T. p53 and tumor suppression. *The New England Journal of Medicine*, 2007; 356(1), 79–81.
3. Bar-Joseph H, Ben-Aharon I, Rizel S, Stemmer SM, Tzabari M, et al. Doxorubicin-induced apoptosis in germinal vesicle (GV) oocytes. *Reproductive Toxicology* 2010;30: 566–572.
4. Liu Y, Asnani A, Zou L, Bentley V. L, Yu M, Wang Y, Peterson R. T Visnagin protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy through inhibition of mitochondrial malate dehydrogenase. 2014; 6(266): 266ra170.
5. Duarte J, Torres A. I, Zarzuelo A Cardiovascular effects of visnagin on rats. *Planta Med.* 2000; 66, 35-39.
6. Vanachayangkul P, Byer K, Khan S, Butterweck V. An aqueous extract of Ammi visnaga fruits and its constituents khellin and visnagin prevent cell damage caused by oxalate in renal epithelial cells. *Phytomedicine*, 2010;17, 653-658.
7. Ross MH, Pawlina W. *Histology A Text And Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology*. 6th edition ed. Vol. LWV. 833-837, 2011.
8. Garrett W M, Guthrie H. D Expression of Androgen Receptors and Steroidogenic Enzymes in Relation to Follicular Growth and Atresia Following Ovulation in Pigs, *Biology of Reproduction*, 1996; 55, 949-55.
9. Ben-Aharon I, Bar-Joseph H, Tzarfaty G, Kuchinsky L, Rizel S, Stemmer SM, Shalgi R Doxorubicin-induced ovarian toxicity. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010; 8:20.
10. McLaughlin M, Kelsey T.W, Wallace W.H.B, Anderson R.A, Telfer E.E Non-growing follicle density is increased following adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD) chemotherapy in the adult human ovary. *Human Reproduction*. Vol.32, No. I pp. 2017; 165-174.

Ovaryan Toksisitede Visnagin

11. Oktay K, Oktem O, Reh A, Vahdat L Measuring the impact of chemotherapy on fertility in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24:4044-4046.
12. Agarwal A, Gupta, S, Sharma R.K, Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2005; 3, 28.
13. Chow AY, Chin C, Dahl G, Rosenthal DN Anthracyclines cause endothelial injury in pediatric cancer patients: a pilot study. *J Clin Oncol.* 2006; 24:925-928.
14. Wu S, Ko YS, Teng MS, Ko YL, Hsu LA, Hsueh C, Chou YY, Liew CC, Lee YS Adriamycin-induced cardiomyocyte and endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *J Mol Cell Cardiol.* 2002; 34:1595-1607.
15. Zhang T, He W.N, Feng L.L, Huang H.G Effect Of Doxorubicin-Induced Ovarian Toxicity On Mouse Ovarian Granulosa Cells. *Regulatory Toxicology And Pharmacology* 2017; 86 1e10.
16. Isobe N, Yoshimura Y Localization of apoptotic cells in the cystic ovarian follicles of cows: a DNA-end labeling histochemical study. *Theriogenology.* 2000; 53, 897-904.
17. Slot K, Voorendt M, Boer-Brouwer M, Vugt H, Teerds K Estrous cycle dependent changes in expression and distribution of Fas, Fas ligand, Bcl-2, Bax, and pro- and active caspase-3 in the rat ovary. *Journal of Endocrinology.* 2006; 188:179-192.
18. Vaskivuo TE, Anttonen M, Herva R, Billig H, Dorland M, Te Velde ER, Stenback H, Heikinheimo M, Tapanainen JS Survival of human ovarian follicles from fetal to adult life: apoptosis, apoptosis-related proteins, and transcription factor GATA-4. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:3421-3429.
19. Glamoclija V, Vilovic K, Saraga-Babic M, Baranovic A, Sapunar D Apoptosis and active caspase-3 expression in human granulosa cells. *Fertil Steril.* 2005; 83:426-431.
20. Gewirtz D.A, A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem. Pharmacol.* 1999; 57, 727e741.
21. Attia, S.M, Al-Bakheet, S.A, Al-Rasheed, N.M Proanthocyanidins produce significant attenuation of doxorubicin-induced mutagenicity via suppression of oxidative stress. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2010; 3, 404e413.
22. Yeh Y.C, Liu T.J, Wang L.C, Lee H.W, Ting C.T, Lee W.L, Hung C.J, Wang K.Y, Lai H.C, Lai H.C, A standardized extract of Ginkgo biloba suppresses doxorubicin-induced oxidative stress and p53-mediated mitochondrial apoptosis in rat testes. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 156, 48e61.
23. Roti Roti, E.C, Salih, S.M, Dexrazoxane ameliorates doxorubicin-induced injury in mouse ovarian cells. *Biol. Reprod.* 2012; 86, 96.
24. Roti Roti EC, Ringelstetter AK, Kropp J, Abbott DH, Salih SM Bortezomib Prevents Acute Doxorubicin Ovarian Insult and Follicle Demise, Improving the Fertility Window and Pup Birth Weight in Mice. *PLoS ONE* 2014; (9): e 108174.
25. Elon C, Roti Roti, M. Salih Dexrazoxane Ameliorates Doxorubicin-Induced Injury in Mouse Ovarian Cells. *Biology Of Reproduction* 2012; 86(3):96,1-11.
26. Lee J.K, Jung J.S, Park S.H, Park S.H, Sim Y.B, Kim S.M, Han T.S, Suh H.W Anti-inflammatory Effect of Visnagin in Lipopolysaccharide-stimulated BV-2 Microglial Cells. *Arch Pharm Res Vol 33, No: 11, 2010; 1843-1850.*
27. Kwon M.S, Lee J.K, Park S.H, Sim Y.B, Jung J.S, Won M.H, Kim S.M, Suh H.W Neuroprotective Effect of Visnagin on Kainic Acid-induced Neuronal Cell Death in the Mice Hippocampus *Korean J Physiol Pharmacol Vol 14. 2010; 257 - 263.*
28. Duarte J, Perez-Vizcaino F, Torres AI, Zarzuelo A, Jimenez J, Tamargo J Vasodilator effects of visnagin in isolated rat vascular smooth muscle. *Eur J Pharmacol.* 1995; 286:115-122.
29. Vanachayangkul P, Chow N, Khan SR, Butterweck V Prevention of renal crystal deposition by an extract of Ammi visnaga L. and its constituents khellin and visnagin in hyperoxaluric rats. *Urol Res* 39: 2011;189-195.
30. Hassan Y, Aboul-Enem, Kladna A, Kruk I, Lichszeld K, Michalska T Effect of Psoralens on Fenton-Like Reaction Generating Reactive Oxygen Species. *Biopolymers (Biospectroscopy),* 2003; Vol. 72, 59-68.
31. Zhang JG, Viale M, Esposito M, Lindup WE Tiopronin protects against the nephrotoxicity of cisplatin in the rat. *Hum Exp Toxicol.* 1999; 18(12):713-7.
32. Abalo R, Cabezos PA, Vera G, López-Pérez AE, Martín MI Cannabinoids may worsen gastric dysmotility induced by chronic cisplatin in the rat. *Neurogastroenterol Motil.* 2013; 25(5):373-82.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Cerrahi Menopozda Oral ve Transdermal Östrojen Tedavilerinin Hastaların Psikolojik Durumları ve Cinsel Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Fatih YILMAZ¹, Alparslan BAKSU²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Bursa.

² Nişantaşı Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, Ameliyat Hizmetleri Bölümü, İstanbul.

ÖZET

Cerrahi menopozun hastaların psikolojik durum ve cinsel fonksiyonlara etkisi ve tedavisi halen tartışmalıdır. Bu amaçla transabdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi (TAH+BSO) geçiren hastalarda oral ve transdermal östrojen tedavilerinin psikolojik durumlar ve cinsel fonksiyonlar üzerine etkilerini karşılaştırdık. Çalışmamızda benign endikasyonlarla TAH+BSO yapılan 52 hasta rastgele randomizasyonla üç gruba ayrıldı. Ameliyattan 12 hafta sonra 17 hastaya kontrol grubu olarak tedavi verilmezken (grup kontrol) 18 hastaya oral östrojen (grup oral), 17 hastaya transdermal östrojen (grup TTS) başlandı. Hastalara ameliyattan önce, 12 ve 28 hafta sonra Beck Depresyon İndeksi (BDI) ve Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi (FSFI) uygulandı. Grup Kontrol'de ameliyat öncesi ve sonrası arasında değişiklik olmadı. Grup Oral'de tedavi sonrası psikolojik durumlar ve cinsel fonksiyonlar üzerine olumlu yanıt gözlenirken grup TTS'de değişiklik gözlenmedi. Çalışmamızın sonucunda cerrahi menopozun hastaların psikolojik durum ve cinsel fonksiyonları üzerine etkisi görülmezken oral östrojen tedavisinin olumlu etkilerinin olabileceği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Cerrahi menopoz. Psikolojik durum. Cinsel fonksiyon. Östrojen replasman tedavisi.

The Effect of Oral and Transdermal Estrogen Therapy on the Psychological Situations and Sexual Functions of Patients in Surgical Menopause

ABSTRACT

The effect and treatment of psychopathological conditions and sexual functions of surgically menopausal patients is still controversial. For this purpose, we compared the effects of oral and transdermal estrogen treatments on psychological status and sexual function in patients who underwent transabdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy (TAH + BSO). In our study, 52 patients who underwent TAH + BSO with benign indications were randomly assigned to three groups. Twelve weeks after the operation, 17 patients were not treated as a control group (group 1), 18 patients were given oral estrogen (group 2) and 17 patients were transdermal estrogen (group 3). Beck Depression Index (BDI) and Female Sexual Function Index (FSFI) were administered before operation, 12 and 28 weeks after operation. There was no change in preoperative and postoperative results in group 1. In group 2, there was a positive response to psychological conditions and sexual functions after treatment, but no change in group 3 was observed. As a result of our study, it was observed that positive effects of oral estrogen therapy could be seen when there was no effect on the psychological status and sexual functions of surgical menopausal patients.

Key Words: Surgical menopause. Psychological condition. Sexual function. Estrogen replacement therapy.

Geliş Tarihi: 21 Mayıs 2018

Kabul Tarihi: 14 Eylül 2018

Dr. Fatih YILMAZ
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı
16059/Görükle/Bursa
Tel.: 0505 208 03 80
E-posta: fatihyilmaz1010@hotmail.com

Doğal menopoz herhangi bir cerrahi müdahale veya medikal tedavi olmaksızın menstrüel periyodların kalıcı olarak durmasıdır. Doğal menopoz ortalama 51 yaşında olur. 40 yaşından önce doğal menopoz olması anormaldir ve primer over yetmezliği olarak tanımlanır. Doğal menopoz yaşından önce overlerin cerrahi olarak uzaklaştırılması ise cerrahi menopoz olarak tanımlanır. Overlerin cerrahi olarak uzaklaştırılması histerektomi veya diğer pelvik cerrahi esnasında yapılabilir. Overlerin malignite dışında cerrahi olarak uzaklaştırılma endikasyonları overlerin yapısal bozukluğu veya koruyucu önlem için olabilir. Menopozda overyan foliküllerin azalması ile serum östrodiol (E2)

düzeyi azalırken folikül uyarıcı hormon (FSH) düzeyi artar. Yavaş bir süreç olan doğal menopoza karşılaştırıldığında cerrahi menopoza östrojen, progesteron ve androjenlerin çekilmesi anidir. Cerrahi menopoza ani hormonal değişiklikler daha şiddetli ve uzun menopoz semptomları ile ilişkilidir¹. Menopozun endokrin belirteci hipoöstrojenemidir ve dolaşımdaki östrodiol (E2) düzeyinin 5-10 kat azalması ile karakterizedir. Bu süreçte düşük E2 düzeyleri sıklıkla vulvovajinal atrofinin eşlik ettiği vajinal kuruluk ve dispareniye neden olur². Gelişmiş ülkelerde histerektomi ve birlikte bilateral salpingooforektomi kadınların reproduktif döneminde sezeryandan sonra 2. en sık yapılan cerrahidir³. Menopozun yaşı ve tipi, premenopozal seksüel aktivite, fiziksel ve mental sağlık, yaşam olayları, ilişki durumu ve eş uyumu cinsel fonksiyonları etkileyen önemli faktörlerdir. Seksüel aktivitesini sürdüren kadınların menopozda seksüel fonksiyonları etkilenmezken pasif kadınların seksüel fonksiyonlarında azalma mevcuttur. Menopozlu kadınlarda kültürel, dini, etnik ve bireysel farklılıklara bağlı olarak seksüel disfonksiyon oranı %68-86,5 olarak tahmin edilmektedir. En yaygın seksüel disfonksiyon şikayetleri azalmış seksüel istek, vajinal kuruluk, dispareni, zayıf uyarılma-orgazm ve azalmış seksüel tatmindir. Cerrahi menopoza seksüel disfonksiyon olasılığı daha yüksektir. Bilateral ooforektomili hastalarda doğal menopoza göre serum testosteron düzeyi %25 daha düşüktür^{4,5}. Menopozda östrojen eksikliği davranış ve ruhsal durumda değişikliğe yol açabilir. Postmenopozal dönemde anksiyete, depresyon, ruhsal bozukluklar ve sinirlilik sıklığı artmıştır. Menopozdaki psikiyatrik değişiklikler psikolojik faktörler, kişisel, kültürel ve sosyal faktörler ile ilişkilidir. Depresyon varlığı menopoz semptomlarını olumsuz olarak etkiler. Vazomotor semptomlar ve uyku bozukluğu menopozal depresyonun ana belirteçleridir. Menopoz bir süreçtir ve semptomların yoğunluğu zaman içerisinde azalır⁶. Herhangi bir cinsel fonksiyon bozukluğu olmayan kadınlar menopoz sonrası cinsel yaşamını doyumsuz yaşayabilmektedir. Depresyon ve anksiyetenin varlığı cinsel fonksiyonları olumsuz etkileyen faktörlerdendir⁷.

Çalışmamızın amacı transabdominal histerektomi+bilateral salpingooforektomi yapılan benzer demografide cerrahi menopozlu hastalarda oral ve transdermal östrojen tedavilerinin psikolojik durumlar ve cinsel fonksiyonlar üzerine etkilerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Dizaynı

Çalışmamız Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yerel etik komiteden izin alınmasını takiben Nisan 2007- Nisan 2008 tarihleri arasında prospektif

ve randomize olarak yapıldı. Çalışmamıza hastanemiz jinekoloji kliniğinde myoma uteri, adenomyozis, endometriyal hiperplazi, endometriyal polip, tedaviye dirençli menometroraji, desensus uteri, benign over tümörü, endometriyozis gibi benign endikasyonlarla TAH+BSO yapılan toplam 90 hasta dahil edildi. Çalışma hastaların TAH+BSO öncesi ve sonrası BDI ve FSFI parametrelerinin karşılaştırılması yanında oral veya transdermal yolla östrojen verildiğinde kontrol grubuna göre BDI ve FSFI parametrelerin karşılaştırılmasını kapsamaktadır. Toplam 90 hastanın 12 'si şehir dışında ikamet etmesi, 14 hastanın kontrollerine çağrılmasına rağmen gelmemesi, 8 hastanın tedaviyi tamamlamaması, 4 hastaya mevcut iletişim bilgilerinden ulaşılamaması gerekçesiyle çalışmadan çıkartılmıştır.

Hasta Karakteristiği

Hastaların doğal menopoza olup olmadıklarına karar vermek için ameliyat öncesi serum FSH, LH, E2 düzeyleri değerlendirildi. Çalışmaya dahil etmeme kriterleri olarak ameliyat öncesinde menopoz, aşırı kilo, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık öyküsü, tromboemboli öyküsü, diyabet (diyet ile regüle tip 2 diyabet hariç), kontrolsüz hipertansiyon, herhangi bir kanser tanısı, orta ve ağır depresyon, antipsikotik ve antidepresan ilaç kullanımı, tiroid disfonksiyonu, anemi, bilateral mamografide malignite şüphesi, ailede ve kendisinde meme kanseri öyküsü, hormon replasman tedavisinin kontrendike olduğu durumlar ve cinsel partnerin olmaması alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan çalışma başlangıcında yazılı olarak bilgilendirilmiş onam formu alındı. Hastalara östrojen tedavisi ve kullanım yöntemi hakkında bilgilendirme yapıldı.

Hastalar rastgele üç gruba ayrılarak birinci gruba tedavi vermeyip kontrol grubu olarak kabul edildi. İkinci gruba oral östrojen tablet (Estradiol hemihydrate 1x2 mg/gün, her gün), üçüncü gruba transdermal flaster (Estradiol 4 mg/3-4 günde, sürekli) başlandı. Ancak değişik nedenlerle çalışma birinci grupta 17, ikinci grupta 18, üçüncü grupta ise 17 hasta ile tamamlanmıştır. Hastaların yaş, boy, ağırlık, meslek, eğitim durumu, ilk adet yaşı, hipertansiyon, diyabet, guatr, meme hastalığı, karaciğer problemi, koroner kalp hastalığı gibi rahatsızlıkları sorgulanarak kaydedildi. Hastalar ameliyat öncesi hemogram, biyokimya (açlık kan şekeri, üre, kreatinin, SGOT, SGPT, LDH, total bilirubin, trigliserid, total kolesterol, LDL, HDL, VLDL, kalsiyum, sodyum, potasyum, klor), hormon tetkikleri (FSH, LH, Östrodiol, FT3, FT4, TSH), ameliyattan 12 hafta sonra biyokimya ve hormon tetkikleri; ameliyattan 28 hafta sonra ise hormon tetkiki ile tekrar değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara TAH+BSO öncesi ve 12, 28 hafta sonrası Beck Depresyon İndeksi (BDI) ve Kadın Cinsel Fonksiyon Sorgulama İndeksi (FSFI) yüz-yüze uygulandı.

Cerrahi Menopozda Östrojen

Psikolojik Durumların Değerlendirmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların psikolojik durumları Beck Depresyon İndeksi (BDI) formu ile değerlendirildi. BDI formu klinikte hastanın kendi başına yapabileceği bir ölçüm aracıdır. Bu form 21 maddeli ve çoktan seçmeli olup anksiyetenin şiddetini 0-3 puanla ölçüm yapar. Depresyona özgü davranışlar ve semptomlar çok sayıda soru ve her soruya 0-3 arası puanlamayla sınıflandırıldı. Hastalara son bir hafta ve mevcut duygu durumlarını en iyi tanımlayan ifade sorgulandı. BDI puanı 0-9 arası olanlar minimal depresyon, puanı 10-16 arası olanlar ılımlı depresyon, puanı 17-29 arası olanlar orta depresyon ve puanı 30-63 arası olanlar ağır depresyonu gösterir⁶. BDI'nın Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Hisli (Hisli 1989) tarafından yapılmıştır⁸.

Cinsel Fonksiyonların Değerlendirmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsel fonksiyonları Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi (FSFI) ile değerlendirildi. FSFI önceden güncellenen ve yaygın kullanılan bir araçtır. FSFI bir kadının son 4 hafta içindeki seksüel aktivitesini değerlendiren 6 ana unsurdan oluşmaktadır. İndeks orgazm, arzu, uyarılma, tatmin, lubrikasyon ve ağrı dahil 19 soru içermektedir. Puanlama sistemi yaşamın farklı evrelerinde ve tedavi sırasında bireyler veya toplumlar arasında farklı seksüel fonksiyon unsurlarının yanıtını ölçer. Her katılımcının her ana unsurları toplanarak değerlendirilir⁹. Her başlık 0 veya 1 ile 6 arasında puanlanmaktadır. En düşük puan iki ve en yüksek puan otuz altıdır. FSFI skoru >30 ise iyi, 23-29 arası ise orta, <23 ise kötü olarak sınıflandırılmıştır. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik analizi Öksüz ve Malhan (2005) tarafından yapılmıştır. Türkçeye uyarlanan ölçeğin cronbach alfa katsayısı 0.95, testin tekraralama güvenilirliği 0.75- 0.95 bulunmuştur¹⁰.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra grupların sıralı ölçümlerinde tekrarlayan varyans analizi alt grup karşılaştırmalarında Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi, gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Grup Kontrol'ün yaş ortalaması 47,6±3,3; grup oral'in 46,7±3,4 ve grup TTS'nin 47,5±3,6 olarak saptandı. Gruplar arasında yaş, ağırlık, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), ilk adet yaşı, meslek ve eğitim durumlarında

demografik olarak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo I).

Tablo I: Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırması

	Grup Kontrol	Grup Oral	Grup TTS	F	p			
	n:17	n:18	n:17					
Yaş	47,6±3,3	46,7±3,4	47,5±3,6	0,36	0,697			
Kilo	74±13,9	73,3±10,9	79,8±15,8	1,20	0,31			
Boy	1,6±0,7	1,6±0,1	1,6±0,1	3,88	0,397			
BMI	29,3±5,5	28,1±4,4	28,5±6,1	0,22	0,807			
İlk Adet yaşı	13,9±1,5	13,6±1,2	13,5±1,3	0,42	0,662			
Meslek	EH	EH	EH					
	14	17	17	100,0%				
	İşçi	İşçi	İşçi					
	3	1	4	17,6%	5,6%	0,0%	χ ² :3,9	0,142
Eğitim	Eğitimsiz	Eğitimsiz	Eğitimsiz					
	2	6	4	11,8%	33,3%	23,5%		
	İlköğretim	İlköğretim	İlköğretim					
	14	12	12	82,4%	66,7%	70,6%		
Durumu								
	Lise	Lise	Lise					
	1	1	1	5,9%	0,0%	5,9%	χ ² :3,13	0,535

Gruplar arasında hemogram, biyokimya ve tiroit fonksiyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Başlangıç ve 12. hafta E2 ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p>0.05). Grup Kontrol'ün başlangıç, 12 ve 28. hafta E2 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi (p=0.02), başlangıç E2 ortalaması 12. ve 28. hafta E2 ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.044), diğer zamanlar arasında istatistiksel fark gözlenmedi (p>0.05). Grup Kontrol'ün 28. hafta E2 ortalaması grup oral ve TTS'nin E2 ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p=0.0001). Grup oral ve TTS'de başlangıç, 12. ve 28. hafta E2 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi (p=0.001, p=0.004), başlangıç E2 değerleri 12. hafta ve 28. hafta E2 ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.001, p=0.003), 12. hafta E2 ortalaması 28. hafta E2 ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p=0.001, p=0.001) (Tablo II-IV)

Tablo II: Grupların kendi aralarında ve takip zamanların da E2 karşılaştırması

E2	Grup Kontrol n:17	Grup Oral n:18	Grup TTS n:17	F	p
Başlangıç	119,4±214,1	78,3±71,3	61,4±55,7	0,85	0,432
3.Ay	11,9±5,4	14,3±6,1	14,7±5,5	1,00	0,376
7.Ay	11,2±6,7	68,9±39,3	52,2±37,6	15,08	0,0001
F	4,32	9,25	6,48		
P	0,022	0,001	0,004		

Tablo III: Takip zamanlarına göre E2'nin çoklu karşılaştırması

	Grup Kontrol	Grup Oral	Grup TTS
Newman Keuls Çoklu Karşılaştırma Testi			
Başlangıç / 3.Ay	0,044	0,001	0,003
Başlangıç / 7.Ay	0,044	0,664	0,609
3.Ay / 7.Ay	0,733	0,001	0,001

Tablo IV: Gruplar arası 7.ay E2 değerlerinin karşılaştırılması

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	7.Ay
Grup Kntrl/ Grup Oral	0,0001
Grup Kntrl / Grup TTS	0,001
Grup Oral / Grup TTS	0,275

Her üç grubun başlangıç, 12. ve 28. hafta BDI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). Grup Kontrol ve TTS'de başlangıç, 12. ve 28. hafta BDI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.311$, $p=0.652$). Grup Oral'in başlangıç, 12. ve 28. hafta BDI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi ($p=0.013$), 28. hafta BDI ortalaması başlangıç ve 12. hafta BDI ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.025$, $p=0.001$), diğer zamanlar arasında istatistiksel fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo V,VI).

Tablo V: Grupların kendi aralarında ve takip zamanlarında Beck Depresyon karşılaştırması

Beck Depresyon	Grup Kontrol Grup n:17	Grup Oral Grubu n:18	Grup TTS Grubu n:17	F	P
Başlangıç	2,8±2,9	2,4±3,1	2,8±3,4	0,11	0,892
3.Ay	3,2±2,3	2,2±1,9	2,8±2,8	0,79	0,458
7.Ay	2,2±2,1	0,8±0,8	2,1±2,6	3,02	0,058
F	1,21	4,95	0,43		
P	0,311	0,013	0,652		

Tablo VI: Takip zamanlarına göre Beck Depresyon çoklu karşılaştırması

Newman Keuls Çoklu Karşılaştırma Testi	Grup Kontrol	Grup Oral	Grup TTS
Başlangıç / 3.Ay		0,794	
Başlangıç / 7.Ay		0,025	
3.Ay / 7.Ay		0,001	

Her üç grubun başlangıç, 12. hafta FSFI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). Her üç grubun başlangıç, 12. ve 28. hafta

FSFI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.697$, $p=0.093$, $p=0.135$). Ancak grup kontrol'ün 28. hafta FSFI ortalaması grup oral'in FSFI ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.024$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo VII,VIII).

Tablo VII: Grupların kendi aralarında ve takip zamanlarında FSFI karşılaştırması

FSFI	Grup Kontrol n:17	Grup Oral n:18	Grup TTS n:17	F	p
Başlangıç	56,1±22,0	57,1±26,3	66,2±13,7	1,16	0,321
3.Ay	52,5±14,1	55,6±17,9	57,4±17,9	0,36	0,7
7.Ay	52,1±16,1	66,7±15,2	60,1±16,3	3,73	0,031
F	0,36	2,55	2,12		
P	0,697	0,093	0,135		

Tablo VIII: Gruplar arası 7.ay FSFI değerlerinin karşılaştırılması

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	7.Ay
Grup Kontrol / Grup Oral	0,024
Grup Kontrol / Grup TTS	0,31
Grup Oral / Grup TTS	0,443

Tartışma

Perimenopozal ve postmenopozal dönemde duygusal dalgalanma, depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları ve seksüel disfonksiyon gibi semptomlar sık görülür. Bu semptomların sebepleri olarak seks hormonlarında azalma, yaşam stili, menopoza bakış açısı, premenopozal mental sağlık ve sosyokültürel faktörler gibi psikososyal faktörler gösterilmiştir.

Günümüzde kadınların premenopozal döneminde farklı nedenlerle sık uygulanan jinekolojik operasyonlardan biri TAH+BSO'dur. Böylelikle pek çok kadın cerrahi menopoza girmekte ve cerrahi menopozdan dramatik şekilde etkilenmektedir¹¹. Açmaz ve arkadaşlarının 22 cerrahi menopozlu ve 25 reproduktif dönemde iki grupta yaptığı çalışmada Beck Depresyon ölçeklerine ait skorlar değerlendirilmiş ve cerrahi menopozlu grupta depresyona yatkınlığın istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptamışlardır⁶. Benzer bir çalışma Sözeri ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada depresyon ve anksiyetenin yanısıra cinsel doyum da değerlendirilmiştir. Doğal veya cerrahi olarak menopoza giren olgular arasında depresyon, anksiyete ve cinsel doyum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya konamamıştır⁷. Cerrahi menopozun depresyona etkisini araştıran bir diğer önemli çalışma Rohl ve arkadaşları

Cerrahi Menopozda Östrojen

tarafından yapılmıştır. 1053 premenopozal olguyu kapsayan bu geniş serili çalışmada ooforektomi öncesi ve 12 ay sonrası Ruhsal Durum Ölçeği ile değerlendirilmiş ve cerrahi menopozun depresif semptomlarla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir¹². Premenopozal dönemde uygulanan ooforektomi sonrası olgularda psikolojik problemler ve cinsel sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Paige ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada over kanseri risk azaltıcı salpingooforektomi yapılan 119 hastada psikolojik problem ve seksüel yaşam doyumsuzluğu değerlendirmesinde bu problemlerin premenopozal hastalarda ameliyat sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu bulunmuştur¹³. Psikoseksüel sorunlar özellikle cerrahi menopoz girmiş olgularda daha fazla hissedilebilmektedir. Göktaş ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada benign endikasyonlarla TAH+BSO geçiren 40-60 yaş arası 89'u premenopozal ve 61'i postmenopozal toplam 150 hastaya ameliyattan 3 ay önce ve sonra BDI ve FSFI ile değerlendirmelerinde depresyon ve seksüel disfonksiyon açısından premenopozal hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur¹⁴. Diğer taraftan Kökçü ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 121 cerrahi menopozlu ve 122 doğal menopozlu hastanın cinsel fonksiyonları yönünden karşılaştırılmış, cerrahi menopoz grubunda vajinal kuruluk sıklığı dışında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır³.

Cerrahi menopoz ile fizyolojik üretimi azalan östrojenin, östrojen replasman tedavisi ile menopoz semptomları giderilmekle birlikte bu tedavinin anksiyete, depresyon ve cinsel fonksiyon bozukluklarını sağaltıcı etkisi de olabilmektedir¹⁵. Demetrio ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 3 aylık östrojen (CEE- conjugated equine estrogen) tedavisinin postmenopozal hastalarda anksiyete ve duyu durumlarında iyileşme saptamışlardır. Fakat aynı etkiyi histerektomize ve depresif semptomları olan grupta ortaya koyamamışlardır¹⁶. Baksu ve arkadaşları yapmış oldukları randomize, çift-kör, çalışmada 6 aylık tibolon, ya da transdermal östrojen tedavisinin plasebo ile karşılaştırdığında menopozal semptomları, anksiyete ve depresyon ile ilişkili semptomları istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığını göstermişlerdir¹⁷. Rubinow ve arkadaşlarının 24 çalışmayı dahil ettiği derlemelerinde, doğal veya cerrahi menopozda olan kadınların perimenopozal veya postmenopozal dönemlerinde uygulanan oral ve transdermal östrojen tedavisinin plasebo ile karşılaştırılmasını değerlendirmişlerdir. Bu derlemede östrojen tedavisinin depresif olmayan hastalarda duyu durumunu iyileştirmede etkinliği sınırlı olmakla birlikte perimenopozal hastalarda anti depresif etkinliğin daha fazla olduğu ortaya konmuştur¹⁸.

Kotz ve arkadaşlarının yaptığı derlemede postmenopoz östrojen tedavisi (2 mg östrodiol valerat) alan hastalarda McCoy Seks Ölçeği kullanılarak yapılan değerlendirmede cinsel ilgide artış saptanmıştır. Öst-

rojen+testosteron tedavisi (2 mg östrodiol valerat ve 40 mg testosteron undekanoat) alan hastalarda ise daha belirgin iyileşme saptanmıştır. Östrojen+testosteron tedavisi uygulanan grupta McCoy Seks Ölçeği toplam puanda, fantezi ve düşüncelerde, cinsel ilgide ve lubrikasyonda artış, disparonide azalma saptanmıştır¹⁹. Taylor ve arkadaşları 670 erken postmenopozal dönemdeki (menopozun ilk 3 yılı) olgulara oral, transdermal östrojen veya plasebo uygulamışlardır. Yaptıkları çift kör plasebo kontrollü çalışmada uyguladıkları tedavinin cinsel fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırmışlardır. FSFI 0, 18, 36 ve 48. aylarda değerlendirilen olguların plaseboya göre östrojen tedavisi uygulanan gruplarda ılımlı da olsa cinsel fonksiyonlar üzerinde düzelme saptanmıştır, 18. ayda transdermal östrojen tedavisi oral östrojen tedavisine göre daha fazla düzelme sağlanmış olsa da bu etki 48. aya gelindiğinde her iki östrojen uygulama yolunun cinsel fonksiyonları düzeltmede benzer etki gösterdikleri saptanmıştır². Aziz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 217 histerektomi uygulanan hasta ve 106 histerektomi + ooforektomi uygulanan hasta gruplarının psikolojik ve seksüel fonksiyon değişiklikleri değerlendirildiğinde her iki grupta da yeterli östrojen alan hastaların psikolojik ve seksüel parametrelerinin daha iyi olduğunu saptamışlardır²⁰. Shifren ve Avis'in çalışmalarında TAH+BSO geçiren hastaların östrojen tedavisinden bağımsız olarak hastaların ameliyat sonrasında seksüel fonksiyonlarda ve psikolojik parametrelerinde iyileşme saptamışlar fakat preoperatif depresyon ve seksüel problemleri olan hastalarda postoperatif dönemde kötüye gidiş riski olduğunu vurgulamışlardır¹². Nastri ve arkadaşlarının 27 çalışmayı dahil ettiği derlemede semptomatik veya erken postmenopozlu (menopoz sonrası ilk 3 yıl) hastaların yalnız östrojen tedavisi alan grupta kontrol grubuna göre seksüel fonksiyonda ılımlı yarar saptanmış iken aynı etki tüm postmenopozal olgularda gösterilememiştir. Yalnızca östrojen tedavisi alan gruba benzer şekilde östrojen+progesteron tedavisi alan grupta da aynı fayda saptanmış olup sadece tibolon alan grupta hiçbir hastada yararlı etki saptanmamıştır. SERMs (raloksifen ve bazedoksifen) tedavisi tüm postmenopozal olgularda minimal bir yarar sağlarken bazedoksifen+östrojen tedavisi alan semptomatik veya erken postmenopoz hastalarda belirgin bir fayda ortaya konamamıştır²¹. Bizde çalışmamızda literatürle uyumlu olarak 16 haftalık östrojen replasman tedavisinin sonunda oral östrojen tedavisi alan olgularda tedavi almayanlara göre 28. hafta FSFI puanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık (p=0,024). Transdermal östrojen tedavi sonrası FSFI puanlarında tedavi almayan gruba göre sayısal olarak fark olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Oral ve transdermal östrojen tedavisi uygulananlar arasında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması (p=0,443) bizi östrojen replasman tedavisinin cerrahi menopozlu hastaların cinsel fonksiyonları

üzerine yararlı etkisinin olabileceği her iki yolun da uygulanabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın depresyon üzerine olan etkilerini yukarıda bahsettiğimiz literatürler ışığında yorumlayacak olursak, TAH+BSO sonrası oral ve transdermal östrojen tedavisi uygulamanın Beck Depresyon İndeksi üzerinde herhangi bir anlamlı katkı sağlamadığı görülmüştür. Bunun olası bir nedeni değerlendirmenin diğer çalışmalara göre daha erken bir dönem sayılabilecek 12. haftada yapılması, bunun yanı sıra çalışmamızda dahil ermeme kriteri gereği ameliyat öncesi orta ve ağır depresyonda olanlar veya ek ciddi hastalıkları olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi ve çalışmamız da dahil olan toplam olgu sayısının az olmasıyla ilişkili olabilir.

Sonuç

Premenopozal hastaların bir kısmında cerrahi menopoza sonrası anksiyete, depresif semptomlar görülebilir ya da var olan semptomlarda artış olabilir. Bu olgular seksüel tatmin konusunda da sorunlar yaşayabilirler. Bu sorunlara sahip olgulara uygulanacak olan östrojen replasman tedavisi yaşadıkları bu sorunları önemli ölçüde giderebilir. Çalışmamızda etkinliği gösterilememiş olsa da literatüre baktığımızda uygulanan östrojen tedavisi depresif semptomlarda belirgin bir düzelme sağlayabilmektedir. Bu etkinliğin ortaya konabilmesi için belli bir süre geçmesi gerekebilir.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ortaya koyulduğu üzere cerrahi menopoza giren olgularda oral ya da transdermal östrojen replasman tedavisi cinsel arzu ve fonksiyonlarda yaşanabilecek yoksunlukları önemli ölçüde azaltabilmektedir.

Menopoz sonrası yaşam kalitesini azaltan faktörlerin başında gelen depresif ve seksüel bozukluklar östrojen replasman tedavisi ile önemli bir ölçüde aşılabılır. Bu tedavilerin objektif etkilerinin değerlendirilmesi için tedavinin sürekli ve yeterli bir süreyi kapsamaması gerektiği akıld tutulmalıdır. Premenopozal cinsel yönden aktif hastalar cerrahi menopoz sonrası değişmeden cinsel fonksiyonları devam edebilir, östrojen tedavisinin duygu duruma olan pozitif etkisi beraberinde cinsel yaşamı daha aktif duruma getirebilir.

Kaynaklar

- Rodriguez M, Shoupe D. Surgical menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(3):531-42.
- Taylor HS, Tal A, Pal L et al. Effects of oral vs transdermal estrogen therapy on sexual function in early postmenopause: ancillary study of the Kronos early estrogen prevention study (KEEPS). *JAMA Intern Med.* 2017; 1;177(10):1471-1479.

- Kokcu A, Kurtoglu E, Bildircin D ve ark. Does surgical menopause affect sexual performance differently from natural menopause? *J Sex Med.* 2015;12(6):1407-14.
- Caruso S, Rapisarda AM, Cianci S. Sexuality in menopausal women. *Curr Opin Psychiatry.* 2016;29(6):323-30.
- Nappi RE, Cucinella L, Martella S et al. Female sexual dysfunction (FSD): Prevalence and impact on quality of life (QoL). *Maturitas.* 2016;94: 87-91.
- Açmaz G, Albayrak E, Aksoy H ve ark. Cerrahi menopozlu hastaların depresyon anksiyete ve uyku kalitesi sıklığı açısından araştırılması. *Bozok Tıp Dergisi* 2014;4(1):22-28.
- Sözeri-Varma G, Kalkan-Oğuzhanoglu N, Karadağ F, Özdel O, Amuk T. Doğal ve cerrahi menopozda depresyon ve anksiyete düzeyleri ile cinsel doyum arasındaki ilişki. *Klinik Psikiyatri* 2005; 8: 109-115.
- Karlıdere T, Özşahin A. The relationship of menopausal symptomatology with anxiety and depression levels and social supports. *J Clin Psy.* 2008; 11(4): 159-166.
- Cabral PU, Canário AC, Spyrides MH, et al. Determinants of sexual dysfunction among middle-aged women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;120(3):271-4.
- Ege E, Akın B, Yaralı Arslan S, Bilgili N. Sağlıklı kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu sıklığı ve risk faktörleri. *TÜBAV Bilim* 3(1) 2010;137-144.
- Osmanağaoğlu MA, Atasaral T, Baltacı D, Bozkaya H. Effect of different preparations of hormone therapy on sexual dysfunction in naturally postmenopausal women. *Climacteric.* 2006;9(6):464-72.
- Rohl J, Kjerulff K, Langenberg P, Steege J. Bilateral oophorectomy and depressive symptoms 12 months after hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(1):22.e1-5.
- Tucker PE, Bulsara MK, Salfinger SG et al. The effects of preoperative menopausal status and hormone replacement therapy (HRT) on sexuality and quality of life after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Maturitas.* 2016; 85: 42-8.
- Goktas S. B, Gun I, Yildiz T, Sakar M. N, Caglayan S. The effect of total hysterectomy on sexual function and depression. *Pak J Med Sci.* 2015; 31(3): 700-705.
- Shifren JL, Avis NE. Surgical menopause: effects on psychological well-being and sexuality. *Menopause.* 2007;14(3 Pt 2):586-91.
- Demetrio FN, Rennó J Jr, Gianfaldoni A, et al. Effect of estrogen replacement therapy on symptoms of depression and anxiety in non-depressive menopausal women: a randomized double-blind, controlled study. *Arch Womens Ment Health.* 2011;14(6):479-86.
- Baksu A, Ayas B, Citak S, Kalan A, Baksu B, Goker N. Efficacy of tibolone and transdermal estrogen therapy on psychological symptoms in women following surgical menopause. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;91(1):58-62.
- Rubinow DR, Johnson SL, Schmidt PJ, Girdler S, Gaynes B. Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers. *Depress Anxiety.* 2015;32(8):539-49.
- Kotz K, Alexander JL, Dennerstein L. Estrogen and androgen hormone therapy and well-being in surgically postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt).* 2006;15(8):898-908.
- Aziz A, Bergquist C, Nordholm L, Möller A, Silfverstolpe G. Prophylactic oophorectomy at elective hysterectomy. Effects on psychological well-being at 1-year follow-up and its correlations to sexuality. *Maturitas.* 2005;16;51(4):349-57.
- Nastri CO, Lara LA, Ferriani RA et al. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 5;(6):CD009672.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Temporomandibular Eklem Disk Bozukluklarında Yağ Greftinin Etkisi

Ayşe KALAY¹, Ramazan KAHVECİ², Zeynep KAHVECİ³, Kıymet Zülal HALK⁴

¹ İskenderun Devlet Hastanesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, Hatay.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

⁴ Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Temporomandibular eklem (TME) mandibulanın büyüme merkezidir ve çiğneme, nefes alma, konuşma gibi fonksiyonlarda kritik bir öneme sahiptir. Osteoartrit TME'nin en sık görülen artrit tipidir. Kıkırdak dokusunun iyi kanlanmaması ve iyileşme potansiyelinin düşük olması nedeni ile kıkırdak hasarlarını tedavi etmek zordur. Bu çalışmada birçok hücreye dönüşme potansiyeli olan ve bir çok büyüme faktörü barındıran yağ greftinin, hasarlı TME kıkırdağı üzerindeki etkileri araştırıldı. Çalışmada deneklerin her iki TME disk laterallerinde 3 mm'lik defektler oluşturularak eklem dejenerasyon modeli oluşturuldu. Sol tarafa inguinal bölgeden alınan yağ grefti yerleştirildi, sağ taraf kontrol grubu olarak başka işlem yapılmadan kapatıldı. Histopatolojik değerlendirmede her iki grupta eklem yüzey yapısı, kondrosit yoğunluğu, hücre kümelenmesi ve Safranin O boyanma kaybı parametreleri tek bir uzman histolog tarafından skorlandı. Sonuç olarak eklem yüzey yapısındaki bozulmanın, deney grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Kümelenme skor olarak deney grubunda düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kondrosit yoğunluğu ve Safranin O boyanma kaybı iki grup arasında benzer değerler gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Temporomandibular eklem. Yağ grefti. Osteoartrit.

Effect of Fat Graft On Temporomandibular Joint Disc Disorders

ABSTRACT

Temporomandibular joint (TMJ) is the growth center of the mandible and has a critical importance for functions such as chewing, breathing and speech. Osteoarthritis is the most common type of arthritis of the TMJ. It is difficult to treat cartilage damage due to the poor blood supply of the cartilage tissue and the low potential for healing. In this study, we investigated the effects of fat graft, which has the potential of transforming into many cells and has many growth factors, on damaged temporomandibular articular cartilage. In this study, joint degeneration model was created by creating 3 mm defects in both TMJ disc laterals of subjects. A fat graft from the inguinal region was placed on the left side and the right side was closed as a control group without further treatment. Histopathological evaluation of joint surface structure, chondrocyte density, cell clustering and Safranin O staining loss parameters were scored by a single expert histologist in both groups. As a result, it was seen that the deterioration of joint surface structure was statistically significantly lower in the experimental group. Although the cluster score was low in the experimental group, no statistically significant difference was found. Chondrocyte density and safranin O staining showed similar values between the two groups.

Key Words: Temporomandibular joint. Fat graft. Osteoarthritis.

Geliş Tarihi: 30 Nisan 2018
Kabul Tarihi: 10 Ekim 2018

Dr. Ayşe KALAY
İskenderun Devlet Hastanesi,
Plastik Cerrahi Kliniği,
Hatay.
Tel: 0546 891 38 86
e-Posta: aysesahinin@gmail.com

Alt çene (mandibula) kondil kısmı ve kafatası kemiği olan temporal kemik arasında oluşan, içinde bir eklem kıkırdağı menisküs, kapsülü ve etrafında kas dokuların bulunduğu önemli fonksiyonları yerine getiren bir eklemdir. Temporomandibular eklemi etkileyen patolojik durumlar inflamatuvar ve dejeneratif hastalıklar ve ayrıca travmatik hasarlardır. Osteoartrit, romatolojik - inflamatuvar hastalıklar ve diskin yer değiştirmesi (internal derangement) ile oluşan patolojilerde temporomandibular eklem disk hasarı gözlenmektedir. Juvenil idiopatik artrit, kronik temporomandibular hastalıklarda ve cerrahi & travma sonrası temporomandibular eklem sinoviyal boşluk ve yumuşak dokularında hete-

rotropik kemikleşme görülmektedir. Heterotrofik kemikleşme yumuşak dokularda endokondrial kemik oluşumuyla karakterizedir. Temporomandibular eklemde oluşan heterotrofik kemikleşme nedenleri çok çeşitli olmasına karşın hepsinin eklemde meydana getirdiği semptomlar aynıdır. Heterotrofik kemikleşme temporomandibular eklem hareketlerini kısıtlar, ağrıya neden olur ve çocuklarda çene gelişimini olumsuz yönde etkiler. Heterotrofik kemikleşmenin olası mekanizması, eklemde meydana gelen hasar sonrası makrofajların kemikleşmeyi indükleyici sinyaller vermesi sonucu BMP2 gibi maddelerin lokal fibrozis yapması ve osteoprogenitör hücrelerin hasarlı alana migrasyonu ile endokondrial kemik formasyonunun oluşmasıdır¹.

Heterotrofik kemikleşmeye neden olan patolojilerde kullanılan hyalüronik asit ve steroid enjeksiyonları ağrı azaltılmasında faydalı olmasına karşın eklem yapısına olan etkileri nedeniyle kullanımı tartışmalıdır.

Kıkırdak dokusunun iyi kanlanmaması ve iyileşme potansiyelinin düşük olması nedeni ile kıkırdak hasarlarını tedavi etmek zordur. Bu yüzden matriks metalloproteinaz ve sitokin inhibitörleri, kalsitonin, bifosfonat, büyüme faktörleri gibi kıkırdak iyileşmesini uyaran yeni yollar araştırılmaktadır². Suzuki ve ark. BMP2'nin (bone morphogenetic protein) hasarlı TME üzerine etkilerini araştırmış ve kıkırdak onarımında pozitif etkilerini gözlemlemiştir³. Takafuji ve ark. FGF2'nin (fibroblast growth factor) etkilerini araştırmış ve eklem kıkırdağındaki defektlerde onarıcı etkisinin olduğunu gözlemlemiştir⁴. Benzer şekilde Kütük ve ark. da PRP'nin (platelet rich plasma) eklem yüzeyleri üzerine etkisini araştırmış, istatistiksel anlamda anlamlı bir sonuca ulaşmasa da mikroskopik görüntülerin PRP'nin kıkırdak iyileşmesi üzerine pozitif etkisinin olduğunu savunmuştur².

Yağ greftlerinin hem rekonstrüktif hem de estetik cerrahide yumuşak doku hacimlerinin doldurulması için kullanımı sık başvurulan bir uygulamadır. Yağ greftinin, kolay elde edilebilirliği, geniş bir vücut alanının verici saha olarak kullanılabilmesi, verici sahada işlevsel kaybın olmaması, düşük immunojeniteye sahip olması, yapılan deneysel çalışmalarda anti-inflamatuar, anti-apoptotik, damarlanmayı artırıcı ve fibrozisi azaltıcı etkilerinin gösterilmiş olmaları, kullanımı açısından güven vermektedir⁵. Ayrıca yağ dokusu üzerinde yapılan çalışmalar, yağ dokusunun güçlü bir kök hücre kaynağı olduğunu göstermiştir. Söz konusu kök hücrelerin yerleştirildikleri dokularda farklılaşarak iyileşme sürecine katkı yaptıkları gösterilmiştir⁶. Ayrıca bu kök hücrelerin insülin benzeri büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü, dönüştürücü B1 büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü salgıladığı bilinmektedir⁷.

Tüm bu bilgiler ışığında, birçok hücreye dönüşme potansiyeli olan ve birçok büyüme faktörü barındıran yağ greftinin, hasarlı temporomandibular eklem kıkır-

dağı üzerindeki etkilerini araştırmak bu çalışmanın amacını oluşturmaktadır.

Gereç ve Yöntem

I. Deneğin Oluşturulması

I.I. Denekler

Çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Yetiştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen ve ağırlıkları 2500-2750 gr arasında olan 12 adet yetişkin Yeni Zelanda Beyaz ırkı erkek tavşan kullanıldı. Tavşanlar tekli tavşan gözelelerinde, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 21 derece ve %50 nem çevre koşullarında bakıldı. Tavşanlar standart tavşan yemi ve su verilerek kontrollü bir ortamda izlendi.

I.II. Deneğin Protokolü

Çalışma, Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 13.12.2016 tarihli, 2016-15/08 no'lu kararı uyarınca Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi laboratuvarında gerçekleştirildi.

I.III. Preoperatif hazırlık ve anestezi

Tüm deneklerde anestezi için 4mg/kg Ketamine (Ketalar, Pfizer) ve 20 mg/kg Xylazine %2 (Basilazin, baVET İlaç ve San. Ve Tic. A. Ş.) intramusküler olarak ayrı alanlara uygulandı. Deneğin devamında gerekli olduğu durumda uygulanan dozun yarısı oranında idame dozu verilerek anestezinin devamı sağlandı. Tavşanlara profilaktik olarak operasyon öncesi, anesteziden hemen sonra ve cerrahi sonrası 2 gün 40 mg/kg/gün intramusküler olarak Sulbactam-Ampicillin (Ampicid IM 1 gr, Mustafa Nevzat İlaç San. A.Ş.) yapıldı. Cerrahi alan Povidine- Iodine ile yıkandıktan sonra steril örtüm gerçekleştirildi.

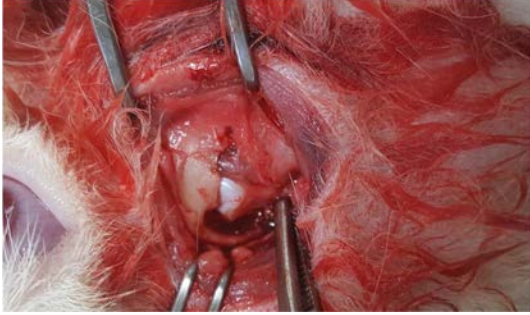
I.IV. Cerrahi İşlem

Cerrahi işlem, benzer çalışmalardaki gibi, tavşan lateral kantus posteriorundan dış kulak yoluna çizilen horizontal bir çizgi üzerinden yapılan yaklaşık 2 cm'lik insizyonla gerçekleştirildi (şekil 1). Yumuşak doku diseksiyonunun ardından superior eklem boşluğuna ulaşarak disk retrakte edildi (şekil 2). 3mm'lik tek kullanımlık steril "punch" biyopsi aletiyle disk lateralinde standart bir defekt oluşturularak eklem dejenerasyon modeli oluşturuldu (şekil 3-4)¹. Deneklerin kasığından yapılan yaklaşık 2 cm'lik insizyonla yağ dokusuna ulaşıldı (şekil 5). 1x0.5 cm'lik yağ greftleri elde edildi.

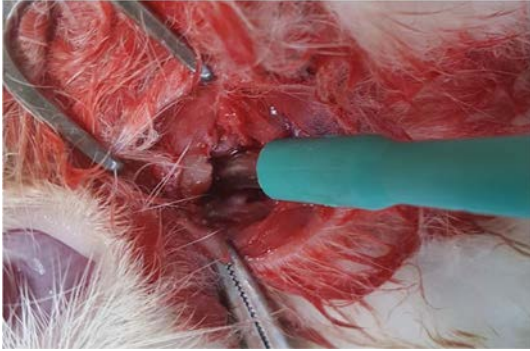
TME Disk Bozukluklarında Yağ Grefti



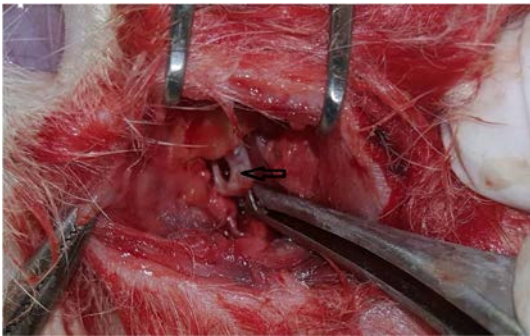
Şekil 1:
Lateral kantustan dış kulak yoluna doğru yapılan insizyon



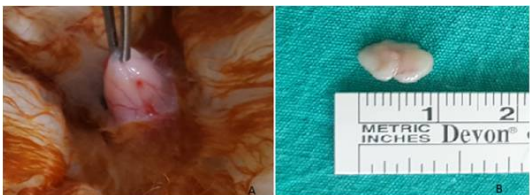
Şekil 2:
Temporomandibular eklem diskinin ortaya çıkarılması



Şekil 3:
Punch biyopsi aletiyle disk hasarlandırılması



Şekil 4:
Hasarlı disk



Şekil 5:
A: Denek kasığından yağ greftinin alınması
B: Yaklaşık 1x0.5 cm'lik yağ grefti

II. Deney Grupları

Deney toplam 12 denek üzerinde gerçekleştirildi. 11 denegin her iki temporomandibular eklem diskinde hasar oluşturuldu. Sağ taraf eklem başka işlem uygulanmadı. Kasıktan elde edilen yağ grefti sol taraf eklem boşluğuna yerleştirildi. Ardından kesiler 4.0 prolen dikiş ile sütüre edildi. 1 denek sağlam kontrol grubu olarak hiçbir cerrahi işleme maruz bırakılmadı.

6. hafta sonunda 1 denegin ölmesiyle deneydeki hayvan sayısı 11'e düştü. 8 haftalık bekleme sürecinin ardından 11 denek dekapitasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Deneklerden 1 tanesinin eklemde enfeksiyon olduğundan, doku elde edilemedi. 1 denekten elde edilen ikişer adet disk ve kondil dokusu taramalı elektromikroskopunda incelenmek üzere gluteraldehit ile fikse edildi. 9 denekten elde edilen toplam 18 kondil ışık mikroskopunda incelenmek üzere nötral formalinle fikse edildi.

III. Histopatolojik İnceleme Yöntemleri

Deneklerden ışık mikroskopik incelemeler için alınan doku örnekleri nötral formalin ile fikse edildi. Dekalsifikasyon işlemi için nötral EDTA solüsyonu uygulandı.

Parafin bloklardan 7 µm kalınlığında alınan seri kesitler, genel morfolojik değerlendirme ve kantitatif analiz yapabilmek için Hematoksilin-Eosin (H&E) ve Safranin O- Fast green boyaları ile boyandı.

Skorlama, Laverty ve ark.'nın tavşan osteoartritinin değerlendirilmesi ile ilgili yaptığı çalışmadaki gibi Safranin O-Fast Green boyanma kaybı, yapı, kondrosit yoğunluğu ve kümelenme parametrelerine bakılarak yapıldı⁸.

IV. İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Bağımlı verilerin analizinde Wilcoxon testi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı.

Bulgular

I. Makroskopik Bulgular

Makroskopik olarak deneklerin sağ ve sol kondil ve disklerinde belirgin bir fark saptanmadı. Bununla birlikte her iki taraf kondilde yüzey düzensizlikleri mevcuttu. Her iki taraf diskte ise ileri derecede düzensiz hipertrofi saptandı (Şekil 6-7).



Şekil 6:
Kondil üzerindeki düzensizlikler ve hipertrofik disk görünümü



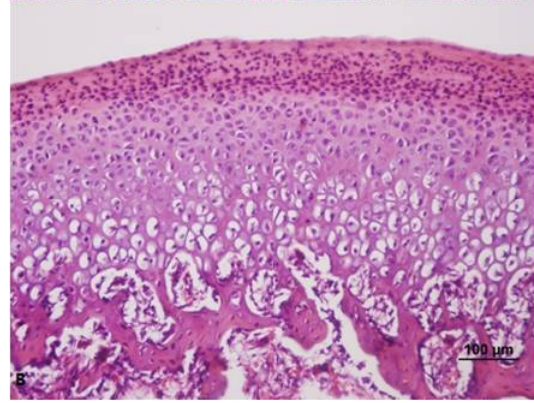
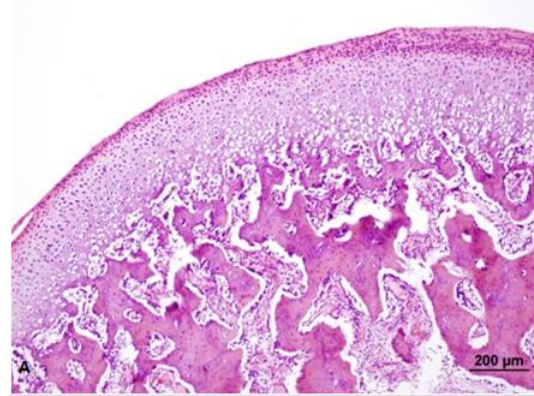
Şekil 7:
Kondil üzerindeki düzensizlikler

II. Histopatolojik Bulgular

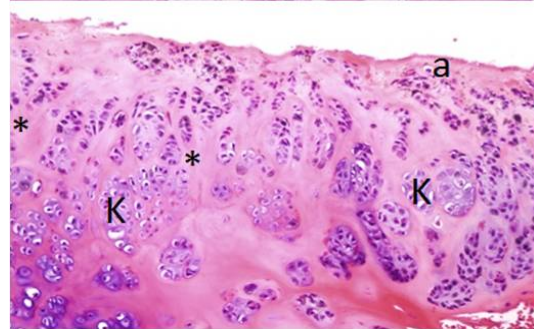
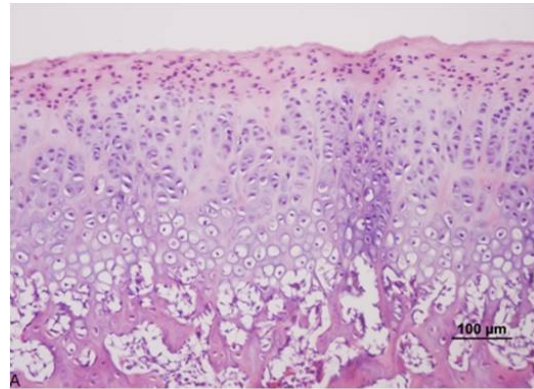
8 denekten çıkarılan sağ (kontrol grubu) ve sol (deney grubu) kondil-disk dokuları hematoxilen-eozin ve safranin o-fast green boyalarıyla boyandı (tablo I). 1 denek ise sağlam kıkırdak dokusunu görmek amacıyla hiçbir işlem yapılmadan boyandı (şekil 8-9).

Tablo I: Histopatolojik inceleme sonuçları (uzman bir histolojist tarafından subjektif olarak değerlendirilmiştir.)

Kondil değerlendirilmesi		Boyama kaybı	Yapı	Kondrosit yoğunluğunda azalma	Kümelene
Sağlam	sol	0	0	0	0
	sağ	0	0	0	0
1	sol	2	1	1	0
	sağ	2	1	0	0
2	sol	6	4	2	3
	sağ	6	7	3	3
3	sol	4	5	2	3
	sağ	3	4	3	2
4	sol	2	2	1	1
	sağ	2	4	1	0
5	sol	5	7	3	3
	sağ	4	9	3	3
6	sol	1	3	2	2
	sağ	1	5	2	3
7	sol	2	4	2	0
	sağ	1	7	2	3
8	sol	1	4	3	1
	sağ	1	5	2	3



Şekil 8:
Sağlam kondil H&E boyaması A: x10 B: x20



Şekil 9:
A. Deney grubu kondil x20 B. kontrol grubu kondil.
K: kümelene *: kondrosit kaybı a: aşınma x20

Deney grubunda yapı skorlaması kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü (Tablo II-III).

TME Disk Bozukluklarında Yağ Grefti

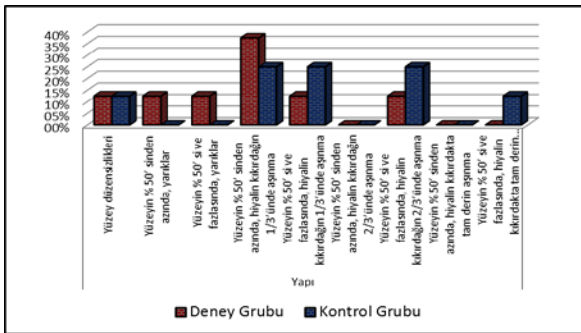
Tablo II:

	Deney Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Yapı	3.75 ± 1.83	4.0	5.25 ± 2.43	5.0	0.033^w

^w Wilcoxon test

Tablo III:

Yapı	Deney Grubu		Kontrol Grubu	
	n	%	n	%
Yüzey düzensizlikleri	1	12.5%	1	12.5%
Yüzeyin % 50' sinden azında, yarıklar	1	12.5%	0	0.0%
Yüzeyin % 50' si ve fazlasında, yarıklar	1	12.5%	0	0.0%
Yüzeyin % 50' sinden azında, hiyalin kırıkdağın 1/3'ünde aşınma	3	37.5%	2	25.0%
Yüzeyin % 50' si ve fazlasında, hiyalin kırıkdağın 1/3'ünde aşınma	1	12.5%	2	25.0%
Yüzeyin % 50' sinden azında, hiyalin kırıkdağın 2/3'ünde aşınma	0	0.0%	0	0.0%
Yüzeyin % 50' si ve fazlasında, hiyalin kırıkdağın 2/3'ünde aşınma	1	12.5%	2	25.0%
Yüzeyin % 50' sinden azında, hiyalin kırıkdağında tam derin aşınma	0	0.0%	0	0.0%
Yüzeyin % 50' si ve fazlasında, hiyalin kırıkdağında tam derin aşınma	0	0.0%	1	12.5%



Hücrelerin kümelenmeleri değerlendirildiğinde, kontrol grubunda daha çok kümelenen hücreler gözlenmesiyle birlikte istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı ($p > 0.05$) bir fark saptanmadı (tablo IV-V).

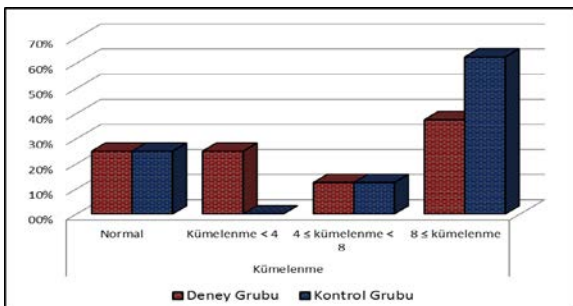
Tablo IV:

	Deney Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Kümelenme	1.63 ± 1.30	1.5	2.13 ± 1.36	3.0	0.336 ^w

^w Wilcoxon test

Tablo V:

Kümelenme	Deney Grubu		Kontrol Grubu	
	n	%	n	%
Normal	2	25.0%	2	25.0%
Kümelenme < 4	2	25.0%	0	0.0%
4 ≤ kümelenme < 8	1	12.5%	1	12.5%
8 ≤ kümelenme	3	37.5%	5	62.5%



Kondrosit yoğunluğuna bakıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) bir fark saptanmadı (Tablo VI-VII).

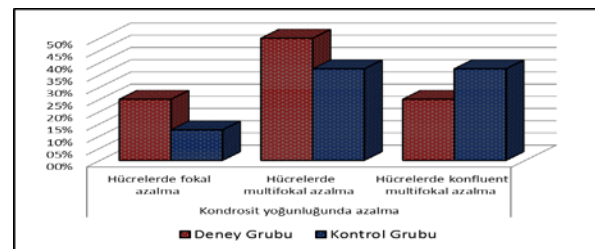
Tablo VI:

	Deney Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Kondrosit yoğunluğunda azalma	2.00 ± 0.76	2.0	2.00 ± 1.07	2.0	1.000 ^w

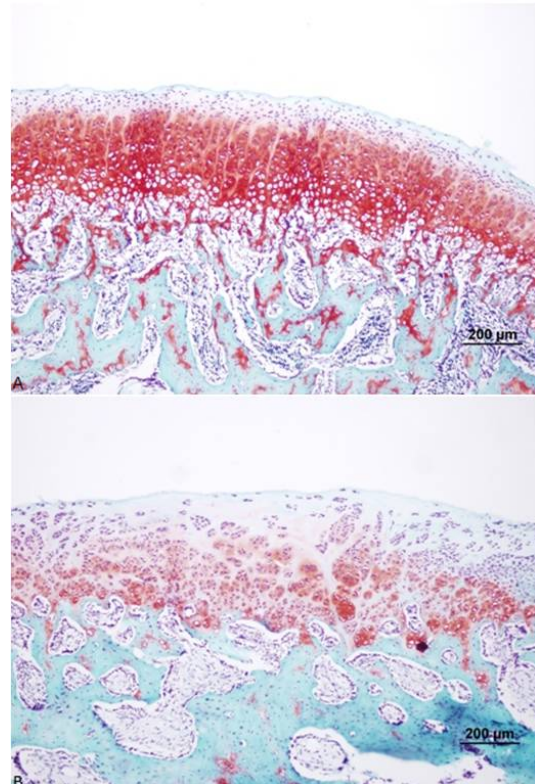
^w Wilcoxon test

Tablo VII:

Kondrosit yoğunluğunda azalma	Deney Grubu		Kontrol Grubu	
	n	%	n	%
Hücrelerde fokal azalma	2	25.0%	1	12.5%
Hücrelerde multifokal azalma	4	50.0%	3	37.5%
Hücrelerde konfluent multifokal azalma	2	25.0%	3	37.5%



Safranin O-Fast Green boyamasıyla kırıkdağ dokusundaki boyanma kaybı incelendi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bir fark saptanmadı (şekil 10, tablo VIII-IX).



Şekil 10:

Safranin O-Fast Green boyaması A: deney grubu x10
B: kontrol grubu x20

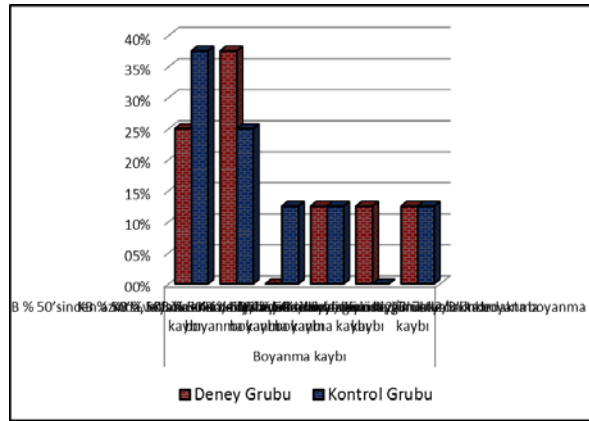
Tablo VIII:

	Deney Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Boyanma kaybı	2.88 ± 1.89	2.0	2.50 ± 1.77	2.0	0.083 ^w

^w Wilcoxon test

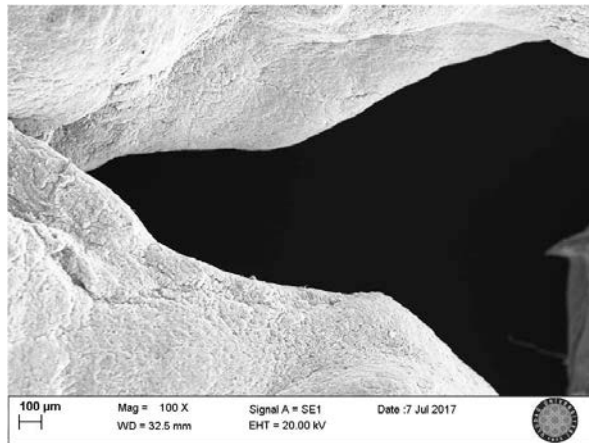
Tablo IX:

Boyanma kaybı	Deney Grubu		Kontrol Grubu	
	n	%	n	%
KB % 50'sinden azında, hiyalin kırkırdak yüzeyinde boyanma kaybı	2	25.0%	3	37.5%
KB % 50'si ve fazlasında, hiyalin kırkırdak yüzeyinde boyanma kaybı	3	37.5%	2	25.0%
KB % 50'sinden azında, hiyalin kırkırdak üst 2/3'ünde boyanma kaybı	0	0.0%	1	12.5%
KB % 50'si ve fazlasında, hiyalin kırkırdak üst 2/3'ünde boyanma kaybı	1	12.5%	1	12.5%
KB % 50'sinden azında, tüm hiyalin kırkırdakta boyanma kaybı	1	12.5%	0	0.0%
KB % 50'si ve fazlasında, tüm hiyalin kırkırdakta boyanma kaybı	1	12.5%	1	12.5%



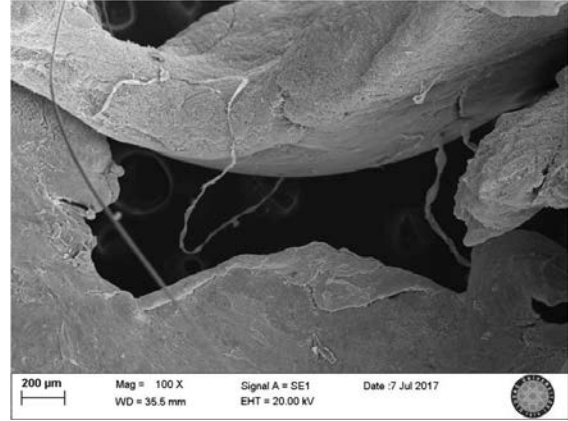
III. Taramalı Elektron Mikroskobu Bulguları

Yapılan taramalı elektron mikroskobu incelemesinde, deney grubu disk hasarlı bölgesinde yüzeylerin daha düzgün iyileştiği, kontrol grubunda ise düzensiz, girintili çıkıntılı bir görünümün olduğu gözlemlendi (şekil 11-12).



Şekil 11:

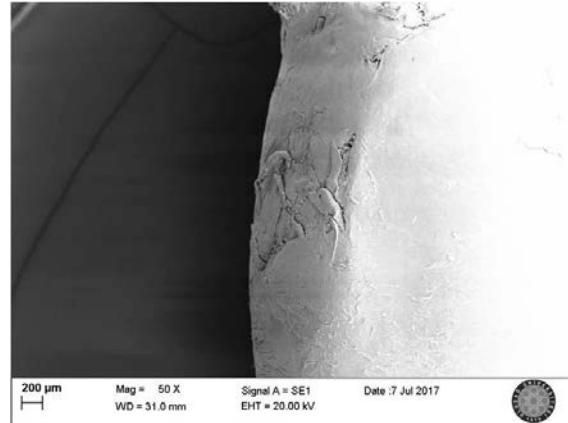
Deney grubu disk taramalı elektron mikroskobu görüntüsü



Şekil 12:

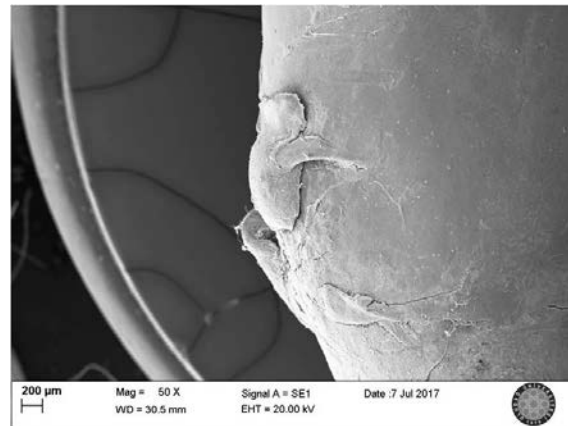
Kontrol grubu disk taramalı elektron mikroskobu görüntüsü

Kondil yüzeyindeki düzensizliğin ise kontrol grubunda daha belirgin olduğu gözlemlendi (şekil 13-14). Deney grubunda kollojen fibriller daha düzgün ve ince şekilde organize olurken, kontrol grubunda kalın ve düzensiz demetler halinde olduğu görüldü (şekil 15-16).



Şekil 13:

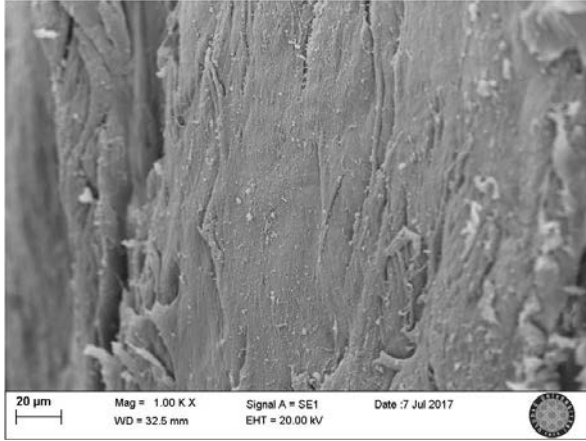
Deney grubu kondil taramalı elektron mikroskobu görüntüsü



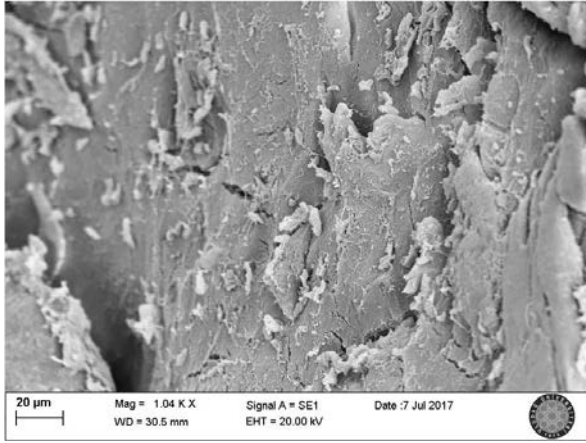
Şekil 14:

Kontrol grubu kondil taramalı elektron mikroskobu görüntüsü

TME Disk Bozukluklarında Yağ Grefti



Şekil 15:
Deney grubu kondil taramalı elektron mikroskopu görüntüsü



Şekil 16:
Kontrol kondil taramalı elektron mikroskopu görüntüsü

Tartışma ve Sonuç

Yük taşıyan eklemlerde uygun basınç dağılımı ve fonksiyonu için yeniden yapılanma önemli bir adaptasyondur. Bu adaptasyon normal bir süreçtir. Fakat eklem adaptasyon yeteneğini kaybetmesi ya da potansiyelinin üzerinde bir yük alması durumunda osteoartrit sonuçlanan bir yeniden yapılanma sürecine girilir. Temporomandibular eklemde karakteristik osteoartrit bulguları fossanın yassılaşması, kondil hacminin azalması ve diskin kalınlaşmasıdır⁹.

Yapılan çalışmalarda osteoartrit ve disk patolojilerinin arasındaki neden sonuç ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Temporomandibular eklem ağrısıyla başvuran hastalarda çekilen MR görüntülerinde disk patolojileri ve osteoartrit bulguları birlikte görülmektedir. Fakat disk patolojilerinin mi osteoartrite neden olduğu yoksa osteoartrit sonucunda mı disk patolojilerinin ortaya çıktığı tam olarak net değildir. Üçüncü bir olasılık da mevcut etiyolojik faktörlerin ikisine birden

neden olduğudur⁹. Literatüre bakıldığında, TME üzerine yapılan hayvan deney modellerinde yöntem olarak direk kondil hasarı oluşturulmuştur. Suzuki ve ark. BMP-2'nin temporomandibular eklem üzerine etkisini araştırdığı çalışmada, kondil üzerindeki kırık dokusunda hasar oluşturmuş, rhBMP emdirilmiş süngerimsi materyali bu defekte yerleştirerek sonuçları incelemiş ve defektin kırık dokusuyla dolduğunu gözlemlemiştir³. Benzer şekilde FGF-2 ve PRP üzerine yapılan çalışmalar da bu yöntemle yapılmıştır^{2,4}. MC. Embree ve ark. disk patolojilerinden kaynaklanan temporomandibular eklem osteoartritin hayvan modelini tasarlamış, patolojik diskin eklem yumuşak dokusunda heterotrofik kemikleşmeye ve kondilde deformiteye neden olduğunu kanıtlamıştır¹. Bizim yaptığımız çalışmada, disk patolojilerinden kaynaklanan eklem dejenerasyon modeli örnek alınıp, yağ greftinin eklemde oluşan dejenerasyona faydası araştırılmıştır.

Çalışmamızda H&E boyama yöntemiyle karşılaştırılan kondil yüzey yapısı skoru deney grubunda anlamlı (p:0,033) olarak daha düşük bulunmuştur. Yani kondil yüzeyi deney grubunda disk hasarından daha az etkilenmiş, yüzey düzensizlikleri ve aşınma kontrol grubuna göre daha az meydana gelmiştir. Kondrositlerdeki kümelenme osteoartrit karakteristik bulgusudur. Çalışmamızdaki deney grubunda kontrol grubuna göre hücre kümelenmeleri daha az gözlenmiş fakat istatistik olarak bir fark saptanmamıştır. Kondrosit yoğunluğu ve safranin o boyanma kaybı her iki grupta benzer şekilde gözlenmiştir.

Deney grubundaki kondil yüzeyinin hasarlı diskin daha az etkilenmiş olması, yağın mekanik bir bariyer olarak yüzeyler arası sürtünmeyi azalttığı varsayımını destekler. Yağ dokusunun dermisle birlikte, diskektomi sonrası temporomandibular eklemde yapışıklığı engellediği Candırlı ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda gösterilmiştir¹⁰. Aynı şekilde serbest yağ greftlerinin de temporomandibular eklemde oluşan yapışıklıklarda faydalı olduğu gösterilmiştir¹¹.

Taramalı elektron mikroskopu incelemesinde, deney grubunda yapının daha düzgün iyileştiği, kollojen fibrillerin düzenli bir şekilde organize olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubu kondil yüzeyi belirgin şekilde çıkıntılı ve kaba bir görünüm oluştururken, deney grubundaki iyileşme daha düzgün bir görünüm oluşturmuştur. Bu bulgular ışık mikroskopu incelemesindeki yapı skorlamasının deney grubunda daha düşük olarak bulunmasını desteklemektedir.

Yağ dokusu içinde adipositlerin yanı sıra fibroblast, endotelial hücreler, vasküler düz kas hücreleri, lenfositler, monositler ve yağ dokusu kaynaklı kök hücreler (ADSC) bulunmaktadır. ADSC'nin kemik rejenerasyonu, yağ rekonstrüksiyonu, kırık ve intervertebral disk rejenerasyonu, kardiyovasküler ve miyokardiyal rejenerasyon, hepatik rejenerasyon, pankreatik rejenerasyon gibi konularda tedavi edici etkisi olduğu savunulmaktadır¹². ADSC elde etmek için, yağ dokusu

kollajenz enzimiyle reaksiyona sokulup bir dizi santirifuj sisteminden geçirilmelidir. Aksi takdirde yağ dokusu içindeki ADSC'lerin aktivitesi, serbest halinden çok daha azdır.

Çalışmamızda yağ dokusunun kondrosit yoğunluğuna etki göstermemesi, ADSC'lerin aktif halde olmayışıyla açıklanabilir. TME hasarında kırıldak rejenerasyonunu gözlemek için ADSC'ler ile daha fazla denek içeren ve uzun süre takip gerektiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Embree M.C., Iwaoka G.M., Kong D., Martin B.N., Patel R.K. ,et al. Soft tissue ossification and condylar cartilage degeneration following TMJ disc perforation in a rabbit pilot study. *Osteoarthritis and Cartilage* 2015;23:629-639.
2. Kütük N., Baş B., Soylu E., et al. Effect of platelet rich plasma on fibrocartilage, cartilage and bone repair in temporomandibular joint. *J. Oral and Maxillofacial Surg.* 2014; 72:277-284.
3. Suzuki T., Bessho K., Fujimura K. , et al. regeneration of defects in the articular cartilage in rabbit temporomandibular joints by bone morphogenetic protein-2. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2002;40:201-206.
4. Takafuji H., Suzuki T., Okubo Y., et al. regeneration of articular cartilage defects in the temporomandibular joint of rabbits by fibroblast growth factor-2:a pilot study. *J. Oral and Maxillofacial Surg.* 2007;36:934-937.
5. Balestreri L, Canzonieri V, Innocente R, Cattelon A, Perin T. Temporomandibular joint metastasis from rectal carcinoma: CT findings before and after radiotherapy. *Tumori.* 1997;83: 718-720.
6. Okeson J.P. Temporomandibular disorders and occlusion.4. ed. St. Louis : Mosby Inc ;1995.302-328.
7. Pu LLQ, Coleman SR, Cui X, et al. autologous fat grafts harvested and refined by the Coleman technique: A comparative study. *Plast Reconstr Surg* 2008;122:932-937.
8. S. Laverty, C.A. Girard, J.M. Williams, E.B. Hunziker, K.P.H. Pritzker. The OARSI histopathology initiative-recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the rabbit. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2010;18:53-65.
9. Meghan K. Murphy, Regina F. Macbarb, Mark E. Wong, Kyriacos A. Athanasiou. Temporomandibular Joint Disorders: A Review of Etiology, Clinical Management, and Tissue Engineering Strategies. *Int J. Oral Maxillofac Implants.* 2013; 28 (6): 393- 414.
10. Candırlı C, Esen A, Taskesen F, et al. Evaluation of discectomy and dermis-fat grafting on the contralateral side. *J Craniofacial Surg.* 2012;23:1654-1657.
11. Pei Shen, ShanYong Zhang, Chi Yang, Liang Huo. Experimental study of free fat grafts in temporomandibular joint disc anchor. *J Craniofacial Surg* 2014;25: 253-257.
12. Frese L, Dijkman P.E, Hoerstrup S. P. Adipose tissue derived stem cells in regenerative medicine. *Transfusion Medicine and Hemotherapy.*2016;43:268-274.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Kronik Bel Ağrılı Hastalarda Fizyoterapi Programının Ağrı Düzeyi, Fonksiyonel Düzey ve Psikolojik Duruma Etkisi

Türkan ÇELİK¹, Naciye İŞBİL BÜYÜKCOŞKUN², İlknur AYKURT KARLIBEL¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Çalışmamız, kronik bel ağrılı hastalarda kısa süreli standart fizyoterapi programının, ağrı düzeyine, fonksiyonel yetersizliğe ve psikolojik duruma etkisini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya 25-60 yaş arası, kronik bel ağrısı tanısı ile fizyoterapi programına alınan 30 ev hanımı hasta dahil edildi. Hastaların sosyo demografik verileri kaydedildi. Okuma yazma bilme kriteri göz önünde bulunduruldu. Olgulara haftada 5 gün olmak üzere toplam 10 seans hotpack, ultrason ve Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu'ndan oluşan standart fizyoterapi programı uygulandı. Ağrı; Vizüel Analog Skalası ile, fonksiyonel düzey; Revize Oswestry Fonksiyonel Yetersizlik Skalası ile ve psikolojik durum; Beck Depresyon Envanteri ile değerlendirildi. Değerlendirmeler tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere 2 kez tekrarlandı. Tedavi öncesi ve sonrası yapılan değerlendirmelerde, çalışmaya katılan bireylerin fizyoterapi programı sonrası ağrı şiddeti değerlerine bakıldığında, fizyoterapi programı öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğu görüldü ($p<0,001$). Fizyoterapi programı öncesi ve sonrası özürülülük düzeyleri ve psikolojik durum karşılaştırıldığında; anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Bulgularımıza göre, fizyoterapi programı kronik bel ağrılı hastalarda ağrıyı ve özürülülük düzeyini azaltıp, fonksiyonel yeterliliği artırmakta ve depresyon düzeyini azaltarak psikolojik durumda iyileşme sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kronik bel ağrısı. Fizyoterapi. Ağrı. Fonksiyonel durum. Depresyon.

The Effect of Physiotherapy Program on Pain Level, Functional Level and Psychological Condition in Patients with Chronic Low Back Pain

ABSTRACT

Our study was planned to evaluate the effect of short-term standard physiotherapy program on the pain level, functional disability and psychological condition in patients with chronic low back pain. 30 patients, who were housewives aged 25-60, diagnosed with chronic low back pain and enrolled in a physiotherapy programme, were included in the study. The patients' socio-demographic data were recorded. Literacy criteria were taken into consideration. A standard physiotherapy programme comprising a total of 10 sessions of hot pack, ultrasound and transcutaneous electrical nerve stimulation over a five-day period was applied to the cases. Pain was assessed with Visual Analogue Scale, functional level with Revised Oswestry Functional Disability Questionnaire, and psychological state with Beck Depression Inventory. Measurements were taken twice, once before and once after treatment. In the assessments made before and after treatment, when the pain level values of individuals participating in the study were examined following the physiotherapy programme, a significant statistical reduction in pain levels compared with before the physiotherapy programme was observed ($p<0.001$). When disability levels and psychological state prior to and following the physiotherapy programme were compared, a significant difference was found ($p<0.001$). According to our findings, the physiotherapy programme increases functional ability by decreasing pain and disability level, and provides improvement in psychological state by reducing depression levels in patients with chronic low back pain.

Key Words: Chronic low back pain. Physiotherapy. Pain. Functional condition. Depression.

Geliş Tarihi: 17 Mayıs 2018
Kabul Tarihi: 10 Ekim 2018

Fzt. Türkan ÇELİK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği,
Bursa
Tel.: 0531 290 09 21
E-posta: fzt_trkn@hotmail.com

Bel ağrısı, tüm dünya nüfusunun % 70-80'ine varan oranlarda hayatlarında en az bir defa geçirdikleri, toplumda sık görülen bir problemdir¹. Gelişmiş toplumlarda önde gelen sağlık sorunlarından birisi olan bel ağrısı, medikal harcamalar, iş gücü kaybı, fonksiyonel yetmezlik ve sakatlığın önemli nedenlerindenidir².

Bel ağrısı ataklarının %90-95'i 6 haftada iyileşme göstermekte, %5'inde ise semptomlar ve fonksiyonel

yetersizlik devam ederek kronik duruma gelmektedir. Önceki yıllarda 6 ayı geçen bel ağrısı kronik olarak kabul edilirken günümüzde bu süre 6 haftaya kadar inmiştir. İş gücü kayıplarında önemli bir neden olan kronik bel ağrısı, 45 yaş altında en sık fonksiyonel yetersizlik sebebi olarak kabul edilmektedir³.

Kronik bel ağrısında, aktivitelerin kısıtlanması sonucunda zindelik, kuvvet ve esneklikte azalma olduğu açıklanmıştır. Ayrıca ayakta durma, eğilme ve ağırlık kaldırma esnasında statik ve dinamik duruş bozuklukları ve vücut mekaniğinde bozulma görülebilir. Ağrı korkusuna bağlı hareket kısıtlılığı, yaşam kalitesinde azalma, depresyona yatkınlık, uyku düzeninde azalma, iş gücü kayıpları da görülen sorunlar arasındadır. Multidisipliner bir yaklaşım ile fonksiyonel yetersizliği ve psikososyal sorunları iyileştirilip kronik bel ağrılı hastaların aktif yaşam ile aktif çalışma hayatına kazandırılmaları esas hedef olarak belirtilmektedir^{4,7}.

Bel ağrısı tedavisinde medikal tedavi ile birlikte konservatif tedavi (elektrofiziksel ajanlar, masaj, traksiyon, manipülasyon, mobilizasyon, egzersiz vs), halk sağlığı ve koruyucu rehabilitasyon programları tedavinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Hastaların aktif katılımını gerektiren spesifik dinamik bel egzersizleri, fiziksel fitness programları ve bel okulları ile bel ağrısının tedavisinde etkin sonuçlar elde edildiği, ağrının ve tekrarlamaların önlenebileceği belirtilmektedir⁸.

Bel ağrısında cinsiyetler arasında fark olup olmadığı birçok epidemiyolojik çalışmada araştırılmış olup, değişik sonuçlar bildirilmiştir^{9,10}. Bir çalışmada bel ağrısı ve cinsiyet arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir¹¹. Diğerinde ise kadınlarda bel ağrısının yaşam boyu yaygınlığının erkeklerden daha fazla görüldüğü açıklanmıştır¹².

Literatürde bel ağrısının, sadece ev hanımları üzerindeki etkilerini inceleyen ve tedavide sıkça kullanılan klasik fizik tedavi modalitelerinin (sıcak paket, ultrason, TENS) uygulandığı yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden çalışmamız, kronik bel ağrılı hastalarda kısa süreli klasik fizyoterapi programının, ağrı düzeyine, fonksiyonel yetersizliğe ve psikolojik duruma etkisini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onam alındı. (20/03/2018 - 2018-6/13).

Çalışma 2018 yılında SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniğinde yürütüldü. Çalışmaya fiziksel tıp ve rehabilitasyon hekimi tarafından klinik ve radyolojik incelemeler sonucunda kronik bel ağrısı tanısı konularak ayaktan fizyoterapi programına yönlendirilen, daha önce fizyoterapi programı almamış 25-60 yaş

arası okuma-yazma bilen 30 gönüllü ev hanımı hasta dahil edildi. Disk patolojisi, omurgayı etkileyen tümör, metabolik veya enflamatuar hastalıklar, alt ekstremitte veya kolumna vertebraliste geçirilmiş cerrahi, kontrol edilemeyen hipertansiyon, spinal kırığı olanlar, nörolojik kaybı bulunan bireyler çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve 'Bilgilendirilmiş Onam Formu' imzalatıldı.

Olguların demografik verileri kaydedildi (yaş, boy, vücut ağırlığı). Beden kütle indeksi (BKİ) kg/m² olarak hesaplandı^{13,14}.

Ağrı Vizüel Analog Skalası (VAS) ile değerlendirildi. Hastadan 0-10 cm'lik bir çizgi üzerinde 0: ağrı yok, 10: olabilecek en şiddetli ağrı olmak üzere ağrısının şiddetini işaretlemesi istendi. Çizgi üzerinde işaretlenen nokta cetvel ile ölçülerek VAS değeri cm cinsinden kaydedildi^{15,16}.

Fiziksel fonksiyonlar Revize Oswestry Fonksiyonel Yetersizlik Skalası ile değerlendirildi. Bu ölçek her biri 0-5 arası puanlandırılan 10 sorudan oluşmaktadır. Bu sorular ile ağrı şiddeti, kişisel bakım, kaldırma, yürüme, oturma, ayakta durma, uyuma, sosyal hayat, seyahatte ağrı ve ağrının değişme derecesi sorgulanmaktadır. Maksimum skor 50'dir. Sonuç "hastanın skoru / muhtemel maksimum skor X 100" formülü ile hesaplanır. Çalışmamızda geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiş Türkçe versiyonu kullanıldı¹⁷⁻¹⁹.

Olguların psikolojik değerlendirmesi Beck Depresyon Envanterinin (BDI) Türkçe versiyonu kullanılarak yapıldı. BDI, depresyon şiddetini ve varlığını ölçmek amacı ile geliştirilen 21 maddeden oluşan bir testtir. Bu maddelerin her biri somatik, afektif ve kognitif semptomları inceler. Her bir madde depresyonun özel bir semptomu hakkında, şiddeti giderek artacak şekilde düzenlenmiş olan 4 ayrı cümleden oluşmaktadır. Cümleler depresyon şiddetini göstermek için sıfır ile üç arası puanlanmaktadır. Yüksek puanlar daha şiddetli depresyonu göstermektedir. Ankette alınabilecek en yüksek puan 63'tür²⁰. 0-14 puan hafif depresyon, 15-29 puan orta derecede depresyon, 30-63 puan ciddi depresyonu gösterir.

Kronik bel ağrısı tanısı almış gönüllü hastalar haftada 5 gün olmak üzere toplam 10 seans standart fizyoterapi programına alındı. Tüm hastalara lomber bölgeye önce derin dokuda oluşturduğu ısı ve mikro masaj etkilerinden dolayı ağrıyı azaltmak, spazmı çözmek amacıyla 10 dakika 1.5w/cm² devamlı ultrason (Chattanooga Intellect Advanced, 2017), ardından ağrı ve kas spazmını azaltmak amacıyla 20 dakika Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS) 50-100 Hz frekanslı, 0,05-0,07 msn süreli akım (Chattanooga Intellect Advanced, 2017) en sonunda 20 dakika yüzeysel sıcak paket/Hotpack (Eformed, 2016) uygulandı.

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analizler SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygun olup

KBA'lı Hastalarda Fizyoterapi Programının Etkisi

olmadığı Shapiro-Wilk testiyle değerlendirildi. Normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler için ortalamaya±standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler içinse Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri verildi.

Normal dağılıma uygunluk gösteren gruplar Eşleştirilmiş Örneklem T Testi ile, normal dağılıma uygunluk göstermeyen gruplar Wilcoxon Testi ile karşılaştırıldı. P'nin 0.05'den küçük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı sayıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastalar 25-60 yaş arasındaydı (45.3 ±9.2). Hastaların yaş, boy, vücut ağırlığı, BKİ'ni içeren demografik verileri Tablo I'de gösterilmektedir.

Tablo I. Olguların demografik özellikleri

	Bel ağrılı hasta N=30
Yaş (yıl)	45.3±9.2
Boy (m)	157.5 (149-172)
Kilo (kg)	77.6 ±15.9
BKİ (kg/m ²)	30.3±5.0

BKİ: Beden kütle indeksi; Bulgular, Ortalama±Standart Sapma ve Medyan (Minimum-Maksimum) olarak gösterilmektedir.

Olguların bel ağrısında, tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptandı (p<0,001) (Tablo II).

Tablo II. Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası VAS, Oswestry ve Beck Depresyon skorlarının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi N=30	Tedavi sonrası N=30	P
Ağrı (VAS, cm)	8 (6-10)	3.5 (2-5)	<0,001*
Oswestry	51 (24-96)	25 (10-68)	<0,001*
BDS	13 (7-28)	7 (1-14)	<0,001*

Bulgular, Medyan (Min-Maks) olarak gösterilmektedir. VAS: Vizüel Analog Skalası; Oswestry: Revize Oswestry Fonksiyonel Yetersizlik Skalası; BDS: Beck Depresyon Skalası; p<0.05 anlamlı; *: p<0,05

Fonksiyonel yetersizliği değerlendiren Revize Oswestry Fonksiyonel Yetersizlik Skalası sonuçları tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğu gözlemlenmiştir (p<0,001) (Tablo II).

Beck Depresyon Skalasında, tedavi öncesine göre tedavi sonrası skorlarındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p<0,001) (Tablo II).

Tartışma

Çalışmamızın sonuçları kronik bel ağrılı kadın hastalarda fizik tedavinin ağrıyı azaltarak fonksiyonelliği arttırdığı ve depresyonu azalttığını göstermektedir.

Kronik bel ağrıları hem önemli bir sağlık sorunu hem de ekonomik boyutu olan toplumsal bir sorundur²¹. Tedavisi üzerinde kapsamlı araştırmalar yapılmış, konservatif tedaviden, sempatik sinir blokajından, hipnoz ve psikoterapiye kadar birçok tedavi yöntemi denenmiştir²². Bu araştırmaların bazıları bel ağrısı ve cinsiyet arasında ilişki olmadığını, bazıları ise kadınlarda bel ağrısının erkeklerden daha fazla görüldüğünü ileri sürmektedir^{11,12}. Bel ağrısının kadınlar üzerindeki etkilerini tarafsız bir bakış açısıyla araştırmak amacıyla çalışmamız sadece kadınlar üzerinde yapıldı.

Yapılan bir çalışmada kronik bel ağrısı sebebiyle ağrı ünitesine başvuran hastaların TENS uygulaması öncesi ve uygulama sonrası yaşam kalitesi ve ağrı düzeyleri incelenmiştir. TENS uygulaması sonrası ağrının azaldığı ve yaşam kalitesinin arttığı görülmüştür²³. Aksine başka bir çalışmanın sonuçları kronik bel ağrılı hastalarda TENS'in etkili olmadığını göstermiştir²⁴. Akut bel ağrılı hastalarda egzersiz ve TENS ile, egzersiz ve plasebo TENS'in etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışma ise, fonksiyonel durum, ağrı ve fleksibilite açısından TENS uygulananlar ile plasebo TENS uygulananlar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır²⁵. Bizim çalışmamızda TENS ile birlikte yüzeysel ve derin ısı ajanları kullanıldığında ağrı ve fonksiyonel yetersizlik düzeylerinde azalmalar gözlemlendi.

Sonuçlarımız hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında fonksiyonel açıdan anlamlı derecede düzelme olduğunu göstermektedir. Yılmaz ve ark. kronik bel ağrısı olan hastalarda disabilite ve ağrı arasında önemli bir ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir²⁶. Bizim bulgularımız da Yılmaz ve ark. nin sonuçları ile aynı doğrultudadır.

Kronik mekanik bel ağrılı hastalara 10 günlük egzersiz ve fizik tedavi modaliteleri (sıcak paket, TENS, ultrason) ile eş zamanlı fonksiyonel bel okulu uygulanan bir çalışmada kısa dönemde hastaların ağrı ve fonksiyonel yetersizlik düzeylerinde (ODİ, RMDQ, İstanbul Bel Ağrısı Fonksiyonel Skalası) belirgin azalmalar görülmüştür²⁷. Çalışmamızda hastalara fonksiyonel bel okulu programı ve egzersiz uygulanmamış fakat VAS ve ODİ değerlerinde benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Diğer bir çalışmada, kronik bel ağrısı tanısı olan 40 hastaya 20 seans fizik tedavi programı (ultrason, TENS, sıcak paket) uygulanmıştır. Olguların ağrı şiddeti VAS, özürülük düzeyi 'Oswestry Disabilite İndeksi' (ODİ) ve yaşam kalitesi 'Yaşam Kalite Ölçeği Kısa Form' (Short Form 36-SF 36) ile tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmiştir. Çalışma sonucuna göre hastaların tedavi öncesine göre ağrı ve özürülük dü-

zeyinde belirgin azalmalar ve yaşam kalitesinde artmalar görülmüştür²⁸. Biz de çalışmamızda tedavi sonrası ağrı ve özürllülük düzeyi değerlendirmelerinde benzer sonuçlar elde ettik.

Kronik bel ağrısı tedavisinde 3 farklı tedavi yönteminin değerlendirildiği bir çalışmada aerobik egzersiz ile ev egzersiz programı, fizik tedavi modaliteleri (sıcak paket, ultrason, TENS) ile ev egzersiz programı ve sadece ev egzersiz programının uygulanması karşılaştırılmıştır. Üç yöntemin de ağrının azalmasında ve aerobik kapasitenin artırmasında etkili olduğu bulunurken, özürllülük düzeyi ve psikolojik durumu düzeltmede fizik tedavi ile ev egzersiz programının kombine edildiği grubun daha etkin olduğu bildirilmiştir²⁹.

Kronik bel ağrısında egzersizin devamlı olması ve ev egzersiz programlarının bireyin fiziksel ve fonksiyonel durumuna uygun olarak düzenlenmesi gerekmektedir. Çalışmamızda klasik fizik tedavi modaliteleri kullanıldı, ancak ev egzersiz programı hastaların egzersizleri yapma konusunda kontrolü zor olduğu için tedavi programına eklenmedi.

Uzun dönem ağrı, hastada olumsuz etkiler meydana getirmektedir ve hareket kısıtlılığını arttırmaktadır. Psikiyatrik bir sendrom olmasa bile devamlı ağrısı olan hastalarda bir süre sonra “ağrı-psikolojik stres-ağrı zinciri” oluşur. Fizyoterapi yöntemi bu zincirin kırılmasında etkin bir rol oynamaktadır. Bel ağrılı hastalarda uygulanan sıcak paket, TENS, ultrason ve egzersizden oluşan tedavinin depresyon belirtilerini ve ağrıyı azalttığı görülmektedir. Fizyoterapi metotlarının ağrıyı azalttığı gibi depresyonu da azalttığı rapor edilmiştir³⁰. Bizim çalışmamızda egzersiz uygulanmadı ancak tedavi sonrası ağrı ve depresyon düzeyi değerlendirmelerinde benzer sonuçlar elde edildi.

Çalışmamızın limitasyonları hasta sayısının ve takip süresinin az olması, uzun dönem sonuçlarının izlenememesi ve kontrol grubunun olmamasıdır. Bu konu ile ilgili daha uzun süre takipli, daha çok hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kronik bel ağrılı hastalarda kısa süreli fizyoterapi programının ağrı, fonksiyonel düzey ve psikolojik duruma etkisini araştıran bu çalışmada, tedavi öncesi ve sonrası yapılan değerlendirmelerde fizyoterapi programının bel ağrısını azalttığı, hastaların günlük yaşam aktivitelerinde fonksiyonel kısıtlanmalarını ortadan kaldırdığı ve ağrıdan kaynaklı depresyon düzeyini azaltarak psikolojik durumda iyileşme sağladığı tespit edilmektedir.

Kaynaklar

1. Dreyer SJ, Dreyfuss PH. Low back pain and the zygapophysial (facet) joints. Arch Phys Med Rehabil 1996;77(3):290-300.
2. Şahin F, Parlar D, Merdol F, Durlanık G, Kuran B. Radiküler ve Non- Radiküler Kronik Bel Ağrılı Hastalarda Bel Okulu Et-

kinliğinin Karşılaştırılması. [özet] Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2001;47(5).

3. Gür A, Nas K, Çevik R, Erdoğan F, Saraç AJ. Kronik bel ağrılı hastalarımızın etyolojik yönden değerlendirilmesi. Romatizma 2000;15(3):191-198.
4. Veehof MM, Oskam MJ, Schreurs KMG, Bohlmeijer ET. Acceptance-based interventions for the treatment of chronic pain: A systematic review and meta-analysis. Pain 2011;152:533-542.
5. Roditi D, Robinson ME. The Role of Psychological Interventions in the Management of Patients with Chronic Pain. Psychology Research and Behavior Management 2011;4:41-49.
6. Wittink H, Michail TH. Chronic Pain Management for Physical Therapists. USA :Butterworth-Heinemann; 1997.
7. Porter S. Tidy's Physiotherapy. USA :Elsevier Limited; 2003.
8. Beyazova M, Gökçe Kutsal Y. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitapevi; 2000;1465-1483.
9. Anderson GBJ, Pope HM. The Patient, in: Occupational Low Back Pain Assessment. Treatment and Prevention. St. Louis: Mosby Year Book. 1991:117-147.
10. Chenot JF, Becker A, Leonhardt C, et al. Sex differences in presentation, course, and management of low back pain in primary care. The Clinical Journal of Pain 2008;24: 578-84.
11. Devereux JJ, Buckle PW, Vlachonikolis IG. Interactions between physical and psychosocial risk factors at work increase the risk of back disorders: an epidemiological approach. Occupational Environmental Medicine 1999;56:343-353.
12. Biering-Sorensen FIN. Physical measurements as risk indicators for low back trouble over a one -year period. Spine 1984;2:106-119.
13. Revicki DA, Israel RG. Relationship Between Body Mass Index and Measures of Body Adiposity, American Journal of Public Health 1986;76(8):992-94.
14. Ergun N, Baltacı G. Spor Yaralanmalarında Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Prensipleri. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi Rehabilitasyon Yüksekokulu Yayınları; 1997.
15. Wall PD, Melzack R. Testbook of Pain. Edinburg; Churchill Livingstone; 1984.
16. Mannion AF, Balague F, Pellise F, Cedraschi C. Pain Measurement in Patients with Low Back Pain. Natural Clinical Practice Rheumatology 2007;3(11):610-618.
17. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain disability questionnaire. Physiotherapy 1980;66:271-3.
18. Yakut E, Düğer T, Oksüz C, et al. Validation of the Turkish version of the Oswestry Disability Index for patients with low back pain. Spine (Phila Pa 1976) 2004;29:581-5.
19. Duruoç MT, Özcan E, Ketenci A, Karan A, Kiralp MZ. Cross cultural validation of the revised Oswestry pain questionnaire in a Turkish population. Arthritis & Rheumatism 42 (suppl.):1200-999.
20. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. Archives of General Psychiatry 1961;4:561-71.
21. Ketenci A, Yıldız E, Müslümanoğlu L, et al. Kronik mekanik bel ağrılı 1120 hastanın özellikleri. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 1998;1(1):60-4.
22. Yalınkılıç A. Rize yöresinde bel ve bacak ağrıları üzerinde epidemiyolojik bir çalışma, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Dergisi 1991;15(4):219-222.
23. Karayurt Ö, Gürbüz H, Bilik Ö, et al. Kronik ağrılı hastaların Tens uygulaması öncesi ve sonrası yaşam kalitesi, ağrı ve hemşirelerden memnuniyet düzeylerinin İncelenmesi. DEÜ Hemşirelik YO Elektronik Dergisi 2014; 7(1):26-32.
24. Deyo RA, Walsh NE, Martin DC, Schoenfeld LS, Ramamurthy S. A controlled trial of transcutaneous electrical nerve stimula-

KBA'lı Hastalarda Fizyoterapi Programının Etkisi

- tion (TENS) and exercise for chronic low back pain. *N Engl J Med* 1990;322:1627-34.
25. Herman E, Williams R, Stratford P. A randomized controlled trial of transcutaneous electrical nerve stimulation (CORETRON) to determine its benefits in a rehabilitation program for acute occupational low back pain. *Spine* 1994;19:561-568.
 26. Yılmaz A, Altuğ F, Çoşkun E. Pain, disability status and psychological factors in patients with chronic low back pain. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32(5):1278-83.
 27. Tuğcu İ, Önder ME, Yazıcıoğlu K, Mohur H. The effectiveness of functional back school concurrently applied with exercise and physical therapy modalities in patients with chronic mechanical low back pain-short term results. *Türkiye Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Dergisi* 2008;54(2):63-68.
 28. Kulaber A. Kronik Bel Ağrısında Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Uygulamasının Etkinliği (Yükseklisans Tezi). İstanbul: Haliç Üniversitesi; 2015.
 29. Doğan KS, Tur BS, Kurtaiş Y, Atay MB. Comparison of three different approaches in the treatment of chronic low back pain. *Clinical Rheumatology* 2008;27:873- 81.
 30. Özcan ME, Yurtsızoğlu Ö, Balki S, Altay Z, Eğri M. Bel ağrısı olan hastalarda hot-pack, TENS, ultrasound ve egzersizin HAMD skorlarına etkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2000;1:26-31.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Çocuk Psikiyatri Polikliniğine Adli Rapor Amacıyla Yönlendirilen Olguların Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Şafak ERAY, Duygu MURAT, Halit Necmi UÇAR*

Van Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Van.

ÖZET

Ergenlik dönemi yaşam boyu suç oranının en yüksek olduğu dönem olarak bilinmektedir. Çocuk ve ergenlerin maruz kaldıkları veya işledikleri suçlar ise çocuk ve ergen adli raporlarının konusunu oluşturmaktadır. Çalışmamızın birincil amacı adli makamlarca adli rapor talebi ile çocuk ve ergen ruh sağlığı polikliniğine yönlendirilen, çocukların klinik ve sosyodemografik özelliklerini incelemektir. Çalışmamızın ikincil amacı ise çocuk koruma kanununda değişen yasa sonrası, geçmiş yıllara kıyasla çocuk psikiyatrisine başvuran adli olguların değişen niteliklerini tartışmaktır. Çalışmamıza 2016-2017 yılları arasında çocuk psikiyatri polikliniğine adli rapor talebi ile başvuran 81 olgu dahil edilmiştir. Hastaların klinik ve sosyodemografik verileri bir çocuk psikiyatristi tarafından yapılan yaklaşık 45 dakikalık görüşme sonunda toplanmıştır. Zeka düzeyleri Porteus ve Kent E-G-Y testleri ile belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen raporların %71,6'sını suça sürüklenen çocukların (SSÇ) değerlendirilmesiyle ilgili raporlar oluşturmaktadır. SSÇ'lerin %91,4'ü erkektir. SSÇ'lerin işledikleri iddia olunan suçlar sırasıyla kişiye zarar verme (%24,1), hırsızlık (%20,7), cinsel suçlar (%19), mala zarar verme (%12,1), 5682 Sayılı Kanun'a muhalefet (%10,3), hakaret (%8,6), madde kullanmadır (%5,2). En sık aldıkları tanılar dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (%27,6) ve davranım bozukluğudur (%20,7). İkinci sırada istenen raporlar ise evlilik izni ve ruh sağlığı ile ilişkili raporlardır (%12,3). Çalışmamızda büyük oranda SSÇ ve onların klinik özellikleri ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte değişen yasa ile istismar mağduru çocukların rapor talebiyle daha az başvuruda buldukları izlenmiştir. Ayrıca çocuk psikiyatrisine başvuran evlilik raporlarının sıklığı göz önüne alındığında, çocuk evliliklerini engelleyebilecek ilgili yasal düzenlemenin yapılmasının gerekli olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Suça sürüklenen çocuk. Adli. Çocuk psikiyatrisi.

Assessment of Forensic Cases Attending to a Child Psychiatry Clinic Objective

ABSTRACT

Adolescence is known as the period when the crime rate is highest in lifespan. Crimes exposed to or committed by children and adolescents constitute the subject of child and adolescent forensic reports. We aimed to examine the clinical and socio-demographic characteristics of children referred to the child psychiatry policlinic for a forensic report and compare the features of forensic cases following changing the law regarding child abuse. 81 patients who applied to the child psychiatry policlinic between 2016 and 2017 with a request for a forensic report were included. The clinic and socio-demographic data were collected with the help of 45-minute interview made by a child psychiatrist. The mental status of patients was determined by Porteus and Kent E-G-Y tests. The majority of the subjects in the study were the children who were dragged to crime (CDC) (71,6%), and 91,4% of CDCs were male children. The most common crimes to be committed by CDCs were injury (24,1%), theft (20,7%), sexual offense (19%), damage (12,1%), opposition to law No. 5682 (8,6%) and substance use (5,2%). The most common diagnoses were attention deficit hyperactivity disorder (27,6%) and conduct disorder (20,7%). Reports in the second place are the reports related to marriage consent and distribution in mental health (12,3%). It has been observed that there is a decrease in the reports related to the disruption of mental health's of sexual abuse victims, after changing the laws. When we consider the frequency and timing of forensic report requests regarding marriage, there might be a need to a necessary legal arrangement to prevent the child marriage.

Key Words: Children dragged to crime. Forensic. Child psychiatry.

Geliş Tarihi: 09 Temmuz 2018
Kabul Tarihi: 10 Ekim 2018

Dr. Halit Necmi UÇAR
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.
Konya.
İrtibat Telefonu: 0544 524 90 95
E-posta Adresi: halitnecmiucar@hotmail.com

* Yazarların Güncel Adresleri

Şafak ERAY, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Bursa.

Duygu MURAT, Özel Avcılar Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul.

Halit Necmi UÇAR, Selçuk Üniversitesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Konya.

Ergenlik dönemi çocuğun gelişiminde fırtınalı bir dönem olarak bilinir. Çocukluk ve erişkinlik arasında yer alan ergenlik dönemi hızlı gelişim ve olgunlaşmanın olduğu, biyolojik, psikolojik ve bilişsel farklılaşmanın yaşandığı bir dönemdir. Bu nedenle ergenler içinde buldukları gelişimsel dönemin özellikleri nedeniyle daha dürtüsel davranmakla birlikte, ruhsal olarak da kırılgan bir yapıya sahip olabilmektedir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ergenlik dönemi suç oranının en fazla olduğu dönem olarak tanımlanmıştır. Suç oranının 14-15 yaş grubunda en fazla görüldüğü bildirilmiştir¹. Türk Ceza kanunda (TCK) suç olarak tanımlanan bir fiili işlediği iddiası ile hakkında soruşturma veya kovuşturma yapılan ya da işlediği fiilden dolayı hakkında güvenlik tedbirine karar verilen ergenler için suça sürüklenen çocuk (SSÇ) tanımı kullanılmaktadır². Eğer bu çocuklar suç tarihi itibarıyla on iki yaşını bitirmiş on beş yaşını doldurmamış ise veya on beş yaşını doldurmuş olmasına rağmen sağır ve dilsiz iseler işledikleri fiilin hukukî anlam ve sonuçlarını algılama yeteneğinin ve bu fiille ilgili olarak davranışlarını yönlendirme yeteneğinin olup olmadığının değerlendirilmesi diğer bir deyişle farik mümayiz (FM) olup olmadığının değerlendirilmesi açısından incelemenin yapılması zorunludur. Ülkemizde yapılan istatistiklerde SSÇ'nin en sık sırasıyla yaralama, hırsızlık, 5682 Sayılı Kanun'a muhalefet, uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanmak, satmak veya satın almak, cinsel suçlar, mala zarar verme ve tehdit suçları ile güvenlik birimlerinde adli işlemleri başlamakta³. SSÇ ile yapılan bir çalışmada hapisaneye giren çocukların yaklaşık %50-70'inin en az bir psikiyatrik bozukluğa sahip olduğu belirtilmiştir⁴.

Bununla birlikte adli makamlarca istenen adli raporların önemli bir kısmını ise erken yaşta yapılması planlanan evlilik raporlar oluşturmaktadır. Türk Medeni Kanunu, bireylerin 17 yaşını doldurmadan evlenmelerini yasaklamıştır⁵. Ancak bazı olağanüstü durumlarda ve önemli sebepler bulunduğu mahkeme kararı ile 16 yaşını doldurmuş olan bireylerin evlenmesine olanak sağlanmaktadır. Bu nedenle mahkemelerin erken evlenme talebi olan ergenlerin ruhsal olarak evlenmelerine engel bir durum olup olmadığıyla ilgili rapor talebi olmaktadır. Yapılan istatistiklere göre ülkemizde 16-17 yaşında evlenen 34.629 kız ve 1.670 erkek çocuğu bulunmaktadır. Yine bu istatistiklere göre Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu bölgeleri erken yaş evliliklerinin en yaygın yaşandığı bölgeler olarak belirtilmiştir⁶. Erken yaş evliliklerin ergenlerin ruhsal ve fiziksel gelişimine olumsuz etkileri vardır⁷. Çocuk yaşta evlilik yapan kadınların ruhsal hastalık tanısı alma ve psikiyatrik destek arama oranlarının yetişkin yaşta evlenen kadınlara oranla daha sık olduğu bildirilmektedir⁸.

Çocuk ve ergen ruh sağlığı polikliniklerine adli muayene için başvuran istismar mağduru çocukların sayısı ise 18.06.2014 tarih ve 6545 sayılı kanun ile TCK.'nın 102. maddesinin 6. fıkrasındaki mağdurun beden veya ruh sağlığının bozulup bozulmadığı ile ilgili maddenin

kaldırılmasıyla büyük ölçüde azalmıştır. TCK.'nın 102/5 ve 103/6. maddelerinde yer alan, mağdurun beden veya ruh sağlığının bozulmadığı tespit edilen durumlarda sanık lehine değerlendirilen bu durum, 2014 yılında yapılan değişiklik sonrasında değerlendirme dışı tutulmuştur⁹.

Çalışmamızın birincil amacı adli makamlarca yönlendirilen, adli rapor talebi ile çocuk ve ergen ruh sağlığı polikliniğine başvuran çocukların klinik ve sosyodemografik özelliklerini incelemektir. Çalışmamızın ikincil amacı ise çocuk koruma kanununda değişen yasa sonrası, geçmiş yıllara kıyasla çocuk psikiyatrisine başvuran adli olguların değişen niteliklerini tartışmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Ocak 2016- Haziran 2017 yılları arasında çocuk psikiyatri polikliniğine adli rapor talebi ile başvuran 81 olgu dahil edilmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, sosyoekonomik düzeyleri, yönlendirilme sebebi, geçmiş psikiyatrik başvuruları ile ilgili bilgiler araştırmacılar tarafından hazırlanan bir sosyodemografik form yardımı ile toplanmıştır. Hastaların tanıları en az 45 dakikalık bir klinik görüşme sonrası DSM 5 tanı kriterlerine göre saptanmıştır. Değerlendirme sonrasında olgulara zeka düzeyini belirlemek amacıyla Kent EGY ve Porteus Labirent Testi uygulanmıştır. İkinci kez başvurusu olan olguların sadece ilk başvuruları çalışmaya dahil edilmiştir. Geçici rapor düzenlenen ya da sevk edilen olgular çalışmadan çıkarılmıştır. Dosyalarında eksik bilgiler bulunan olgular çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya başlamadan önce çalışma için gerekli yasal izin Etik Kurul komisyonundan alınmıştır (No: 2018/09).

Biyoistatistiksel Analiz:

İstatistiksel analizler SPSS v.22 paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli veriler için ortalama \pm standart sapma ve kategorik veriler için frekans ve yüzde olarak sunulmuştur. Çalışma içindeki grupların sürekli verileri parametrik test koşulları sağlanmadığı için Mann Whitney U testi ile, kategorik veriler ise ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Değerlendirilen adli raporların %71,6'sını SSÇ'nin değerlendirilmesiyle ilgili raporlar oluşturmaktadır. Diğer raporların ise evlilik izni (s=10), ruh sağlığı (s=10) ve velayet değerlendirilmesi (s=3) ile ilgili olduğu görülmüştür. SSÇ ile ilgili olan taleplerin de %82,8'i FM, %8,6'sı adli kontrol, %5,2'si ceza-i sorumluluk ve %3,4'ü denetimli serbestlik olarak izlenmiştir (Tablo I).

Çocuk Psikiyatrisine Yönlendirilen Adli Olgular

Tablo I: Örneklemin tanımlayıcı özellikleri

		n	%
Adli makamlarca istenilen rapor	FM	48	59,3
	Evlilik İzni	10	12,3
	Ruh Sağlığı	10	12,3
	Denetimli Serbestlik	2	2,5
	Adli Kontrol	5	6,2
	Ceza Sorumluluğu	3	3,7
	Velayet	3	3,7
Adli değerlendirmeye neden olan suç türleri	Kişiyi Zarar Verme	14	24,1
	Hırsızlık	12	20,7
	Cinsel Suçlar	11	19,0
	Mala Zarar Verme	7	12,1
	5682 Sayılı Kanun'a muhalefet	6	10,3
	Hakaret	5	8,6
	Madde Kullanımı ile İlişkili Suçlar	3	5,2
SSÇ'lerde en sık görülen psikiyatrik tanılar	DEHB	16	27,6
	Davranım bozukluğu	12	20,7
	Mental retardasyon	6	10,3
	Madde kullanım bozukluğu	4	6,9
	Dürtü kontrol bozukluğu	3	5,2
	Depresyon	1	1,7
	Bipolar bozukluk	1	1,7

FM: Farik mümeyyizlik, DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, SSÇ: Suça sürüklenen çocuk

SSÇ kategorisinde olan grubun %91,4'ü erkektir. Erkeklerin yaş ortalaması 14,09±1,64 yıl, kızların 16,00±1,22 olarak saptanmıştır (z=-2,488 p=0,013). FM sorulan grubun ise %97,9'u erkektir. İddia olunan ilk suç işleme tarihleri ile bize başvurusu arasındaki zaman farkı olguların % 87,9'unda 6 aydan kısa olarak görülmüştür. Suça sürüklenen çocukların en sık işledikleri suç kişiye zarar verme (%24,1) idi. Çocukların adli değerlendirmeye neden olan suç türleri Tablo I'de yer almaktadır.

SSÇ'ların %36,2'sinde aktif psikiyatrik bozukluk saptanmıştır. En sık konulan tanı Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğudur (DEHB) (%27,6) (Tablo III). SSÇ'lerin %89,7'sinde (52 olgu) zeka düzeyi normaldir. SSÇ grubunda geçmiş psikiyatrik başvuru oranı %8,6 iken sigara kullanım oranı %13,8 (n=8), alkol kullanım oranı %5,2 (n=3) ve madde kullanım oranı %12,1 (n=7) olarak değerlendirilmiştir.

Yapılan adli değerlendirme sonucunda SSÇ grubundaki 58 çocuktan 28'inin (%48,3) işledikleri fiilin hukuki anlam ve sonuçlarını algılama veya bu fiille ilgili olarak davranışlarını yönlendirme yeteneğinin yeterince gelişmediği, 20 (%34,5) olgunun işledikleri fiilin hukuki anlam ve sonuçlarını algılama veya bu fiille ilgili olarak davranışlarını yönlendirme yeteneğinin yeterince geliştiği kanaatine varılmıştır. Ceza-i

sorumluğu kaldıran hastalık olup olmadığı sorulan 3 hastadan 2'sine var denirken 1'ine yok denilmiştir. FM olan grupta okulu bırakmış olma oranı %65,0 iken FM olmayan grupta %21,4 olarak görülmüştür (p=0,002). İki grup arasında yaşadıkları kişiler, kardeş dağılımı, okuma yazma durumu, geçmiş psikiyatrik başvuru, sigara-alkol-madde kullanımı, zekâ geriliği varlığı ve psikiyatrik tanı alma oranları açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo II) .

Tablo II: FM açısından değerlendirilen çocukların özelliklerinin karşılaştırılması

		FM var		FM yok		P*
		n	%	n	%	
Okulu bırakma	Var	13	65,0	6	21,4	0,002
	Yok	7	35,0	22	78,6	
Okuryazarlık	Var	17	85,0	25	24,5	0,658
	Yok	3	15,0	3	3,5	
Yaşadıkları kişiler	Anne ve baba	20	100,0	26	92,9	0,222
	Anne ya da baba	0	0,0	2	7,1	
Kardeş sayısı	5 ve daha az kardeş	8	40,0	14	50,0	0,493
	6 ve üzeri kardeş	12	60,0	14	50,0	
Geçmiş psikiyatrik başvuru	Var	2	10,0	2	7,1	0,724
	Yok	18	90,0	26	92,9	
Sigara kullanımı	Var	5	25,0	2	7,1	0,084
	Yok	15	75,0	26	92,9	
Alkol kullanımı	Var	2	10,0	0	100,0	0,087
	Yok	18	90,0	28	0,0	
Madde kullanımı	Var	4	20,0	1	3,6	0,066
	Yok	16	80,0	27	96,4	
Zekâ geriliği	Var	2	10,0	3	10,7	0,936
	Yok	18	90,0	25	89,3	
Psikiyatrik tanı	Var	7	35,0	9	32,1	0,836
	Yok	13	65,0	19	67,9	

FM: Farik mümeyyizlik

*Ki kare testi sonucunda bulunan p değeri

Evlilik izni için başvuran kızların yaş ortalaması ise 16,45±0,56'ydı. Bu kızların 4 tanesi ailesiyle yaşarken diğerleri dini nikahlı eşleriyle birlikte yaşamaktaydı. Sadece 1 tanesi okuluna devam ederken diğerleri okullarını bırakmıştı. Yapılan psikiyatrik görüşme neticesinde bu olgularda herhangi bir psikopatoloji görülmedi. Olguların 1 tanesi sınırda mental kapasite olarak değerlendirildi. Diğerleri normal zekâ kapasitesine sahipti. Bu olguların değerlendirme sonuçlarında aktif psikopatolojinin saptanmadığı ancak çocuk yaş grubunda olmaları nedeniyle kararın mahkemece verilmesi gerektiği yazılmıştır.

Ruh sağlığı sorulan grubun 3 tanesi erkek iken 7 tanesi kız kastaydı. Bu grubun yaş ortalaması 15,93±1,92 olarak bulundu. Yapılan psikiyatrik görüşme neticesinde 2 tanesinde uyum bozukluğu, 1 tanesinde anksiyete bozukluğu tanısı olduğu görüldü. Olguların 2 tanesi sınırda mental kapasite olarak değerlendirildi.

Diğerleri normal zekâ kapasitesine sahipti. Bu olgularda sigara, alkol ve madde kullanımı görülmedi.

Tartışma

Çalışmamızda adli makamlarca rapor talebi ile yönlendirilen 81 olgu değerlendirilmiştir. Değerlendirilen olgularda birinci sırada işlediği suçun hukuki anlam sonuçlarını algılayıp algılayamama ve davranışlarını yönlendirme yeteneğinin gelişip gelişmediğini diğer bir deyişle FM olup olmadığını değerlendirmek üzere SSC olarak geldiği izlenmiştir. Bunu evlilik izni ve ruh sağlığı sorularının takip ettiği görülmektedir.

SSÇ'nin içinde bulunduğu gelişimsel özellikler göz önüne alınarak cezai ehliyetinin bir bilirkişi tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle yönlendirilen SSC'ler değerlendirmeye alındığında olguların çoğunluğunu erkek cinsiyetinin oluşturduğu görülmektedir. Bu veriler Türkiye İstatistik Kurumu verileri ve daha önce yapılan araştırmalar ile benzerdir^{3,10-12}. SSC'ler değerlendirmeye alındığında işledikleri iddia olunan suçlar sırasıyla kişiye zarar verme (yaralama), hırsızlık, cinsel suçlar, mala zarar verme, 5682 Sayılı Kanun'a muhalefet, hakaret, uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanmak, satmak veya satın almak ve tehdit suçlarının olduğu izlenmiştir. Türkiye istatistik kurumunun yaptığı istatistiklere göre suça sürüklenme nedeni ile güvenlik birimlerine getirilen çocukların işledikleri suçlar değerlendirildiğinde Türkiye genelinde de benzer bir sıralama izlenmektedir³. Bu açıdan güneydoğu Anadolu bölgesinin Türkiye genelinden farklılık göstermediği görülmüştür. SSC'lerin ruhsal durumlarını değerlendirdiğimizde %36,2'sinde en az bir psikiyatrik tanı görülmüştür. En sık konulan psikiyatrik tanılar ise yazınla uyumlu olarak sırasıyla DEHB ve davranım bozukluğu olduğu izlenmiştir¹³. Bununla birlikte bize başvuran SSC'lerin yalnızca %8,6'sının daha önce bir psikiyatrik başvurusu olduğu görülmüştür. Alkol madde ve sigara kullanım oranlarının diğer nedenle başvuran olgulara oranla daha sık olduğu izlenmiştir. Tedavi edilmemiş DEHB'nin davranış bozukluğu, madde kullanımı ve diğer adli suçlar ile ilişkisi bilinmektedir. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde çocuk ve ergenlerde ruhsal hastalıkların erken tanı ve tedavilerinin çocukları suçtan korumadaki önemini bir kez daha gösterilmiştir. SSC çocukların mental kapasiteleri değerlendirildiğinde ise %10,3 oranında mental retardasyon saptanmıştır. Literatürde de SSC'lerin zekâ düzeyinin normalden daha düşük olduğuna dair bilgiler mevcuttur^{14,15}. Bununla eğitim durumları açısından değerlendirilen olguların %43'ünün okula devam etmediği anlaşılmıştır. FM açısından değerlendirilen çocukların yaklaşık yarısının FM olmadığı düşünülmüştür. FM olan ve olmayanların özellikleri incelendiğinde ise yaş, cinsiyet sosyodemografik özellikler, klinik özellikler arasında fark bulunmazken okulu bırakma oranlarının

FM olan grupta yüksek olduğu izlenmiştir. Okul devamsızlığı bulunan çocukların suç eğilimli arkadaşlarının bulunduğu kötü çevresel koşullara maruz kaldığı bilinmektedir¹⁶. Bu nedenle okula devam etmeyen çocuklar suç ve mağduriyet açısından daha riskli olurken, bu suçların hukuki sonuçları ile ilgili daha fazla bilgi sahibi olabilecekleri düşünülmüştür.

Çalışmamızda ikinci sırada yapılan adli başvurular olarak evlilik raporlarının yer aldığı görülmektedir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde erken evlenme isteği ile başvuran olguların, muayenesinde eşlik eden bir psikopatoloji olmaması durumunda, evlenmesine engel bir durum olmadığını belirten raporların verildiği izlenmiştir¹⁷. Olguların içinde yaşadıkları sosyokültürel durumun, bireylerin evlilik dışı ilişkileri nedeniyle olası gebelik durumundaki yasal hak kayıpları konusunda yaşanan endişelerin ve çocuk yaş grubu sayılabilecek bir yaşta evlenmenin önünü açabilen yasal düzenlemelerin değerlendirmeyi zorlaştırabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde de bu ergenlerin sadece dört tanesi kendi ailesiyle yaşarken, diğerleri dini nikahlı eşleriyle birlikte yaşamaktaydı. Bu durumda tarafımıza yapılan başvuruların çoğunlukla evlilik sonrası olduğu açıkça görülmektedir. Çalışmamızda değerlendirilen raporlarda da olguların psikiyatrik değerlendirmeleri yapılarak evlenmesine engel olacak bir ruhsal hastalığının olmadığı ancak çocuk yaş grubunda bulunması nedeniyle kararın mahkeme tarafından verilmesinin uygun olacağı yönünde raporlandığı görülmüştür. Bununla birlikte ruhsal belirtilerin yoğun beklenmesine rağmen değerlendirilen olgularda psikopatoloji saptanmaması, erken evlenme isteği ile başvuran olguların değerlendirme sırasında kendilerini iyi gösterme eğilimi ve semptomlarını baskılama ihtimalleri ile açıklanabilir.

Adli makamlarca çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları polikliniğine gönderilen çocuklar ile ilgili yapılan 2013 yılı öncesi çalışmalara bakıldığında ilk sırayı cinsel suç mağduru olan çocukların beden ve ruh sağlığının bozulup bozulmadığı ile ilgili raporların oluşturduğu görülmektedir. Değişen kanun maddesi ile bu sorunun sorulması ihtiyacı ortadan kaldırmış ve bu nedenle yönlendirilen çocuk sayısında hızla düşme olmuştur. Çalışmamızda çocuk istismarı ile ilgili değişen yasa tasarısıyla ruh sağlığının bozulup bozulmadığına dair talep edilen raporların sayısının oldukça az olduğu izlenmiştir. Başvuran bu olguların ise yasanın değişmesinden önce işlenen eski suçlara yönelik olduğu belirlenmiştir. Daha önce yapılan benzer bir çalışmada adli olguların çoğunun cinsel istismara uğrayan çocuk ve gençlerin oluşturması nedeniyle ruhsal değerlendirme sonucunda çocukların en sık aldığı tanılar travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), anksiyete bozuklukları ve duygu durum bozukluğu olduğu bildirilmiştir^{17,18}. Bizim çalışmamızda ise az sayıda eski tarihli suçlarla ilişkili değerlendirme yapılması nedeniyle TSSB bulgularına rastlanmamış olup en sık

Çocuk Psikiyatrisine Yönlendirilen Adli Olgular

konulan tanılar anksiyete bozukluğu ve uyum bozukluğu olmuştur.

Çalışmamız geriye dönük olarak dosya üzerinden yapılmış tanımlayıcı bir çalışmadır. Olguların ileriye yönelik izlemlerinin yapılamaması çalışmanın en önemli kısıtlılıklarındandır. Bununla birlikte değişen yasa ile adli makamlarca yönlendirilen olgulardaki değişim ortaya çıkmaktadır. Bu anlamda çocukları korumaya yönelik yapılan bu yasanın olumlu yanları ile birlikte poliklinik başvurusu olmayan istismar mağduru çocukların tedavi açısından da değerlendirilemediği izlenimi ortaya çıkmıştır. Ayrıca çocuk ve ergen psikiyatrisine başvuran evlilik raporların talepleri göz önüne alındığında, çocuk yaş grubunda yapılan evlilikleri önleyecek gerekli yasal düzenlemenin yapılması ile ilgili gereksinim olabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak çalışmamız çocuk ve ergen psikiyatri polikliniklerine başvuran olguları incelemiştir. Çocuk yaş grubunda suçların ve mağduriyetlerin azaltılabilmesi, gerekli yasal düzenlemelerin yapılabilmesi ve çocukların ruhsal sağlığının korunabilmesi konularında daha sağlıklı değerlendirmeler yapılabilmesi için tüm ülkeyi kapsayan çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Kaynaklar

1. Şişmanlar ŞG BÜ, A C. Adli Psikiyatri. In: Çetin F, Coşkun A, İşeri E (eds). Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. Ankara: Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği Yayınları; 2008. 770-81.
2. Çocuk Koruma Konunu. Kanun numarası: 5395. Kabul Tarihi:3.7.2005. Yayımlandığı Resmi Gazete Sayısı:25876.
3. Türkiye İstatistik Kurumu. Güvenlik Birimine Gelen veya Getirilen Çocuklar, 2016 Erişim kaynağı: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=246802017>
4. Schubert CA, Mulvey EP, Glasheen C. Influence of mental health and substance use problems and criminogenic risk on outcomes in serious juvenile offenders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2011;50(9):925-37.
5. Türk Medeni Kanunu. Kanun no: 4721. Kabul tarihi. 2001;22.
6. Türkiye İstatistik Kurumu. İstatistiklerle Çocuk, 2017, Sayı: 27596 Erişim Tarihi: 18 Nisan 2018, erişim kaynağı: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=27596>
7. Günes M, Selcuk H, Demir S, İbiloğlu AO, Bulut M, Kaya MC, et al. Marital harmony and childhood psychological trauma in child marriage. *Journal of Mood Disorders*. 2016;6(2):63-70.
8. Le Strat Y, Dubertret C, Le Foll B. Child marriage in the United States and its association with mental health in women. *Pediatrics*. 2011;128(3):524-30
9. Türk Ceza Kanunu İle Bazı Kanunlarda Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun. Kanun Numarası: 6545, Kabul Tarihi: 18.06.2014, Yayımlandığı Resmi Gazete Tarihi: 28.06.2014, Yayımlandığı Resmi Gazete Sayısı: 29044.
10. Güler G, Sungur MA, Kütük MÖ. Suça Sürüklenen Çocukların Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *The Bulletin of Legal Medicine*. 2018;23(1):39-46.
11. Gümüştaş F, Yulaf Y, Gökçe S, Sağlam S, Kutuk EK. Adıyaman ilinde çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine yönlendirilen adli olguların bir yıllık geriye dönük incelenmesi. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2014; 39:280-289.
12. Tamer H, Açıksarı Ö, Ketten A, Karanfil R, Avşar A. Kahramanmaraş ilinde suça sürüklenen çocukların sosyodemografik özellikleri. *Adli Tıp Dergisi* 2014; 28:115-120
13. Altun H, Şahin N, Fındıklı E, Sınır H. Suça sürüklenen çocukların suç tipleri, sosyodemografik ve klinik özellikleri. *Adli Tıp Derg* 2016;30(3):196-204.
14. Çakaloz B, Ünlü G, Terzloğlu MA, Kapubağlı N, Tekkanat Ç. Çocuklarda suç davranışı ile sosyodemografik özelliklerin ve zekanın ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2016;17(5):411-8.
15. Moffitt TE, Gabrielli WF, Mednick SA, Schulsinger F. Socioeconomic status, IQ, and delinquency. *Journal of Abnormal Psychology*. 1981;90(2):152.
16. Ayaz M, Ayaz AB, Soylu N. Çocuk ve ergen adli olgularda ruhsal değerlendirme. *Klinik Psikiyatr Derg*. 2012;15:33-40.
17. Köse S, Aslan Z, Başgöl ŞS, Şahin S, Yılmaz Ş, Çıtak S, et al. Bir eğitim ve araştırma hastanesi çocuk psikiyatrisi polikliniğine yönlendirilen adli olgular. *Anadolu Psikiyatr Derg*. 2011;12:221-5.
18. Vural P, Uçar HN, Şafak E, Çolpan M, Kocael Ö. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Psikiyatrisi polikliniğine yönlendirilen adli olguların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2013;39(1):49-53.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Acil Servise Travma Dışı Nedenlerle Başvuran ve Konsültasyon İstenen 65 Yaş Üstü ve Altı Hastaların Epidemiyolojik İncelenmesi

Yasin KOÇAK, Vahide Aslıhan DURAK, Halil İbrahim ÇIKRIKLAR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Yaşlı bireyler, birbiri ile etkileşim gösteren birçok faktörün, sağlık hali ve fonksiyonel kapasite üzerine kompleks etkilerinin yoğun olarak hissedildiği kişiler olup, bu yaş grubuna yaklaşım, diğer branşlardan biraz farklı olarak, sadece tıbbi değil, psikolojik, sosyoekonomik, çevresel ve ailesel değerlendirmeleri de gerektirir. Bu çalışmada acil servisimize başvuran ve herhangi bir bölümden konsültasyon istenen 65 yaş ve üzeri hastalar ile 65 yaş altı hastaların; cinsiyeti, acil servise başvuru nedeni, başvuru saati, kronik hastalıkların varlığı, istenilen konsültasyonlar ve sayıları, acil serviste kalış süreleri ve sonuçlarına biçimleri karşılaştırılmıştır. Araştırma retrospektif olarak yapılmış; geriatrik hastaların acil servis başvurularının incelenmesi ve kronik hastalıklarının yansımalarının ortaya çıkarılması hedeflenmiştir. Çalışmamızda geriatrik hastaların acil serviste genellikle birden fazla branşı ilgilendiren hastalıklarının olduğu ve genellikle acil kliniğinde birden fazla konsültasyon ihtiyacı duyulduğu tespit edildi. Ayrıca yaşlı hastaların acil serviste kalış süreleri, servis ve yoğun bakım yatış oranlarının da daha yüksek olduğu tespit edildi. Ülkemizde 65 yaş ve üzeri nüfusun artmasına paralel sağlık hizmetlerini kullanımdaki oranları artmaktadır. Bu hastaların değerlendirilmesi 65 yaş altı hastalara göre multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Bu yaş grubunun eşlik eden kronik hastalıklarının daha fazla olması nedeniyle hastane personeline gerekli eğitimin verilmesi, geriatri yan dal uzmanlığının yaygınlaştırılması, hastanelerde geriatri kliniklerinin artırılması önerilir.

Anahtar Kelimeler: Acil servis. Geriatrik hasta. Konsültasyon.

The Epidemiological Analysis of Non-Trauma Patients (Aged Above And Below 65) Who Were Consulted in Emergency Department

ABSTRACT

Elderly population, unlike other groups, require not only medical, but also psychological, socioeconomic, environmental and familial considerations. This age group has many factors on health status and functional capacity interacting with each other. In this study, the patients who admitted to the emergency department aged above and below 65 years also consulted to other departments were compared in terms of the reason for application, the time of application, the presence of chronic diseases, the number of consultations and the duration of their stay in our emergency department and the results. The aim of this study was to investigate emergency service applications of geriatric patients and to reveal the reflections of chronic diseases, retrospectively. In our study, it was found that geriatric patients in emergency department usually have multiple diseases and usually need more than one consultation. In addition, the duration of the patient's stay in the emergency room and the rates of clinical admissions and intensive care units were higher. As for our country, the rates of use of health services are increasing parallel to the increase in age. The evaluation of these patients requires a multidisciplinary approach which differs from the younger group. Since this age group has more chronic diseases, it is recommended to give special training to hospital staff, to expand geriatric branch expertise, and to increase geriatric clinics in hospitals.

Key Words: Emergency service. Geriatric patient. Consultation.

Geliş Tarihi: 17 Nisan 2018
Kabul Tarihi: 17 Ekim 2018

Dr. Vahide Aslıhan Durak
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Acil Tıp Anabilim Dalı,
Görükle, Bursa.
Tel.: 0532 446 25 12
E-posta Adresi: aslidurakis@hotmail.com

Geriyatrik hasta bakımı bir ekip işidir ve yaşla birlikte acil servise başvuru sayısı ve sıklığı arttığı için bu ekibe acil servis doktorları da eklenebilmektedir¹. Yaşlanma ergenlik ile başlayan bir süreçtir ve bu süreçte vücutta fizyolojik değişiklikler görülür. Bilişsel fonksiyonlarda gerileme, koordinasyon becerilerinde zayıflama, karaciğerin çalışma kapasitesinde düşme, böbreklerin süzme kapasitesinde azalma gibi bulgular gözlenir. Bu değişiklikler sonucu kronik

hastalıkların sıklığı ve immün sistemin zayıflaması ile enfeksiyon sıklığı artar¹.

Yaşlanmayla birlikte gelişen kronik hastalıklar, yoğun ilaç kullanımının getirdiği komplikasyonlar ve değişen aile yapısı ve sosyoekonomik özellikler acil servis başvurularını etkilemektedir. Acil servislerdeki geriatrik hasta başvuruları genel olarak acil ve ciddi durumları (kardiyovasküler sistem, nörovasküler sistem, metabolik düzensizlikler, ciddi enfeksiyonlar vb.) içermektedir. Yaşlı hasta bakımının zorlukları nedeniyle bu yaş grubundaki hastaların değerlendirilmesi hem doktorlar hem de diğer sağlık personelinin oldukça zorlayıcı olmaktadır².

Acil serviste kalış süresi, konsültasyon istemi, hastaneye yatış ve hastanede kalış süresi yaşlı hastalarda genç hastalara göre daha fazladır³. Yaşlı hastaların şikayetlerinin genellikle atipik ve silik olması triyajı zorlaştırmaktadır. Hastaların çoklu medikal problemleri nedeniyle ana şikayetlerini anlamak genelde zordur. Laboratuvar değerleri değişken olup, komorbid hastalıkları tanıyı güçleştirebilir. Bu hasta grubundaki işitsel ve görsel bozukluklar, kullanılan ilaçlar, geçirilmiş santral hastalıklar (stroke, demans) ve mental durum değişiklikleri nedeniyle kooperasyonu sağlamak ve anamnez almayı zorlaştırmaktadır^{3,4}.

Tüm zorluklara karşın iyi bir hikaye her hastada olduğu gibi yaşlı hasta grubunda da fizik muayene ile birlikte tanı koymadaki en önemli basamaktır³. Deliryum, demans ve azalmış bilinç düzeyindeki değişiklikleri değerlendirmek için de ayrıntılı hikaye almanın önemi büyüktür⁵.

Yaşlanmayla birlikte altta yatan hastalıkların artması, çoklu ilaç kullanımı ve yaşlı hastaların değerlendirilmesinin getirdiği zorluklar nedeniyle acil servislerde yaşlı hastalara istenen konsültasyon ve görüntüleme yöntemleri için düşük bir eşik değer vardır. Acil servisten yatış alma oranları da gençlere göre daha fazladır ve yattıkları süre boyunca daha çok kaynak kullanırlar⁵.

Taburculuk yaşlı hastalarda oldukça iyi planlanmalı ve doğru zamanlarda yapılmalıdır. Basit bir ayak burkulmasında bile hastanın hareket kabiliyetini kısıtlayıp hastayı bağımlı bir hale getirebileceği bu nedenle de devreye evde bakım hizmetleri, gerekirse sosyal hizmetler veya bakım evlerinin girebileceği akılda tutulmalıdır⁶.

Çalışmamızda en az bir kez acil dışı bölüm konsültasyonu istenen 65 yaş üstü ve altı hastaların acil servis başvurularının incelenmesi, kronik hastalıklarının yansımalarının ortaya çıkarılması ve bu şekilde bir üniversite acil servisine başvuran hastaların profilinin çıkarılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Araştırma, üniversite acil servisine, 10.03.2017-23.05.2017 tarihleri arasında başvuran toplamda 2500 hasta geriye yönelik taranarak gerçekleştirilmiştir. En az bir kez dış bölüm konsültasyon istenen 65 yaşın üzerindeki 500 hasta ve 65 yaşın altındaki 500 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Örneklem seçiminde olasılıklı olmayan gelişigüzel örneklem alma kullanılmıştır. Çalışmaya 18 yaşını dolduran, gebelik durumu olmayan ve travma harici başvurular dahil edilmiştir. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.05.2017 tarihli 2017-8/19 sayılı onayı ile çalışmaya başlanmıştır.

Her hasta için; protokol numarası, yaş aralığı, cinsiyet, başvuru saati ve tarihi, başvuru nedeni, kronik hastalıkların varlığı, konsültasyon istenen bölümler ve sayısı, acil serviste kalış süresi ve hastaların sonuçlanma biçimleri kayıt edilmiştir.

Veriler toplandıktan sonra SPSS 21.0 Programı'na girilerek istatistiksel analizleri yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Değişkenler ortalama \pm standart hata ya da medyan (minimum: maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir. Normallik testi sonucuna göre gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız çift örneklem t testi ya da Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları ise Pearson ki-kare testi ya da Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statisticsfor Windows, Version21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya katılanların medyan yaşı 64,50 yıl (minimum-maksimum: 18-98) olup %43,10'u (n=431) kadın, %56,90'ı (n=569) ise erkekti.

Çalışmaya katılanlar yaş değerlerine göre altmış beş yaş ve üstü (n=500) ve altmış beş yaş altı (n=500) olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Altmış beş yaş ve üstü katılımcıların %42,60'ı (n=213) kadın iken %57,40'ı (n=287) erkek idi. Buna karşın altmış beş yaş altı katılımcıların %43,60'ı (n=218) kadın iken, %56,40'ı (n=282) erkek idi ve iki yaş grubu arasında cinsiyet dağılımına göre fark yoktu ($p=0,750$).

Acil servise başvuru saatleri yaş grupları arasında farklılık göstermektedir (Tablo-I).00:00-07:59 saatleri arasında acil servise başvuru oranı <65 yaş grubunda daha yüksektir ($p=0.002$). 08:00-15:59 saatleri arasında acil servise başvuru oranları gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p=0.947$). 16:00-23:59 saatleri arasında acil servise başvuru oranı ≥ 65 yaş grubunda daha yüksektir ($p=0.002$).

Acil Serviste Konsültasyonların Analizi

Tablo I: Acil servise başvuru saatlerine göre hastalar

Saat	YAŞ		p-değeri
	<65 (n=500)	≥65 (n=500)	
00:00-7:59	101(%20.20)	65(%13)	<0.001
8:00-15:59	173(%34.60)	172(%34.40)	
16:00-23:59	226(%45.20)	263(%52.60)	

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

İki yaş grubu arasında acil servise en sık başvuru nedenleri karın ağrısı, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve yüksek ateş olarak tespit edilmiştir. 65 yaş altı hastalarda en sık başvuru şikayeti karın ağrısı iken, 65 yaş ve üzeri hastalarda en sık başvuru nedeni nefes darlığıdır (Tablo-II)

Tablo II: Acil servise en sık başvuru nedenleri

	YAŞ	
	<65 (n=500)	≥65 (n=500)
Karın Ağrısı	107(%21.40)	Nefes Darlığı 97(%19.40)
Göğüs Ağrısı	63(%12.60)	Karın Ağrısı 70(%14)
Nefes Darlığı	38(%7.60)	Göğüs Ağrısı 40(%8)
Yüksek Ateş	33(%6.60)	Yüksek Ateş 37(%7.40)
Halsizlik	23(%4.60)	Genel Durum Bozukluğu 28(%5.60)
Diğer	236(%47.20)	Diğer 228(%45.60)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir

Ek hastalık görülme sıklığına göre yaş grupları arasında yapılan karşılaştırmaya göre ise; hipertansiyon, diyabet, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, astım/KOAH görülme sıklığı ≥65 yaş grubunda daha yüksektir. Tabloda verilen diğer ek hastalıkların görülme sıklığına göre yaş grupları arasında fark yoktur (Tablo-III).

Tablo III: Konsültasyon istenen hastalarda ek hastalıklar

Ek Hastalık	YAŞ		p-değeri
	<65 (n=500)	≥65 (n=500)	
Hipertansiyon	112 (%22.40)	247 (%49.40)	<0.001
Diyabet	63 (%12.60)	118 (%23.60)	<0.001
HL	11 (%2.20)	4 (%0.80)	0.069
KBY	17 (%3.40)	30 (%6)	0.052
KKY	6 (%1.20)	52 (%10.40)	<0.001
KAH	45 (%9)	82 (%16.40)	<0.001
Astım/KOAH	7 (%1.40)	30 (%6)	<0.001

KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KAH: Koroner arter hastalığı

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

İstenen konsültasyon sıklığına göre yaş grupları arasındaki karşılaştırmaya göre; kardiyoloji, enfeksiyon

hastalıkları, reanimasyon, göğüs hastalıkları, nöroloji ve onkoloji konsültasyonu istenme sıklığı ≥65 yaş grubunda daha yüksektir. Kadın hastalıkları ve gastroenteroloji konsültasyonu istenme sıklığı ise <65 yaş grubunda, diğer gruba nazaran daha yüksektir.

Konsültasyon sayısına göre hastaların yaş gruplarında dağılımı Tablo-IV'de görülmektedir. 65 yaş ve üzeri grupta yalnızca bir bölümden konsültasyon istenen hasta oranı %43.4 (n=217) iken, 65 yaş altı grupta %77.8 (n=389) olmuştur. 65 yaş ve üzeri yaş grubunun %56.6'sında (n=283), <65 yaş grubunun ise %22.2'sinde (n=111) en az iki farklı bölümden konsültasyon istenmiş olup, iki ve üzeri konsültasyon istenme sıklığı bakımından yaş grupları arasında fark bulunmuştur (p<0.001)

Tablo IV: Konsültasyon istenme sayılarına göre hastalar

Konsültasyon istenen bölüm sayısı	<65 yaş (n=500)	≥65 yaş (n=500)
1	389(%77.8)	217(%43.4)
2	103(%20.6)	215(%43)
3	4(%0.8)	49(%9.8)
4	3(%0.6)	13(%2.6)
5	1(%0.2)	6(%1.2)

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

65 yaş ve üstü grubunda (n=500) ortalama acil serviste kalış süresi 9.23±0.39 saat (minimum-maksimum: 1-58), <65 yaş grubunda (n=500) ise 7.96±0.32 saattir (minimum-maksimum: 1-49). 65 ve üzeri yaş grubunda acil serviste kalış süresinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,001).

İki ve üzeri konsültasyon istenen kişilerde (n=394) ortalama acil serviste kalış süresi 10.74±0.44 saat (minimum-maksimum: 1-58), bir konsültasyon istenen kişilerde (n=606) ise 7.20±0.26 saat (minimum-maksimum: 1-43) olup, iki ve üzeri konsültasyon istenen kişilerde acil serviste kalış süresinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0.001).

Sonuç değişkenine göre yaş grupları arasında fark bulunmuştur. Alt grup analizlerdeki bulgular Tablo-V'de verilmektedir.

Tablo V: Sonuçlanma durumuna göre hastalar

Sonuç	<65 yaş (n=500)	≥65 yaş (n=500)
Taburcu	191(%38,20)	148(%29,60)
Klinik yatış	178(%35,60)	170(%34)
YBÜ yatış	34(%6,80)	72(%14,40)
Sevk	57(%11,40)	86(%17,20)
Acil serviste ex	0	4(%0,80)
Tedavi ret	40(%8)	20(%4)

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

Taburcu olanların oranı <65 yaş grubunda daha yüksek olarak bulunmuştur. Klinik yatış oranları bakımından gruplar arasında fark yoktur ($p=0.595$). YBÜ yatış oranı ≥ 65 yaş grubunda daha yüksektir ($p<0.001$). Uygun servis ya da yoğun bakım yeri olmaması nedeniyle sevk oranı ≥ 65 yaş grubunda daha yüksektir ($p=0.009$). Acil serviste gözlenen eksitus oranı gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p=0.124$). Tedavi red oranı ise <65 yaş grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p=0.008$).

Tartışma

Dünya nüfusunun giderek yaşlanmasının doğal bir sonucu olarak yaşlılara özgü hastalıklar ve sosyal problemler ile bunlara yönelik çözüm önerileri önem kazanmaya başlamıştır. Türkiye, genç nüfusu fazla olan fakat giderek yaşlanan bir ülke olup, toplum yapısındaki bu değişime hazırlıklı değildir⁷.

Acil tıp klinikleri sağlık sistemi içerisinde çok önemli bir yere sahiptir. Toplumda görülen salgın hastalıklar, doğal afetler, nüfus değişimleri gibi etmenler acil servisin hasta popülasyonunu direkt olarak etkilemektedir. Yaşlı hastaların kronik hastalıklarının akut etkileri hastanelere başvuruları ve acil servis kullanımını arttırmaktadır. İlerleyen yıllarda bu sayı giderek artarak acil servis için büyük bir yük olacaktır. Dolayısıyla bu yaş grubunun fizyolojik ve psikososyal özelliklerini kavramak önemli olacaktır⁸⁻¹⁰.

Kadınların nüfus içindeki oranları ve doğumda beklenen ortalama yaşama süreleri genel olarak her toplumda daha fazladır. Bu nedenle yaşlı popülasyonunda kadın oranı daha fazladır. Yapılan bir çalışmada acil servise başvuran yaşlı hastaların %50.3'ü din, %49.7'si erkek, diğer bir çalışmada ise %57'si kadın, %43'ü erkek olarak saptanmıştır⁹⁻¹². Bizim çalışmamızda ise diğer çalışmalardan farklı olarak, gerek acil servise başvuran ve gerekse en az bir bölümden konsültasyon istenen 65 yaş ve üzeri hastaların %42.6'sı kadın iken, %57.4'ü erkektir. Literatürde konsültasyonlar açısından bu tarz geniş kapsamlı bir çalışma yapılmadığından karşılaştırmak mümkün olmamaktadır.

Fadıloğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 65 yaş ve üzeri bireylerin %90'ında en az bir tane kronik hastalığın varlığı tespit edilmiş olup %35'inde iki, %23'ünde üç, %15'inde dört veya daha fazla kronik hastalık olduğu belirtilmektedir¹³. Ünsal ve arkadaşları yaşlı hastaların acil servise başvurularını değerlendirdiklerinde en sık nedenleri hipertansiyon, kardiyak ve pulmoner hastalıklar, üst solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonu olarak saptamışlar⁹. Kekeç ve arkadaşları geriatrik hastaların en sık başvuru sebeplerini metabolik/sistemik hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar olarak belirlemişlerdir¹⁴. Çalışmamızda ise 65 yaş üzeri hastalarda en sık hiper-

tansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliğinin eşlik ettiği görülmüştür. Bu bakımdan çalışmamızın literatür ile uyumlu olduğu söylenebilir.

Salvi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada geriatrik hastaların gündüz saatlerinde daha sık başvurduğu tespit edilmiştir⁸. Bizim çalışmamızda her iki yaş grubu için en sık başvuru saatleri 16:00-23:59 olarak tespit edilmiştir. Konsültasyon istenen hastalardan yine her iki yaş grubunda, 00:00-07:59 zaman dilimi arasında en düşük oranda başvuru tespit edilmiştir. Gece başvurularının az olmasını hastanemizin şehir merkezinin dışında olması etkilemiş olabilir. Ayrıca ileri yaş grubu hastaların eşlik eden yakınları göz önüne alındığında yine gündüz erken saatlerin tercih edilmemesi görülmektedir. Özellikle çalışan insanlar mesai bitimini tercih etmekte ve ileri yaş grubu yakınlarını da bu saatlerde acil servise getirebilmektedirler.

Loğoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre acil servise başvuran 65 yaş ve üstünün %43.9'undan konsültasyon istenmiştir. Konsültasyon istenen hastaların ise %47.9'una yatış verilmiştir. En sık konsültasyon istenen beş bölüm ise kardiyoloji (%15.2), iç hastalıkları (%13.7), göğüs hastalıkları (%7.4), nöroloji (%6.6) ve genel cerrahi (%3) olarak bulunmuştur¹⁵. Bizim çalışmamızda ise 65 yaş ve üzeri hastalarda en sık konsültasyon istenen bölümler sırasıyla kardiyoloji (%25.2), göğüs hastalıkları (%23.8) enfeksiyon hastalıkları (%23.6), nöroloji (%19.8) ve reanimasyon (%16) olarak bulunmuştur. Yine çalışmamızda 65 yaş altı hastalardan en sık konsültasyon istenen bölümler ise kardiyoloji (%16.4), nöroloji (%14.6), genel cerrahi (%13.2), gastroenteroloji (%11.8) ve göğüs hastalıkları (%10.8) olarak tespit edilmiştir. Kadın hastalıkları ve gastroenteroloji konsültasyonu genç hastalarda daha sık istenirken; kardiyoloji, enfeksiyon hastalıkları, reanimasyon, göğüs hastalıkları, nöroloji ve onkoloji konsültasyonları yaşlı hastalarda daha çok istenmiştir. Konsültasyon istenen hastalarda klinik birimlere yatış oranı ise her iki yaş grubunda yaklaşık eşit oranlarda bulunmuştur.

Baum ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre yaşlı hastaların acil serviste kalış süresi 5-6 saat olarak tespit edilmiştir¹⁶. Ross ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise acil serviste ortalama kalış süresi 15.6 saat olarak bulunmuştur¹⁷. Çalışmamızda ise konsültasyon istenen hastaların ortalama acil serviste kalış süreleri 65 yaş altı hastalarda 7.96 ± 0.32 saat iken, 65 yaş ve üzeri hastalarda ise 9.23 ± 0.39 olarak tespit edilmiştir. Acil serviste kalış süresi yaşlı hastalarda daha uzundur. Bu durum yaşlı hastalarda eşlik eden hastalıkların fazlalığı, kendilerini ifade etmede güçlük çekmeleri, acil servise spesifik olmayan nedenlerle başvurmaları, altta yatan ve ayırıcı tanı yapılması gereken ciddi hastalık olasılığının daha yüksek olması ve daha çok bölümden konsültasyon istenmesi olarak değerlendirilebilir. Nitekim çalışmamızda iki ve üzeri konsültas-

Acil Serviste Konsültasyonların Analizi

yon istenen kişilerde ortalama acil servis takip süresi 10.74 ± 0.44 saat iken, bir konsültasyon istenen kişilerde ise bu süre 7.20 ± 0.26 saat olarak tespit edilmiştir. Konsültasyon sayısı ile hastaların acil serviste kalma süreleri arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Toplumun giderek yaşlanması sonucu kronik hastalıkların oranı artmakta, yaşlı bireylerin hastane başvuruları da giderek artmaktadır¹⁰. Bu nedenle hastanelerde geriatrik hastalar için uygun servislerin açılması, iç hastalıklarının yan dalı olan geriatri ihtisasının yaygınlaştırılarak geriatri alanında uzman hekimlerin sayısının artması önerilebilir. Bunun yanında hastane personellerinin tamamının geriatrik hasta bakımı konusunda bilinçlendirilmesi gerekir. Acil servis doktorlarının ise geriatrik hastalarda daha dikkatli olması, eğitim programlarında geriatrik hasta bakımı ile ilgili seminerlere yer verilmesi önerilir.

Türkiye’de geriatri uzmanlığının yaygınlaşması, mezuniyet öncesi ve sonrası eğitim ve altyapı sorunlarının giderilmesi, interdisipliner geriatri ekiplerin yaygınlaştırılması, devlete ve sivil toplum örgütlerine ait yaşlılık politikalarının oluşturulması, uluslararası geriatri camiası ile entegrasyon ve iş birliği önemli hedeflerdendir. Bunların gerçekleşmesinde ilgili kurum ve kuruluşlara önemli sorumluluklar düşmektedir.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada acil servise başvuran ve konsültasyon istenen hastalar tarandığında 65 yaş ve üzeri hastaların genellikle birden fazla bölümü ilgilendiren hastalıkları olduğunu, bu nedenle daha çok bölümden konsültasyon istendiğini tespit ettik. Kronik hastalıkların varlığı nedeniyle multidisipliner bir yaklaşımla takip ve tedavilerinin yapılması daha uygundur. Yaşlı hastaların klinik ve yoğun bakım yatış oranları daha yüksektir. Bunları göze alarak yaşlı hastaların geriatri kliniğinde, geriatri uzmanı eşliğinde takipleri daha uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Arnoğlu S. Geriatriye giriş. Yasavul U (editör). Ankara: Hacettepe İç Hastalıkları 2003; 809-11.
2. Roy H, Russell C. The encyclopedia of aging and the elderly. Sheri W (eds). New York: Medrounds; 2006.
3. Mattu A. Geriatric emergency medicine. 2006;24:13-4.
4. Ionescu-Ittu R, McCusker J, Ciampi A, et al. Continuity of primary care and emergency department utilization among elderly people. Canadian Medical Association Journal 2007;177(11):1362-8.
5. Karadağ B, Çat H, Öztürk AO, Basat O, Altuntas Y. Acil polikliniğine başvuran ve gözleme alınan hasta profili: Üç yıllık inceleme, Akad Geriatri 2010;2:176-85.
6. Nalbant S. Yaşlılıkta fizyolojik değişiklikler. <http://www.nobelmedicus.com/tr/Makale.aspx?m=101>. (Erişim Tarihi: 29.12.2017).
7. Türkay A. Türkiye’deki Acil Tıp Uzman ve Araştırma Görevlisi Doktorların Geriatrik Hastalara Bakış Açısı (Uzmanlık Tezi). Ankara: Gazi Üniversitesi; 2012.
8. Salvi F, Morichi V, Grilli A, et al. The elderly in the emergency department: a critical review of problems and solutions. Internal and Emergency Medicine 2007;2(4):292-301.
9. Ünsal A, Çevik AA, Metintaş S, Arslantaş D, İnan ÇO. Yaşlı hastaların acil servis başvuruları. Turkish Journal of Geriatrics 2003;83-8.
10. Rodoplu Ü, Ersoy G. Acil serviste geriatrik hastaya yaklaşım. Turkish Journal of Emergency Medicine 2003;3(1):20-9.
11. Şahin S, Boydak B, Savaş S, Yalçın A, Akççek F. Acil servise başvuran 65 yaş ve üzeri hastaların özellikleri. Akad Geriatri 2011;3:41-6.
12. Mert E. Geriatrik hastaların acil servis kullanımı. Türk Geriatri Dergisi. 2006;9(2):70-4.
13. Fadıloğlu Ç, Tokem Y, Geriatrik rehabilitasyonda hemşirenin rolü. Turkish Journal of Geriatrics 2004;7(4):241-6.
14. Kecek Z, Koc F, Büyük S. Acil serviste yaşlı hastaların yatışlarının gözden geçirilmesi. Akademik Acil Tıp Dergisi 2009;8(3):21-4.
15. Loğoğlu A. Acil Servise Başvuran Geriatrik Hastaların İncelenmesi (Uzmanlık Tezi). Mersin: Mersin Üniversitesi; 2013
16. Baum SA, Rubenstein LZ. Old people in emergency room: age-related differences in emergency department use and care. Journal of the American Geriatrics Society 1987;35:398
17. Ross MA, Compton S, Richardson D, et al. The use and effectiveness of an emergency department observation unit for elderly patients. Annals of Emergency Medicine 2003;41(5):668-77.

Kuruluşundan Günümüze Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Serap YILMAZ¹, Sezer ERER KAFA²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Bilimsel içerikli dergiler, batıda 17. yüzyılda yayımlanmaya başlamışsa da bizde ilk bilimsel dergi 19. yüzyılda yayımlanmıştır. Zamanla gelişen dergicilik anlayışı, çok çeşitli kurum/kuruluşa ait yayınların başlamasını sağlamıştır. Bu kurum/kuruluşlar içerisinde değerlendirilebilecek olan üniversitelerin tıp fakülteleri bünyesinde çıkarmış oldukları dergiler de zamanla çoğalmıştır. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi yayımlandığı ilk yıldan itibaren hiç sekteye uğramadan devam etmesi açısından tıp fakültesi dergileri arasında önemli bir yere sahiptir. Derginin 1974-2018 yılı arasında toplam 44 cilt, 141 sayısında 1614 adet makale bulunmaktadır. Bu 1614 makale içerisinde “*tıp tarihi, tıp etiği, tıbbi deontoloji*” alanları özelinde tarama yapılmış olup 44 yıllık arşivde bu alanlara ait toplam 17 adet makaleye ulaşılmıştır. Makalelerde, derginin ilk yayımlandığı günden bugüne ele alınan alanlar özelinde artış olup olmadığı incelenmiştir. Yapılan analiz sonucunda makale sayısında her ne kadar anlamlı bir artış bulunmuşsa da günümüzde uygulanan “*uluslararası bilimsel yayınları teşvik politikası*” ve “*akademik atama ve yükseltmelerde uluslararası yayın yapma politikası*” gibi nedenlerden ötürü derginin arşivinde ele alınan alanlar özelinde yoğun bir artış olmadığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. Süreli yayınlar. Tıp yayıncılığı.

Journal of Uludag University Medical Faculty from Past to Today

ABSTRACT

Scientific publications have been published in the 17th century in the west, but the first scientific journal in our country was published in the 19th century. The journalism concept that developed over time has inducted the publications of various institutions / organizations. Over time, the journals in the medical faculties of universities have begun to increase. Uludag University Faculty of Medicine Journal has an important place among medical faculty magazines in terms of continuing without going through the field since the first year it was published. A total of 44 volumes, 141 articles and 1614 articles have been reached between the years 1974-2018. In these 1614 articles, “*medical history, medical ethics, medical deontology*” fields were examined and a total of 17 articles of these fields were reached in the archive of 44 years. It has been examined whether there has been an increase in the areas handled in the present day from the first publication of the magazine. As a result of the studies carried out it is considered that there is not an intense increase in the fields covered in the archive of the magazine due to the reasons such as “*the promotion policy of international scientific publications*” and “*the policy of international publication in academic assignments and upgrades*” applied today.

Key Words: Journal of Uludag University Medical Faculty. Periodicals. Medical publication.

Tarihsel süreçte dergicilik, gazetecilikten farklılaşarak ortaya çıkmıştır. Bilimsel içerikli dergicilik Batı’da kendini 17. yüzyılda göstermiş olsa da bu durum ülkemizde Batı’dan iki yüz yıl sonra yani 19. yüzyıla tarihlenmektedir. Ülkemizde yayımlanan ilk dergiler

bilimsel nitelikli olmuşlardır. Türk basınında ilk dergi, 25 Mart 1849 tarihinde basılan ve 28 sayı yayımlanan *Vekayi-i Tıbbiye*, aynı zamanda ilk tıp dergisidir. Ardından yayımlanan ikinci dergi ise 1871 tarihinde basılmış olan *Ceride-i Tıbbiye-i Askeriye*’dir. Türk tıp basınında 1884-1927 tarihleri arasında sağlık / tıp ile ilgili pek çok dergi yayımlanmıştır¹⁻⁵.

Ülkemizde çeşitli kurum/kuruluşlara bağlı olarak yayımlanan tıp dergileri bulunmaktadır. Sağlık Bakanlığı, Tabip Odası, uzmanlık alanlarına ait özel dergiler yanında bir de üniversitelerin tıp fakülteleri adına çıkmakta olan dergiler bulunmaktadır. Tıp fakülteleri bünyesinde çıkartılan dergiler, gerek akademisyenler

Geliş Tarihi: 08 Ağustos 2018
Kabul Tarihi: 17 Ekim 2018

Dr. Sezer ERER KAFA
Bursa Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı,
BURSA
Tel.: 0 224 295 39 60
E-posta: sezer@uludag.edu.tr

için gerekse de öğrencilerin bilimsel araştırmalarını yayınlamalarında önemli bir yere sahiptir. Ülkemizde tıp fakültesi bünyesinde çıkarılmakta olan tıp dergiler Acta Medica Alanya (Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi), Acta Medica Journal (Hacettepe Medical Journal), Ahi Evran Tıp Dergisi, Akdeniz Tıp Dergisi, Ankara Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Ankara Medical Journal), Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi, Balıkesir Medical Journal, Batı Karadeniz Tıp Dergisi (Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi), Cerrahpaşa Tıp Dergisi, Cumhuriyet Medical Journal, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Dicle Tıp Dergisi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Ege Tıp Dergisi, Erciyes Tıp Dergisi, Fırat Tıp Dergisi, Gaziantep Tıp Dergisi, Gazi Medical Journal, Gazi-osmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Gülhane Tıp Dergisi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Tıp Fakültesi Dergisi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Medeniyet Medical Journal, Muğla Sıtkı Koçman Tıp Dergisi, Namık Kemal Tıp Dergisi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Osmangazi Tıp Dergisi, Pamukkale Tıp Dergisi, Sakarya Tıp Dergisi, Selçuk Tıp Dergisi, Süleyman Demirel Tıp Fakültesi Dergisi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi (İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi), Van Tıp Dergisi ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi olup günümüzde tıp fakültelerine ait toplam 42 dergi bulunmaktadır.

Bu araştırmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nin tarihsel gelişimi ile 1974-2018 yılları arasındaki makale çeşitliliği irdelenerek "Tıp Tarihi, Tıp Etiği, Tıbbi Deontoloji" alanlarına ait makalelerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, yayınlandığı ilk günden itibaren hiç sekteye uğramadan devam eden "Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi"nin 44 yıllık makale arşivi incelenmiştir.

Derginin 1974-2000 yılları arası arşivi Uludağ Üniversitesi Merkez Kütüphanesi'nden, 2001-2018 yılları arası ise internet sayfasından (dergipark.gov.tr/uutfd) taranmıştır. Dergi, 1974-1979 yılları arasında dörder sayı basılmakta iken 1980 yılı itibari ile her ciltte üçer sayı olarak yayınlanmaya devam etmiştir. Buna göre derginin 44 yıllık arşivi içerisinde ulaşılan 1614 makale değerlendirmeye alınmıştır. Dergi arşivinde incelenen makaleler özgün araştırmalar, olgu bildirimleri,

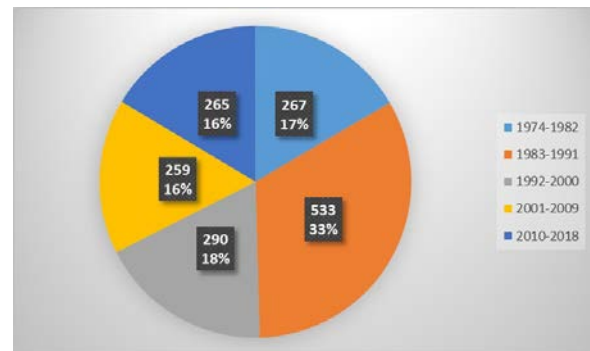
derleme ve diğer (kısa bildirimler, tarama yazıları, türü belirtilmemiş olanlar) olarak dört grupta toplanmıştır. Supplementum yazıları ve 1974 yılı açılış sayısında bulunan yazılar değerlendirmeye alınmamıştır. Dergi arşivinde bulunan 1614 makale "Tıp Tarihi, Tıp Etiği, Tıbbi Deontoloji" alanları özelinde ayrıca taranmış olup, makalelerin sadece özetleri okunmuş, özette makalenin hangi alana ait olduğu anlaşılmadığı takdirde makalenin içeriğine de bakılmıştır.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi beş dönemde (1974-1982, 1983-1991, 1992-2000, 2001-2009, 2010-2018) ayrı ayrı ele alınmıştır. Dergide 1979 yılı da dâhil olmak üzere herhangi bir makale türü ayrımı yapılmamış olduğu için 1980 yılı itibari ile makaleler türlere göre ayrılarak incelenmiştir. Dergi arşivinde bulunan toplam 1614 makale içinde yer alan "tıp tarihi, tıp etiği, tıbbi deontoloji" konularına ait makalelerin Ki-kare trend analizleri, Epi Info 7 kullanılarak yapılmıştır.

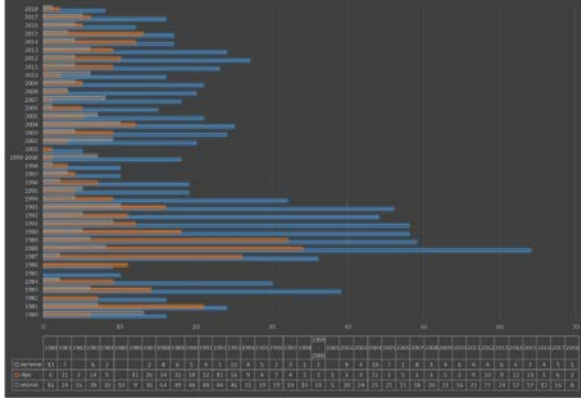
Bulgular

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisinin, yayımlanmış olduğu ilk günden beri hiç sekteye uğramadan devamlılığını sağladığı gözlenmiştir. Derginin 1974 yılının Mayıs ayındaki ilk sayısı "Açılış-Özel sayı" olarak çıkmıştır. Bu sayıda yeni kurulan fakülte ile ilgili yazılar bulunmaktadır. Bilimsel içerikli olarak ilk sayısı 1974 yılının Eylül ayında, bir ciltte dört sayı olarak yayımlanmıştır. Daha sonraki yıllarda da yılda dörder sayı olarak çıkmaya devam eden dergi, 1980 yılı itibari ile ise yılda üçer sayı olarak varlığını sürdürmektedir. Buna göre yayımlandığı ilk günden bu güne toplam 44 cilt ve 141 sayı bulunmaktadır.

Dergi arşivinin 44 yıllık incelenmesi sonucunda 1614 adet makaleye ulaşılmıştır. Makalelerin yıllara göre dağılımları Şekil.1'de verilmiştir. Ayrıca 1980'den itibaren makale türü ayrımı yapılmaya başlandığı için, 1980-2018 yılları arasındaki makaleler (1451 makale) türlerine göre (orijinal, olgu, derleme) Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 1.
Yıllara göre makale dağılımı



Şekil 2.
Makale türlerine göre dağılım (1980-2018)

Derginin 1974-1976 yılı aralığında makale türü ayrımı bulunmamaktadır. Ancak 1977 yılı itibari ile “*Supplementum*” yazılarının eklenmeye başladığı görülmektedir. İlk olarak makale türü ayrımına ise 1980 yılında gidilmiş, bu tarihten itibaren devamlı olarak varlığını koruyan makale türleri “*orijinal araştırmalar, olgu bildirimleri, derleme*” iken her sayıda olmamak kaydıyla bazı sayılarda “*tıp tarihi, kısa bildirimler, tarama yazıları, deneysel araştırmalar, klinik araştırmalar*” başlıkları da görülmektedir. Buna göre; dergide yer alan makaleler, özgün araştırmalar, olgu bildirimleri, derleme ve diğer olmak üzere dört gruba ayrılarak incelenmiştir. Toplam 1614 makalenin 916 adedini özgün araştırma, 178 adedini derleme, 357 adedini olgu bildirimleri ve 163 adedini ise diğer (kısa bildirimler, tarama yazıları, türü belirtilmemiş olanlar) başlığı altında gruplandırılanlardan oluşturmaktadır.

“*Tıp tarihi, tıp etiği ve tıbbi deontoloji*” alanları özelinde yazılmış olan makalelerin derginin açılışından günümüze kadar gelinen süreçte artmış olduğu öngörülmüş ve Ki-kare trend analizine göre anlamlı bir sonuca ulaşılmıştır ($p=0,02929$). Bununla birlikte 1974-1982 yılında 3 adet alan içi makale yazılmış olduğu görülmekte iken daha sonra düşüş gösterdiği ve günümüze yaklaştıkça alan içi makale yazımlarında artış olduğu gözlenmiştir (Tablo I).

Tablo I: Alan yazılarının yıllara göre artışı

Yıllar	Alan ile ilgili makaleler	Alan dışı makaleler	Göreceli Olasılıklar (ODDS) Oranı
1974-1982	3	264	1,000
1983-1991	2	531	0,331
1992-2000	1	289	0,304
2001-2009	5	254	1,732
2010-2018	6	259	2,039

Derginin 1974-2018 yıl aralığında yayımlanmış olan alan içi 17 adet makalenin yazar(lar)ı, türü, yılı, başlığı ayrıntılı olarak Tablo II’de verilmiştir. Ele alınan alanlar özelindeki bu 17 adet makaleden 1993 yılı 20.

cilt sayı 1’de var olan iki adet makale, içindekiler sayfasında türü belirtilmeksizin (***) olarak gösterilmiştir.

Tablo II: Yıllara göre alan ile ilgili makaleler

Makale Adı	Yazarı	Yazarlık	Türü	Yılı	Cilt/Sayı
Medikal Deontoloji’nin Anlamı ve Modern Tıp Açısından Önemi	Ayşegül Demirhan Erdemir	Alan içi	Derleme	1980	7 / 1-2
19. Yüzyıldan Kalan Anonim Bir Reçete Kitabı ve Bazı Örnekler	Ayşegül Demirhan Erdemir	Alan içi	Tıp Tarihi	1981	8 / 2
Sultan III. Mustafa Dönemine Ait Orijinal Bir Saray Tıp Defteri ve Bazı Sonuçları	Ayşegül Demirhan Erdemir	Alan içi	Tıp Tarihi	1981	8 / 3
Aile Planlaması ve Tıbbi Deontoloji Açısından Önemi	Nermin Ersoy	Alan içi	Derleme	1987	14 / 3
Sağlık Hizmetlerinin Bedeli ve Sağlık Sigortası	Yıldırım Aktuna	Alan dışı	***	1993	20 / 1
Sağlık Alanında Gerçekleştirilmek İstene Yeni Yasal Düzenlemeler	Hamdi Aytekin	Alan dışı	***	1993	20 / 1
Tıp Eğitiminde Dil: I Önemi, Gelişmesi ve Geleceği	N. Şimşek Cankur	Alan dışı	Derleme	2002	28 / 1
Tıp Eğitiminde dil: II Eğitim Dilinde Türkçenin Yeri ve Geleceği	N. Şimşek Cankur	Alan dışı	Derleme	2002	28 / 1
Hasta – Hekim İlişkisi Kavramı	Elif Atıcı	Alan içi	Derleme	2007	33 / 1
Hasta – Hekim İlişkisini Etkileyen Unsurlar	Elif Atıcı	Alan içi	Derleme	2007	33 / 2
Türk Kadınının Tıp Eğitimine Başlama Süreci ve İstanbul Darülfünü’nu Tıp Fakültesi’nden Mezun Olan İlk Kadın Hekimler	Elif Atıcı, Sezer Erer	Alan içi	Derleme	2009	35 / 2
Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik Üzerine	Elif Atıcı	Alan içi	Derleme	2009	35 / 3
Selçuklu ve Osmanlılarda Müzikle Tedavi Yapılan Hastaneler	Sezer Erer Elif Atıcı	Alan içi	Derleme	2010	36 / 1
Sağlık Hizmetlerinde Sorumluluğun Paylaşılması	Sezer Erer	Alan içi	Derleme	2010	36 / 1
İleri Yaşlı Kalça Kırıklı Hastalarda Aydınlatılmış Onam ve Yeterlilik Sorunu	Namık Şahin, Teoman Atıcı, Elif Atıcı	Multidisipliner	Olgu Bildirimi	2011	37 / 1
Tıp Fakültesi’nden Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne: Kuruluş Öyküsü	Teoman Atıcı, Elif Atıcı	Multidisipliner	Özgün Araştırma	2013	39 / 1
Türk Histoloji Tarihinde Prof. Dr. Şermin Paker ve Histolojiye Katkıları	Güler Kayabaşlı, Sezer Erer Kafa	Alan içi	Özgün Araştırma	2018	44 / 1

Derginin yıllar içerisinde geçirmiş olduğu şekilsel değişimine bakıldığında ise, 1974 yılı ilk sayısı kapağında yeşil ve mavi şeritler içerisinde “*TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ*” şeklinde bir tasarım görülmektedir (Şekil 3). Aynı yıl özel açılış sayısı olarak çıkan ilk kitapçığın ise kapağının orta kısmında fakülte fotoğrafı bulunmakta ve kapağın üst ve alt kısımlarında üçer adet turuncu şerit bulunmakta olup üstte

bulunan ikinci şerit içerisinde beyaz harflerle “*TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ*” yazısı bulunmaktadır (**Şekil 4**). Derginin 1983 yılında isminin değişmesi ile birlikte dergi kapağında da değişim görülmüştür. Kapakta yine yeşil ve mavi renkten oluşan iç içe geçmiş boylamasına şeritler görülmektedir. Şeritlerin iç kısmında sol üst köşede Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi amblemi yerleştirilmiştir. Kapağın tam merkez noktasında ise “*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*” yazmaktadır (**Şekil 5**). Derginin kapağı 1993 yılında tekrar değişmiş, bu defa boylamasına iki şerit halinde beyaz ve açık mavi renkten oluştuğu ve kapağın sol alt köşesinde büyükçe bir formda fakültenin ambleminin yer aldığı görülmektedir. Kapağın sağ kısmında kalan açık mavi şeritte ise derginin adı yazmaktadır (**Şekil 6**). Derginin 1999 yılına ait 3 sayı ve 2000 yılına ait 2 sayı tek bir ciltte basılmıştır (**Şekil 7**). Kapak tasarımındaki son değişim ise 2002 yılından itibaren tam renkli olarak verilmeye başlanmıştır (**Şekil 8**). Derginin 2008 yılından itibaren kapak sayfasında “*Yayın Kurulu*”nun ve dergide yer alan makalelerin başlıklarının yer aldığı görülmüştür (**Şekil 9**). Derginin adı 1974-1983 yılı arasında sadece Türkçe olarak görülmekte iken 1984 yılı itibari ile İngilizce versiyonu (*Journal of Uludağ University Medical Faculty*) da verilmeye başlamıştır. Dergide gözlemlenen dış kapakta değişim içindikiler sayfasında da görülmektedir. Buna göre; 1974-1979 yılı aralığında “*İçindikiler*” sayfasının sadece “*Türkçe*” olarak verildiği görülmekte iken 1980-1992 arasında “*İçindikiler*” kısmının hem “*Türkçe*” hem de “*İngilizce*” olarak verildiği, ancak 1993 itibari ile yine sadece “*Türkçe*” olarak verildiği görülmektedir.



Şekil 3.
Derginin ilk sayısı (1974)



Şekil 4.
Dergi Özel-Açılış Sayısı (1974)



Şekil 5.
Derginin 1983 yılı kapağı



Şekil 6.
Derginin 1993 yılı kapağı



Şekil 7.
Derginin 1999/2000 yılı sayısı



Şekil 8.
Derginin 2002 yılı kapağı



Şekil 9.
Derginin 2008 yılı kapağı

Derginin 44 yıllık varlığı sürecince gerek dergi sahibi gerek yayın komisyonu gerekse de derginin basımının gerçekleştirildiği basımevi değişiklik göstermiştir.

İçeriğini yoğun olarak klinik araştırmalar, deney araştırmaları ve olgu sunumları oluşturmakta olup sadece üniversite bünyesindeki öğretim üyeleri ve öğrencileri tarafından değil diğer üniversiteler tarafından da öğretim üyelerinin çalışmaları ile varlığını sürdürmeye devam etmekte olan dergi, ULAKBİM Türk Tıp Dizini tarafından 2002 yılı itibari ile indekslenmeye ve 2011 yılından itibaren ise elektronik makale takip sistemini kullanmaya ve Nisan 2018 yılından itibaren de Dergi Park'ta yer almaya başlamıştır.

Tartışma ve Sonuç

Ülkemizde tıp fakültesine sahip olan birçok üniversitenin kendine ait dergisi bulunmaktadır. Bunlardan biri olan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi ele alındığında bu tür dergilerin çok çeşitli bilimsel konuları yayınlama ve paylaşması açısından oldukça büyük bir önemi bulunmaktadır. Tıp fakülteleri dergilerinde tek bir branş üzerinden gidilmiyor olması da birçok alana ait bilgi edinimini sağlamakta, farklı bakış açıları sunmakta ve bu açıdan da önem taşımaktadır.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi yayınlandığı ilk günden itibaren hiç sekteye uğramamış olması açısından tıp fakültesi dergileri arasında önemli bir yer edinmektedir. Daha önce yapılan çalışmalara bakıldığında tıp ile ilgili dergiler kapsamında çeşitli analizler yapıldığı görülmektedir. Örneğin Atıcı ve Erer Kafa'nın³ Türkiye'de yayınlanan ilk tıp etiği dergisini incelemiş oldukları gözlemlenirken Arda ve Kutlay⁶ ile Arda ve Kayı Cangır⁷ ise Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası'nı incelemişlerdir. Atıcı ve Erer Kafa'nın, derginin tarihsel gelişimi ve alana katkılarını analiz ettikleri görülürken, Arda ve Kutlay⁶ ile Arda ve Kayı Cangır'ın⁷ çalışmalarında ise mecmuada yayınlanan makalelerin türlerine, yazar sayılarına, disiplinler arası çalışmalara göre dağılımları verilmiştir. Bu çalışmanın özelliği ise diğer üç çalışmadan farklı olarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi kapsamında yayınlanmış olan tıp tarihi, tıp etiği ve tıbbi deontoloji alanları özelindeki makalelerin analiz edilmesidir.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nin 44 yıllık gelişim süreci incelendiğinde 1614 makale içerisinde toplam 17 adet alan içi makaleye ulaşılmış ve incelenmiştir. Buna göre derginin ilk yıllarından itibaren günümüze gelen süreçte alan içi makalelerin artmış olduğu öngörülmüş ve Ki-kare trend analizine göre de sonuç anlamlı çıkmıştır. Derginin 2001 yılından önce toplamda 6 adet alan içi makale yayınlandığı görülmektedir. Bu sayının az olmasının sebebi olarak 1980 öncesi Uludağ Üniversitesi'nde alana ait bir kürsü bulunmuyor olması ve 1980 yılında ise Prof. Dr.

Ayşegül Demirhan Erdemir'in Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Deontoloji kürsüsüne atanmış olmasından sonra yayınların yapılmaya başlandığı düşünülebilir. Bu oranın 2001 yılı sonrasında 11'e yükseldiği görülmektedir. Bu artış anabilim dalında 2001 yılından itibaren doktora programının açılması ve öğrenci alınmaya başlanmasından kaynaklı olarak düşünülebilir. Sayıda çok büyük bir artış olmama sebebi olarak hem de günümüzde akademik yükselme kriterlerinde Science Citation Index (SCI) ya da Science Citation Index-Expanded (SCI-E)'de indekslenen dergilerdeki yayınların önem taşıması olarak düşünülmektedir. Aynı zamanda ülkemizde bilim insanları yapmış oldukları bilimsel çalışmalarının impakt katsayıları daha yüksek olan dergilerde yayınlamaya çalışmaktadır. Çünkü impakt katsayısı Institute for Scientific Information (ISI)'in Science Citation Index-Expanded (SCI-E) için dergi değerlendirilmesinde, gerek kütüphanelerin gerekse bilim insanlarının dergi seçimlerinde önemli bir kriter olarak görülmektedir⁸. Ancak gerek üniversite öğretim üye ve eleman sayısı gerekse de anabilim/bilim dallarının sayıları düşünüldüğünde bu sayının çok da az olmadığı sonucuna varılabilir.

Ülkemizde uygulanan “uluslararası bilimsel yayınları teşvik politikası” ve “akademik atama ve yükseltmelerde uluslararası yayın yapma politikası” ulusal süreli yayınları olumsuz etkileyebilmektedir⁹. Dolayısıyla Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi dergisinde ele alınan alanlar özelinde yoğun bir artış olmama sebebi olarak da bilimsel niteliklerin ve atama kriterlerinin belirlenmesinde bu tarz ölçütlerin olmasından ötürü yazarların daha çok indeksli dergilere yönelmiş olması olarak düşünülmektedir. Buna ek olarak alana ait yazıların klinik, fakülte veya farklı alan dergilerinde “derleme” olarak ele alınması da bu tür dergilere makale gönderiminin kısıtladığını düşündürmektedir.

Bu çalışmanın sonucunda anlaşılmaktadır ki; günümüzde yaygın olan uluslararası yayın yapma teşviki

ve atama kriterlerinden ötürü ulusal dergilerde yayın yapmak geri planda kalabilmektedir. Ulusal dergilere de en az uluslararası dergiler kadar önem verildiği takdirde bilim insanlarının çalışmalarını, bir yarış meydanına değil, bilim toplumuna kriter kaygısı taşımaksızın ulaştırarak olduğu düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Yapar Gönenç, A. Türkiye’de Dergiciliğin Tarihsel Gelişimi, İstanbul Üniversitesi İletişim Fakültesi Dergisi, 2007;29(1):63-78.
2. Tonta, Y. Al, U. Türkçe Dergilerde Yayımlanan Makaleler Üzerine Bir İnceleme, Değişen Dünyada Bilgi Yönetimi Sempozyumu Bildirileri, 24-26 Ekim 2007, Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2007. 185-192.
3. Atıcı, E. Erer Kafa, S. Türkiye’de İlk “Tıp Etiği” Dergisi: 1993-2017, Türkiye Klinikleri J Med Ethics 2017;25(3):93-102.
4. Dinç, G. Mekteb-i Tıbbiye Matbaası’nda Basılan Arap Harfli Türkçe Yayınlar Aracılığı ile Tıbbiye’nin Yayın Faaliyetleri Üzerine Bir Değerlendirme (1844-1928) (Doktora Tezi). İstanbul, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2003.
5. Akçiçek, E. Kayar, R. İzmir’de Yayımlanan Tıp Dergilerinin Tarihçesi I. Yayımlanması Sona Ermiş Dergiler, SSK Tepecik Hast Derg 1992;2(1):81-84.
6. Arda, B. Kutlay, N. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası (1947-1996). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 1997;50(2):61-66.
7. Arda, B. Kayı Cangır, A. 1961-1981 Yılları Arasında Ülkemizin Üniversiter Ortamı ve Bu Dönemde A.Ü.T.F Mecmuası, Ankara Tıp Mecmuası (The Journal of the Faculty of Medicine) 1995;48:55-64.
8. Sipahi, OR. Makale Yayımlama Sürecinde Dergi Seçimi, ANKEM Derg 2011;25(Ek 2):229-232.
9. Binici, K. Tıp ve Sağlık Bilimleri Alanında Türkiye’de Yayımlanan Akademik Süreli Yayınlar Niteliği Etkileyen Nedenler ve Kaliteyi Yükseltme (Yüksek Lisans Tezi), Ankara, Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2010.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Dapagliflozin Kullanan Diyabetik Hastalarda Serum Elektrolit Değerlerinin 6 Aylık Değişimini Gösteren Tek Merkez Gerçek Klinik Deneyim Verileri

Murat ÇALAPKULU¹, Soner CANDER², Özen ÖZ GÜL²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Dapagliflozin, SGLT-2 inhibisyonu ile üriner glukoz atılımını artırarak etki gösteren yeni bir grup antidiyabetik ilaçtır. Dapagliflozinin klinik uygulamaya girdikten sonra gerçek yaşam verilerinin değerlendirilmesi önemli bir durumdur. Çalışmamızda, tek merkezde takip edilen hastalarda dapagliflozinin elektrolit değerleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmaya 45-80 yaş arası, vücut kitle indeksi > 20 kg/m², HbA1c düzeyi %6,5 ile %13 arasında olan 31 tip 2 diyabet hastası dahil edildi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi başladıktan sonra üçüncü ve altıncı ayda olmak üzere toplamda 3 retrospektif muayene verisi kaydedilerek değerlendirme yapıldı. Dapagliflozin tedavisi ile sodyum düzeyinde, üçüncü ayın sonunda 0,29 mEq/L ve altıncı ayında 0,90 mEq/L azalma saptandı. Potasyum düzeyinde üçüncü ve altıncı aylarda sırasıyla 0,17 mEq/L ve 0,11 mEq/L azalma saptandı. Kalsiyum düzeyinde üçüncü ve altıncı aylarda sırasıyla 0,1 mg/dl ve 0,04 mg/dl azalma saptandı. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda sodyum, kalsiyum ve potasyum değerlerinde üçüncü ve altıncı ayda gözlenen azalmaların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı. Literatür tarandığı zaman da dapagliflozin tedavisi sırasında sodyum, potasyum ve kalsiyum düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı olmayan değişiklikler izlenmiş olduğu görüldü. Bu da bizim çalışmamızla tutarlılık göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: SGLT-2. Sodyum. Potasyum. Kalsiyum. Diyabetes mellitus. Dapagliflozin.

Serum Electrolyte Values of Type 2 Diabetic Patients During Dapagliflozin Treatment: Actual Clinical Experience Data for Six Months From A Single Center

ABSTRACT

Dapagliflozin is a new group of oral antidiabetic drug that acts by increasing urinary glucose excretion via inhibiting SGLT-2 receptors. With numerous controlled experimental studies of dapagliflozin, evaluation of real-life data after entry into clinical practice is an important condition. In our study, the effects of dapagliflozin on serum electrolyte values were investigated retrospectively as real life data. A total of thirty-one type 2 diabetic patients with HbA1c level between 6.5% and 13%, between the ages of 45-80 years and whose body mass index (BMI) was > 20 kg/m² were enrolled in the study. Three retrospective examination, one before treatment and others after three and six months of treatment were recorded. Data were evaluated as before treatment and post-treatment third and sixth month. Dapagliflozin reduced sodium levels by 0.29 mEq/L at 3 months and 0.90 mEq/L at 6 months. Potassium level decreased 0.17 meq / l in the third month and 0.11 meq / l in the sixth month, calcium level decreased 0.1 mg/dl in the third month and 0.04 mg/dl in the sixth month. As a result of the statistical analysis, it was determined that the decreases in sodium, calcium and potassium values in the third and sixth months were not statistically significant. Studies have shown that there is no significant change in sodium, potassium and calcium levels during dapagliflozin treatment. As a result of our research, the changes observed in the serum electrolyte values were similar to the literature.

Key Words: SGLT-2. Sodium. Calcium. Potassium. Diabetes mellitus. Dapagliflozin.

Geliş Tarihi: 14 Temmuz 2018
Kabul Tarihi: 25 Ekim 2018

Dr. Murat ÇALAPKULU
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Görükle, Bursa.
Tel.: 0506 611 01 16
E-posta: calapkulumurat89@gmail.com

Diabetes Mellitus (DM) insülin eksikliği, insülinin etkilediği dokulardaki defektler ya da her ikisi nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinleri yeterince kullanamadığı kronik bir metabolizma hastalığıdır¹. Avrupa'da 20-79 yaş arasındaki diyabet prevalansının 2017 yılında %8,8 iken 2045 yılında %10,2 olacağı tahmin edilmektedir². Tip 2 diyabetliler, tüm diyabetik hastaların yaklaşık %90-95'ini oluşturmaktadır³. Kilo kaybı, egzersiz, diyet kısıtlamaları gibi yaşam tarzı değişiklikleri Tip 2 DM hastalarının baş-

langıç tedavisinde yer alır. Yaşam tarzı değişiklikleri hastaların çoğunda yeterli olmaz ve farmakoterapi gerekir⁴.

Böbrekler glukoneogenez yoluyla glukoz üreterek ve plazmadan süzülen glukozu reabsorbe ederek vücut glukozunu yükseltir⁵. Glukoz reabsorpsiyonunun %90'undan proksimal tübüllerde bulunan sodyum glukoz ko-transporter-2 (SGLT-2) reseptörü sorumludur⁶. SGLT-2'nin inhibe edilmesi glukozun böbreklerden geri emilimini azaltır ve idrar ile glukoz atılmasını artırarak plazma glukoz düzeyinin azalmasını sağlar⁷. Dapagliflozin, 2012 yılında Avrupa Birliği'nde, 2014 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde diyabet tedavisinde kullanılması için onaylanmış olan ilk SGLT-2 inhibitörü ilaçtır⁸. Özellikle aşırı kilolu ya da obez diyabetik hastaların tedavilerinde kilo kaybettirici özelliği olmasından dolayı fayda sağlamaktadır. Bu yararlarının yanında SGLT-2 inhibisyonu ile idrarla artan glukoz atımı osmotik diürece neden olmaktadır. Osmotik diürez nedeniyle hastalarda intravasküler hacim kaybı meydana gelmekte ve bu durum elektrolit bozukluğuna zemin hazırlayabilmektedir. Ayrıca diyabetik hastaların bazıları eşlik eden böbrek yetmezliği, antihipertansif tedaviler (angiotensin converting enzim inhibitörleri, angiotensin II reseptör blokerleri, tiazid grubu diüretikler) nedeniyle hiperkalemi ve hiperkalsemiye yatkın olabilirler. Bu nedenle bir SGLT-2 inhibitörü olan dapagliflozinin serum elektrolit değerleri üzerine etkisi önem arz etmektedir

Bu çalışmada, dapagliflozin kullanan hastaların elektrolit değerlerinde saptanan değişimler retrospektif olarak değerlendirildi. Verileri tek merkezli gerçek yaşam çalışması verileri olarak elektronik dosyalar taranarak toplandı ve hastaların üçüncü ve altıncı aydaki takipleri değerlendirildi. Literatür incelendiği zaman dapagliflozin kullanımı ile ilgili az sayıda gerçek yaşam verisi ile yapılan çalışma olduğu görüldü. Bu çalışmanın diyabet tedavisinde dapagliflozin kullanımının serum elektrolit değerleri üzerindeki değişimler hakkında fikir vermesi ve literatüre katkı sunması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniği'ne Eylül 2016 – Kasım 2017 tarihleri arasında izlenen ve ilk defa dapagliflozin kullanan tip 2 DM hastaları dahil edildi. Çalışmamızda 78 dosya retrospektif olarak tarandı. İlaç başlamadan önce, ilaç başladıktan sonra 3. ay ve 6. ay takibi olan ve değerlendirilen verileri mevcut bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya 22 kadın 9 erkek olmak üzere toplam 31 hasta alındı. Hastalara ait veriler dosyaları detaylı olarak incelenerek elde edildi. Hipertansiyon varlığı, hastalık süresi ve kullandığı ilaçlar dosyalar ayrıntılı

incelenerek kaydedildi. Hastaların 7 tanesi 5 seneden fazla süredir antihipertansif tedavi olarak diüretik almakta olup dapagliflozin başlamadan önce elektrolit bozukluğu mevcut değildi. Elektrolit değerleri için uygun laboratuvarlarda ölçülmüş olan sodyum, potasyum ve kalsiyum düzeyleri kaydedildi. Hastaların dapagliflozin kullanmadan önce, üçüncü ay ve altıncı ay değerlerinden 0-3 aylık ve 0-6 aylık değişimler hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılarak istatistiksel analizler için üniversitemiz network ağından ulaşılabilen SPSS for Windows, versiyon 23 (IBM Corporation, New York, United States) uygulama-istatistiksel analiz programı kullanılarak analiz edildi. Normal dağılım varsayımının sağlanması durumuna göre bağımsız gruplarda bağımsız örneklem T testi istatistiği veya Mann Whitney U varyans analizi testi kullanıldı. Bağımlı gruplarda numerik verileri karşılaştırmak için normal dağılım varsayımının sağlanması durumuna göre bağımlı örneklem T testi veya Wilcoxon testi kullanıldı. Betimleyici değerler olarak sürekli değişkenler (sodyum, potasyum, kalsiyum, kilo gibi) için verilerin dağılım yapısına göre ortalama (+/- standart sapma) ya da median (min-max), kategorik değişkenler (cinsiyet gibi) içinse sayı (n) ve yüzde (%) değeri verildi. Anlamlılık düzeyi olarak p değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza 9 erkek (%29) 22 kadın (%71) olmak üzere 31 hastanın verileri dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları toplamda 57,39, erkeklerde 60,2, kadınlarda 56,2 olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastalarda 55 yaş altı hasta sayısı 15 (%48) 55 yaş ve üzeri hasta sayısı 16 (%52) idi. Hastaların 17'sinde hipertansiyon öyküsü mevcut iken 14 tanesinde hipertansiyon yoktu. Hastalık süresi 10 yıldan küçük olan hasta sayısı 14 (%45), hastalık süresi 10 yıl ve üzeri olan hasta sayısı 17 (%55) olarak ayrıldı. Aldıkları tedaviler incelendiğinde sekiz hastanın insülin ve oral anti-diyabetik (OAD) kullandığı, 23 hastanın ise insülin kullanmadığı, OAD kombinasyonu kullandığı tesbit edildi.

Tablo-I'de dapagliflozin başlanan hastalarda araştırılan parametrelere ait bazal karakteristikler ve ortalamaların kadın ve erkeklerdeki dağılımları aynı tabloda gösterilmektedir. Tablo-II ve tablo-III' de dapagliflozin başlanması sonrasında hastaların üçüncü ve altıncı ay değerleri ile birlikte üç ve altı aylık ortalama farklar verilmiştir. Dapagliflozin başladıktan sonra hastaların sodyum düzeyinde üçüncü ayın sonunda 0,29 mEq/L ve altıncı ayında 0,90 mEq/L azalma saptanmıştır. Potasyum düzeyinde üçüncü ve altıncı aylarda

Dapagliflozin ile Serum Elektrolitleri

sırasıyla 0,17 mEq/L ve 0,11 mEq/L azalma saptanmıştır. Kalsiyum düzeyinde üçüncü ve altıncı aylarda sırasıyla 0,1 mg/dl ve 0,04 mg/dl azalma saptanmıştır. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda sodyum, kalsiyum ve potasyum değerlerinde üçüncü ve altıncı ayda gözlenen azalmaların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Tablo I: Parametrelerin ilaç başlamadan önceki ortalama değerleri

	Tüm hastalar	Erkek	Kadın
Yaş	57,39 (±9,2)	60,2 (±10)	56,2 (±8,9)
Potasyum	4,74 (±0,46)	4,7 (±0,37)	4,7 (±0,5)
Kalsiyum	9,46 (±0,39)	9,5 (±0,39)	9,4 (±0,4)
Sodyum	138,74(±2,04)	139,78(±1,39)	138,32(±2,1)

Tablo II: Parametrelerin 3 aylık değişimi

	0. Ay	3. Ay	p	0-3 Aylık değişim
Potasyum	4,74 (±0,46)	4,56 (±0,42)	0,053	-0,17 (±0,49)
Kalsiyum	9,46 (±0,39)	9,3 (±0,29)	0,148	-0,1 (±0,38)
Sodyum	138,74(±2,04)	139,03 (±2,1)	0,58	-0,29(±2,9)

Tablo III: Parametrelerin 6 aylık değişimi

	0. Ay	6. Ay	p	0-6 Aylık değişim
Potasyum	4,74 (±0,46)	4,6 (±0,32)	0,17	-0,11 (±0,44)
Kalsiyum	9,46 (±0,39)	9,51 (±0,34)	0,52	-0,04 (±0,39)
Sodyum	138,74(±2,04)	139,65(±2,3)	0,07	-0,90(±2,6)

Tablo-IV'de dapagliflozin kullanan hastaların üçüncü ve altıncı ayda serum elektrolit düzeylerinde gözlenen ortalama değişimleri 55 yaş altında ya da üstünde olması, cinsiyeti, hastalık süresi, hipertansiyon olup olmaması ve insülin tedavisi alıp almamasına göre gruplandırılarak karşılaştırılması verilmiştir. İnsülin tedavisi alan hastalarda altı ay sonunda potasyum değerinde 0,2 mEq/L (±0,43) artış saptanırken insülin tedavisi almayanlarda 0,22 mEq/L (±0,4) azalma saptandı. Bu sonuç üçüncü ve altıncı ayda gözlenen potasyum düzeyindeki değişimler (tablo-I ve tablo-II) anlamlı saptanmadığı için tarafımızca anlamlı bulunmadı.

Tartışma

Glukoz geri emiliminin %90'ından proksimal tübülde bulunan SGLT-2 reseptörü sorumludur⁶. Dapagliflozin SGLT-2 molekülünü inhibe ederek insülin salınımından bağımsız olarak kan şekerini düşürür⁷. Bu çalışmanın amacı diyabet tedavisinde kullanılan dapagliflozin molekülünün serum elektrolit düzeylerine etkisini araştırmaktır. Bu nedenle dapagliflozin kullanan hastaların tedavi öncesi ve tedavi başlandıktan sonra üçüncü ve altıncı ayda olmak üzere toplamda 3 retrospektif muayene verisi kaydedildi ve elektrolit düzeylerinde gözlenen değişimler hesaplandı.

Literatür değerlendirildiği zaman, dapagliflozin ile yapılan çalışmaların çoğunda hastaların ortalama yaşları 50 ile 63 arasında değişmekte olup bizim çalışmamıza katılan hastaların ortalama yaşı ile uyumluydu.⁹⁻¹⁶

Tablo IV: Elektrolit değerlerinin 3. ve 6. aydaki değişimleri

		Sodyum	Sodyum	Potasyum	Potasyum	Kalsiyum	Kalsiyum
		0-3.ay değişim	0-6.ay değişim	0-3.ay değişim	0-6.ay değişim	0-3.ay değişim	0-6.ay değişim
YAŞ	<55	0,66(±3,4)	1,13(±2,79)	-0,09(±0,52)	0,01(±0,42)	0,02(±0,4)	0,12(±0,38)
	≥55	-0,06(±2,29)	0,68(±2,62)	-0,26(±0,46)	-0,23(±0,4)	-0,21(±0,3)	-0,03(±0,3)
	p	0,49	0,65	0,34	0,12	0,08	0,26
CİNSİYET	E	-0,77(±2,4)	0,44(±1,81)	-0,31(±0,22)	0(±0,3)	-0,2(±0,23)	-0,03(±0,2)
	K	0,72(±3,02)	1,09(±2,97)	-0,12(±0,56)	-0,15(±0,4)	-0,06(±0,4)	0,07(±0,43)
	p	0,19	0,55	0,18	0,38	0,38	0,48
DİYABET SÜRESİ	<10	0,5(±3,1)	1,21(±2,99)	-0,18(±0,46)	0,005(±0,4)	0,03(±0,44)	0,1(±0,4)
	≥10	0,11(±2,8)	0,64(±2,44)	-0,17(±0,53)	-0,2(±0,4)	-0,2(±0,29)	-0,005(±0,3)
	p	0,72	0,56	0,96	0,19	0,06	0,43
HT	var	0,47(±3,2)	0,88(±2,64)	-0,1(±0,53)	-0,12(±0,4)	-0,08(±0,3)	0,05(±0,48)
	yok	0,07(±2,52)	0,92(±2,81)	-0,27(±0,44)	-0,09(±0,5)	-0,12(±0,4)	0,03(±0,26)
	p	0,71	0,96	0,36	0,87	0,74	0,9
İNSÜLİN TEDAVİSİ	var	0,25(±3,73)	0,75(±3,77)	-0,88(±0,57)	0,2(±0,43)	-0,05(±0,5)	0,12(±0,48)
	yok	0,30(±2,67)	0,95(±2,28)	-0,21(±0,47)	-0,22(±0,4)	-0,12(±0,3)	0,017(±0,3)
	p	0,96	0,85	0,55	0,01	0,65	0,51

HT: Hipertansiyon

List ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, dapagliflozin başlamadan önce sodyum değeri 137,6 (\pm 1,9) mEq/L olan denekleri ilaç başlandıktan 12 hafta sonra tekrar değerlendirilmişler ve sodyum düzeyinin 0,15 (\pm 0,06) mEq/L azaldığını saptamışlardır¹⁷. Aynı çalışmada ilaç başlanmadan önce kalsiyum değerini 9,3 (\pm 0,4) mg/dl olarak saptarken 12 hafta sonra tekrar değerlendirdiklerinde 0,12 (\pm 0,44) mg/dl azaldığı saptamışlar ama bu değişimleri istatistiksel açıdan anlamlı bulmamışlardır¹⁷. Rosenstock ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada diyabet süresi ortalama 5,75 yıl olan ve dapagliflozin kullanmaya başlayan hastaların sodyum düzeyinde 0,7 (\pm 0,2) mmol/lit değişim saptamışlar ve yine List ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi bu değişimi istatistiksel açıdan anlamlı bulmamışlardır¹⁸. Plasebo kontrollü çalışmalarda sodyum, potasyum ve kalsiyum düzeyleri başlangıca göre 24. haftada ve 102. haftada değerlendirilmiş ve elektrolit düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır¹⁹. Biz de çalışmamızda sodyum ve kalsiyum düzeylerindeki değişimleri 3. ve 6. ayda değerlendirdik ve gözlediğimiz değişimlerin literatürde yapılan çalışmalar ile uyumlu olduğunu ve istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını saptadık. Ayrıca sodyum ve kalsiyum düzeylerinde gözlenen değişimleri yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hipertansiyon öyküsü ve insülin kullanımının etkilemediğini saptadık.

List ve arkadaşları yaptıkları çalışmada dapagliflozin başlamadan önce potasyum değeri ortalama 4,1 mEq/L olan denekleri ilaç başlandıktan 12 hafta sonra tekrar değerlendirmişler ve potasyum değerinin 0,00 \pm 0,32 mEq/L değiştiği saptanmışlardır¹⁷. Bu değişimi istatistiksel açıdan anlamlı kabul etmemişlerdir ($p=0,88$)¹⁷. Rosenstock ve arkadaşları da çalışmalarında dapagliflozin kullanmaya başlayan hastaların potasyum düzeylerini 24 hafta sonra değerlendirmişler ve 0,01 (\pm 0,04 mmol/L) artış saptanmışlardır ve bu artışın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını görmüşlerdir¹⁸. Yshai Yavin ve arkadaşları 14 randomize, plasebo kontrollü, çift kör tip 2 DM çalışmalarını analiz ettikleri bir çalışmada dapagliflozin kullanımının şiddetli hiperkalemi ya da hipokalemi ile ilişkisi olmadığı göstermişlerdir²⁰. On iki klinik çalışmanın birleştirilmiş veri analizinde dapagliflozin tedavisi sonrasında 24. ya da 102. haftada potasyum düzeylerinde başlangıç düzeylerine göre anlamlı değişiklik gösterilmemiştir¹⁹. Biz de çalışmamızda tedavi başlamadan önce ortalama potasyum değerini 4,74 mEq/L saptadık ve ilaç kullanımından üç ay sonra 4,56 mEq/L, altı ay sonra 4,6 mEq/L saptadık. Bu değişimleri literatürde yapılan çalışmalar ile benzer şekilde istatistiksel açıdan anlamlı bulmadık. Ayrıca potasyum düzeylerinde gözlenen değişimleri yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve hipertansiyon öyküsünün etkilemediğini saptadık. (Tablo-III'de gösterildiği üzere dapagliflozin kullanan hastalarda 6. ayda saptanan potasyum değişimi istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı için dapagliflozin ile birlikte insülin kullanan hastalar-

da saptanan potasyum değişimi anlamlı kabul edilmedi.)

Sonuç olarak biz çalışmamızda diyabetik hastalarda dapagliflozin kullanımının literatürdeki çalışmalar ile benzer şekilde sodyum, potasyum ve kalsiyum düzeylerinde olumsuz bir değişikliğe yol açmadığını saptadık. Bu çalışmanın sonucu bize dapagliflozinin klinik pratikte diyabet hastalarının tedavisinde rutin elektrolit takibi yapılmadan güvenli bir şekilde kullanılabilceğini göstermektedir. Bu konuda daha kesin bir sonuca varabilmek için daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz

Kaynaklar

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği DM ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu 2017.
2. IDF diabetes atlas - 2017 Atlas [Internet]. [cited 2017 Dec 25]; Available from: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>
3. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report, 2014: estimates of diabetes and its burden in the United States, 2014.
4. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jan; 32: 193-203.
5. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 2009;58(4):773-95.
6. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007;261(1):32-43.
7. Hediger MA, Rhoads DB. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. *Physiol Rev* 1994;74(4):993-1026.
8. Sha S, Devineni D, Ghosh A, et al. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(7):669-72.
9. Vivian EM. Dapagliflozin: a new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor for treatment of type 2 diabetes. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm* 2015;72(5):361-72.
10. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-53.
11. *Diabetes Atlas 3rd Edition*, Brussels, International Diabetes Federation, 2006.
12. Donovan DS. Epidemiology of diabetes and its burden in the World and in the United States. *Principles of Diabetes Mellitus*. 2002, pp 107-21.
13. Laakso M. Tip 2 diyabetin epidemiyolojisi ve tanısı. In: Goldstein BJ, Müller-Wieland D. (eds), *Textbook of Type 2 Diabetes*. New York, Martin Dunitz Group 2003. çeviri Ed: Akman AC. I.Baskı. AND Yayıncılık, Düzey Matbaası İstanbul 2004;1-12.
14. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001;51-61, 63-67, 69-81, 215-17.
15. American Diabetes Association *From Diabetes Care Vol 30, Supplement 1*, 2007.
16. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL, Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. *Type 1 diabetes through the life*

Dapagliflozin ile Serum Elektrolitleri

- span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37(7):2034–54.
17. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(4):650–7.
 18. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012;35(7):1473–8.
 19. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TWA, Apantovitch AM, List JF. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events. *Drug Saf* 2014;37(10):815–29.
 20. Yavin Y, Mansfield TA, Ptaszynska A, Johnsson K, Parikh S, Johnsson E. Effect of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin on Potassium Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord* 2016;7(1):125–37.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Bir Üniversite Hastanesi Acil Servisi'nde Taze Donmuş Plazma (TDP) Verilen Hastaların Retrospektif Analizi*

Mehmet KARAMURAT¹, Vahide Aslıhan DURAK², Özlem KÖKSAL²

¹ Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Acil Servis, Düzce.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı bir Üniversite Hastanesi Acil Servisi'nde TDP kullanımının retrospektif olarak incelenmesi ve bu alandaki eksikliklerin ortaya konarak transfüzyon alanında iyileşmeye gidilmenin sağlanmasıdır. Çalışmaya 01.02.2014 – 01.02.2017 tarihleri arasında bir Üniversite Hastanesi Acil Servisi'nde TDP verilen tüm hastalar alınırken, 18 yaş altı ve gebeler çalışma dışı bırakılmıştır. Toplanan verilerin kaydedildiği çalışma formunda; hastanın adı soyadı, protokol numarası, yaşı, cinsiyeti, TDP verilme endikasyonu, endikasyon uygunluğu, verilen TDP miktarı, beraberinde varsa verilen başka kan ürünü ve miktarı, transfüzyon sırasında gelişmişse komplikasyon türü, transfüzyon öncesi-ne ait hemoglobin ve trombosit değerleri, transfüzyon öncesi ve sonrasına ait Protrombin Zamanı (PT), aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT), INR değerleri, hastaların sonuçlanma şekilleri (yatış, sevk, taburculuk ve ölüm) kaydedilmiştir. Acil serviste, TDP verilen hastaların %73.9'unda uygun endikasyon saptanırken, %26.1'inde hastalara endikasyon dışı TDP verildiği gözlemlendi. Sonuç olarak bu çalışmadan elde edilen bulgular doğrultusunda; bir Üniversite Hastanesi AS'inde azımsanmayacak oranda uygunsuz TDP transfüzyonunun yapıldığını söyleyebiliriz. Birçok çalışmada olduğu gibi, bu çalışmada da AS'de TDP verilme endikasyonları arasında warfarin overdoz ilk sırada yer almaktadır. Uygunsuz TDP kullanımından kaçınmak için özellikle kanama bulgusu olmaksızın warfarin overdozu veya karaciğer hastalıkları nedeniyle koagülasyon parametrelerinde uzama olan hastalara TDP verilmesinden kaçınmamız gerekmektedir. Uygun TDP transfüzyonu için, mutlaka kılavuzlar kullanılmalı ve hastanelerin bu konuda kendi oluşturduğu protokolleri olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Acil servis. Taze donmuş plazma.

Retrospective Analysis of Patients Receiving Fresh Frozen Plasma (FFP) in a University Hospital Emergency Department

ABSTRACT

The purpose of this study is to investigate retrospectively the use of FFP in an university hospital emergency department and to make improvements by showing the deficiencies in this area. All the patients who had received FFP between 01.02.2014 - 01.02.2017 in university hospital emergency department were included except the pregnant patients and patients under age 18. In the study form; patient's name, protocol number, age, gender, indications for FFP, indication conformity, amount of FFP given, amount of blood product and other blood products given if accompanied, type of complications developed during transfusion, hemoglobin and platelet values before transfusion, Prothrombin Time (PT), Active Partial Thromboplastin Time (aPTT), INR values, patient outcome patterns (admission, referral, discharge and death) were recorded. In the emergency department, 73.9% of patients receiving FFP had appropriate indications however 26.1% of patients had not. As a result, in the direction of the findings obtained from this study; inappropriate FFP transfusion was made in high rates and like other studies warfarin overdose is among the first indications for FFP administration in emergency department. In order to avoid inappropriate FFP transfusion, we need to avoid giving FFP to patients with prolonged coagulation parameters, especially due to warfarin overdose or liver diseases without evidence of bleeding. For appropriate FFP transfusion, guidelines must be used and hospitals should have their own protocols in this regard.

Key Words: Emergency service. Fresh frozen plasma.

* 9. Asya Acil Tıp Kongresi ve 13. Türkiye Acil Tıp Kongresi'nde (22-25 Kasım 2017, Antalya) Sözlü Bildiri olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 07 Ağustos 2018

Kabul Tarihi: 07 Kasım 2018

Dr. Vahide Aslıhan DURAK
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Ana Bilim Dalı,
Bursa.
Tel.: 0532 446 25 12
E-posta: aslidurakis@hotmail.com

Taze Donmuş Plazma (TDP) tam kandan veya aferez yoluyla alınmış olan plazmadan elde edilen bir üründür. Bu ürün, stabil pıhtılaşma faktörlerini, albumin ve immünglobulinleri, normal plazmadaki seviyesinde; Faktör VIII' in en az %70 kadarını ve diğer labil koagülasyon faktörleri ile doğal olarak oluşan inhibitörleri de az miktarda içerir. TDP klinik düzeyde önemli miktarda irregüler antikorlar içermemekte, ancak bütün koagülasyon faktörlerini kapsayan plazma proteinlerini içermektedir¹. Bir ünite TDP 200-250 ml

olup, her 1 ml'si 1 Ü koagülasyon faktörü içerir. Dolayısıyla 1 ünite TDP'de 200 Ü koagülasyon faktörü mevcuttur. Tam kandan, aferez yolu ve viral inaktivasyon olmak üzere üç şekilde hazırlanır. Optimum depolama ısı, -30 °C veya daha düşük olmalıdır. Donmuş ürünü çözmekte 30-37 °C su banyosu kullanılır, bu işlem 15-20 dk sürer ve sonrasında hemen kullanılması gerekir. Eritilen plazma oda sıcaklığında 4 saat, buzdolabı sıcaklığında 24 saat bekletilebilir^{1,2}. TDP kliniklerde, yoğun bakım ünitelerinde ve acil servislerde pek çok endikasyonla kullanılmaktadır. Başlıca TDP kullanım alanları²⁻⁴:

Eğer spesifik faktör konsantrasyonu mevcut değilse, izole konjenital faktör eksikliklerine bağlı kanama durumlarında veya acil müdahale gereken durumlar,

- Karaciğer hastalığı, warfarin etkisi gibi multiple koagülasyon faktör eksikliğine bağlı kanamalar veya invaziv işlemler,
- Masif transfüzyon,
- Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma (DIC),
- Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP),
- Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS) tedavisinde tek başına veya plazmaferez için,
- İnfanlarda şiddetli protein kaybettirici enteropati,
- Herediter Anjiödem tedavisi.

Taze Donmuş Plazma (TDP), endikasyonuna uygun kullanıldığında hayat kurtarıcı olabilirken, endikasyon dışı kullanımında transfüzyona bağlı çeşitli komplikasyonlara yol açan bir kan ürünü olabileceği unutulmamalıdır. Son yıllarda TDP transfüzyonunun gereksiz ve yanlış kullanımı ile ilgili yapılmış çeşitli yayınlar bulunmaktadır. Gereksiz kullanımının ekonomik sonuçlarına ek olarak; volüm yükü, anaflaksi, transfüzyonla bulaşan hastalıklar gibi komplikasyonlar da görülebilmektedir⁵. Bu konuda farkındalık arttıkça, çeşitli kılavuzlar yayınlanmış ve TDP kullanımına kısıtlamalar getirilmiştir. Ülkemizde ise, Acil Servis (AS)'de TDP transfüzyonlarıyla ilgili yapılan çalışmalar az sayıdadır. Bu çalışmanın amacı bir Üniversite Hastanesi AS'inde TDP kullanımının retrospektif olarak incelenmesi ve bu alandaki eksikliklerin ortaya konmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 01.02.2014 – 01.02.2017 tarihleri arasında bir üniversite hastanesi tıp fakültesi acil servisinde TDP verilen tüm hastalar alınırken, 18 yaş altı ve gebeler çalışma dışı bırakılmıştır. Endikasyon uygunluğunu belirlemek için "British Committee for Standards in Haematology"e ait 2004 yılında yayımlanan kılavuz kullanılmıştır⁶. Hastalara ait verilere AS dosyalarından ve kan merkezi kayıtlarından taranarak

ulaşmıştır. Toplanan verilerin kaydedildiği çalışma formunda; hastanın adı soyadı, protokol numarası, yaşı, cinsiyeti, TDP verilme endikasyonu, endikasyon uygunluğu, verilen TDP miktarı, beraberinde varsa verilen başka kan ürünü ve miktarı, transfüzyon sırasında gelişmişse komplikasyon türü, transfüzyon öncesine ait hemoglobin ve trombosit değerleri, transfüzyon öncesi ve sonrasına ait Protrombin Zamanı (PT), aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT), INR değerleri, hastaların sonuçlanma şekilleri (yatış, sevk, taburculuk ve ölüm) kaydedilmiştir.

İstatistiksel analiz: Veriler toplandıktan sonra analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış ve istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir. Sonuç değişkeni ve endikasyon grupları arasında yaş dağılımının karşılaştırılması Kruskal Wallis testi kullanılarak yapılmıştır. Transfüzyon öncesi ve sonrası PT, aPTT ve INR ölçümleri arasındaki farklılık Wilcoxon işaretli sıra testi ile incelenmiştir. Transfüzyon öncesi ve sonrası PT, aPTT ve INR ölçümleri arasındaki değişim yüzde (%) olarak $[(\text{transfüzyon öncesi ölçümü}-\text{transfüzyon sonrası ölçümü})/(\text{transfüzyon sonrası ölçümü}) * 100]$ formülü kullanılarak hesaplanmış ve ilgili değişkenler, warfarin overdoz ve karaciğer hastalıkları grupları arasında Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya acil serviste 1 Şubat 2014 – 1 Şubat 2017 tarihleri arasında TDP verilen toplam 373 hasta dahil edildi. Hastaların %41.3'ü kadın, %58.7'si erkek ve yaş ortalaması 61.28 ± 15.75 idi. 373 hastaya toplam verilen TDP miktarı 887 ünite (177.400 ml) idi.

TDP verilen hastalarda beraberinde verilen diğer kan ürünleri incelendiğinde; 130 hastaya toplam 324 ünite Eritrosit süspansiyonu (ES), 15 hastaya toplam 19 ünite Trombosit süspansiyonu (TS) verildi. Hastaların demografik özellikleri ve TDP verilme endikasyonları Tablo-I de gösterildi.

Warfarin overdoz ve karaciğer hastalıkları nedeniyle TDP verilen hastalar kendi içinde verilme nedenlerine göre gruplandırıldı. Bu gruplara göre TDP verilme endikasyonları Tablo-II ve Tablo-III de gösterildi.

Acil Serviste Taze Donmuş Plazma Verilen Hastaların Analizi

Tablo I: Hastaların demografik özellikleri.

n=373	
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	154/219
Yaş (yıl) (Ort±SD)	61.28±15.75
Verilen ort. TDP miktarı (Ünite)	2.38±1.15
TDP ile birlikte diğer kan ürünleri verilen hasta (%)	
E.S.	%34.9
T.S.	%4
Sonuç	
Yatış	%44.8
Taburcu	%38.6
Sevk	%9.4
Eksitus	%7.2
Endikasyonlar	
Warfarin Overdoz	%35.39
Karaciğer hastalığı	%27.35
GIS Kanama*	%11.26
Diğer	%8.31
İnvaziv Girişim**	%6.97
Travma/ Masif Trans.	%5.09
Faktör Eksikliği	%3.49
DIC / TTP	%1.34
Hereditör Anjioödem	%0,80
Aktif Kanama odağı (n=163)	
GIS	%52.16
İntrakranial kanama	%6.14
Hamatüri	%13.5
Mukozal/cilt	%12.28
Epistaksis	%6.75
Diğer	%6.10
Vajinal	%3.07

Veriler ortalama±standart sapma ve yüzde (%) olarak verilmiştir.

*Karaciğer hastalığı veya warfarin over doz olmaksızın GIS kanaması geçiren hastalar

** Karaciğer hastalığı veya warfarin over doz olmaksızın invaziv girişim için TDP verilenler

Tablo II: Warfarin overdoz grubunda TDP verilme endikasyonları.

	n(132)	%
İzole warfarin over doz*	38	28.79
GIS Kanaması	25	18.94
İnvaziv Girişim	20	15.16
Hematüri	18	13.64
Ekimoz/Mukozal Kanama	14	10.60
İntrakranial Kanama	5	3.79
Epistaksis	5	3.79
Vajinal Kanama	3	2.27
Hemoptizi	2	1.51
Subkonjonktival Kanama	2	1.51

*Kanama bulgusu veya invaziv girişim ihtiyacı olmaksızın GIS: Gastrointestinal Sistem

Tablo III: Karaciğer hastalığı olan grupta TDP verilme endikasyonları.

	n(102)	%
İnvaziv Girişim	38	37.26
İzole Karaciğer Hastalığı**	36	35.29
GIS Kanama	18	17.65
Akut Karaciğer Yetmezliği	7	6.86
Epistaksis	2	1.96
Hematüri	1	0.98

**Kanama bulgusu veya invaziv işlem gereksinimi olmaksızın GIS: Gastrointestinal Sistem, TDP: Taze Donmuş Plazma

Acil serviste, TDP verilen hastaların %73.9'unda uygun endikasyon saptanırken, %26.1 'inde hastalara endikasyon dışı TDP verildiği gözlemlendi (Tablo-IV).

Tablo IV: Endikasyon uygunluğu.

	Uygun n=276 (%)	Uygun Değil n=97 (%)
Warfarin overdoz	93 (%33.77)	39 (%40.2)
Karaciğer hastalığı	65 (%23.55)	37 (%38.15)
GIS Kanaması**	40 (%14.5)	2 (%2.06)
Diğer	25 (%9.06)	6 (%6.19)
Travma/Masif Tx	9 (%3.26)	10 (%10.3)
İnvaziv girişim	23 (%8.33)	3 (%3.1)
Faktör eksikliği	13 (%4.71)	0
DIC	5 (%1.81)	0
Hereditör Anjioödem	3(%1.08)	0
Toplam	276 (%73.9)	97 (%26.1)

Veriler n(%) olarak verilmiştir. Tx: Transfüzyon

**Warfarin over doz ve Karaciğer hastalığı olmaksızın

DIC: Disseminated Intravascular Coagulation

Çalışmadaki hastaların transfüzyon öncesi medyan hemoglobin değeri 10.6 g/dl ve trombosit medyan değeri 209.000/mm³ saptandı. Transfüzyon öncesi 363 hastanın koagülasyon parametreleri (PT, aPTT, INR) çalışıldı, 3 hastada laboratuvar hatası nedeni ile aPTT ölçülemedi. Başvuru sırasında koagülasyon parametreleri ölçülmeyen 10 hasta ise travma hastasıydı. Transfüzyon sonrası hastaların %58.98'inden koagülasyon parametreleri çalışılırken, hastaların %41.02'sinde koagülasyon parametreleri çalışılmamıştı. Bu hastalar arasında; ölüm, sevk, kliniklere yatış gibi durumlar olması yanısıra, AS doktoru tarafından kontrol değerleri görülmeden taburcu edilen hastalar da mevcuttu.

Transfüzyon sonrası elde edilen ortalama PT, aPTT ve INR ölçümlerinde transfüzyon öncesi ölçümlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı (p<0.001). Transfüzyon öncesi PT, aPTT ve INR değişkenlerine ilişkin yapılan ölçümlerde warfarin overdoz grubunda ilgili ölçüm düzeylerinin karaciğer hastalıkları grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla p<0.001, p<0.001 ve p<0.001) (Tablo-V).

Tablo V: Koagülasyon değerlerinin Warfarin Overdoz ve Karaciğer Hastalıkları grupları için belirtici istatistikleri.

	Warfarin Overdoz		Karaciğer Hastalıkları	
	n	Ort±SD	N	Ort±SD
Tx.Ö.PT	132	79.80±35.36	102	37.53±26.50
Tx.S.PT	102	26.22±7.91	62	22.65±8.48
Tx.Ö. aPTT	131	86.94±48.01	101	52.24±27.55
Tx.S. aPTT	102	41.36±10.97	62	39.61±16.63
Tx.Ö. INR	132	6.43±2.56	102	3.14±2.08
Tx.S. INR	102	2.29±0.67	62	2±0.71

Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir
Tx.Ö: Transfüzyon öncesi Tx.S.: Transfüzyon sonrası

Hastaların sonuçlanma şekillerine baktığımızda; %44.77'si hastaneye yatırılırken, %38.61'i taburcu oldu, %9.38'i başka bir merkeze yoğun bakım ünitesine sevk edildi ve %7.24'ü AS'de öldü. Hastaların sonuçlanma durumlarının TDP verilme endikasyonları ile karşılaştırılması Tablo-IV da gösterildi.

Tablo VI: Hastaların sonuçlanma durumlarının TDP verilme endikasyonları ile karşılaştırılması.

	Yatış n=167 (%44.77)	Taburcu n=144 (%38.61)	Sevk n=35 (%9.38)	Eksitus n=27 (%7.24)
GİS Kanama	30 (%18)	4 (%2.8)	2 (%5.7)	6 (%22.2)
İnvaziv Girişim	13 (%7.8)	5 (%3.5)	4 (%11.4)	4 (%14.8)
DIC / TTP	1 (%0.6)	2 (%1.4)	1 (%2.9)	1 (%3.7)
Hereditör Anjiyodem	0	3 (%2.1)	0	0
Faktör Eksikliği	6 (%3.6)	7 (%4.9)	0	0
Warfarin Overdoz	36 (%21.6)	86 (%59.7)	10 (%28.6)	0
Karaciğer hastalıkları	51 (%30.5)	27 (%18.8)	13 (%37.1)	11 (%40.7)
Travma/Masif transfüzyon	17 (%10.2)	0	1 (%2.9)	1 (%3.7)
Diğer	13 (%7.8)	10 (%6.9)	4 (%11.4)	4 (%14.8)

Veriler n (%) olarak verilmiştir.
DIC: Disseminated Intravascular Coagulation, TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura

Tartışma ve Sonuç

Taze Donmuş Plazma klinik kullanıma 1940'lı yıllarda girmiştir ve giderek artan oranlarda kullanım alanları meydana gelmiştir⁶. Bu konu ile ilgili yazılan kılavuzlarda gereksiz TDP kullanımının önüne geçilmesi hedeflenmiş ancak, halen daha AS'lerde bu konu ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır^{6,7}. Bu çalışma, bir

Üniversite Hastanesi AS'inde TDP'nin hangi endikasyonlarla verildiğini, uygun endikasyonla verilip-verilmediğini ve gelişen komplikasyonları belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında, %26.1 oranında uygunsuz TDP transfüzyonu yapıldığı saptanmıştır. Literatürde ise bu oranlar çok değişkenlik göstermektedir. Emektar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada uygunsuz TDP kullanım oranı %59.6⁵, Akkaş ve ark. yaptığı çalışmada ise bu oran %67 olarak saptanmıştır⁸. Moylan ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise TDP için uygunsuz kullanım oranı %11 olarak belirtilmiştir⁹. Flores ve ark. tarafından Peru'da bir hastanede yapılan retrospektif bir çalışmada kan transfüzyonlarının %33.8'inin uygunsuz olarak verildiği ve verilen TDP'lerin %59'unun uygunsuz olduğu saptanmıştır. Cerrahi ve ilişkili transfüzyonların yarısında endikasyonun uygunsuz olduğu, yoğun bakım ünitelerinde ve acil servislerde transfüzyonların yaklaşık %30 oranında uygunsuz verildiği ve TDP'nin en kötü kullanılan kan ürünü olduğu saptanmıştır¹⁰. Luk ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise Kanada'da %45 olarak bulunmuştur¹¹. Asya ve diğer Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda ise oranların %21-78 arasında değiştiği görülmektedir¹²⁻¹⁷. Bu oranlardaki farklılığın nedeni olarak; farklı kılavuzların kullanılması ya da acil servisler ile diğer bölümler arasında endikasyon açısından ortak protokollerin kullanılmadığı şeklinde açıklanabilir.

Gerek bizim çalışmamızda gerekse Emektar ve ark.'nın⁵ çalışmalarında uygunsuz endikasyonla verilen TDP transfüzyonlarının en çok warfarin overdoz nedeni ile verildiği görülmektedir. Ancak endikasyon grupları içinde uygunsuz TDP transfüzyonuna baktığımızda; çalışmamızda karaciğer hastalığı nedeni verilenlerin %36.2'sine, warfarin overdoz nedeni verilenlerin %29.5'ine endikasyonu uygunsuz şekilde verilmiştir. Emektar ve ark.'nın çalışmasına baktığımızda ise, uygunsuz TDP kullanımının warfarin overdozda %66.6 olduğu ve karaciğer hastalıklarında %54.5 olduğu saptanmıştır⁵.

Çalışmamızda TDP verilmesi sırasında gelişen komplikasyonlara bakıldığında ise; %97.6 oranında komplikasyon gelişmediği görülmüş, komplikasyon olarak ise en sık allerji (%1.3) ve takiben ateş (%1.1) geliştiği saptanmıştır. Saadah ve ark. yaptığı çalışmada en sık gelişen komplikasyonların sırasıyla alerjik reaksiyonlar, febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonu (FNHTR), transfüzyon ilişkili dolaşım yüklenmesi, transfüzyon ilişkili akciğer hasarı (TRALI), ve anafaktik reaksiyon olduğu saptanmıştır¹⁸. Timler ve ark. yaptığı çalışmada ise, febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonu ve alerjik reaksiyonların sırasıyla %36.8 ve %30.5 oranında görüldüğü saptanmıştır¹⁹. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızdaki allerji ve FNHTR insidansının benzer olduğu görülmektedir^{1,18-22}.

Acil Serviste Taze Donmuş Plazma Verilen Hastaların Analizi

Bu çalışmanın sonuçlarına göre; TDP verilme endikasyonları içinde ilk sırada warfarin overdoz (%35.39) yer alırken, ikinci sırada karaciğer hastalığı (%27.35) saptanmıştır. Travma/masif transfüzyon nedenli TDP verilenlerin oranı ise %5.09'dur. Emektar ve ark. yaptıkları çalışmada TDP verilme endikasyon oranları; warfarin overdoz %70.2; travma/masif transfüzyon %12.8 ve karaciğer hastalığı nedenli %7.8 saptanmıştır⁵. Hui ve ark.'nın Güney Avustralya'daki bir 3. basamak eğitim araştırma hastanesinde yaptıkları prospektif çalışmada warfarin overdozunun TDP kullanımında en büyük endikasyon olduğunu ortaya koymuşlardır. Aynı çalışmada TDP'nin %72 oranında uygun endikasyonla verildiği saptanmıştır²³. Dzik ve ark. yaptıkları bir çalışmada klinisyenlerin TDP kullandıkları hastaların 1/3'ünü girişim öncesi INR değer yüksekliği olan hastalar oluşturmaktaydı²⁴. Bizim çalışmamızda da yüksek oranda hastaya invaziv işlem nedenli TDP verildiği saptadık. Çalışmamızda travma haricinde kanama odaklarına bakıldığında; ilk üç sırayı GİS (%52.1), hematüri (%13.5), mukoza veya ekimoz gibi cilt kaynağı (%12.2) oluşturmaktadır. Emektar ve ark. yaptıkları çalışmada ise kanama odaklarında ilk üç sırayı GİS (%34.5), epistaksis (%19.5) ve intrakranial kanama (%18.4) şeklinde saptanmıştır⁵. Her iki çalışmada da benzer şekilde GİS kanaması ilk sırayı almaktadır.

Youssef ve ark. yaptıkları bir çalışmada kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda koagülopatinin düzeltilmesi için büyük bir çoğunluğuna (%75) 2-4 Ü TDP transfüzyonu uygulamışlardır. Buna rağmen koagülopatileri düzelenler retrospektif grupta %12.5 ve prospektif grupta %10 olarak saptanmıştır²⁵. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde karaciğer hastalığı nedenli TDP verilen hastaların çoğunluğunda koagülasyon parametrelerinin istenen düzeye inmediği görülmüştür. Bu hastalarda trombosit transfüzyonlarından faydalanma oranının düşük olması splenomegali, edinsel kanama veya ilave enfeksiyonlar nedeni ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızdaki hastaların %44.7'sinin hastaneye yatırıldığı, %38.6'sının taburcu olduğu, %9.3'ünün başka bir hastaneye yoğun bakım ünitesine sevk edildiği ve %7.2'sinin öldüğü saptanmıştır. Sezik ve ark. çalışmasında ise hastaların %10.3'ü hastaneye yatırmış, %75.9'u taburcu edilmiş, %8'i sevk edilmiş ve %4.6'sı ölmüştür²⁶. Emektar ve ark. çalışmasında ise ölüm oranı %6.4'dür⁵. Çalışmamızdaki ölüm oranı diğer çalışmalarla benzer orandadır. Çalışmamızda hastaneye yatırılan hastaların oranı da diğer iki çalışmadan daha yüksektir. Bu oranlar arasında farklılığı özellikle warfarin overdoz ile karaciğer hastalıkları etkilemektedir. Warfarin overdoz nedenli hastaneye başvuran hastalar genellikle taburcu edilirken, karaciğer hastalığı nedenli TDP verilme gereksinimi olan hastaların mevcut şikayetleri nedeniyle hastaneye yatırılma ihtiyacı doğmaktadır.

TDP verilen tüm hastalardan kontrol koagülasyon parametrelerinin değerlendirilememiş olması bu çalışmanın kısıtlılıklarından biridir. Yine retrospektif bir çalışma olması nedeniyle verilerin hasta dosyalarındaki verilerle sınırlı olması, çalışmadaki hasta sayısının azlığı ve tek merkezli bir çalışma olması da bu çalışmanın diğer kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

Sonuç olarak bu çalışmadan elde edilen bulgular doğrultusunda; bir Üniversite Hastanesi AS'inde azimsanmayacak oranda uygunsuz TDP transfüzyonunun yapıldığını söyleyebiliriz. Birçok çalışmada olduğu gibi, bu çalışmada da AS'de TDP verilme endikasyonları arasında warfarin overdoz ilk sırada yer almaktadır. Bunun yanı sıra AS'de karaciğer hastalıkları ve invaziv işlemler öncesi koagülasyon parametrelerini düzeltmek için yüksek bir oranda hasta grubuna TDP verildiği görülmektedir. Uygunsuz TDP kullanımından kaçınmak için özellikle kanama bulgusu olmaksızın warfarin overdozu veya karaciğer hastalıkları nedeniyle koagülasyon parametrelerinde uzama olan hastalara TDP verilmesinden kaçınmamız gerekmektedir. Kan transfüzyonu planlanan her travma hastasından koagülasyon parametreleri de çalışılmalı ve sonrasında da takibi yapılmalıdır. Travma hastalarında masif transfüzyon gereksinimi olup-olmadığı ivedilikle ve doğru şekilde değerlendirilmelidir. Uygun TDP transfüzyonu için, mutlaka kılavuzlar kullanılmalı ve hastanelerin bu konuda kendi oluşturduğu protokolleri olmalıdır. İleride yapılacak prospektif, çok merkezli ve daha çok sayıda hasta içeren çalışmalarla transfüzyonlar sırasında gelişen komplikasyonları göstermede, bu komplikasyonları önlemede ve yönetiminde yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar

1. Hillman RS, Ault KA, Rinder HM (eds). Blood component Therapy. Hematology in clinical practice. 4th edition. New York: Mc Graw Hill. 2005:431-41.
2. Tekgündüz E. Herkes için transfüzyon tıbbi sempozyum dizisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, No: 44. 2005;163-74.
3. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, et al (eds). Tintinalli's Emergency Medicine Manual. 7th Edition. New York: Mc Graw Hill;2015.
4. Cable R, Carlson CRB, Chambers TVRL, et al (eds). Practice Guidelines For Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer Reviewed Literature. Second Edition. American Red Cross. 2007
5. Emektar E, Dagar S, Corbacioglu SK, et al. The evaluation of audit of Fresh-Frozen Plasma (FFP) usage in emergency department. 2016;16(4):137-40.
6. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al. British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. Br J Haematol. 2004;126:11-28.

7. Crosby E, Ferguson D, Hume HA, et al. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *Can Med Assoc J.* 1997;156:1-24.
8. Akkas M, Ataman DK, Akman C, et al. Inappropriate fresh frozen plasma use in coagulation disorder. *Eur J Surg Sci.* 2011;2:38-41.
9. Moylan S, Szabo F, Scott H, et al. Use of fresh-frozen plasma at Royal Darwin Hospital: a retrospective audit. *Intern Med J.* 2008;38:686-91.
10. Flores PW. To inadequate indication of blood transfusion in a reference hospital in Lima, Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2011;28(4):617-22.
11. Luk C, Eckert KM, Barr RM, et al. Prospective audit of the use of fresh-frozen plasma, based on Canadian Medical Association transfusion guidelines. *CMAJ.* 2012;166:1539-40.
12. Moiz B, Arif FM, Hashmi KZ. Appropriate and inappropriate use of fresh frozen plasma. *J Pak Med Assoc.* 2006;56:356-9.
13. Pahuja S, Sethi N, Singh S, et al. Concurrent audit of fresh frozen plasma: experience of a tertiary care hospital. *Hematology.* 2012;17(5):306-10.
14. Lingegowda JB, Jeyakumar JD, Muddegowda PH, et al. An audit of requests for fresh frozen plasma in a tertiary care center in South India. *J Lab Physicians.* 2016;8:41-4.
15. Iorio A, Basileo M, Marchesini E, et al. Audit of the clinical use of fresh-frozen plasma in Umbria: study design and results of the pilot phase. *Blood Transfus.* 2008;6:211-9.
16. Dara SI, Rana R, Afessa B, Moore SB, Gajic O. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. *Crit Care Med.* 2005 ;33(11):2667-71.
17. Stanworth SJ, Grant-Casey J, Lowe D, Laffan M, New H, Murphy MF, Allard S. The use of fresh-frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children. *Transfusion.* 2011;51(1):62-70.
18. Saadah NH, van Hout FMA, Schipperus MR, et al. Comparing transfusion reaction rates for various plasma types: a systematic review and meta-analysis/regression. *Transfusion.* 2017;10:1111.
19. Timler D, Klepaczka J, Kasielska-Trojan A, Bogusiak K. Analysis of complications after blood components transfusions. *Pol Przegl Chir.* 2015;87(4):166-73.
20. Fung MK (ed). Non-infectious complications of blood transfusion. Chapter 27, AABB Technical Manual, 18th. edition. AABB, Bethesda, 2014.
21. Negi G, Gaur DS, Kaur R. Blood transfusion safety: A study of adverse reactions at the blood bank of a tertiary care center. *Adv Biomed Res.* 2015;4:237.
22. Vasudev R, Sawhney V, Dogra M, Raina R. Transfusion-related adverse reactions: From institutional hemovigilance effort to National Hemovigilance program. *Asian Journal of Transfusion Science.* 2016;10(1):31-6.
23. Hui CH, Williams I, Davis K. Clinical audit of the use of fresh-frozen plasma and platelets in a tertiary teaching hospital and the impact of a new transfusion request form. *Intern Med J.* 2005;35(5):283-8.
24. Dzik W, Rao A. Why do physicians request fresh frozen plasma? *Transfusion.* 2004;44(9):1393-4.
25. Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, Beddow T, Mullen KD. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *American Journal of Gastroenterology.* 2003;98(6):1391-4.
26. Sezik S, Aksay E, Kılıç T Y. The Effect of Fresh Frozen Plasma Transfusion on International Normalized Ratio in Emergency Department Patients. *The Journal of Medicine.* 2014;47(5):596-600.

İnkarsere Obturator Herni: Bir Olgu Sunumu*

İsmail TIRNOVA, Erdem YILMAZ, Özgen IŞIK, Tuncay YILMAZLAR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Obturator herni kasık bölgesi fitiklarının nadir bir formudur. Acil servise başvuruda sıklıkla nonspesifik semptomlar eşlik etmesi nedeni ile erken dönemde tanı konulması şüphe ve dikkat gerektirir. Bu çalışmada kasık ağrısı ile acil servise başvuran ve obturator herni tanısı ile acil opere edilen 65 yaşında kadın hasta sunulmaktadır. Olgumuzda olduğu gibi obturator herni genellikle yaşlı, multipar, zayıf kadınlarda görülür ve kesin tedavisi cerrahidir. Postoperatif sonuçları etkileyen en önemli faktörse cerrahi tedavinin zamanlamasıdır. Kasık ağrısı ve ileus bulgularıyla acil servise başvuran hastalarda, inkarsere obturator herniler ayırıcı tanıda akılda tutulmalı ve gecikmeden definitif cerrahi uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Obturator herni. İntestinal obstrüksiyon. Laparotomi.

Incarcerated Obturator Hernia: Report of a Case

ABSTRACT

Obturator hernia is a rare type of groin hernias. Since patients admit emergency room (ER) with nonspecific symptoms, its early diagnosis requires suspicion and attention. In this study, we present a 65-year-old female patient who admitted to the ER with groin pain and urgent emergency surgery with the diagnosis of obturator hernia. Obturator hernia is more frequent in elderly, multiparous and weak women similar to the case presented in this study, and its definitive treatment is surgery. The most important factor affecting the outcomes is timing of surgery. Incarcerated obturator hernia should be kept in mind and prompt surgery should be performed in cases presenting with groin pain and ileus symptoms.

Key Words: Obturator hernia. Intestinal obstruction. Laparotomy.

Kasık bölgesi fitikleri birçok merkezde en sık uygulanan cerrahilerin başında gelse de, obturator hernilerin tüm kasık fitikleri arasında görülme oranı %0,05-%1,4 arasında olup çok nadirdir¹. Acile başvuruda sıklıkla nonspesifik semptomlar eşlik etmesi nedeni ile erken dönemde tanı konulması şüphe ve dikkat gerektirir. Bu çalışmamızda acil servise kasık ağrısı nedeni ile başvuran ve obturator herni tanısı konulup acil opere edilen olgumuzla ilgili deneyimimiz sunulmaktadır.

Olgu

Altmışbeş yaşında kadın hasta acil servise 1 gün önce başlayan ve giderek artan sol kasık ağrısı nedeni ile başvurdu. Bilinen Diabetes Mellitus (DM) tanısı vardı ve oral antidiyabetik (OAD) kullanıyordu. Vücut kitle indeksi (VKI) 21,4 olarak hesaplandı. Geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsü yoktu. Acil serviste lökosit 14.000/ mm³ saptanmış ve bunun dışında patolojik laboratuvar bulgusu yoktu. Yapılan ultrasonografisinde (USG) inguinal bölgede içerisinde vasküler akım kodlanan barsak ansları içeren 3 cm'lik herni kesesi saptanması üzerine cerrahi konsültasyonu istenmişti. Acil serviste yapılan fizik muayenesinde batın ve inguinal sahada fitik saptanmaması üzerine yapılan bilgisayarlı tomografide (BT) içerisinde ince barsak ansı içeren obturator herni saptandı (Şekil-1a). Yapılan kontrol muayenesinde Howship-Romberg bulgusu pozitif. Bunun üzerine acil cerrahi kararı verildi. Göbekaltı median insizyonla girildi. Batın temizdi. İnce barsakların sol inguinal bölgeye zayıfça yapıştığı görüldü. Yapışıklık açıldığında yaklaşık 3 cm'lik jejunum ansının antimezenterik yüzden, Richter Fıtığı (RF) şeklinde obturator kanala herniye olduğu ve

* Bu çalışma, 13-17 Nisan 2016 tarihinde Antalya'da düzenlenen 20. Ulusal Cerrahi Kongresi'nde elektronik poster olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 31 Mayıs 2018
Kabul Tarihi: 13 Eylül 2018

Dr. Özgen IŞIK
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel.: 0535 895 23 05
E-posta: ozgen006@yahoo.com

dolaşımının bozulduğu görüldü (Şekil-1b). Perforasyon veya kirlilik yoktu. Sıcak serum uygulamasının ardından dolaşımı normale dönen jejunum ansı için rezeksiyon yapılmadı. Preperitoneal alana median hattan girilerek obturator kanal görüldü ve mesh-plug onarım yapıldı. Peritondaki defekt 3.0 vicryl ile kapatıldıktan sonra operasyon sonlandırıldı. Hasta postoperatif dönemde herhangi bir komplikasyon gelişmeden taburcu edildi. Taburculuk sonrası takiplerinde komplikasyon gelişmedi. Altıncı ay ve 1. yıl kontrollerinde herni nüksü saptanmadı ve ardından takipten çıkartıldı.



Şekil 1:

Obturator herniye ait bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüsü (1a) ve fitiklaşmış ince barsak segmentinin intraoperatif görünümü (1b).

Tartışma

Obturator herni genellikle yaşlı, multipar ve zayıf kadınlarda görülür ve çoğunlukla Alzheimer'ın da eşlik etmesi nedeni ile semptomların ortaya çıkması ve klinik tablonun tanınması zorlaşmaktadır². Geçirilmiş cerrahisi olmayan ve fizik muayenede inguinal herni saptanmayan yaşlı kadınlar hasta grubunun çoğunluğunu oluştururlar. Olguların çoğunda safralı kusma, bulantı, şişkinlik gibi nonspesifik yakınmalar vardır. Mekanik obstrüksiyon meydana geldiğinde gaz-gayta çıkartamama şikayeti ön planda olabilir. Direkt batın grafisinde çoğunlukla hava-sıvı seviyeleri görülebilir. USG sıklıkla bulgu vermez. Kesin tanı çoğunlukla BT ile ya da cerrahi eksplorasyonda konulur. Patognomik bulgu olan Howship-Romberg pozitifliği 30 hastalık Mayo Clinic serisinde %37 oranında bildirilmiştir¹.

Obturator herninin kesin tedavisi cerrahidir. Postoperatif sonuçları etkileyen en önemli faktörse erken cerrahidir. Tanı ve tedavi sürecindeki gecikmeler herniye olan dokularda nekroz ve perforasyona yol açabilmekte ve olgunun seyrinin tamamen değişmesi-

ne yol açmaktadır. Literatürde tanıdaki gecikme nedeniyle nekrotizan fasiit tablosu gelişen vaka bildirilmiştir³.

Obturator hernilerin cerrahi tedavisinde yaygın uygulama median kesi ile onarımın yapılmasıdır². Günümüzde laparoskopik yöntemleri kullanan merkezler de mevcuttur. Seçilmiş vakalarda uygulanan laparoskopik onarımların hastanede kalış süresini ve komplikasyon görülme sıklığını azalttığı gösterilmiştir⁴. Yine seçilmiş inkarsere obturator herni vakalarında laparoskopik total ekspiritoneal yaklaşımın uygulandığı vaka serileri yayınlanmıştır⁵. Kontamine olmayan, batın içinde perforasyon veya nekroz içermeyen olgularda greftli onarımın yapılması önerilmektedir. Japonya'da tek merkezli bir çalışmada ardışık 80 vakalık olgu serisinde 3 yıllık takiplerde greftli onarımda nüks görülmezken, greftsiz primer onarımlarda %22 nüks görüldüğü bildirilmiştir⁶. Hastaların çoğunun ileri yaşta olması ve sıklıkla sistemik hastalıklarının bulunması nedeni ile olan morbidite ve mortaliteler bir kenara bırakıldığında, obturator herni cerrahisi sonucunda sonuçlar genelde yüz güldürücü olmaktadır. Erken cerrahi uygulanan ve barsak rezeksiyonu yapılmayan onarımlarda hastalar genellikle sorunsuz taburcu olmaktadır.

Sonuç olarak tanı konulmasındaki güçlüklerle beraber kasık ağrısı ve ileus bulgularıyla acil servise başvuran hastalarda, inkarsere obturator herniler ayırıcı tanıda akılda tutulmalı ve gecikmeden definitif cerrahi uygulanmalıdır.

Kaynaklar

- 1- Nasir BS, Zendejas B, Ali SM, Groenewald CB, Heller SF, Farley DR. Obturator hernia: the Mayo Clinic experience. *Hernia* 2012 Jun;16(3):315-9.
- 2- Wu TC, Lu Q, Liang XH. Efficacy of emergency exploratory laparotomy in incarcerated obturator hernia. *Acta Chir Belg* 2017 Oct 25:1-5.
- 3- Yonekura S, Kodama M, Murano S, Kishi H, Toyoda A. Richter's Type of Incarcerated Obturator Hernia that Presented with a Deep Femoral Abscess: An Autopsy Case Report. *Am J Case Rep* 2016 Nov 7;17:830-833.
- 4- Liu J, Zhu Y, Shen Y, et al. The feasibility of laparoscopic management of incarcerated obturator hernia. *Surg Endosc* 2017 Feb;31(2):656-660.
- 5- Karashima R, Kimura M, Taura N, Shimokawa Y, Nishimura T, Baba H. Total extraperitoneal approach for incarcerated obturator hernia repair. *Hernia* 2016 Jun;20(3):479-82.
- 6- Karasaki T, Nomura Y, Tanaka N. Long-term outcomes after obturator hernia repair: retrospective analysis of 80 operations at a single institution. *Hernia* 2014 Jun;18(3):393-7.

OLGU SUNUMU

“Human Tail”; Olgu Sunumu*

İ. Seçkin KAYA, M. Özgür TAŞKAPILIOĞLU

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

“Human tail”; lumbosakrokoksigeal kaudal bölgede, üzeri cilt ile kaplı protrüzyon olarak gözlenen, nadir görülen, konjenital, embriyonik, vestigial benign bir anomalidir. Klinik, radyolojik, histopatolojik incelemelerle “true tail” ve “pseudo tail” olarak birbirinden ayırd edilmeleri gerekir. Özellikle radyolojik incelemeler preoperatif dönemde bu ayırıcı tanıyı yapmakta büyük öneme sahiptir. Human tail’e diğer konjenital anomaliler eşlik edebilir, spinal disrafizm bu anomalilerde en büyük paya sahiptir ki bu da iyi bir klinik yönetim gerektirmektedir. Bu olgu sunumunda, “true tail” ile doğmuş, sağlıklı bir yenidoğan olgusundan bahsedildi.

Anahtar Kelimeler: Human tail. True tail. Spinal disrafizm. Kaudal uzantı. Spina bifida.

Case report; "Human Tail"

ABSTRACT

Human tail is a rare, congenital, embryonic, vestigial benign anomaly observed as a skin covered protrusion in lumbosacroccygeal region. True tail and pseudotail should be distinguished from each other by clinical, radiological and histopathological examinations. Particularly radiological examinations have great importance in making this differential diagnosis in the preoperative period. Human tail may be accompanied by other congenital anomalies, spinal dysraphism has the largest share in these anomalies, which requires good clinical management. In this case report, a healthy newborn with human tail was mentioned.

Key Words: Human tail. True tail. Spinal dysraphism. Caudal appendage, Spina bifida.

“Human tail”; lumbosakrokoksigeal kaudal bölgede, üzeri cilt ile kaplı protrüzyon olarak gözlenen, nadir görülen, konjenital, embriyonik, vestigial benign bir anomalidir. Klinik, radyolojik, histopatolojik incelemelerle “true tail” ve “pseudo tail” olarak birbirinden ayırt dilmeleri gerekir. Human tail’e diğer konjenital anomaliler eşlik edebilir, spinal disrafizm bu anomalilerde en büyük paya sahiptir ki bu da iyi bir klinik yönetim gerektirmektedir. Bu olgu sunumunda, “true tail” ile doğmuş, sağlıklı bir yenidoğan olgusundan bahsedilecektir.

Olgu Sunumu

36 yaşındaki gestasyonel DM ve gestasyonel trombositopeni tanılarıyla takipli olan, intrauterin incelemelerde patoloji saptanmayan gebeden, SAT’a göre 36 haftalık akut fetal distress nedeniyle C/S ile APGAR 5-8 olarak doğurtulan olgu yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takibe alındı. Annenin ilk 3 gebeliği abortus ile sonuçlanmış, 4. ve 5. gebeliğinden doğan çocukları sağlıklı olarak yaşamakta.

Olgu; boy, kilo, baş çevresi normal persantil değerlerinde, cildi pembe, oksijen satürasyonu ve kalp tepe atımı normal değerlerdeydi. Görülebildiği kadarıyla ek bir organ anomalisi yoktu.

Muayene sırasında yenidoğanın medial sakral bölgesinde yaklaşık 2 cm uzunluğunda, proksimali kubbe, distali kuyruk şeklinde ince bir yumuşak doku gözlemedi. Doku cilt ile kaplıydı ve spontan hareketi yoktu. Öksürme ve ağlama ile prolabe olmuyordu. Dokunun palpe edilmesi yenidoğanda herhangi bir bulgu vermedi. Anal tonus normaldi ve her iki alt ekstremitede aktif hareket mevcuttu (şekil 1).

* Türk Nöroşirürji Derneği 30. Bilimsel Kongresi’nde (19-24 Nisan 2018, Antalya) Elektronik Poster Bildirisi olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 29 Nisan 2018
Kabul Tarihi: 04 Ekim 2018

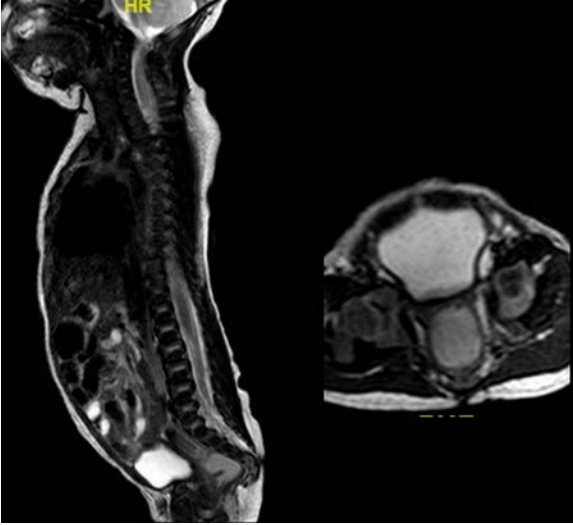
Dr. M. Özgür TAŞKAPILIOĞLU
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel.: +90 532 447 75 39
E-posta: ozgurt@uludag.edu.tr



Şekil 1:

Yenidoğanın ilk muayenesinde sakral bölgede human tail ile uyumlu görünüm.

Spinal grafi ve tüm spinal MR (Şekil 2) incelemelerinde spinal disrafizm saptanmadı, “true tail” tanısı ön planda düşünüldü. Poliklinik takiplerinde hastanın EKO incelemesinde patent foramen ovale dışında özellik saptanmadı.



Şekil 2:

Yapılan radyolojik incelemelerde spinal disrafizm saptanmadı.

Doğumdan 1.5 yıl sonra poliklinik kontrolünde human tail boyutunda artış olması (Şekil 3) nedeniyle opere edildi. Operasyonda adipoz dokudan zengin doku (Şekil 4) komplikasyonsuz olarak eksize edildi. Postoperatif dönemde nörolojik defisit olmadan şifa ile taburcu edildi. Histopatolojide yüzeyi keratinize çok katlı yassı epitel ile döşeli deri-deri altı dokularının devamlılığında matür lipositlerden oluşan lipom komponenti izlendi (Şekil 5).



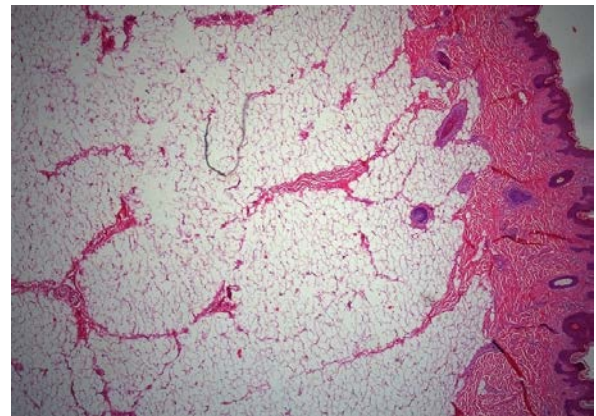
Şekil 3:

Poliklinik kontrolünde human tail boyutunda artış saptandı.



Şekil 4:

Operasyonda adipoz dokudan zengin human tail eksize edildi.



Şekil 5:

Histopatolojide yüzeyi keratinize çok katlı yassı epitel ile döşeli deri-deri altı dokularının devamlılığında matür lipositlerden oluşan lipom komponenti izlendi.

Human Tail



Şekil 6:

Human tail eksizyonu sonrası yara yeri görünümü.

Tartışma ve Sonuç

Embriyolojide 4. gestasyonel haftada kuyruk tomurcuğu gelişmeye başlar ve 2 hafta boyunca hindgut arkasına uzanıp kıvrılarak büyür. Kuyruk tomurcuğunun proksimal kısmı 10-12 tane vertebradan oluşurken, distal kısmı vertebra içermeyen mesodermal yapılardan oluşur. 7. ve 8. gestasyonel haftalarda proksimal mesodermal elemanlar yumuşak dokuya çekilmekte ve distal mesodermal elemanlar geçici olarak dışa uzanmakta, 8. haftanın sonunda apoptozis yoluyla tamamen ortadan kaybolmaktadır. Fare ve diğer omurgalılarda, kuyruk oluşumunu kontrol eden genler *Wnt familyası 3A (WNT3A)* ve *kuyruk tipi homeobox* genleridir; *WNT3A* geninin downregülasyonunun, farelerde kuyruk hücrelerinin *apoptozunu* indüklediği gözlenmiştir. Bu nedenle, *WNT3A* geninin artmış upregülasyonuna neden olan mutasyonların, insan bebeklerinde embriyonik kuyruğun regrese olamamasına neden olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu konuda daha ileri genetik araştırmalara ihtiyaç vardır¹.

Dao Netsky ve arkadaşları 33 vakadan oluşan çalışmalarında histopatolojiye dayanarak bu lezyonları true ve pseudo olarak iki gruba ayırmıştır. “True human tail”; yağ, kas, damar ve bağ dokudan oluşan, kemik, kıkırdak, notokord ve spinal nöral yapılar ile bağlantısı olmayan protrüze yapı olarak tanımlanmıştır. “Pseudo tail” ise; spinal nöral dokularla, vertebra veya kıkırdak doku ile bağlantısı olan, içinde lipomatöz ve teratomatöz elemanlar içerebilen, meningomyelosel, lipoma, teratoma gibi anormal yapıları barındırabilen yapıdır³. Ancak literatürde içinde kemik yapı barındıran bir tane “true tail” olgusu bulunmaktadır⁷. Olgumuz için true human tail tanımını kullanmak doğru olacaktır.

Radyoloji pseudo – true tail ayrımında önemlidir. Spinal MRI ve BT alttan yatan spinal disrafizmi, tail içinde olan vertebrayı veya tailin spinal aks ile bağlantısını gösterebilir. Olgumuzda da spinal MRI spinal aksı net olarak ortaya koymuştur. Spinal USG’nin “pseudo tail”de eşlik eden spinal anomaliyi (dermal sinüs traktı ve gergin omurilik) çok iyi çözünürlük ile ortaya koyduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır⁶.

Lumbosakral bölgede vasküler nevus, kılınma, dermal sinüs, subkütan lipom, deviye olmuş gluteal oluk veya olgumuzda bulunan human tail gibi kutanöz orta hat konjenital lezyonların varlığı okült spinal disrafizminin varlığına işaret edebilir.

True “human tail”ların aksine “pseudo tail”; kemik, kıkırdak ve notokordun kalıntıları gibi diğer normal ve anormal dokudan oluşan kaudal bir çıkıntıdır. Nörolasyon sırasında fokal prematür disfonksiyona bağlı nöral tüpün füzyone olmaması “pseudo tail” oluşumuna yol açabilir. Füzyone olmamış nöral tüp paraksiyel mezodermi nöral ektoderminin dorsal yüzüne çıkarır ve lipomatöz elementlerin oluşumunu indükler. Bu lipomatöz elementlerin nöral yapılara bağlanması, nöral tüp füzyone olmadığı için engellenir ve bu da gergin omurilik sendromuna neden olur². Kordun erken cerrahi ile serbestleştirme yapılması katastrofik nörolojik sekel gelişimini önlemek için şarttır.

Genel popülasyonda kraniospinal aks boyunca kutanöz lezyon insidansı yaklaşık %3’tür ve en yaygın lezyonlar sakral gamzelerdir. Durbow ve arkadaşları “human tail”e %29 oranında diğer konjenital anomali-lerin eşlik edebileceğinden bahsetmiştir⁴. Lu ve arkadaşları “human tail”e en sık eşlik eden anomalinin %49.1 oranında spinal disrafizm olduğunu saptamıştır. Bunun dışında lipoma %27.1, gergin omurilik %20.3, koksigeal vertebra %11.8 oranında “human tail”e eşlik etmiştir². Ancak olgumuzda ek bir disrafizm saptanmamıştır.

“Human tail” kalıtsal değildir; bununla birlikte, tek bir ailede üç nesilde “human tail” ile doğan olguların olduğu tek bir rapor yayımlanmıştır⁸.

“Human tail” yönetiminde en temel tedavi cerrahidir. Ancak cerrahinin derinliği lezyonun true veya pseudo tail olmasına göre şekillenecektir. “True tail” fetal hayattaki regresyonun gerçekleşmemesine bağlı oluşan benign bir kaudal appendikstir, bundan dolayı cerrahide estetik açıdan yapılacak simple eksizyon yeterlidir ki olgumuzda da simple eksizyon yapılmıştır. Diğer taraftan cilt ve sinir sisteminin ortak ektodermal orjini kullanması sonucu gelişen “pseudo tail”de eşlik eden spinal disrafizm yelpazesinin genişliği, cerrahi yaklaşım çeşitliliğini arttıracaktır. Untethering veya dermal sinüs traktının eksizyonu gibi işlemler, tail eksizyonuna eşlik edecektir⁵.

Mevcut olgu, kemik elemanların veya altta yatan spinal disrafizmin yokluğu kanıtlanan ve “true human

tail”e sahip olduğu gösterilen bir yenidoğanı tanımlamaktadır. Klinisyenlerin “true human tail” – “pseudo tail” ayrımını iyi yapmaları çok önemlidir, çünkü klinik bulgular, “pseudo tail”lerde altta yatan spinal patolojiler ile ilişkilidir. Bundan dolayı radyolojik incelemeler, alttaki patolojiyi gösterdiği ve cerrahi planlamaya yardımcı olduğu için önemlidir. “True human tail” benign bir durumdur, takip edilebildiği gibi basit cerrahi eksizyonla da tedavi edilebilir.

Kaynaklar

1. Mahesh K. Pillai, Smitha T. Nair. A True Human Tail in a Neonate. Sultan Qaboos Univ Med J. 2017; 17(1): e109–e111.
2. Lu FL, Wang PJ. The Human Tail. *Pediatr Neurol.* 1998;19(3):230-3.
3. Dao AH, Netsky MG. Human tails and pseudotails. *Hum Pathol.* 1984; 15(5):449-53.
4. Chauhan SP, Gupta A. Human tail with spina bifida. *Br J Neurosurg.* 2009; 23(6):634-5.
5. Turk CC, Kara NN, Bacanlı A. The human tail: A simple skin appendage or cutaneous stigma of an anomaly? *Turk Neurosurg.* 2016; 26(1):140-5.
6. Clark P, Davidson L. Case report:pseudotail with dermal sinus tract and tethered cord. *J Ultrasound.* 2016; 19(3):239-241.
7. Kabra NS, Srinivasan G, Udani RH. True tail in neonate. *Indian Pediatr.* 1999; 36(7):712-3
8. Amirjamshidi A, Abbassioun K, Shirani M. Skin-covered midline spinal anomalies: a report of four rare cases with a discussion on their genesis and milestones in surgical management. *Childs Nerv Syst.* 2006; 22(5):460-5

Nadir Bir Olgu: Renal Hücreli Karsinom ile Cushing Hastalığı Birlikteliği

Murat ÇALAPKULU, Özen ÖZ GÜL, Soner CANDER, Canan ERSOY, Erdinç ERTÜRK

Bursa Uludağ Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılayan adenom, endojen Cushing hastalığının en sık görülen nedenidir. Renal hücreli karsinom (RCC) en sık görülen böbrek kanseridir ve bu kanser ile ilişkili birçok endokrinolojik anormallik olabilir. Renal hücreli karsinom tanısı alan hastalarda Cushing sendromu saptanabilirken Cushing hastalığı çok nadir görülür. Cushing hastalığının tanısı klinik semptomlar, endokrinolojik testler ve radyolojik bulguların değerlendirilmesi ile konur. Cushing hastalığında en etkili tedavi adenomun rezeksiyonudur ama makroadenomlarda rezeksiyon ile kür şansı daha düşüktür. Postoperatif dönemde kür sağlanamamış olgularda tedavi seçenekleri arasında radyoterapi, medikal tedaviler (bromokriptin, siproheptadin, ketakonazol, pasireotide gibi) veya bilateral adrenalectomi düşünülebilir. Burada Cushing hastalığı ile birlikte renal hücreli karsinom tanısı konulan bir hasta sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom. Cushing hastalığı. Cushing sendromu.

Case Report of a Rare Disease: Concomitant Renal Cell Carcinoma with Cushing's Disease

ABSTRACT

Adrenocorticotropic hormone (ACTH)-secreting pituitary adenoma is the most common cause of endogenous Cushing's disease. Renal cell carcinoma (RCC) is the most common renal cancer and there may be many endocrinologic abnormalities associated with this cancer. Cushing's syndrome can be observed in patients who are diagnosed with renal cell carcinoma, although Cushing's disease is very rare. The diagnosis of Cushing's disease is made by the evaluation of clinical symptoms, endocrinological tests and radiological findings. The most effective treatment for Cushing's disease is adenoma resection, but the chance of cure with resection is lower in macroadenomas. Radiotherapy, medical treatments (such as bromocriptine, cyproheptadine, ketakonazole, pasireotide) or bilateral adrenalectomy may be considered in cases of not cured in the postoperative period. In this report, we present a patient with a diagnosis of Cushing's disease and renal cell carcinoma.

Key Words: Renal cell carcinoma. Cushing's disease. Cushing syndrome.

Cushing sendromu farklı sebeplerle oluşur ve uzun süreli glukokortikoid fazlalığı sonucunda obezite, stria, osteoporoz, hipertansiyon, aydede yüzü, pletore, hirsutismus gibi semptomlarla kendini gösterir. En sık görülen nedeni uzun süreli glukokortikoid kullanımına bağlı olarak oluşan iyatrojenik Cushing sendromudur. İyatrojenik Cushing sendromu dışında endojen kaynaklı sebepler de Cushing sendromuna neden olur. Endojen kaynaklı Cushing sendromu ACTH bağımlı

ve ACTH bağımsız olmak üzere ikiye ayrılır. ACTH bağımlı tipinde hipofiz veya hipofiz dışı dokulardan ACTH veya daha az oranda CRH salgılanır. ACTH bağımlı olmayan tipi ise adrenal hiperplazi, adrenal adenom, adrenal karsinom gibi adrenal patolojilere bağlı gelişir. ACTH salgısındaki artışın nedeni hipofiz bezi olduğu takdirde buna Cushing hastalığı adı verilir. Hipofiz bezinden ACTH salgılayan adenom endojen Cushing hastalığının en sık görülen nedenidir¹. Bu adenomlar genellikle mikroadenom olarak saptanırlar, makroadenom olarak daha nadir görülürler². Mikroadenomların transsfenoidal rezeksiyonu ile hastalık %80 düzelir². Cushing hastalığının tanısı klinik, endokrinolojik tetkikler ve radyolojik görüntüleme ile konur. Endokrinolojik testler arasında bazal ACTH ve kortizol düzeyleri, 24 saatlik idrar serbest kortizol ölçümü, deksametazon süpresyon testleri (DST) (1mg, 2mg ve 8mg DST) yer alır³. Renal hücreli karsinom

Geliş Tarihi: 14 Ağustos 2018

Kabul Tarihi: 07 Kasım 2018

Dr. Murat ÇALAPKULU
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Görüle, Bursa.
Tel.: 0506 611 01 16
E-posta: calapkulumurat89@gmail.com

tanısı alan hastalarda Cushing sendromu saptanabilirken Cushing hastalığı çok nadir görülür⁴. Burada hirsutizm ve kilo artışı şikayeti ile başvuran, hipofizer Cushing sendromu tanısı konulan ve eş zamanlı renal hücreli karsinom tanısı bir hasta sunulacaktır.

Olgu

Kırk bir yaşında kadın hasta, üç yıldır olan hirsutizm ve kilo artışı şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde tip 2 Diabetes Mellitus dışında özellik yoktu. Hastanın hormonal testlerinde kortizol: 45 µg/dL (3.7 - 19.4), ACTH: 135 pg/mL (5.0 – 46), saptanırken diğer hipofiz hormonları normaldi (Tablo-I). İki gün 2 mg DST sonrasında kan kortizol değeri 8,2 µg/dL saptandı. Yirmi dört saatlik idrar kortizol değeri 586 nmol/24 saat (100 – 379) ölçüldü. Mevcut klinik ve laboratuvar bulguları ile ön planda Cushing hastalığı düşünüldü (Tablo-II). Hipofiz manyetik rezonans görüntülemesinde (MRI) görüntülemesinde hipofiz glandı sağ kesiminde 14x10 mm boyutunda T2 ağırlıklı imajlarda içerisinde kistik alanların da gözlendiği adenom açısından anlamlı olabilecek kitle lezyonu izlendi (Şekil-1). Hastanın karın ağrısının olması ve batın sol üst kadranda ele gelen kitle olması nedeniyle yapılan abdominal MR’da sol böbrek üst polde, adrenal glanda yakın komşuluk gösteren ve en geniş olduğu yerde boyutu yaklaşık olarak 7x7.5x7 cm’e ulaşan içerisinde multipl septa formasyonlarının da bulunduğu, kontrastlı incelemede septal tarzda kontrast boyanmaları gösteren sol böbrek üst pol kaynaklı kitle lezyonu izlendi. Hastanın klinik bulguları, ACTH düzeyinin Cushing Hastalığı ile uyumlu olması nedeniyle ektopik ACTH düşünülmedi ve hipofiz MR’da da hipofiz adenomunun gösterilmiş olması sebebiyle de İnferior Petrosal Sinus Örneklemesi (IPSÖ) ve yüksek doz DST planlanmadı. Hastaya öncelikle sol böbrekteki kitle nedeniyle sol parsiyel nefrektomi uygulandı. Böbrekten alınan kitlenin patoloji sonucu papiller tip renal hücreli karsinom (RCC) ile uyumluydu. RCC nedeniyle kür olan hastaya Cushing hastalığı nedeniyle transsfenoidal hipofizektomi uygulandı. Patolojik incelemede kitle ACTH ile pozitif boyandı ve hipofiz adenomu ile uyumlu olarak raporlandı. Operasyon sonrası 12. saatte değerlendirilen ve operasyon öncesi ve sonrasında glukokortikoid replasmanı verilmeksizin izlenmiş olan hastanın ACTH 10,9 pg/ml ve kortizol 1 µg/dl saptandı. Hastada kür sağlanmış olarak kabul edildi ve merkezimizde devam edildi. Hasta halen takibimizde bulunmaktadır.

Tablo I: Hipofiz paneli

	Sonuçlar	Referans değerleri
Serbest T4 (ng/mL)	1,22	0.70-1.48
Serbest T3 (pg/mL)	3,68	1.71-3.71
TSH (µIU/mL)	1,819	0.350-4.940
FSH (mIU/mL)	5,23	1.8-11.78
LH (mIU/mL)	2,65	1.8-11.78
Estradiol (pg/mL)	36	21 - 251
Prolaktin (ng/mL)	14,22	1.2-29.93
Somatomedin C (ng/mL)	258	109-284
ACTH (pg/mL)	135	5.0–46
Kortizol (µg/dL)	45	3.7-19.4

FSH:Folikül stimulan hormon, LH: Lüteinizan hormon TSH: Tiroid stimulan hormon
ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

Tablo II: Tanısal Testler

	Sonuçlar	Referans Değerleri
ACTH (pg/mL)	111	5.0–46
Kortizol (µg/dL)	5,9	3.7-19.4
Gece(23:00) serum kortizol (µg/dL)	20	3.7-19.4
24 saatlik idrarda kortizol (nmol/24 saat)	586	100-379
1 mg DST sonrası serum kortizol (µg/dL)	17	<1,8
2 mg DST sonrası serum kortizol (µg/dL)	8,2	<1,8

DST:Deksametazon süpresyon testi , ACTH: Adrenokortikotropik Hormon



Şekil 1:

Kontrast öncesi ve sonrası horizontal ve sagittal kesitlerde kistik alanları bulunan hipofiz adenomu

Tartışma

Cushing hastalığının en sık nedeni hipofiz bezinde bulunan ACTH salgılayan adenomlardır ve %90 olarak mikroadenom olarak saptanırlar. Nadiren 10mm'den büyük makroadenomlar da bulunabilir^{1,2}. Ektopik ACTH sekresyonunun neden olduğu Cushing sendromu genellikle bronşiyal karsinom, küçük hücreli akciğer kanseri, timoma ve pankreas kanseri ile ilişkilidir⁵. Cushing hastalığının tanısı klinik semptomlar, endokrinolojik testler ve radyolojik bulguların değerlendirilmesi ile konur. Klinik semptomlar hiperkortizolizm nedeniyle ya da tümörün oluşturduğu bası etkisi nedeniyle olabilir. Pletore, santral obezite, buffalo hörgücü, aydede yüzü, menstrüasyon bozuklukları, strialar, diyabet, ödem, osteoporoz ve hirsutizm sık görülen semptomlardır³. Kitlenin bası etkisine bağlı görme bozuklukları, baş ağrısı ya da hipofiz yetmezliği ortaya çıkabilir³. Bizim olgumuzda kontrolü bozulmuş diyabet, hirsutizm ve kilo artışı mevcuttu ve hipofiz MR'da 14 mm boyutunda bası etkisi yaratmamış makroadenom saptanmıştı.

Cushing hastalığında tanı koymak için bazal plazma ACTH ve kortizol düzeyi, 24 saatlik idrarda kortizol ve 17-OHCS (hidroksikortikosteroid) ölçümü ve deksametazon süpresyon testleri yapılabilir². Cushing hastalığı düşünülen olguların %90'ı yüksek doz deksametazon süpresyon testine pozitif yanıt verir. Ektopik ACTH olgularında bu oran %10 civarındadır⁶. Cushing hastalığı düşünülen hastalara yapılan CRH (Kortikotropin Salgılatıcı Hormon) stimülasyon testi sonucunda abartılı ACTH ve kortizol artışı saptanır⁷.

Bizim vakamızda hastanın bazal ACTH düzeyi ve 24 saatlik idrar kortizolü yüksek saptanırken, deksametazon süpresyon testi ile kortizol düzeyinde baskılanma olmadı. Biyokimyasal testlerin Cushing hastalığını gösterdiği olgularda hipofiz bezinin MR ile görüntülenmesi yapılmalıdır⁶. ACTH salgılayan adenomlar genelde mikroadenomlardır ve kontrast madde verilmesinden sonra hipointens görülürler. Ektopik ACTH sendromu düşünülen olgularda ise küçük tümörleri saptayabilmek için ince kesitli bilgisayarlı tomografi yada MR ile toraks, abdomen ve pelvis taranmalıdır. Tomografi veya MR ile tespit edilememiş bazı ektopik ACTH salgılayan tümörlerin yeri oktreotid sintigrafisi ile saptanabilir⁶. Çünkü ektopik ACTH salgılayan tümörlerin bazıları somatostatin reseptörü içerir. Cushing hastalığının ektopik ACTH salgılayan tümörlerden ayırımında en önemli test İPSS'dir⁶.

Hastamızın klinik bulgularının ektopik ACTH salgılayan tümör düşündürmemesi, 2 kez tekrarlanan bazal ACTH düzeyinin hipofizer ACTH salgısını işaret eden Cushing hastalığı ile uyumlu olması ve hipofiz MR'da adenom saptanmış olması nedeniyle ektopik ACTH salgısı yapan bir tümör düşünülmedi ve ayırıcı tanıya yönelik İPSS planlanmadı.

Cushing hastalığında en etkili tedavi adenomun rezeksiyonudur, ancak makroadenomlarda rezeksiyon ile tam kür sağlama şansı daha düşüktür⁸. Cerrahi sonrası remisyon kriterleri ile ilgili tam bir uzlaşma sağlanmamakla birlikte genel olarak operasyon sonrası ilk haftada bakılan, son kısa etkili glukokortikoid dozundan 12 saat sonraki bazal serum kortizol düzeyinin < 1.8 µg/dl veya idrar serbest kortizol düzeyinin < 10-20 µg/gün olması remisyon olarak kabul edilir. Operasyon sonrasında ölçülen kortizol düzeyinin baskılanmamış olması ya da normal olması olgunun tam olarak tedavi edilmediğini gösterir⁶. Operasyon sonrası ilk 1-2 haftada gelişebilecek hipofizer yetmezliği saptamak amacıyla serbest T4 ve prolaktin düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir⁶. Operasyon sonrasında kür sağlanamamışsa reoperasyon, radyoterapi, medikal tedavi (bromokriptin, siproheptadin, ketakonazol, pasireotide gibi ilaçlar) veya bilateral adrenaektomi düşünülebilir⁹. Bizim olgumuzda da hastanın kitlesi transsfenoidal yolla çıkartıldı. Operasyondan sonra bakılan serbest T4 ve prolaktin düzeyi normal saptandı ve hipofiz yetmezliği gelişmedi. Postop dönemde değerlendirilen hastada kür sağlandığı görüldü.

RCC en sık görülen böbrek kanseridir ve bu kanser ile ilişkili birçok endokrinolojik anormallik olabilir¹⁰. Bazı durumlarda sadece human chorionic gonadotropin (hcg) ya da ACTH artışı gözlenirken bazen Cushing sendromu gibi klinik sendromlar ile karşımıza çıkabilir¹⁰. Mayo Klinik'ten bir grup araştırmacı 1961 yılında RCC ile Cushing sendromu arasında bir ilişki tanımladı¹¹. Renal hücreli karsinomun Cushing sendromu olan vakaların %2'sini oluşturduğu saptanmıştır¹¹. Cushing sendromunun sebebinin de tümör neden olduğu sekunder enzimatik reaksiyon sonucu POMC'nin (pro-opiomelanocortin) ACTH'a dönüşümü olabileceği düşünülmüştür¹¹. Ektopik ACTH sendromunda genellikle klinik bulgular ani başlamakta (genellikle 3-6 aydan kısa zamanda) ve hızla kötüleşmektedir. Bununla birlikte ACTH düzeyleri belirgin olarak yüksektir ve çoğunlukla hipofiz MR görüntülenmesi normaldir. Tümörün neden olduğu bu sendrom öncelikle primer tümörün tedavisi ile kontrol altına alınmakta, nadir durumlarda ise adrenaektomi gerekli olabilmektedir. ACTH düzeylerinin yükselişe geçmesi ise hastalık progresyonunu düşündürülebilir¹². Bizim olgumuzda ise hastanın klinik bulgularının yavaş seyirli olması, ACTH düzeylerinin çok yüksek olmaması, hipofizde adenomun gösterilmesi ve adenomun çıkartılmasının, ardından hastanın ACTH düzeylerinin normale gelmesi nedeniyle renal hücreli karsinomun neden olduğu ektopik ACTH salgılamasına bağlı Cushing sendromu düşünülmedi.

Başta akciğer kanserleri olmak üzere bazı solid organ malignitelerinin seyirinde Cushing sendromu nadiren görülebilen bir durumdur. Böyle bir durumda ilk olarak ektopik ACTH sendromu düşünülmemektedir. Ancak olgumuzda olduğu gibi solid organ maligniteleri olan

kişilerde de hipofizer Cushing hastalığı olabileceği unutulmamalı ve bu açıdan hastalar dikkatle değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Cushing H. The Basophil Adenomas of the Pituitary Body. *Ann R Coll Surg Engl* 1969;44(4):180-1.
2. Howlett TA, Ress LH, Besser GM: Cushing's syndrome. *Clinics Endocrinol Metab* 14:911-913, 1985.
3. Carpenter PC: Cushing syndrome: Update of diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 61:49-51, 1986.
4. Jang Eun L, Jun Choi I, Jai Park Y, et al. A Case of Cushing's Disease with Renal Cell Carcinoma and End-stage Renal Disease. 2007.
5. Cook DM, Louriak DL: Cushing's syndrome. *Curr Ther End Met* 5:142-146, 1994.
6. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği adrenal ve gonadal hastalıklar kılavuzu 2018.
7. Newell-Price J, Tainer P, Besser M, Grossman A: The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 19:647-672, 1998.
8. Mampalam TJ, Tyrell JB, Wilson CB: Trans-sphenoidal microsurgery for Cushing's disease. A report of 216 cases. *Ann Intern Med* 109:487-493, 1998.
9. Adachi M, Takayanagi R, Yanase T, Sakai Y, Ikuyama S, Nakagaki H, Osamura Y, Sanno N, Nawata H: Cyclic Cushing's disease in long-term remission with a daily low dose of bromocriptine. *Intern Med* 35:207-211, 1996.
10. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol* 2002;4(4):163-70.
11. Riggs BL, Sprague RG. Association of Cushing's syndrome and neoplastic disease: observations in 232 cases of Cushing's syndrome and review of the literature. *Arch Intern Med* 1961;108:841-9.
12. Bartuska DC. Humoral manifestations of neoplasms. *Semin Oncol.* 1975;2:405-407.

OLGU SUNUMU

Nadir Görülen Bir Böbrek Tümörü: Müsinöz Tubuler ve İğsi Hücreli Karsinoma*

Mine ÖZŞEN¹, Berna AYTAÇ VURUŞKAN¹, Hakan VURUŞKAN²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinoma; oldukça nadir görülen renal epitelyal bir neoplazmdir. Olgu sunumumuzda müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinoma saptanan olgu sunulmuş ve hastalığın epidemiyolojisi, radyolojik bulguları ve histopatolojik özellikleri ilgili literatür eşliğinde kısaca tartışılmıştır. 43 yaşındaki erkek hasta, sol yan ağrısı şikayeti ile başvurduğu dış merkezde yapılan radyolojik incelemede, sol böbreğinde kitle saptanması üzerine ileri tanı ve tedavi için hastanemiz üroloji polikliniğine yönlendirildi. Yapılan fizik muayene ve tetkikler doğrultusunda renal hücreli karsinoma düşünülen olguya radikal nefrektomi operasyonu planlandı. Materyalden hazırlanan kesitlerin mikroskopik incelemesinde; miksoid stroma içerisinde, eozinofilik sitoplazmalı, iğsi şekilli, düşük gradeli nükleer özellikler gösteren hücrelerin, uzamış veya birbiri ile anastomozlaşan tubul benzeri yapılanmalarından oluşan tümöral lezyon dikkati çekti. Histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular doğrultusunda olguya müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinoma tanısı verildi. Tüm renal neoplazilerin %1'den azını oluşturan bu tümörlerin prognozu, diğer epitelyal böbrek tümörlerine kıyasla daha iyidir. Bu nedenle müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinoma olgularını ayırıcı taniya girdikleri papiller renal hücreli karsinoma olgularından ayırmak son derece önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinoma. Patoloji. Renal tümör.

A Rarely Seen Renal Epithelial Tumor: Mucinous Tubular and Spindle Cell Carcinoma

ABSTRACT

Mucinous tubular and spindle cell carcinoma has recently been recognized as a rare distinctive type of renal epithelial carcinoma. In our case report, we report a case of mucinous tubular and spindle cell carcinoma and epidemiology, radiological findings and histopathologic features of the disease were briefly discussed in literature data. A 43-year-old male was referred to our urology outpatient clinic for further diagnosis and treatment after a mass on the left kidney was detected in a radiological examination at the external center with the complaint of left flank pain. Radical nephrectomy was planned for the case who was thought to have a diagnosis of renal cell carcinoma according to physical examination and tests. In the microscopic examination of the specimen, tumoral lesion consisting of elongated or anastomotic tubulus-like structures of the spindle shaped cells with eosinophilic cytoplasm indicating low-grade nuclear features consistent in myxoid stroma were observed. The patient was diagnosed as mucinous tubular and spindle cell carcinoma according to the histopathological and immunohistochemical findings. These tumors, which constitute less than 1% of all renal neoplasms, have a better prognosis than other epithelial renal tumors. Therefore, it is very important to distinguish mucinous tubular and spindle cell carcinoma cases from papillary renal cell carcinoma cases in differential diagnosis.

Key Words: Mucinous tubular and Spindle cell carcinoma. Pathology. Renal tumor.

* 28. Ulusal Patoloji Kongresi'nde (Ankara, 27-30 Ekim 2018) Poster Bildiri olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 29 Eylül 2018
Kabul Tarihi: 13 Kasım 2018

Dr. Mine ÖZŞEN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel.:0532 160 17 37
E-posta: m.isikoglu@hotmail.com

Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinoma; ekstraselüler müsinöz matriks içerisinde tubul formasyonu oluşturan düşük dereceli küboidal ve iğsi hücreler ile karakterize oldukça nadir görülen renal epitelyal bir neoplazmdir. İlk kez 1997 yılında MacLennan ve ark.'ları tarafından "böbreğin düşük dereceli toplayıcı kanal karsinomu" olarak tanımlanan bu tümör, "müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinoma" ismi ile 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında yerini almıştır¹⁻³.

Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinomun köken aldığı hücre gurubu net olarak aydınlatılamamakla birlikte, Henle kulpu veya distal tübülden kaynaklandığını bildiren çalışmalar mevcuttur⁴.

Tüm renal neoplazilerin %1'den azını oluşturan bu tümörlerin prognozu, diğer epitelyal böbrek tümörlerine kıyasla daha iyidir. Ancak belirgin epitelyal atipi ve yüksek gradeli sarkomatoid komponent izlenen tümörlerin daha agresif seyir gösterebileceği de bilinmektedir^{1,4-6}. Belirgin epitelyal atipi veya yüksek gradeli sarkomatoid komponent gözlemlendiğinde mutlaka patoloji raporunda belirtilmeli ve klinik olarak olgular yakın takip edilmelidir.

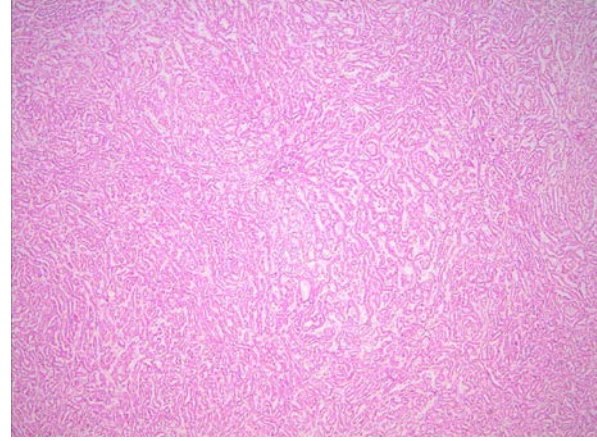
Olgu sunumumuzda müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinoma saptanan olgu sunulmuş ve hastalığın epidemiyolojisi, radyolojik bulguları ve histopatolojik özellikleri ilgili literatür eşliğinde kısaca tartışılmıştır.

Olgu

43 yaşındaki erkek hasta, sol yan ağrısı şikayeti ile başvurduğu dış merkezde yapılan radyolojik incelemede, sol böbreğinde kitle saptanması üzerine ileri tanı ve tedavi için hastanemiz üroloji polikliniğine yönlendirildi. Fizik muayenesinde özellik izlenmeyen olgunun, çekilen üst abdomen BT incelemesinde orta polde 6,3x4,6 cm boyutunda, solid karakterde, kontrastsız kesitlerde 25Hu ve kontrastlı kesitlerde boyanarak 42Hu'ya ulaşan, kitle lezyonu saptandı. Renal hücreli karsinoma ön tanısı ile olguya radikal nefrektomi operasyonu planlandı.

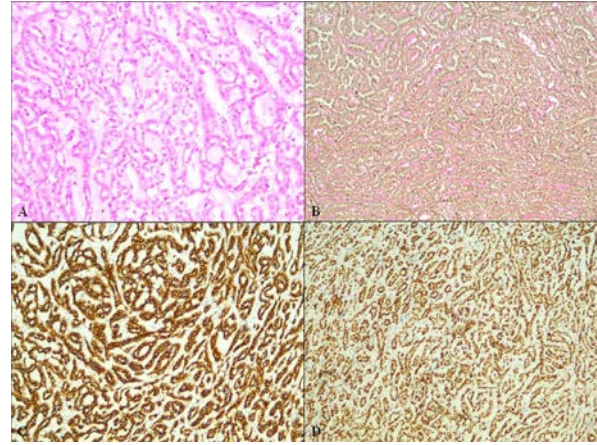
Patoloji laboratuvarımıza gönderilen nefrektomi materyalinin makroskopik değerlendirilmesinde; böbrek orta polde, 5x5x4,8 cm boyutlarında, gri beyaz renkte, nispeten düzgün sınırlı, solid yapıda, yumuşak kıvamda tümöral lezyon izlendi. Tümörde makroskopik olarak kapsül ve perirenal yağ doku invazyonu saptanmadı.

Hazırlanan kesitlerin mikroskopik incelemesinde; miksoid stroma içerisinde, eozinofilik sitoplazmalı, iğsi şekilli, Fuhrman grade 1 ile uyumlu düşük gradeli nükleer özellikler gösteren hücrelerin, uzamış veya birbiri ile anastomozlaşan tubul benzeri yapılanmalarından oluşan tümöral lezyon dikkati çekti (Şekil 1, Şekil 2A). Tümörde belirgin epitelyal atipi ve sarkomatoid komponente rastlanmazken, renal kapsül, perirenal yağ doku, renal ven ve üreter invazyonu da izlenmedi. İmmünohistokimyasal incelemede; sitokeratin 7 (CK7), paired-box 2 (PAX2), düşük molekül ağırlıklı sitokeratin (LMWCK), epitelyal membran antijen (EMA), sitokeratin 19 (CK19), AMACR ve vimentin ile diffüz, CD10 ile fokal boyanma saptanırken, CD15 negatif (Şekil 2C-D). Histokimyasal incelemede ise, miksoid stromada müsikarmen ile pozitif boyanma izlendi (Şekil 2B). Histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular doğrultusunda olguya müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinoma tanısı verildi. Operasyon sonrası ek tedavi (kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi) uygulanmayan olguda, tedavi sonrası 5 aylık klinik takip süresince lokal nüks veya uzak metastaz saptanmadı.



Şekil 1:

Uzun kordonlar, anastomozlaşan tubul yapıları ve ekstraselüler müsinöz stroma (H&E x40).



Şekil 2:

A) Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom (H&Ex400). B) Müsikarmen histokimyasal boyaması (x200). C) CK7 immünohistokimya boyaması (x400). D) PAX2 immünohistokimyasal boyası (x200).

Tartışma

Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinoma, histopatolojik ve immünohistokimyasal özellikleri papiller renal hücreli karsinomu anımsatan ancak prognozunun daha iyi seyretmesi nedeniyle papiller renal hücreli karsinomdan ayrılması gereken nadir bir renal hücreli karsinoma varyantıdır⁷.

Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinoma olgularının ortalama tanı yaşı 58'dir. Genellikle yetişkinlerde görülen bu tümör, 13'den 81 yaşa kadar geniş bir yaş aralığında saptanabilmektedir. Tümör kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha fazla görülmektedir¹. Bizim olgumuz 43 yaşında erkek hastadır.

Klinik olarak olgular genellikle farklı bir nedenle yapılan radyolojik görüntülemelerde insidental olarak tümör saptanması sonucu tanı almaktadır. Semptomatik olguların ise klinik prezentasyonu, yan ağrısı ve hematüri şikayetiyledir. Literatürde bazı tümörlerin

Müsinöz Tubuler ve İğsi Hücreli Karsinoma

nefrolitiazis ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur^{8,9}.

Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinomanın oldukça nadir görülen bir tümör olması ve literatürde yer alan makalelerde kısıtlı veri bulunması nedeniyle radyolojik görüntüleme bulguları hakkında ayrıntılı bilgi vermek zordur¹⁰. Cornelis ve ark.'larının 17 olgudan oluşan serisinde 16 olgunun BT görüntüleme bulgularına ulaşılmıştır. Olguların tamamında tümör iyi sınırlı ve homojen görünümdedir¹¹. Zhang ve ark.'larının 6 olgudan oluşan serisinde tümörün kontrastsız BT incelemesinde, izodens solid kitleler şeklinde saptanan tümör, kontrastlı BT incelemesinde renal parankime göre hafif homojen kitle lezyonu şeklinde bulgu vermiştir¹². Bizim olgumuz BT incelemesinde solid, homojen kitle lezyonu olarak saptanmıştır.

Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinoma makroskopik olarak; 1,8-17 cm çapında, solid, sarı, gri beyaz veya pembemsi renkte, iyi sınırlı, genellikle kortekse yerleşmiş, homojen kitle görünümündedir. Hemoraji ve nekroz beklenen bir bulgu olmamakla birlikte özellikle özellikle boyutu büyük tümörlerde görülebileceğini bildiren yayınlar mevcuttur^{13,14}.

Histopatolojik değerlendirmede tümörün, iğsi hücre morfolojisine keskin geçiş gösteren, genellikle küboidal hücrelerden oluşan uzun kordonlar veya anastomozlaşan tubul yapıları ve ekstraselüler müsinöz stromadan oluştuğu görülmektedir. Tubul hücreleri tipik olarak düşük gradeli, yuvarlak-oval nükleuslu, uniform görünümde, genellikle küboidal hücrelerdir ancak sitoplazmik vakuolizasyon ve onkositik değişiklikler gösterebileceği gibi berrak hücre morfolojisinde de olabilir^{1,15,16}. Mitoz beklenen bir bulgu değildir. Plazma hücreleri, mast hücreleri ve köpük sitoplazmalı histiyosit kümeleri gözlenebilmektedir¹⁷. Ekstraselüler müsinöz stroma eosinofilik veya bazofilik görünümde olabilmektedir. Ayrıca literatürde müsinöz fakir olgular da bildirilmiştir. Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinoma olguları psammomatöz kalsifikasyon, osseöz metaplazi, nöroendokrin diferansiyasyon ve sarkomatoid komponent içerebilmektedir^{5,6,18,19}. Bizim olgumuzda psammomatöz kalsifikasyon, osseöz metaplazi, nöroendokrin diferansiyasyon, belirgin epitelyal atipi veya sarkomatoid komponent gözlenmemiştir.

İmmünohistokimyasal çalışmalarda müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinomada, PAX2, PAX8, CK7, CK19, EMA ile pozitif boyanma saptanırken, RCC, vimentin, yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler ile değişken boyanma izlenmektedir. CD10 ve CD15 genellikle negatiftir²⁰.

Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinoma ayırıcı tanısında histomorfolojik benzerliğinden dolayı papiller renal hücreli karsinoma yer almaktadır. İki tümörün de CK7 ve AMACR pozitifliği nedeniyle ayırıcı tanıda immünohistokimyasal çalışmalar genellikle yarar sağlamamaktadır. Ayırımın yapılamadığı olgu-

larda FISH ile kromozom analizinin yapılması en kesin ayırıcı tanı yöntemidir. Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinoma olgularında 1, 4q, 6, 8p, 11q, 13, 14, 15 kromozomlarında kayıp ve 11q, 17 ve 20q kromozomlarında kazanımlar bildirilmiştir. Genomik hibridizasyon verileri ortaya koymaktadır ki bu tümörlerde papiller renal hücreli karsinomada saptanan 7 ve 17 trizomi saptanmaz^{1,14,17}.

Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinoma nadir görülen bir renal epitelyal karsinoma tipidir. Papiller karsinoma ile histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular açısından benzer özelliklere sahip olmasına rağmen prognozlarının farklı olması tümöre doğru tanı konulmasını daha da önemli hale getirmektedir.

Kaynaklar

1. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. World Health Organization classification of Tumours of Urinary System and Male Genital Organs: Mucinous tubular and spindle cell carcinoma. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2016;37.
2. MacLennan GT, Farrow GM, Bostwick DG. Low-grade collecting duct carcinoma of the kidney: report of 13 cases of low-grade mucinous tubulocystic renal carcinoma of possible collecting duct origin. Urology. 1997;50:679-84.
3. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. Eur Urol. 2006 May;49(5):798-805. Epub 2006 Jan 17.
4. Sun N, Fu Y, Wang Y, Tian T, An W, Yuan T. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney: A case report and review of the literature. Oncol Lett. 2014 Mar;7(3):811-4. Epub 2014 Jan 7.
5. Simon RA, di Sant'agnese PA, Palapattu GS, et al. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney with sarcomatoid differentiation. Int J Clin Exp Pathol. 2008;1:180-4.
6. Dhillon J, Amin MB, Selbs E, Turi GK, Paner GP, Reuter VE. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney with sarcomatoid change. Am J Surg Pathol. 2009;33:44-9.
7. Shen SS, Ro JY, Tamboli P, et al. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of kidney is probably a variant of papillary renal cell carcinoma with spindle cell features. Ann Diagn Pathol. 2007;11(1): 13- 21.
8. Zhou M, Netto G, Epstein J. Uropathology:High-Yield Pathology: Mucinous tubular and spindle cell carcinoma. 1th ed. Philadelphia, 2012;287-8.
9. Hes O, Hora M, Perez-Montiel DM, et al. Spindle and cuboidal renal cell carcinoma, a tumour having frequent association with nephrolithiasis: report of 11 cases including a case with hybrid conventional renal cell carcinoma/spindle and cuboidal renal cell carcinoma components. Histopathology 2002;41:549-555.
10. Sahni VA, Hirsch MS, Sadow CA, Silverman SG. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney: imaging features. Cancer Imaging. 2012 Mar 5;12:66-71. doi: 10.1102/1470-7330.2012.0008.
11. Cornelis F, Ambrosetti D, Rocher L, et al. CT and MR imaging features of mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidneys. A multi-institutional review. Eur Radiol. 2017 Mar;27(3):1087-1095. doi: 10.1007/s00330-016-4469-1. Epub 2016 Jun 22.
12. Zhang Q, Wang W, Zhang S, Zhao X, Zhang S, Liu G, Guo H. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney: the contrast-enhanced ultrasonography and CT features of six cases and review of the literature. Int Urol Nephrol. 2014

- Dec;46(12):2311-7. doi: 10.1007/s11255-014-0814-y. Epub 2014 Aug 27.
13. Hussain M, Ud Din N, Azam M, Loya A. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of kidney: a clinicopathologic study of six cases. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012 Oct-Dec;55(4):439-42. doi: 10.4103/0377-4929.107776.
 14. Huimiao J, Chepovetsky J, Zhou M, et al. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney: Diagnosis by fine needle aspiration and review of the literature. *Cytojournal.* 2015 Dec 4;12:28. doi: 10.4103/1742-6413.171135. eCollection 2015.
 15. Kenney PA, Vikram R, Prasad SR, et al. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma (MTSCC) of the kidney: a detailed study of radiological, pathological and clinical outcomes. *BJU Int.* 2015 Jul;116(1):85-92. doi: 10.1111/bju.12992. Epub 2015 Mar 12.
 16. Chen Q, Gu Y, Liu B. Clinicopathological characteristics of kidney mucinous tubular and spindle cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Jan 1;8(1):1007-12. eCollection 2015.
 17. Yörükoğlu K, Tuna B. Üropatoloji: Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinoma. 1th ed. Kongre Kitabevi. 2016;74-6.
 18. Jung SJ, Yoon HK, Chung JI et al. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney with neuroendocrine differentiation: report of two cases. *Am J Clin Pathol* 2006;125:99-104.
 19. Farghaly H. Mucin poor mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney, with nonclassic morphologic variant of spindle cell predominance and psammomatous calcification. *Ann Diagn Pathol* 2012;16:59-62.
 20. Zhao M, He XL, Teng XD. Mucinous tubular and spindle cell renal cell carcinoma: a review of clinicopathologic aspects. *Diagn Pathol.* 2015 Sep 17;10:168. doi: 10.1186/s13000-015-0402-1.

DERLEME

Zor Ama Zorunlu Bir Konu: Hekimlerin Kötü Haber Vermesi

Arzu ÇIRPAN KANTARCIOĞLU

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Hasta/hasta yakınlarına kötü haber verilmesi tıbbi uygulamaların önemli bir parçasıdır. Bununla birlikte klasik tıp eğitiminde her zaman yer almayabilmektedir. Kötü haber verilmesinin standart bir biçimi olmamakla birlikte, haberin içeriği ve konunun gelişme biçimine bağlı olarak çeşitli önerilerde bulunulmuştur. Bu önerilerin hekimlerin zaman içerisinde gözlem ve deneyimleriyle birlikte kötü haber vermeyi daha kolaylaştıracağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kötü haber verme. Ölümcül hastalık ve tanılar. Hekimler.

A Difficult but Compelling Subject: Giving Bad News by Doctors

ABSTRACT

Giving bad news to patient / patient relatives is an important part of medical practice. However, this subject is not always given in standard medical education. While not being a standard form of giving bad news, various suggestions have been made depending on the content of the news and the way in which it develops. It is thought that these proposals will make it easier for physicians to give bad news with their observations and experiences over time.

Key Words: Giving bad news. Deadly diseases and diagnoses. Physicians.

Tıp disiplini, sağlığın korunması ve kaçınılmaz sonun ertelenmesi üzerine gelişmiş bir alandır. Ancak hekimler hemen hemen her gün, ölümlerle yüz yüze gelebilmektedir. Hekimlerin motivasyonu hastanın iyilik halinin devamı ya da tekrar sağlanması üzerine olduğundan aksi durumlar her yaşta ve alandan hekim için zor kabul edilmektedir¹. Ölmekte olan hasta ve/veya ölüm karşısında nasıl bir tutum izlenmelidir konusu klasik tıp eğitiminde her zaman yer almamaktadır^{2,3}. Yalnız ölüm değil, ölümü çağrıştıran veya ölümün yakınlığını bildiren durumlar da konuşulması zor konulardır.

Kötü haber; hastaya verilecek, geleceği olumsuz ve ciddi biçimde etkileyecek her hangi bir bilgi türü olarak tanımlanabilir⁴. Hekimlerin konuyla ilgili zorluk-

ları bilgi eksikliğinden çok zamanla gelişebilecek, gözlem ve deneyime dayalı yaşantıların azlığından kaynaklanabilmektedir⁵. Kötü haberler, hastanın karakteristik özellikleri, sosyal destek durumu, eğitimi, cinsiyeti ve verilen haberin içeriği gibi çeşitli faktörelere bağlı olarak devamlı farklılaşabilmekte ve o anki duruma özel yapılandırılmış görüşmelere ihtiyaç duyulabilmektedir.

Hekimler, tanı ve tedavi sürecinde birçok farklı durumda kötü haber vermek durumundadırlar. Kötü haber vermek, kronik ve/veya ciddi bir hastalığın, genetik bir test sonucunun verilmesi, bir süredir devam eden bir tedavinin işe yaramadığının söylenmesi, hastanın gelişen ani bir tabloya bağlı olarak yoğun bakıma alınması, yoğun bakımdaki hastanın ölümü, acildeki hastanın ölümü gibi çok çeşitli durumlarda verilebilir. Ani gelişen kötü bir durumun haberini vermekle, tedavi altında ve olumsuz sonuçların her zaman ihtimal dâhilinde olduğu bir sürenin sonunda kötü haber verilmesinin ortak ve farklı yanları vardır.

Kötü haber vermenin ortak yanları olarak, ön hazırlık, haberin veriliş ortamı ve biçimi ile habere verilen tepkilerin kontrolü sayılabilir. Hasta/hasta yakınlarına bilgi vermeden önce hastayla ilgili tüm tedavi süreçle-

Geliş Tarihi: 16 Nisan 2018

Kabul Tarihi: 08 Kasım 2018

Dr. Arzu ÇIRPAN KANTARCIOĞLU
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Hematoloji-Onkoloji BD,
Görükle, Bursa.
Tel.: 224 295 06 67
E-posta: arzukant@uludag.edu.tr

rini gözden geçirmek ön hazırlık olarak adlandırılabilir. Kötü haber mümkün olduğunca mahrem bir ortamda ve hekimin yeterli zamanı olduğunda verilmelidir. Haberin veriliş biçimi, hastanın durumuyla baş etme biçimiyle yakından ilişkilidir. Durumunu anlayan, soruları yanıtlanan ve yakın geleceğini tahmin edebilen hasta durumuyla daha iyi başa çıkabildiği bildirilmiştir⁶. Kötü haber vermenin farklılıkları, haberin ortaya çıkış şekillerinden kaynaklanmaktadır. Haber, kötü prognozlu bir tanıya, uygulanan tedavinin işe yaramamasına ve ani, ölümcül bir gelişmeye bağlı olarak verilebilir ve bu tür durumlarda hastalara yaklaşımda farklılıklar gerekebilir.

Kötü Haber Vermek: Prognozu Kötü Tanı/Tahsil Sonuçlarının Açıklanması

Hastaya tanının söylendiği görüşme sakın ve mahrem bir ortamda, hastayla göz teması kurularak yapılmalıdır. Hastanın başvuru nedeni tekrar edilmeli ve test sonuçlarının nelere işaret edebileceği anlatılmalıdır. Hastanın test sonuçlarını anlaşılır bir dilde söyledikten sonra bu tanıyla ilgili fikirleri alınmalı ve yanlış (tedavinin kesinlikle işe yarayacağını düşünmesi gibi) ya da uygun olmayan düşünce içeriği (kendisine hiçbir şey olmayacağı gibi) var ise değiştirilmelidir.

Tanıyla ilgili neler yapılabileceği ve tedavi planı anlatılmalıdır. Hastanın bundan sonra yapamayacağı hayatında ciddi değişikliklere neden olabilecek konulara girilmeden önce neler yapmaya devam edebileceği anlatılmalıdır.

Bilgiler ardi ardına sıralanmamalı, arada hastaya bakarak söylemek istediği şeyler olup olmadığı kontrol edilmelidir. Hekim 3-5 sn. kadar hastaya baktığı arayı hasta soru sorarak değerlendirebilir. Hasta duymak istediği kadarını soracaktır. Bazen kötü haberi tamamen duymak istemeyebilir ve hekimi durdurabilir. Bu durumda tedavi planına dönmek ve hastanın yapabileceği şeylerden bahsetmek daha uygundur^{7,8}.

Tedavi boyunca yapılacaklar ve hastadan beklentilerin anlaşıldığından emin olmak için görüşme boyunca hastaya onu incitmeden (anlamadığını ima etmemeye çalışarak) sorular sorulmalıdır. Hasta, görüşmeden durumunu anlayarak ayrılabilir bile tedavi boyunca, geçen zamanla birlikte, yakın çevresinden ve iletişim araçlarından edineceği bilgilerin karıştırıcı etkisi nedeniyle, durumuyla ilgili tekrar yanlış ya da uygun olmayan fikirlere kapılabilir. Bu nedenle tanı görüşmesi tekrarlanabilir.

Kötü haber Vermek: Tedavinin İyileşmeye Neden Olmadığının Söylenmesi:

Bir süre devam eden bir tedavinin iyileşmeye neden olmadığı durumlarda, öncelikle bu durumun hastaya

söylenip söylenmeyeceğinin kararı verilmelidir. Her ne kadar hastanın hastalığını, nedenlerini, tedavi yöntemlerini ve kendisini bekleyen süreçleri konusunda bilgilendirme hakkı olsa da⁹ bazı toplumlarda (Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa'da bulunan bazı ülkelerdeki gibi) hastalar durumlarıyla ilgili ne kadar kötü olursa olsun bilgi almak isteyebilmekte, bazı toplumlarda ise hasta kötü haberi/tedavinin işe yaramadığı ve ölümün yaklaştığı gibi bir bilgiyi duymak istemeyebilmektedir (Afrika, Doğu ve Güney Avrupa ya da Orta Asya'da bulunan bazı ülkelerdeki gibi)¹⁰⁻¹².

Özellikle hastanın yakın çevresi bu tür haberlerin hastaya söylenmesini istemeyebilir¹³. Ülkemizde yapılan bir çalışmada hekimlerin %78,3'ünün hastalık ölümcül olduğunda hastaya söylenmemesi gerektiğini düşündükleri¹⁴ ve kanser hastalarının %20 - %54 arasında bir oranla tanıyı bilmedikleri gözlenmiştir². Bu karar, hastanın tedavi boyunca yanında olan hastaya ilgisinden ve desteğinden şüphe duyulmayan yakın çevresiyle tartışılarak verilebilir.

Kötü haber yalnızca hasta yakınlarına verilecekse; hekim yeterince zamanı olduğuna emin olmalı ya da özel bir zaman ayırmalıdır. Öncelikle tanı ve tedavi planı, bu güne kadar neler yapıldığı anlatılmalıdır¹⁵. Tedavinin işe yaramadığının söylenmesinden önce (tıbbın ya da hekimlerin suçlanmasına yol açabilmektedir), hastalığın (hastanın değil) tedaviye yanıt vermediğinin söylenmesi daha uygun olabilir. Genelde bu durumda neden sorusu sorulacağı için hekimler, ne tedavinin yetersizliği ne de hastayı suçlayıcı içerikten kaçınarak yanıt vermelidirler¹⁶. Hasta yakınlarının soruları yanıtladıktan sonra ileri dönemde ağrı kontrolü, destek tedavi gibi yaşam kalitesini artırma yönünde yapılacaklar konusunda bilgi verilmelidir.

Hastanın acı çekmemesi hasta yakınlarının ilk dileği olabileceğinden özellikle bu konuda gereken ve *imkân dâhilinde* her şeyin yapılabileceği garanti edilmelidir¹⁷.

Hasta, tedavinin başından beri aktif olarak durumuyla ilgili, soru sormaktan çekinmeyen ve kötü olasılıkları aklına getiren, bunları hekim ve/veya yakınlarıyla paylaşan ve ne olursa olsun durumuyla ilgili bilgilendirme isteyen bir hasta ise, yakınlarının da fikri alınarak kendisine kötü haber verilebilir. Hastaların % 93'ü, tanıyı koyan hekimin tanıyı söylemesini istediklerini belirtmişlerdir¹⁴. Hastaya, görüşme yapılmadan önce görüşme içeriği hakkında bilgi verilmeli ve görüşmeye eşlik etmesini istediği yakınlarının olup olmadığı sorulmalıdır. Hastaya geliş nedeni ve bu güne kadar yapılanlar anlatılmalı, tedavinin iyileşmeye neden olmadığı ve bu günden sonra destekleyici ve/veya ağrı kontrolü gibi müdahalelerde bulunulacağı söylenmelidir. Hasta, umut etmek, farklı görüşler almak ya da alternatif tedaviler denemek isterse bu noktada engellenmemelidir. Hasta son olarak yapmak istediği şeyler olduğunu belirtirse ve imkân dâhilinde ise bu isteklerine mümkün olduğunca izin verilmelidir.

Kötü haber Vermek: Ani Ölümler:

Ani ölümler her iki taraf için de sarsıcıdır. Ciddi/kronik bir rahatsızlığın tanısı konulduğunda bir umut olabilir, uzun süreli bir tedavinin sonunda hasta ve hasta yakınları kayıp fikrine alışmış olabilir ancak ani ölüm şok etkisi yaratır. Yoğun bakıma alınmış ya da acilde, kısa bir süre sonunda kaybedilen hastanın yakınlarına bilgi vermek zordur. Öncelikle, hastanın yakınlarının bir arada olduğundan emin olunmalıdır. Böyle bir haberi tek bir kişiye vermek uygun olmayabilir. Hastanın yakınları mutlaka mahrem bir odaya alınmalı ve mümkünse hekime en az bir sağlıkçı eşlik etmelidir.

Konuşmaya, kötü bir haber verileceği uyarısı yapılarak başlanmalıdır. Hastanın esas ölüm nedeni net biçimde söylenmeli ve her türlü müdahalenin/gerekenin yapıldığı belirtilmelidir. Kayıp için üzgün olduğun söylenmelidir.

Bu tür haberlere verilen tepkiler çok çeşitli olmakla birlikte genelde şiddetli ağlamalar ve bağırılmalar gözlemlenebilir. Şokun etkisiyle, ölüm haberine inanmamak (ölen kişinin görünür ciddi, travmatik yaraları yoksa morga teslim edilmeden hasta yakınlarına gösterilebilir ve 10-15 dk. kadar zaman geçirmelerine izin verilebilir), aynı soruları tekrar tekrar sormak ve maalesef tedavi ekibini suçlamak gözlemlenebilir. Bu noktada, ortamda hekimi dinleyecek durumda olan bir yakın varsa, o kişiye sormak istedikleri bir şey olursa burada olduğu hatırlatılıp, yanlarından ayrılmak uygundur. Eğer ölüm haberi verildikten sonra üzüntü görece daha sakin bir biçimde gösteriliyorsa hasta yakınlarının sorularını almak için birkaç dakika daha ortamda bulunulabilir.

Hekimlerin, savunmaya geçmeden açıklama yapması, ses tonunu yükseltmemesi, göz temasını devam ettirmesi ve oturarak konuşması ortamın gerginliğini azaltabilir. Yakınının öldüğüne inanmakta zorlanan ve şok yaşayan bireylerle, organ bağışı ya da otopsi gerekliliği gibi konular mümkün olduğunca geç ve bir sağlık ekibi eşliğinde konuşulmalıdır.

Sonuç olarak, kötü haber vermek, hekimin işinin olağan bir parçası olmakla birlikte, ölüm ve ölümün yakınlığı herkes için konuşulması zor bir konudur. Hekimlerini kendi fanilikleri ile yüzleşmesi, kendilerini yetersiz hissetmeleri, kendilerini suçlamaları, hasta

/hasta yakınları ile derin bir empati kurmaları bu konuyu daha da zorlaştırmaktadır. Zaman içerisinde gözlem ve deneyimle konunun daha kolay ve daha halledilebilir bir hale gelmesi beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Voelter V, Mirimanoff RO, Stiefel F, Rousselle I, Leyvraz S. Breaking bad news. Rev Med Suisse 2005; 1: 1352-1353.
2. Bilgin G, Öztürk G, Şirin S. Kanser Tanısı Konan Hastalarda Kötü Haber Verme. İst. Tıp Fak Der 2008; 71: 22-26.
3. Oğuz NY, Şenol S, Devrimci Özgüven H, Arıkan M, Özen AR, Ünal Ş. Ankara'da çalışan hekimlerin ötenazi ile ilgili görüşlerini belirlemeye yönelik bir anket çalışması. 3P Dergisi 1996; 4: 43-48.
4. Gautam S, Nijhawan M. Communicating with cancer patients. Br J Psychiatry 1987; 150:760-764.
5. Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, Penman D, Piasetsky S, Schmale AM, Henrichs M, Carnicke CL Jr. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. JAMA 1983; 249:751-757.
6. Randall T, Wearn A. Receiving bad news: patients with hematological cancer reflect on their experience. Palliative Medicine 2005; 19, 594-601.
7. Girgis A, Sanson-Fisher RW. Breaking bad news. 1: Current best advice for clinicians. Behav Med 1998; 24:53-59.
8. Rabow MW, McPhee SJ. Beyond breaking bad news: how to help patients who suffer. West J Med 1999; 17: 260-263.
9. Dünya Hekimler Birliği Bali Hasta Hakları Bildirgesi, 1995, <http://www1.umn.edu/humanrts/instree/patient.html>
10. Tavolli A, et al. Anxiety and depression in patients with gastrointestinal cancer: does knowledge of cancer diagnosis matter? BMC Gastroenterol 2007; 7:28.
11. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, Katsuda E, Vlahos L. Cancer information disclosure in different cultural contexts. Support Care Cancer 2004; 12:147-154.
12. Uçar N, Yardım Aksu F, Alpar S, Fırat Güven S, Örsel O, Kurt B. Akciğer kanseri tanısı hastaya söylenmeli mi? Solunum Hastalıkları 2007; 18:148-156.
13. Fujimori M, Uchitomi Y. Preferences of cancer patients regarding communication of bad news: a systematic literature review. Jpn. J Clin Oncol 2009; 39:201-216.
14. Özkırış A, Güleç G, Yenilmez Ç, Musmul A, Yavaş M. Hekim Tutumları Üzerine Bir Çalışma: Ölüm ve Ölümcül Hastaya Yaklaşım. Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi 2011; 24:89-100
15. Bilge Y. Ölüm Sürecini Standardize Edilmesi ile Hospiz Yaklaşım Tarzının İlişkisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2007; 60 (3): 110-115.
16. Pekerli G. Ölümcül Hastalıklara Psikolojik Yaklaşım. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2007; 25 (4), 62-65 Özel Eki.

CİLT 44 KONU DİZİNİ

SAYI 1

- Acil Servise Göz Yakınmaları ile Başvuran Hastaların Demografik Analizi, 27
- Behçet Hastalığı Dışındaki Sebeplerle Oluşan Non-Enfeksiyöz Posterior Üveite Sekonder Makula Ödeminde Dekametazon İmplantın Etkinliği, 1
- Cerrahi Olarak Tedavi Edilen Beyin Apselerinin Retrospektif Analizi: Tek Merkez Deneyimi, 7
- Düşük Over Rezervli Hastalarda GnRH Antagonist/Letrozol Stimülasyon Protokolünün Kullanılmasının İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu Siklus Sonuçlarına Etkisi, 13
- Meme Kanseri, Uyku ve Müzik Tedavisi, 61
- Nadir Bir Patolojik Kırık Nedeni: Amiloidoma, 57
- Presigmoid Yaklaşımında Cerrahi Anatomi ve Klinik Komplikasyonlar, 33
- Renal Anjiomiyolipomaların Klinik ve Histopatolojik Özellikleri; 21 Olguluk Seri, 41
- Romatolojik Hastalıklarda Sosyal Destek ve Bakım Veren Yükü, 19
- Türk Histoloji Tarihinde Prof. Dr. Şermin Paker ve Histolojiye Katkıları, 45
- Yürüme Güçlüğü ile Başvuran Hastada Normal Basıncılı Hidrosefali, 53

SAYI 2

- Baş Boyun Kanseri (H&N) Radyoterapisinde Üç Farklı Hacimsel Ayarlı Ark Terapi (VMAT) Tekniği İle Hedef Hacim ve Kritik Organ Dozlarının Retrospektif İncelenmesi, 65
- Besin Alımının Kontrolündeki Anoreksijenik Peptit: Nesfatin-1, 135
- Graves Oftalmopati Tanılı Olguların Yoğunluk Ayarlı ve Üçboyutlu Konformal Retro-Orbital Radyoterapi Planlarının Dozimetrik Olarak İncelenmesi, 75
- Intrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu Sikluslarında Embriyo Transferinin Abdominal Ultrasonografi Kılavuzluğunda veya Ultrasonografi Kullanılmadan Yapılmasının Klinik Sonuçlarının Değerlendirilmesi, 89
- Malign Glial Tümörlerde Farklı Radyoterapi Teknikleri İle Saçlı Deri ve Riskli Organların Dozimetrik Karşılaştırılması, 95
- Pankreas Kanseri Radyoterapisinde 3 Farklı Tedavi Tekniğinin Dozimetrik Karşılaştırılması: Retrospektif Çalışma, 111
- Postnatal Fare Testis Gelişiminde Kaspaz-Bağımlı ve Kaspaz-Bağımsız Apoptozun Değerlendirilmesi, 103

- Püstüler Psoriasis Tanılı 152 Olgunun Retrospektif Analizi: Klinik, Demografik Özellikler ve Tedavi Yanıtı İle Sigara İlişkisi, 71
- Subklinik Hipotiroidi Nedir? Tedavi Edilmeli midir?, 129
- Tıp Fakültesi Dönem 1 ve Dönem 2 Öğrencilerinin Anatomi Pratik Eğitimini Değerlendirmeleri, 125
- Toraks Yerşimli Özofagus Kanseri Tanılı Olgularda 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT) ve Hacimsel Ayarlı Ark Terapi (VMAT) Tekniğinin Dozimetrik Karşılaştırılması: Retrospektif Çalışma, 117
- Üç Farklı Radyoterapi Tekniği Kullanılarak Elde Edilmiş Akciğer Kanseri Tedavi Planlarının Retrospektif Olarak İncelenmesi, 83

SAYI 3

- Acil Servise Travma Dışı Nedenlerle Başvuran ve Konsültasyon İstenen 65 Yaş Üstü ve Altı Hastaların Epidemiyolojik İncelenmesi, 179
- Bir Üniversite Hastanesi Acil Servisi'nde Taze Donmuş Plazma (TDP) Verilen Hastaların Retrospektif Analizi, 197
- Cerrahi Menopozda Oral ve Transdermal Östrojen Tedavilerinin Hastaların Psikolojik Durumları ve Cinsel Fonksiyonları Üzerine Etkisi, 153
- Çocuk Psikiyatri Polikliniğine Adli Rapor Amacıyla Yönlendirilen Olguların Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi, 173
- Dapagliflozin Kullanan Diyabetik Hastalarda Serum Elektrolit Değerlerinin 6 Aylık Değişimini Gösteren Tek Merkez Gerçek Klinik Deneyim Verileri, 191
- Doksorubisin ile İndüklenmiş Ovarian Toksikitede Visnagin Korumaya Etkisi, 143
- "Human Tail" ; Olgu Sunumu, 205
- İnkarsere Obturator Herni: Bir Olgu Sunumu, 203
- Kronik Bel Ağrılı Hastalarda Fizyoterapi Programının Ağrı Düzeyi, Fonksiyonel Düzey ve Psikolojik Duruma Etkisi, 167
- Kuruluşundan Günümüze Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 185
- Nadir Bir Olgu: Renal Hücreli Karsinom ile Cushing Hastalığı Birlikteliği, 209
- Nadir Görülen Bir Böbrek Tümörü: Müsinöz Tubuler ve İgisi Hücreli Karsinoma, 213
- Temporomandibular Eklem Disk Bozukluklarında Yağ Greftinin Etkisi, 159
- Zor ama Zorunlu Bir Konu: Hekimlerin Kötü Haber Vermesi, 217

CİLT 44 YAZARLAR DİZİNİ

SAYI 1

Akyol S, 41
Armağan E, 27
Avcı B, 13
Bilgen S, 57
Bozkurt S, 53
Çakır C, 13
Çalışkan E, 1
Dalkılıç H.E, 19
Durak V.A, 27
Gelişken Ö,
Kaderli B, 1
KAFA S.E, 45
Karasu Ö, 27
Kartal S, 53
Kasapoğlu I, 13
Kayabaşlı G, 45
Köse A, 53
Lafci D, 61
Özbek Z, 7
Özgür Y.F, 19
Özşen M, 57
Pehlivan S, 19
Pehlivan Y, 19
Rıgan M, 1
Rövşen Bağirov R, 33
Şen E, 13
Taşkapılıoğlu M.Ö, 33
Toker İ, 53
Türk P, 13
Uçan G, 1
Uncu G, 13
Vuruşkan B, 41
Vuruşkan H, 41
Yalçınbayır Ö, 1
Yalçinkaya Ü, 57
Yazıcı Z, 57
Yıldız H, 19
Yılmaz A, 53
Yılmazlar S, 33
Yücel A.A, 1

SAYI 2

Abakay C.D, 75
Bolat D, 83
Bolat D, 95
Cander S, 129
Cura E.A, 111, 117
Turan A, 111, 117
Çetintaş S.K, 65, 75, 111, 117
Elgün T, 103
Ersoy C, 129
Eyigör Ö, 135
Gül Ö.Ö, 129
Haşal E, 71
İbicioğlu B, 111, 117

Kasapoğlu I, 89
Kıray Z, 83, 95
Kurt M, 65, 75, 111, 117
Kuşcu N, 103
Maçın G, 71
Minbay Z, 135
Ordueri N.E.G, 103
Özcan E, 125
Özenci Ç.Ç, 103
Sarıcaoğlu H, 71
Sarıhan S, 83, 95
Şahin P, 103
Şen E, 89
Şen F, 89
Tunç SG, 65, 75, 83, 95, 111, 117
Uncu G, 89
Vatansever A, 125
Yazıcı S, 71
Yurtseven D.G, 135

SAYI 3

Avcı B, 143
Baksu A, 153
Büyükcöşkun N.İ, 167
Cander S, 191, 209
Çalapkulu M, 191, 209
Çelik T, 167
Çıkrıklar H.İ, 179
Durak V.A, 179, 197
Eray Ş, 173
Ersoy C, 209
Ertürk E, 209
Halk K.Z, 159
Işık Ö, 203
Kafa S.E, 185
Kahveci R, 159
Kahveci Z, 159
Kalay A, 159
Kantarcıoğlu A.Ç, 217
Karamurat M, 197
Karlıbel, İ.A, 167
Kaya İ.S, 205
Koçak Y, 179
Köksal Ö, 197
Murat D, 173
Öz Gül Ö, 191, 209
Özbay A, 143
Özşen M, 213
Taşkapılıoğlu M.Ö, 205
Tırnova İ, 203
Uçar H.N, 173
Vuruşkan B.A, 213
Vuruşkan H, 213
Yılmaz E, 203
Yılmaz F, 153
Yılmaz S, 185
Yılmazlar T, 203

YAZARLARIN UYMASI GEREKEN KURALLAR

□ **Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi**, U.Ü.T.F.'nin bilimsel yayın organıdır. 4 ayda bir yayınlanır (Nisan, Ağustos, Aralık). Üç sayısı bir cilt oluşturur. Dergide başka yerde basılmamış temel ve klinik tıp bilimleri alanlarında orijinal çalışma, derleme, olgu bildirisi, teknik not, editöre mektup, haber ve kongre raporu yayınlanır. Yazılar, yayın komisyonu ve danışma kurulu üyeleri tarafından değerlendirilir ve basıma uygun görülenler yayınlanır.

□ Yazı ile birlikte tüm yazarların imzaladığı, yazının başka bir dergide yayınlanmadığını veya değerlendirilmekte olmadığını bildirir bir ön mektup gönderilmelidir.

□ Yazılar, güncel Türkçe ile hazırlanmalı, ancak anatomik terimlerin latince kullanılmasıdır. Gündelik tıp diline yerleşmiş terimler ise okudukları gibi Türkçe yazım kurallarına göre yazılmalıdır. Yazar tarafından yabancı dildeki şekli ile yazılması istenen terimler tırnak içinde belirtilmelidir. Yazıda geçen birimler "Système Internationale" uygun olarak verilmelidir. Derginin bir sayısında, ilk isim olarak bir yazarın üçten fazla eseri basılmaz. Dönemler içerisinde üçten fazla eser gönderilmişse, ilk üçü dışında kalanlar daha sonraki sayılara aktarılır. Dergide yayınlanmak üzere yayın komisyonuna gönderilen eserler yukarıdaki esasları kapsamadığı takdirde, yazar ve yazarlarına düzeltmek üzere geri verilir. Gelen yayının sırası, yayın komisyonuna geldiği en son tarih olarak kabul edilir. Basıma uygun görülmeyen yazılar iade edilmez.

□ Dergide yayınlanacak yazıların her türlü sorumluluğu yazarlara aittir.

□ Deneysel ve klinik araştırmalar için çalışmanın yapıldığı kurumun ilgili etik kurulu kararı bulunmalıdır. Yayın kurulu ya da danışma kurulu üyelerinin gerekli gördüğü durumlarda, etik kurul onayının bir kopyası yazardan talep edilecektir.

□ Yazılar; Seyhan Miğal, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayın Kurulu Sekreterliği, 16059, Görükle-BURSA adresine gönderilmelidir.

YAZILAR AŞAĞIDAKİ BİÇİM VE KURALLARA UYGUN OLMALIDIR

□ Yazı dili Türkçe'dir.

□ Makaleler standart A4 kağıda bilgisayar için standart 12 punto, normal aralıklı olarak yazılmalı, fotoğraf, grafik ve şemalarla birlikte üçer adet gönderilmelidir. Yayınların hakemlere gönderilecek diğer iki kopyasında kesinlikle yazara ait ad, soyad, adres gibi bilgiler bulunmamalıdır. Ayrıca yayın metni IBM uyumlu bilgisayar programında (en az Microsoft Windows, Word 6.0) hazırlanmış ve 3,5 inçlik Hd diskete veya CD'ye kaydedilmiş olarak gönderilmelidir.

□ Sayfanın her iki tarafından 2,5 cm boşluk bırakılmalı, sayfalara başlık sayfasından başlayarak sırayla numara verilmelidir. Sayfa numarası her sayfanın sağ alt köşesine yazılmalıdır. Orijinal makaleler 10, derlemeler 5, olgu bildirimleri 4, kısa mektuplar ve teknik not 1 sayfayı geçmemelidir.

BAŞLIK SAYFASI

□ Yazının başlığı (metne uygun ve kısa olmalı)

□ Yazının İngilizce altbaşlığı.

□ Yazarların açık adı ve soyadları yazılmalı, akademik ünvanları ise dipnot halinde gerekirse yıldız koyularak belirtilmelidir.

□ Çalışmaların yapıldığı klinik, departman, enstitü ve kuruluşun adı ve adresi belirtilmelidir.

□ Çalışma, daha önce bir kongre ya da sempozyumda bildiri olarak sunulmuş ise belirtilmelidir.

İKİNCİ SAYFA

□ **Özet:** Türkçe ve İngilizce özet 150 kelimeyi geçmemeli, İngilizce başlık ve özet, Türkçe başlık ve özetle eşdeğer olmalıdır. Özet, çalışma ve araştırmanın amacını ve kullanılan yöntemleri kısaca belirtmeli, ana bulgular varılan sonucu destekleyecek ölçüde ayrıntılarla belirtilmeli. İlk cümlesi araştırmanın amacını, son cümlesi çalışmanın sonucunu kapsayacak biçimde olmalıdır. Çalışma veya gözlemlerin yeni ve önemli olan yönleri vurgulanmalıdır.

□ **Anahtar kelimeler:** Türkçe ve İngilizce özetin altında *Index Medicus Medical Subject Headings (MESH)* uygun olarak en fazla beş adet olmalıdır. Yeni girmiş terimlere uygun index medicus tıbbi konu başlıklarına ait terimler yoksa var olan terimler kullanılabilir.

ANA METİN

□ **Giriş:** Makalenin amacı, çalışma veya gözlemin gerekçesi özetlenmeli, çalışmanın verileri veya varılan sonuçları açıklanmamalıdır.

□ **Gereç ve Yöntem:** Makalede yer alan deneysel ve klinik çalışmaların ilgili etik kurul tarafından onaylandığı belirtilmelidir. Yerleşmiş yöntemler için kaynak gösterilmeli, yeni yöntemler için kısa açıklama verilmelidir.

□ **İstatistik Analiz:** Yöntem bölümünün son paragrafında, kullanılan istatistik analizlerin neler olduğu ve aritmetik ortalama veya oran'dan sonra (\pm) işareti ile verilen değerlerin ne olduğu belirtilmelidir.

□ **Bulgular ve Sonuçlar:** Her tablo, başlık ve dipnotları ile birlikte ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Metin içinde geçtikleri sıraya göre ardarda romen rakamı ile numaralanmalıdır. Standart olmayan kısaltmalar dipnotlarla açıklanmalıdır. Şekiller (çizim, grafik ve fotoğraflar) metin içinde geçtikleri sıraya göre numaralanmalı, arkalarına şekil no yazılmalı ve dipnotları metinden ayrı bir sayfaya "Şekiller listesi" başlığı altında sırasıyla yazılmalıdır.

□ **Fotoğraflar:** Fotoğraflar 127x173 mm boyutlarında olacak, 203x254 mm'den büyük olmayan kaliteli, parlak, siyah-beyaz kağıda basılmalıdır. Fotoğrafların arkalarına, yumuşak kurşun kalem ile makale başlığı, şekil numarası yazılmalı ve üste gelecek kısım ok ile belirtilmelidir. Renkli resimler ayrı ücrete tabiidir. Yayınlanmış gereçleri yeniden basma veya deney konusu insanların fotoğraflarını kullanma için alınan izinler de eklenmelidir.

□ Tartışma

□ **Kaynaklar:** Yararlanılan kaynaklar yazıdaki geçiş sırasına göre verilmeli, metin içinde numaraları içinde verilmeli, kaynaklar yazının alındığı dilde aşağıdaki gibi düzenlenmelidir. Kullanılacak kısaltmalar *Index Medicus'a* ve *Science Citation Index'e* uygun olmalıdır. "Et al veya "ark" yerine tüm yazarların adları belirtilmelidir. Altı veya daha çok yazar varsa ilk üçünü yazıp "et al veya "ark" denebilir.

Örnekler:

Makale:

White NP, Kim D, Fos K. Posterior fossa aneurysms. J Neurosurg 1990;72:345-9.

Kitap bölümü:

Jane JA, Persing JA. Neurosurgical treatment of craniosynostosis. In: Cohen MM, Kim D (eds). Craniosynostosis: Diagnosis and management. 2nd edition. New York: Raven Press; 1986. 249-95.

Kitap:

Norman IJ, Redfern SJ, (eds). Mental health care for elderly people. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Tez:

Kanpolat Y. Trigeminal Ganglion Deneysel Perkütan Giriş ve Radyofrekans Termik Lezyonun Histopatolojik Değerlendirilmesi (Doçentlik Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi; 1978.

Diğer çeşitli kaynak yazılımları konusundaki geniş bilgi "International Committee of Medical Journal Editors" web sitesinden edinilebilir: www.icmje.org.

Yayınlanmamış gözlemler ve kişisel görüşmeler kaynak olarak kullanılamaz. Kabul edilmiş, yayınlanmamış yazılara kaynaklarda "baskıda" sözcüğü belirtilerek yer verilebilir.

□ Teşekkür

□ **Yazışma adresi:** Yazışmaların yapılacağı kişinin adı, tam posta adresi, telefon, faks numaraları ve elektronik posta adresi yazılmalıdır.

□ e-posta: tipyayinkom@uludag.edu.tr

□ Web sayfası: <http://www.tip.uludag.edu.tr/yaykom.html>

