



Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi

MEDICAL JOURNAL OF MUĞLA SITKI KOÇMAN UNIVERSITY

İndeks / Indexing



ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- **Asemptomatik Aort Darlığı Olan Hastaların Dikey Sistolik Fonksiyonlarının Strain ve Strain Rate ile Değerlendirilmesi** 1
Assessment of Longitudinal Systolic Functions of Patients with Asymptomatic Aortic Stenosis by Strain and Strain Rate
Ahmet GENÇ, Şevket GÖRGÜLÜ, Mehmet EREN
- **Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Olgularda Anne Sütü Alım Süreleri ve Otizm Şiddetiyle İlişkisi** 5
Duration of Breastfeeding and Its Relationship with Autism Severity in Cases with Autism Spectrum Disorder
Nilfer ŞAHİN, Damla BALKAN, Ulviye KIRLI
- **Clinical Imaging Findings of Oropharyngeal Tularemia: The Diagnostic Value of Imaging Findings** 10
Orofaringeal Tulareminin Tıbbi Görüntüleme Bulguları: Görüntüleme Bulgularının Tanısal Değeri
Ömer KOÇAK, Aslı AYAN, A.Turan ILICA, Banu ÇAKIR, Yavuz ÇEKLİ, Dilek KÖSEHAN, Serdar KARAHATAY, Muhammet UZUN
- **Predictive Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Differentiation of Different Thyroid Pathologies** 16
Farklı Tiroid Patolojilerinin Ayırımında Nötrofil Lenfosit Oranının Prediktif Rolü
İbrahim ATAĞ, Lütfi POLAT, Tuba ATAĞ
- **Tavşanlarda Horizontal Menisküs Yırtık Modellerinde Primer ve Kollajen Skafold ile İyileşme** 21
Primary and Collagen Supported Scaffold Healing in Rabbit Horizontal Meniscus Ripped Models
Cem Yalın KILINÇ, Uğur TİFTİKÇİ, Sançar SERBEST, Mustafa TÜRK, Siyami KARAHAN
- **The Effect of N-Acetylcysteine on Fibrosis in Experimental Rat Chronic Pancreatitis** 26
Deneysel Kronik Pankreatitte N-Asetil Sistein Uygulamasının Pankreatik Fibroz Üzerine Etkisi
Ramazan OÇAL, İlker TASCİ, M. Salih DEVEÇİ, Bilgin COMERT, Ahmet Turan ISIK, M. Refik MAS
- **Coexistence of Epilepsy and Psychogenic Nonepileptic Seizures; a Faceless Menace Underlying Pseudointractability** 33
Epilepsi ve Psikojenik Nonepileptik Nöbet Birlikteliği; Psödodirencin Altında Yatan Görünmeyen Tehlike
Güray KOÇ, Semai BEK, Zeki GÖKÇİL
- **Intramedullary K-Wire Fixation: A Feasible and Effective Technique in Treatment of Pediatric Distal Radius Fractures** 37
İntramedüller K-Teli Tespiti: Pediatrik Distal Radius Kırıklarının Tedavisinde Uygulanabilir ve Etkin Bir Teknik
Yusuf ERDEM, Cagri NEYİSÇİ

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- **Plazmaferez Sırasında Fatal Seyreden TRALI** 41
The Fatal TRALI During the Plasmapheresis A Fatal TRALI
Canan GÜRSOY, Ezgi DÖNMEZ, Semra GÜMÜŞ DEMİRBİLEK
- **Sağ Akciğerde Horizontal Fissür Yokluğu** 45
Absence of Horizontal Fissure of Right Lung
Mehmet İlkey KOŞAR, Ceren UĞUZ GENÇER, Hasan TETİKER
- **Exogenous Lipoid Pneumonia Due To Intramuscular Injection of Synthol in a Bodybuilder** 48
Vücut Geliştiricide İntramuskuler Synthol Enjeksiyonuna Bağlı Lipoid Pnömoni
Nesrin ÖÇAL, Armağan GÜNAL, Yakup ARSLAN, Berat KAÇMAZ, Ali COŞKUN, Bahadır Can KARAN, Deniz DOĞAN, Cantürk TAŞÇI, Ergün UÇAR

DERLEME / REVIEW

- **Karbonmonoksit Zehirlenmesi** 52
Carbon Monoxide Poisoning
Egemen KAYA, Serkan ERGÖZEN

<http://dergipark.gov.tr/muskutd>



Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi



Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi
Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University
Muğla Tıp Dergisi
Mugla Medical Journal

ISSN:2148-8118
e-ISSN: 2618-6020

Sahibi

Owner

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp
Fakültesi adına
*On Behalf of Mugla Sıtkı Kocman
University School Of Medicine*

Prof. Dr. Nevres Hürriyet AYDOĞAN
(Dekan / Dean)

Yayın Dili

Language of the Journal

Türkçe ve İngilizce / *Turkish and
English*

Yayın Türü

Type of Publication

Ulusal Hakemli Dergi / *Periodical
Publication*

Baskı

Printing

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Matbaası
*Mugla Sıtkı Kocman University
Printing Office*

**Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp
Dergisi, yılda 3 sayı (Nisan, Ağustos,
Aralık) yayımlanır.**

*Medical Journal of Mugla Sıtkı
Kocman University is published 3
times (April, August, December) per
year.*

Editörler Kurulu

Editorial Board

Nevres Hürriyet AYDOĞAN, MD (Baş Editör, Chief Editor)

Buğra HARMANDAR, MD

Vedat Semai BEK, MD

Deniz AKPINAR, PhD

Eda ÜSTÜNEL, PhD

Burcu KASAP, MD

Kürşad TOSUN, PhD

Abstracting & Indexing



Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'nde yayınlanan içerikler yazar(lar)ı aittir. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, dergi editörleri, çalışanları ve yayıncı bu yazılar için mali, hukuki ve diğer yönlerden sorumluluk kabul etmemektedir.

Published content of Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University is in authors' own responsibility. Mugla Sıtkı Kocman University School of Medicine, editors, employees and the publisher do not accept any financial, legal or any other liability for the published material.

Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltma hakları Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'ne aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Her hakkı saklıdır.

Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to the Turkish Journal of Physical medicine and Rehabilitation. Reproduction without prior written permission of part or all of and material is forbidden. All rights are reserved.

İletişim / Correspondence

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kötekli Mahallesi Marmaris Yolu
Bulvarı No:50 48000/Menteşe/MUĞLA/TURKEY

Tel : +90 252 211 48 00

Faks / Fax : +90 252 211 13 45

e-posta / e-mail : muglatipdergisi@mu.edu.tr

İnternet Adresi / URL: <http://dergipark.gov.tr/muskutd>



Ahmet Akın SİVASLIOĞLU, Muğla
Ahmet Murat ÇAKMAK, Ankara
Aylin KARALEZLİ, Muğla
Bakiye UĞUR, Muğla
Can Naci KOCABAŞ, Muğla
Evren YAŞAR, Ankara
Fehime Esra ÖZER, Manisa
Feral ÖZTÜRK, Muğla
Gülnehal KUTLU, Muğla
Gürsoy DOĞAN, Muğla
Harun ÜÇÜNCÜ, Muğla

Ahmet Akın SİVASLIOĞLU, Muğla
Ahmet Murat ÇAKMAK, Ankara
Arife ZEYBEK, Muğla
Aylin KARALEZLİ, Muğla
Bakiye UĞUR, Muğla
Birdal YILDIRIM, Muğla
Burak ÖZŞEKER, Muğla
Bülent HUDDAM, Muğla
Can Naci KOCABAŞ, Muğla
Cem ŞAHİN, Muğla
Çağrı GÖKDOĞAN, Muğla
Derya Burcu HAZER ROSBERG, Muğla
Emine Figen TARHAN, Muğla
Emine Neşe YENİÇERİ, Muğla
Esin SAKALLI ÇETİN, Muğla
Ethem ACAR, Muğla
Fatih AKIN, Muğla
Fatih Mehmet AZIK, Muğla
Fehime Esra ÖZER, Manisa
Feral ÖZTÜRK, Muğla

Yayın Kurulu / Publication Committee

Hasan HAVİTÇIOĞLU, İzmir
Haşim OLGUN, Muğla
Hayrettin ŞAHİN, Muğla
İbrahim TEKDEMİR, Ankara
İlker TAŞÇI, Ankara
İsmail Çetin ÖZTÜRK, Muğla
Levent YAMANEL, Ankara
Murat BOZKURT, Ankara
Mustafa Nazım KARALEZLİ, Muğla
Mustafa NİŞANCI, Muğla
Mustafa Özcan SOYLU, Muğla

Danışma Kurulu / Advisory Board

Gürsoy DOĞAN, Muğla
Gülhan AKBABA, Muğla
Gülnehal KUTLU, Muğla
Harun ÜÇÜNCÜ, Muğla
Hasan DELİKTAŞ, Muğla
Haşim OLGUN, Muğla
Hayrettin ŞAHİN, Muğla
Hüseyin TARHAN, Muğla
İbrahim ALTUN, Muğla
İsmail Çetin ÖZTÜRK, Muğla
Lütfi Barlas AYDOĞAN, Adana
Mehmet ÇETİNKAYA, Muğla
Mehmet İlkay KOŞAR, Muğla
Mert KÜÇÜK, Muğla
Metin PIÇAKCIEFE, Muğla
Murat BİTEKER, Muğla
Murat POLAT, Muğla
Mustafa Nazım KARALEZLİ, Muğla
Mustafa NİŞANCI, Muğla
Mustafa Özcan SOYLU, Muğla
Müesser ÖZCAN, Muğla

Nurcan CENGİZ, Muğla
Okay NAZLI, Muğla
Sebahat GENÇ, Muğla
Semir ÖZDEMİR, Antalya
Semra GÜMÜŞ DEMİRBİLEK, Muğla
Taner ERSELCAN, Muğla
Tunay KARLIDERE, Balıkesir
Ümit Başar SEMİZ, Muğla
Yasemin BALCI, Muğla
Y. Alper SÖNMEZ, Ankara
Zeki ODABAŞI, Ankara

Nesrin FİLİZ BAŞARAN, Muğla
Neşat ÇULLU, Muğla
Neşe ÇINAR, Muğla
Nigar YILMAZ, Muğla
Nilgün TURHAN, İstanbul
Onur ELMAS, Muğla
Okay NAZLI, Muğla
Özgür TANRIVERDİ, Muğla
Rüya DEVEER, Muğla
Sabri KÖSEOĞLU, Muğla
Sebahat GENÇ, Muğla
Semra GÜMÜŞ DEMİRBİLEK, Muğla
Servet KAVAK, Muğla
Süleyman Cüneyt KARAKUŞ, Muğla
Taner ERSELCAN, Muğla
Tuba EDGÜNLÜ, Muğla
Ümit Başar SEMİZ, Muğla
Ümit ÜNÜVAR GÖÇEOĞLU, Muğla
Ümmühani ÖZEL TÜRKÇÜ, Muğla
Yakup KUMTEPE, Erzurum
Yasemin BALCI, Muğla



AMAÇ VE KAPSAM

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesinin süreli yayın organıdır ve Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı yayınlanmaktadır. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.

Dergide, tıbbın her dalı ile ilgili prospektif, retrospektif ve deneysel araştırmalar, olgu sunumu, editöre mektuplar ve derlemeler yayınlanır. Yayınlanan makalelerde konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması ve ticari kaygılarda olmaması şartı gözetilir. Yayın için gönderilen çalışmalar; orijinal, başka bir dergide değerlendirme sürecinde olmayan ve daha önce basılmamış olması koşullarıyla kabul edilir.

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi; Google Akademik, Türkiye Atf Dizini, Academic Keys, ve Research Bible Index tarafından indekslenmektedir.

Dergide yayınlanacak olan yazılar <http://dergipark.gov.tr/muskutd> web sayfası üzerinden gönderilmelidir. Yazım kuralları, teknik bilgiler ve diğer gerekli formlara bu sayfadan erişilebilir. Gönderilen yazılardaki tüm içerikler yazarların sorumluluğundadır.

Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltma hakları Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'ne aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Her hakkı saklıdır. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'nde yayınlanan içerikler yazar(lar)a aittir. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, dergi editörleri, çalışanları ve yayıncı bu yazılar için mali, hukuki ve diğer yönlerden sorumluluk kabul etmemektedir.

AIMS AND SCOPE

Medical Journal of Muğla Sıtkı Koçman University is a periodical of Medical School of Muğla Sıtkı Koçman University and is published three times per year; in April, August, and December. The Medical Journal of Muğla Sıtkı Koçman University's publication languages are both Turkish and English.

The articles which could be prospective or retrospective on investigational studies, case reports, letter to the editor and reviews of every aspect of medicine are published. The studies should have paramount ethical and scientific standards as well as no commercial concerns. Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published.

The Medical Journal of Muğla Sıtkı Koçman University is indexed by Google Scholar, Türkiye Atf Dizini, Academic Keys and Research Bible.

All manuscripts must be submitted electronically on the <http://dergipark.gov.tr/muskutd>. Instructions for authors, technical information, and other necessary forms can be accessed over this web page. Authors are responsible for all content of the manuscripts.

Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to the Medical Journal of Muğla Sıtkı Koçman University without prior written permission of part or all of and material is forbidden. All rights are reserved. Published content of the journal is in authors' own responsibility. Muğla Sıtkı Koçman University School of Medicine, editors, employees and the publisher do not accept any financial, legal or any other liability for the published material.

Editörler Kurulu (Editorial Board)

Nevres Hürriyet AYDOĞAN, MD (Baş Editör, Chief Editor)
Buğra HARMANDAR, MD
Vedat Semai BEK, MD
Deniz AKPINAR, PhD
Eda ÜSTÜNEL, PhD
Burcu KASAP, MD
Kürşad TOSUN, PhD

Adres / Address: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kötekli Mahallesi Marmaris Yolu Bulvarı No:50
48000/Menteşe/MUĞLA/TURKEY

Tel: + 90 252 211 48 00 **Faks / Fax:** +90 252 211 13 45

e-posta / e-mail: muglatipdergisi@mu.edu.tr

İnternet Adresi / URL: <http://dergipark.gov.tr/muskutd>



YAZARLARA BİLGİ

<http://dergipark.gov.tr/muskutd/page/4152>

Genel Bilgiler

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesinin süreli yayın organı olup özel sayılar hariç düzenli olarak yılda üç sayı olarak yayımlanır. Tıbbın her dalı ile ilgili prospektif, retrospektif ve deneysel araştırmalar, olgu sunumu, editöre mektuplar ve derlemeler yayınlanmak için değerlendirilmektedir. Konu ile ilgili etik ve bilimsel standartlar olması ve ticari kaygıların olmaması şartı gözetilir. Yazarlar tarafından, başka bir dergide değerlendirme sürecinde olmayan ve daha önce basılmadığı beyan edilen yazılar incelemeye alınır. Editör onayı sonrasında en az yurt içi-yurt dışı iki hakem incelemesinden geçip gerek görüldüğü takdirde istenen değişiklikler yazarlar tarafından yapıp hakemlerce kabul edildikten sonra yayımlanır.

Bilimsel Sorumluluk

Yazar olarak belirtilmiş tüm kişiler çalışmayı planlamalı veya gerçekleştirmeli, çalışmanın yazılmasında, gözden geçirilmesinde ve son halinin onaylanmasında rol almış olmalıdır. Kriterleri karşılayan bir metnin ortaya çıkması tüm yazarların sorumluluğudur.

Etik Sorumluluk

İnsan ile ilgili tüm çalışmalarda veya olgu sunumlarında yazılı onal alınmış olmalı ve yazı içerisinde bu belirtilmelidir. Helsinki Deklarasyonu'na (World Medical Association Declaration of Helsinki <http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html>) göre çalışmanın yapıldığı ve etik komite tarafından onayın alındığı da mutlaka belirtilmelidir. Hayvanlar deneyleri için laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı konusunda kurumsal veya ulusal yönergelerin takip edilmesi ve bildirmelidirler. Yazarların cümlelerinden editörler sorumlu değildir. Kabul edilen yazının tüm kullanım ve yayın hakkı derginin olur ve izinsiz olarak başka bir yerde yayınlanamaz.

Lisan

Derginin yayın dilleri Türkçe ve İngilizcedir. Türkçe metinlerde Türk Dil Kurumu'na (www.tdk.gov.tr) yayınlanan Türkçe sözlük temel alınmalıdır. Gönderilmiş makalelerdeki tüm yazım ve imla hataları, anlam ve verileri değiştirmeksizin editör tarafından düzeltilebilir. Metnin kurallara uygun olarak düzenlenmesi yazarların sorumluluğundadır.

Telif Hakkı Bildirimi

Telif hakkı devrini bildirmek için kapak mektubunda 'Bu makalenin telif hakkı; çalışma,

basım için kabul edilmesi koşuluyla Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'ne devredilir' şeklinde belirtilmelidir. Yazarlara ücret ödenmez.

Yazı Tipleri

Derleme: Derlemeler yeni veya tartışmalı alanlara ışık tutmalıdır. Türkçe ve İngilizce başlık ve tek paragraflık özetler ve anahtar kelimeler içermelidir. Dergi editörü derleme yazımı davette bulunur.

Orijinal makaleler: Orijinal makaleler temel veya klinik çalışmalar veya klinik denemelerin sonuçlarını bildirir. Makale dili Türkçe veya İngilizce fark etmeksizin Türkçe özet, İngilizce özet, giriş, gereç ve yöntemler, bulgular/sonuçlar, tartışma, teşekkür (gerekliyse), kaynaklar ve şekiller ve tablolardan oluşmalıdır.

Olgu Sunumu: Tıbbın her alanındaki önemi olan olgu sunumlarını yayımlanır. Türkçe özet, İngilizce özet, giriş, olgu, tartışma, kaynaklar ve şekiller ve tablolardan oluşmalıdır.

Editöre Mektup: Şekil veya tablo olmalı (gerekliyse) ve kaynaklar olmalıdır (makalelerden biri hakkında değerlendirme yapılan yayın olmalıdır).

Yazı Gönderimi

Tüm yazılar elektronik ortamda <http://dergipark.gov.tr/muskutd> adresi üzerinden gönderilmelidir.

Yazının Hazırlanması

Yazı hazırlığı iki satır aralıklı, satır numaraları verilmiş ve Times New Roman 12 punto karakter büyüklüğünde yapılmalıdır. Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ alt köşesinden numaralandırılmalıdır. Makale sistemine yüklenen word (*.doc, *.docx) dosyasının başlık sayfasında yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır.

Kapak Mektubu: Kapak mektubu gönderilen makalenin kategorisini, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğunu, çıkar ilişkisi bildirimini, yayın hakkı devri bildirimini ve varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kurumların adlarını mutlaka içermelidir.

Başlık sayfası: Bu sayfada çalışmanın tam Türkçe ve İngilizce ismi ve kısa başlığı olmalıdır. Katkıda bulunanların tüm yazarların isimleri, çalıştıkları kurumları ve ORCID numaraları listelenmelidir. Ücretsiz olarak bireysel ORCID numaraları <http://orcid.org> adresinden alınabilmektedir. Basım sürecinde dergi editörü ile iletişimde bulunacak olan yazışma yazarı belirtilmelidir.

Özet ve Anahtar Kelimeler: Özet 250 kelimeyi geçmemelidir. Çalışmanın amacını, yöntemi, bulgu ve sonuçları özetlemelidir. En fazla 5 anahtar kelime alfabetik sırayla verilmelidir. Kelimeler birbirlerinden virgül (,) ile ayrılmalıdır. İngilizce kelimeler Index Medicus'taki Medical Subjects Headings listesine uygun



olmalıdır www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html. Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri (TBT)'ne uygun olarak verilmelidir www.bilimterimleri.com

Giriş: Kısa ve açık olarak çalışmanın amaçlarını tartışmalı, çalışmanın neden yapıldığına dair temel bilgileri içermeli ve hangi hipotezlerin sınıandığını bildirmelidir.

Gereç ve Yöntemler: Açık ve net olarak yöntem ve gereçleri açıklanmalıdır. İlk vurgulamada kullanılan araç ve cihazların model numaraları, firma ismi ve adresi (şehir, ülke) mutlaka belirtilmelidir. Tüm ölçümler metrik birim olarak verilmeli ve ilaçların jenerik adları kullanılmalıdır.

İstatistiksel Değerlendirme: Tüm çalışma makaleleri istatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve bildirimde bulunmalıdır. p değeri yazı içinde belirtilmelidir. Kullanılan istatistik yöntem açıkça belirtilmelidir.

Sonuçlar: Sonuçlar metin, tablo ve şekiller kullanılarak sunulmalıdır. Tablo ve metinler tekrarlanmamalıdır.

Tartışma: Çalışmanın farklılıklarına ve sonuçlarına vurgu yapılmalıdır. En önemli bulgu kısa ve net bir şekilde belirtilmeli, gözlemlerin geçerliliği tartışılmalı, aynı veya benzer konulardaki yayınların ışığında bulgular yorumlanmalı ve yapılan çalışmanın olası önemi belirtilmelidir. Çalışmanın esas bulgularının kısa ve özlü bir paragrafla vurgulanması önerilir.

Teşekkür: Yazarlar araştırmaya katkıda bulunan ancak yazar olarak yer almayan kişilere teşekkür etmelidir.

Tablo, Şekil ve Grafikler: Tüm tablo, şekil, grafik ve diğer görseller ana metnin içinde geçiş sıralarına uygun şekilde, ardışık olarak numaralandırılmalıdır. Kullanılan görsellerde hasta ve doktor kimlikleri içeren bilgiler ve kurum adları görülmeyecek şekilde hazırlanmalıdır. Tablolar ana metin içinde kaynak listesinin sonrasında sunulmalıdır. Tablolar JPEG, TIFF veya diğer görsel formatlarda gönderilmemelidir. Mikroskopik şekillerde açıklayıcı bilgilere ek olarak, büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği de belirtilmelidir. Görseller sisteme minimum 300 DPI çözünürlükte yüklenmelidir. Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı .jpg veya .gif dosyası olarak sisteme eklenmelidir. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre Arabik (1, 2, 3, v.b.) rakamla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Grafiklerde kullanılan çizgiler yayın hazırlığı aşamasında yeniden boyutlandırma sırasında meydana gelecek bozulmaları engellemek amacıyla yeterli kalınlıkta olmalıdır. Tablolarda kullanılan kısaltmalar tablo altlarında tanımlanmalıdır. Tablo ve şekil başlıklarında ve

tablonun yazı içinde anılmasında Roma (I, II, III, v.b.) rakamları kullanılmamalıdır.

Kaynaklar: Kaynaklar metin içinde alıntılanma sırasına uygun olarak doğal sayılar kullanılarak numaralandırılmalı ve cümlelerin sonunda parantez içinde verilmelidir. Kaynaklar listesinde yazar sayısı altı veya daha az ise hepsi, daha fazla ise sadece ilk üç ismi yazılmalı ve 've ark.' ilave edilmelidir. Kaynak ve kısaltılmış dergi adları yazımları Index Medicus'a veya aşağıda verilen örneklere uygun olmalıdır. Çalışmaya yazılan kaynakların okunmuş olması ve talep edildiğinde sunulması gerekmektedir.

Dergi makaleleri için örnek

Murtaugh TJ, Wright LS, Siegel FL. Calmodulin plus cyclic AMP-dependent phosphorylation of a Mr 22,000 pituitary protein. J Biol Chem. 1985;260(29):15932-7.

Komite veya yazar grupları için örnek

The Standard Task Force, American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice parameters for the treatment of haemorrhoids. Dis Colon Rectum 1993;36:1118-20.

Kitaptan konu için örnek

Milson JW. Haemorrhoidal disease. In: Beck DE, Wexner S, eds. Fundamentals of Anorectal Surgery. 1 1992; 192-214. 1a ed. New York: McGraw-Hill

Kitap için örnek

Bateson M, Bouchier I. Clinical Investigation and Function, 2nd edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd, 1981.

Kontrol Listesi

- Türkçe ve İngilizce başlık
- Türkçe ve İngilizce özet
- Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler (En fazla 5 sözcük)
- İki satır aralıklı ve satır numarası verilerek yazılmış metin (Times New Roman, 12 punto)
- Kurallara uygun hazırlanmış tablo ve şekiller
- Kurallara uygun yazılmış kaynaklar
- İmzalı "Yayın Hakkı Devir Formu" (makale yayın için kabul edildikten sonra istenmektedir)



INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

<http://dergipark.gov.tr/muskutd/page/4152>

General Information

Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University is a periodical of Medical School of Mugla Sıtkı Kocman University. The journal is published quadmonthly. The articles which could be prospective or retrospective on investigational studies, case reports, letter to the editor and reviews of every aspect of medicine are published. The studies should have paramount ethical and scientific standards as well as no commercial concerns. Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. The studies that are sent to the journal provided that the study is appropriate for formal principles are evaluated by the editor and two peer reviewers. The study is published once the approvals of the reviewers have been taken. Hence, the authors should make the necessary changes in accordance with the reviewers' comments.

Scientific Responsibility

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should plan or perform the study, write the paper or review the versions, approve the final version. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criteria.

Ethical Responsibility

Manuscripts concerned with human studies must contain statements indicating that informed, written consent has been obtained, that studies have been performed according to the World Medical Association Declaration of Helsinki (<http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html>) and that the procedures have been approved by a local ethics committee. When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed. All Authors are responsible for the quality, accuracy, and ethics of the work. Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University takes no responsibility for the Authors' statements. The manuscripts, once accepted, become property of the journal and cannot be published elsewhere without the written permission of the Journal.

Language

The official languages of the Journal are Turkish and English. Turkish dictionary published by Turkish Language Institution (www.tdk.gov.tr) should be predicated on Turkish manuscripts. All spelling and grammar mistakes in the submitted

articles are corrected by the editor without changing the data presented. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules.

Copyright Statement

A copyright transfer statement indicating that the 'The copyright to this article is transferred to Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University and will be effective if and when the article is accepted for publication' should be sent in the content of cover letter. No payment is done to authors for their articles.

Article Types

Reviews: The reviews highlight or update new and/or controversial areas. Reviews should include Turkish and English titles and abstracts. Abstract should be as one paragraph, include keywords. The editor of the Journal invites author/authors for reviews.

Original articles: Original articles describe the results of basic or clinical studies or clinical trials. Original articles should follow the basic structure of an abstract, introduction, materials and methods, results, discussion, references, and tables and figures (as appropriate).

Case Reports: The Journal publishes significant case reports related to the every aspect of medicine. Case reports should follow the basic structure of an abstract, introduction, case report, discussion, references, and tables and figures (as appropriate).

Letter to the Editor: Text should include figure or table (if necessary) and references (one of them should be the commenting article). Letters are selected for their importance, relevance, and originality; not all letters submitted can be published.

Manuscript Submission

All manuscripts must be submitted electronically on the <http://dergipark.gov.tr/muskutd>

Preparation of Manuscripts

Submissions should be doubled-spaced and typed in Times New Roman 12 points with line numbers. All pages should be numbered consecutively in the bottom right-hand corner, beginning with the title page. The title page should not include the names and institutions of the authors. Manuscript must be prepared as a word file (*.doc, *.docx).

Cover letter: Cover letter should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, copyright transfer statement, sources of outside funding, equipments (if so).

Title Page: On the title page, provide the complete title and a running title. List each contributor's name, institutional affiliation and ORCID number. The individual ORCID number can be obtained from <http://orcid.org>. Corresponding Author is the



contributor responsible for the manuscript and proofs. This is the person to whom all correspondence and reprints will be sent. The corresponding author is responsible for keeping the Editorial Office updated with any change in details until the paper is published.

Abstract and Keywords: The abstract must not exceed 250 words. It should summarize the aim of the study and describe the work undertaken, results and conclusions. In addition, you should list up to six keywords in alphabetical order. The words should be separated by comma (,), from each other. English key words should be appropriate to “Medical Subject Headings (MESH)” www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html Turkish key words should be appropriate to “Türkiye Bilim Terimleri (TBT)” www.bilimterimleri.com

Introduction: The Introduction should briefly discuss the objectives of the study and provide the background information to explain why the study was undertaken, and what hypotheses were tested.

Materials and Methods: Clearly explain the methods and the materials in detail to allow the reader to reproduce the results. Equipment and apparatus should cite the make and model number and the company name and address (town, county, and country) at first mention. Give all measurements in metric units. Use generic names of drugs.

Statistically Evaluation: All retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated in terms of biostatistics and it must be stated together with appropriate plan, analysis and report. p values must be given in the manuscripts.

Results: Results must be presented in a logic sequence with text, tables and illustrations. Tables and text should not duplicate each other.

Discussion: This section should be concise. Emphasize only the new and most important aspects of the study and their conclusions. The Discussion should include a brief statement of the principal findings, a discussion of the validity of the observations, a discussion of the findings in light of other published work dealing with the same or closely related subjects, and a statement of the possible significance of the work. Authors are encouraged to conclude with a brief paragraph that highlights the main findings of the study.

Acknowledgements: Authors must acknowledge individuals who do not qualify as Authors but who contributed to the research. Abbreviations: The abbreviation of a word or word sequence is given in the first appearance within a bracket after the word or word sequence. The abbreviation is used through the main text

Tables, Figures and Graphs: All tables, figures, graphs and other visual media must be numbered in

order of citation within the text and must not disclose the names of the patients, doctors or institutions. Tables must be placed at the end of the references section in the main document. Tables should not be submitted in JPEG, TIFF or other visual formats. In microscopic images, magnification and staining techniques must be specified in addition to figure captions. All images should be in high resolution with minimum 300 DPI. All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate .jpg or .gif files. Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis in consecutive order in the text. Lines in the graphs must be in adequate thickness. Therefore, loss of details would be minimal if reduction is needed during press. Abbreviations used in tables must be defined in alphabetical order at the bottom of the tables. Roman numerals should be avoided while numbering the Tables and Figures, or while citing the tables in the text.

References: References in the text must be numbered in the order of citation and must be given with natural numbers within a bracket at the end of the sentence. List all Authors when six or fewer; when seven or more, list only the first three and add ‘et al’. Journal titles should be cited in full. The style of references and abbreviated titles of journals must follow that of Index Medicus or one of the examples illustrated below:

Format for Journal Articles:

Murtaugh TJ, Wright LS, Siegel FL. Calmodulin plus cyclic AMP-dependent phosphorylation of a Mr 22,000 pituitary protein. J Biol Chem. 1985;260(29):15932-7.

Format for Committees and Groups of Authors:

The Standard Task Force, American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice parameters for the treatment of haemorrhoids. Dis Colon Rectum 1993;36:1118-20.

Format for Chapter from a Book:

Milson JW. Haemorrhoidal disease. In: Beck DE, Wexner S, eds. Fundamentals of Anorectal Surgery. 1 1992; 192-214. 1a ed. New York: McGraw-Hill

Format for Books and Monographs:

Bateson M, Bouchier I. Clinical Investigation and Function, 2nd edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd, 1981.

ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- **Asemptomatik Aort Darlığı Olan Hastaların Dikey Sistolik Fonksiyonlarının Strain ve Strain Rate ile Değerlendirilmesi** 1
Assessment of Longitudinal Systolic Functions of Patients with Asymptomatic Aortic Stenosis by Strain and Strain Rate
Ahmet GENÇ, Şevket GÖRGÜLÜ, Mehmet EREN
- **Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Olgularda Anne Sütü Alım Süreleri ve Otizm Şiddetiyle İlişkisi** 5
Duration of Breastfeeding and Its Relationship with Autism Severity in Cases with Autism Spectrum Disorder
Nilfer ŞAHİN, Damla BALKAN, Ulviye KIRLI
- **Clinical Imaging Findings of Oropharyngeal Tularemia: The Diagnostic Value of Imaging Findings** 10
Orofaringeal Tulareminin Tıbbi Görüntüleme Bulguları: Görüntüleme Bulgularının Tanısal Değeri
Ömer KOÇAK, Ashı AYAN, A.Turan ILICA, Banu ÇAKIR, Yavuz ÇEKİLİ, Dilek KÖSEHAN, Serdar KARAHATAY, Muhammet UZUN
- **Predictive Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Differentiation of Different Thyroid Pathologies** 16
Farklı Tiroid Patolojilerinin Ayırımında Nötrofil Lenfosit Oranının Prediktif Rolü
İbrahim ATAK, Lütfi POLAT, Tuba ATAK
- **Tavşanlarda Horizontal Menisküs Yırtık Modellerinde Primer ve Kollajen Skafold ile İyileşme** 21
Primary and Collagen Supported Scaffold Healing in Rabbit Horizontal Meniscus Ripped Models
Cem Yalın KILINÇ, Uğur TİFTİKÇİ, Sancar SERBEST, Mustafa TÜRK, Siyami KARAHAN
- **The Effect of N-Acetylcysteine on Fibrosis in Experimental Rat Chronic Pancreatitis** 26
Deneysel Kronik Pankreatitte N-Asetil Sistein Uygulamasının Pankreatik Fibroz Üzerine Etkisi
Ramazan OCAL, İlker TASCİ, M. Salih DEVECI, Bilgin COMERT, Ahmet Turan ISIK, M. Refik MAS
- **Coexistence of Epilepsy and Psychogenic Nonepileptic Seizures; a Faceless Menace Underlying Pseudointractability** 33
Epilepsi ve Psikojenik Nonepileptik Nöbet Birlikteliği; Psödodirencin Altında Yatan Görünmeyen Tehlike
Güray KOÇ, Semai BEK, Zeki GÖKÇİL
- **Intramedullary K-Wire Fixation: A Feasible and Effective Technique in Treatment of Pediatric Distal Radius Fractures** 37
Intramedüller K-Teli Tespiti: Pediatrik Distal Radius Kırıklarının Tedavisinde Uygulanabilir ve Etkin Bir Teknik
Yusuf ERDEM, Cagri NEYİSİ

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- **Plazmaferez Sırasında Fatal Seyreden TRALI** 41
The Fatal TRALI During the Plasmapheresis A Fatal TRALI
Canan GÜRİSOY, Ezgi DÖNMEZ, Semra GÜMÜŞ DEMİRİLİK
- **Sağ Akciğerde Horizontal Fissür Yokluğu** 45
Absence of Horizontal Fissure of Right Lung
Mehmet İlkey KOŞAR, Ceren UĞUZ GENÇER, Hasan TETİKER
- **Exogenous Lipoid Pneumonia Due To Intramuscular Injection of Synthol in a Bodybuilder** 48
Vücut Geliştiricide İntramuskuler Synthol Enjeksiyonuna Bağlı Lipoid Pnömoni
Nesrin ÖCAL, Armağan GÜNAL, Yakup ARSLAN, Berat KAÇMAZ, Ali COŞKUN, Bahadır Can KARAN, Deniz DOĞAN, Cantürk TAŞÇI, Ergün UÇAR

DERLEME / REVIEW

- **Karbonmonoksit Zehirlenmesi** 52
Carbon Monoxide Poisoning
Egemen KAYA, Serkan ERGÖZEN

Asemptomatik Aort Darlığı Olan Hastaların Dikey Sistolik Fonksiyonlarının Strain ve Strain Rate ile Değerlendirilmesi

Assessment of Longitudinal Systolic Functions of Patients with Asymptomatic Aortic Stenosis by Strain and Strain Rate

Ahmet GENÇ¹, Şevket GÖRGÜLÜ², Mehmet EREN³

¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Antalya

²Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

³İstanbul Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Öz

Aort darlığı olan yatay sistolik fonksiyonları (EF) korunmuş hastalarda kalbin dikey sistolik fonksiyonlarını yeni bir ekokardiyografik yöntem olan strain ve strain rate ile incelenmesi. Çalışmaya aort darlığı tespit edilen 18 ardışık (ortalama yaş 55±15yıl, 10 erkek) hasta dahil edildi. Kontrol grubu ise herhangi bir kapak hastalığı olmayan 12 ardışık (ortalama yaş 50±6yıl, 4 erkek) hastadan oluşturuldu. Tüm bireylerde, kılavuzlara uygun şekilde arka duvar, interventriküler septum, yan duvar, ön ve alt duvar renkli doppler görüntüleri alındı. Bütün ölçümler 3 siklusun ortalaması alınarak hesaplandı. Hasta verileri toplandıktan sonra akımların süreklilik denklemlerine göre aort kapak alanı hesaplandı. Alınan renkli doppler görüntülerinin "strain ve strain rate"lerinin görüntülerinin bazal kısmından hesaplandı. Sonuçta bakılan 5 duvarın ortalama "strain ve strain rate"lerini alarak toplam değer elde ettik. İstatistiksel analiz Student t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Her iki grup arasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları anlamlı farklılık gösterse de korunmuş olarak bulundu (p=0.01). Aort darlığı olan grupta deselerasyon zamanı (DZ) normal gruba göre anlamlı derecede artmış olarak tespit edildi (p=0.03). Sol ventrikülün toplam strain ve strain rate değerleri açısından 2 grup arasında anlamlı fark bulundu (p=0.002). Sadece arka duvarlar arasında anlamlı fark bulunamadı (Hasta:1.82±0.50, kontrol:1.55±0.66, p=0.258). Aort darlığı olan hastalarda ekokardiyografik olarak bakılan toplam strain ve strain rate değerleri anlamlı şekilde azalmıştır.

Anahtar Kelimeler: Aort Darlığı, Ekokardiyografi, Sistolik Fonksiyon, Strain, Strain Rate

Abstract

To investigate the longitudinal systolic functions of the heart with a strain and strain rate in patients with preserved horizontal systolic function (EF) with aortic stenosis. 18 consecutive patients (mean age 55±15 years, 10 men) with aortic stenosis were included in the study. The control group consisted of 12 consecutive patients (mean age 50±6 years, 4 men) without any valve disease. In all patients, color doppler images of the posterior wall, lateral wall, etc. were obtained in accordance with the guidelines. All measurements were calculated by taking the average of 3 cycles. After collection of patient data, the aortic valve area was calculated according to the continuity equations of currents. It was calculated from the basal portion of the images of the "strain and strain rates" of color doppler images. As a result, we obtained the total value by taking the average "strain and strain rates" of the 5 walls examined. The left ventricular ejection fractions were found to be preserved but not significantly different between the two groups (p=0.01). In the group with aortic stenosis, the deceleration time (DT) was found to be significantly higher than the normal group (p=0.03). There was a significant difference between the two groups in terms of total strain and strain rate values of the left ventricle (p=0.002). In patients with aortic stenosis, echocardiographic total strain and strain rate values decreased significantly.

Keywords: Aortic Stenosis, Echocardiography, Strain, Strain Rate, Systolic Function

Giriş

Kalbin sistolik fonksiyonlarını değerlendirirken ekokardiyografik olarak genellikle yatay olan liflerin fonksiyonları değerlendirilir. Yani ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FK) hesaplanır. Kalp liflerinin dikey olan hareketi ise genellikle değerlendirilmez. Oysaki kalbin sistolik fonksiyonlarındaki bozulma kalbin dikey olan liflerinden başlar. Kalbin dikey sistolik fonksiyonu genelde yeni bir metot olan strain ve strain rate ile incelenmektedir (1). Bu metot ile yapılan sınırlı sayıda çalışmada değişik kapak hastalıklarında

kalbin yatay sistolik fonksiyonları korunmuş olsa da dikey sistolik fonksiyonlarının bozulmuş olduğu ortaya konulmuştur. Bu bozulmanın semptomlar ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (2). EF'nin kalbin sistolik fonksiyonlarını tanımlamak için yeterli olmadığı ve bununla beraber kapak hastalarında da kalbin sistolik fonksiyonlarının önemi bilinmektedir. Hemodinamik olarak ciddi fakat asemptomatik aort darlığında konservatif yaklaşım halen önerilmektedir, ancak semptomların başlangıcından sonraki birkaç haftada %10 civarında ani ölüm ve mortalite oranları görülmektedir (3-6).

Hâlihazırda mevcut semptomları öngören metotlar aort darlığının hemodinamik değerlendirmesine dayanmaktadır (7). Sol ventrikül fonksiyonları aort darlığının progresyonu ile kötüleşir (8,9) ve semptomların olması, yatay sistolik fonksiyonlarda hafif azalma ile ilişkilidir (10). Korunmuş EF'ye rağmen orta ve ciddi aort darlığı olan hastalar egzersiz sırasında dispne, angina, senkop ve baş dönmesi gibi semptomlar gösterebilmektedirler (10). Bu bulgular önemlidir çünkü aort darlığı olan asemptomatik hastalarda

	ORCID No
Ahmet GENÇ	0000-0003-0797-8418
Şevket GÖRGÜLÜ	0000-0001-6139-8305
Mehmet EREN	0000-0002-5570-705X

Başvuru Tarihi / Received: 27.07.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 27.09.2018

Adres / Correspondence : Ahmet GENÇ
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği,
Antalya
e-posta / e-mail : gencahmet@yahoo.com

ortalama yaşam süresi dramatik olarak düşmekte ve mortalite oranları artmaktadır (11).

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya ortalama yaşı 55±15 yıl olan ekokardiyografi istemiyle gönderilen ve aort darlığı tespit edilen ve semptomları olmayan 18 ardışık hasta (8 kadın 10 erkek) dahil edildi. Polikliniğe başvuran herhangi bir kapak hastalığı ve bulgusu olmayan ortalama yaşı 50±6 olan 12 ardışık hasta (8 kadın 4 erkek) kontrol grubu olarak dahil edildi. İlave kapak hastalığı, hafif dereceden daha ileri aort yetersizliği, konjestif kalp yetersizliği, miyokard enfarktüsü, konjenital kalp hastalığı, atriyum fibrilasyonu, kronik böbrek yetersizliği, bölgesel duvar hareket bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bütün hastalara çalışmaya alınmadan önce bilgi verilerek yazılı onamları alındı ve İstanbul Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurul izni alındı.

Çalışma Protokolü: Çalışmaya dahil olan bütün katılımcılardan detaylı anamnez alındı ve fizik muayene uygulandı. Boy ve kiloları ölçüldü Dubois formülüne göre vücut yüzey alanı (VYA) hesaplandı. Kan basınçları 10 dakika istirahat sonrası beşer dakika ara ile ölçülen 3 ölçümün ortalaması alınarak hesaplandı. Her iki gruptan toplam kolesterol, düşük yoğunluklu kolesterol (DYK), yüksek yoğunluklu kolesterol (YYK) ve trigliserit düzeylerinin ölçümü için kan örneği alındı.

Ekokardiyografik ölçümler: Ekokardiyografik ölçümler GE-Vivid 7 cihazı 2-4 MHz transdüser kullanılarak yapıldı. Bütün görüntüler dijital ortama kaydedildi. Hastalardan arkavuzlara uygun şekilde parasternal uzun aksdan arka duvar, apikal 4 boşluk pozisyonundan septal ve yan duvar, apikal 2 boşluktan ön ve alt duvar renkli doku dopler görüntüleri alındı, apikal 5 boşluk pozisyonundan aort kapak üzerine Continous wave (CW)-Doppler ile aortik time velocity integral (TVI), maksimal ve ortalama gradiyentler alındı, sol ventrikül çıkış yolu (SVÇY) üzerinden Pulsed wave (PW)-Doppler ile SVÇY TVI alındı. Parasternal uzun aksdan aort kapağın septum ve mitral kapağın anterior yaprakçığına birleşme noktalarından SVÇY çapı ölçüldü, sol ventrikül (SV) papiller kas hizasında M-mod kesitinden interventriküler septum (İVS), arka duvar (AD), sol ventrikül diyastolik çapı (SVDC), sol ventrikül sistolik çapı (SVSC), SV kütlesi ve EF'si hesaplandı, çıkan aortanın sistol sonu ve diyastol sonu çapları ölçüldü. Apikal 4 boşluk pozisyonunda; PW Doppler ile mitral kapakçıkların ucundan erken mitral içe akım (E) hızı ve geç mitral içe akım (A) hızıyla süresi, deselerasyon zamanı (DZ), SVÇY üzerinden izovolumetrik gevşeme zamanı (İVGZ), sağ süperior pulmoner venin sol atriyuma açılış kısmının 1 cm proksimaline 5 mm örneklem hacmi konularak pulmoner sistolik, diyastolik akım hızları,

atriyal geri akım hızı ve süresi ölçüldü, mitral anulusun septal kısmından doku doppleri ile erken diyastolik miyokardiyal (Em) ve geç diyastolik miyokardiyal (Am) akım hızları hesaplandı. Bütün ölçümler ardışık 3 siklusun ortalaması alınarak hesaplandı. Hasta verilerini topladıktan sonra akımların süreklilik denklemine göre; Aort kapak alanı = (SVÇY çapı)² x 0.785 x (SVÇY TVI) / (Aort kapak TVI) aort kapak alanı hesaplandı. Alınan renkli doppler görüntülerinin "strain ve strain ratelerini" görüntülerin bazal kısmından ardışık 3 siklusun ortalamasını olarak hesapladık sonuçta baktığımız beş duvarın ortalama strain ve strain ratelerini olarak toplam değerleri elde ettik.

İstatistiksel analiz: Sayısal değişkenler ortalama±SS şeklinde verildi. Grup karşılaştırmalarında sayısal değişkenler için eşlenmemiş "Student-t testi" ve Mann-Whitney U testi kategorik değişkenlerde "Fisher's Exact Test" kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analiz SPSS 12 versiyonu kullanılarak bilgisayar ortamında yapıldı. İstatistiki anlamlılık için p değeri <0.05 alındı.

Bulgular

Hasta ve kontrol grubunun klinik ve ekokardiyografik özellikleri Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Tabloda gösterildiği gibi sol ventrikül çapları ve ejeksiyon fraksiyonları korunmuştu. Diyabet açısından 3 (%17) hastada ve 2 (%17) (p=0.21) normal grup arasında fark yoktu. Lipit parametreleri açısından da iki grup arasında fark saptanmadı. Gruplar arasında SV ejeksiyon fraksiyonları anlamlı farklılık gösterse de korunmuş olarak bulundu (p=0.01). Aort darlığı olan grupta SV diyastolik disfonksiyonunu gösteren DZ (p=0.03), kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olarak saptandı.

Tablo 1. Çalışma hastalarının demografik özellikleri

Değişkenler (ortalama±SS) Median (minimum-maksimum)	Aort darlığı (n=18)	Kontrol (n=12)	p
Yaş, yıl	55.22±15.55	50.09±6.61	0.311*
Erkek/Kadın, n (%)	10, (55) / 8, (45)	4, (33) / 8, (66)	0.232
TA Sist. (mm Hg)	140.93±28.29	123.16±11.32	0.051*
TA Diast. (mm Hg)	81.50±13.27	72.41±6.77	0.059*
VYA (m2)	1.78±0.31	1.70±0.23	0.198*
Total Kolesterol (mg/dl)	193.82±42.37	184.91±30.79	0.540*
LDL (mg/dl)	123.29±35.10	115.41±26.25	0.517*
HDL (mg/dl)	43.76±8.40	47.83±9.04	0.214*
TG (mg/dl)	126±58.84 122(65-295)	130.66±51.93 130(60-212)	0.827**
KH (dk ⁻¹)	73.16±8.68	63.25±7.21	0.334*

SS: Standart sapma, VYA: Vücut yüzey alanı, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserit, TA: Arteriyel tansiyon, Sist: Sistolik, Diast: Diyastolik, KH: Kalp hızı, *: t-test, **:Mann Withney U-test

Tablo 2. Çalışma hastalarının Ekokardiyografik özellikleri

Parametreler (ortalama±SS) Median (minimum-maksimum)	Aort darlığı (n=18)	Kontrol (n=12)	P
Aort kapakta maksimal gradient (mm Hg)	72.65±7.17	6.72±2.12	0.0001*
Aort kapakta ortalama gradient (mm Hg)	47.8±8.1	3.13±0.66	0.0001*
SV Diyastolik çap (mm)	46.28±6.38	45.90±3.44	0.59*
SV Sistolik çap (mm)	27.14±5.43	29.78±2.42	0.127*
SV EF (%)	72.37±6.71	64.33±3.44	0.01*
IVS (mm)	15.43±3.80	9.56±1.06	0.0001*
AD (mm)	12.51±2.04	9.33±0.49	0.0001*
Mitral E (m/s)	80.12(60.8-128.8)	89.5(67.2-140.5)	0.096**
Mitral A (m/s)	92.53±38.20	64.25±10.80	0.19**
DZ (msn)	244.31±77.22	171.08±18.60	0.003*
IVGZ (msn)	99.23±20.09	85.83±13.84	0.56*
Em (m/s)	7.67± 4.09	10.48±3.04	0.109*
Am (m/s)	11.46±14.25	7.72±1.55	0.396*
Sm (m/s)	5.44±1.20	7.36±1.12	0.0001*
SV kitle (gr)	271.04±84.31	166.66±32.58	0.0001*

SV: Sol ventrikül, SA: Sol atriyum, AD: Arka duvar, DT: Deselerasyon zamanı, IVGZ: İzovoltümetrik gevşeme zamanı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, SS: Standart sapma, Orta: Ortalama, *: t-test, **: Mann Withney U-test

Sol ventrikülün beş bölgesinden alınan strain ve strain rate değerlerinden toplam strain ve strain rate elde edildi, iki grup arasında arka duvar hariç tüm bölgelerde anlamlı fark tespit edildi (p=0.002) sadece arka duvar strain rate değerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Hasta:1.82±0.50; kontrol: 1.55±0.66, p=0.258) (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışma hastalarının strain ve strain rate değişkenleri

Parametreler (ortalama±SS) Median (minimum-maksimum)	Aort darlığı (n=18)	Kontrol (n=12)	P
AD Strain (%)	40.68±18.62 37.31(22.6-90.3)	20.81±8.25 17.65(9.81-42.12)	0.001**
AD Strain rate (1/s)	1.82±0.50	1.55±0.66	0.258*
IVS Strain (%)	12.64±7.04 10.51(3.5-23.92)	26.54±7.16 28.13(15.3-35.13)	0.0001**
IVS Strain rate (1/s)	0.71±0.35	1.39±0.23	0.0001*
ÖD Strain (%)	15.21±7.16 13.78(4.65-26.8)	30.18±6.41 27.58(13.87-48.8)	0.0001**
ÖD Strain rate (1/s)	0.89±0.37	1.56±0.28	0.0001*
YD Strain (%)	13.43±6.81 11.23(3.87-27.14)	27.72±5.95 29.65(50.65-21.23)	0.0001**
YD Strain rate (1/s)	0.91±0.38	1.63±0.26	0.0001*
Alt D Strain (%)	13.64±4.83	27.63±5.80	0.0001*
Alt D Strain rate (1/s)	0.84±0.28	1.41±0.20	0.0001*
Toplam Strain (%)	20.65±8.01	26.58±3.89	0.033*
Toplam Strain rate (1/s)	1.09±0.33	1.51±0.22	0.002*

AD: Arka duvar. IVS: İnterventriküler septum. ÖD: Ön duvar. YD: Yan duvar. Alt D: Alt duvar. SS: Standart Sapma. *: t- test. **: Mann Withney U-test

Tartışma

Bu çalışma aort darlığında kalbin dikey ekseninde ki kasılma fonksiyonlarının, yatay eksenindeki kasılma fonksiyonlarının (Ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma) normal olmasına rağmen bozulabildiğini göstermektedir.

Bizim bulgularımıza paralel olarak Kowalski ve ark.' ı da yaptıkları çalışmada ciddi aort darlığı olan

hastalarda özellikle bazal segmentlerde strain ve strain rate 'in azaldığını saptamıştır (12).

Bir başka çalışmada da gösterildiği üzere sirkumferansiyel liflerdeki strain rate normalin üstünde saptanmıştı (13) ki bu durum bizim hasta grubumuzda arka duvar strain rate'inde normale göre azalma saptanmaması ile uyumludur.

Aort darlığına bağlı ardyükteki yükseliş yeterli yeni damar gelişimi olmadan miyokardiyal duvar stresinde artışa sebep olmaktadır, bu da oksijen tüketimini arttırmakta ve özellikle subendokardiyal dikey liflerde koroner perfüzyonu azaltmaktadır (14). Bu iskemi kollojen depolanmasına sebep olmaktadır (15). Aslında aort kapak hastalarında normal EF olmasına rağmen kollojen I, III ve fibronektin artışı gösterilmiştir (16). Böylece sol ventrikül hipertrofisi başlangıçta adaptif bir mekanizma iken daha sonra sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonuna öncülük edebilir. Daha önce de gösterildiği üzere dikey fonksiyonlar yatay ve sirkumferansiyel fonksiyonlara göre daha erken bozulmaktadır, bu da bize dikey fonksiyonların incelenmesinin LV kontraktilitesindeki hafif değişimleri saptamada yararlı olabileceğini düşündürmektedir (17,18). Ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma gibi sistolik fonksiyonu gösteren ölçümler ve metotlar öncelikle yatay sistolik disfonksiyonu ve sirkumferansiyel fibrillerin aktivitesini gösterir. Bununla birlikte subendokardiyal katlar aradaki fibrillere göre iskemi açısından daha fazla risk altındadır, bu yüzden bu çalışma aort stenozlu hastalarda da uzun aks strain ve strain ratelerinin azalmasının koroner arter hastalığı (19), mitral kapak hastalıkları ve kardiyomiyopatilerde (20-22) olduğu gibi yatay disfonksiyona öncülük ettiğini göstermektedir. Uzun aks strain ve strain rate'leri yatay eksen gösteren arka duvar strain rate'in aksine aort darlığı olan hastalarda kontrol grubunkine göre azaldığını bulduk. Bu da kalbin yatay fonksiyonunun daha normal iken dikey fonksiyonunun bozulabildiğini göstermektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları: Uzun aks strain ve strain rate parametreleri aort darlığında olduğu gibi koroner arter hastalığından da etkilenmektedir (12). Bu bizim sonuçlarımızı olumsuz yönde etkilemiş olabilir Semptomu olmayan hastalara etik olarak uygun görmediğimiz için koroner anjiyografi yapmadık. Bunun yerine koroner arter hastalığı yönünden hikayesi olanları ve bölgesel duvar hareket bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Sonuç olarak, aort darlığı olan hastalarda kalbin yatay sistolik fonksiyonu daha normal düzeylerdeyken dikey sistolik fonksiyonu bozulabilmektedir. Bunun klinik olarak ne anlama geldiği ile ilgili daha geniş örnekleme sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Kurul ve Eğitim Planlama Kurulu'ndan 28.12.2005 tarihinde onay alınmıştır.

Kaynaklar

1. Kowalski M, Herbots L, Weidemann F, et al. One-dimensional ultrasonic strain and strain rate imaging: a new approach to the quantitation of myocardial function in patients with aortic stenosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(8):1085-92.
2. Takeda S, Rimington H, Smeeton N, Chambers J. Long axis excursion in aortic stenosis. *Heart.* 2001;86(1):52-6.
3. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(5):1012-7.
4. Lund O, Nielsen TT, Emmertsen K, et al. Mortality and worsening of prognostic profile during waiting time for valve replacement in aortic stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;44(6):289-95.
5. Turina J, Hess O, Sepulcri F, Krayenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J.* 1987;8(5):471-83.
6. Lindblom D, Lindblom U, Qvist J, Lundström H. Long-term relative survival rates after heart valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(3):566-73.
7. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1988;61(1):123-30.
8. Schulman DS, Remetz MS, Elefteriades J, Frances CK. Mild mitral insufficiency is a marker of impaired left ventricular performance in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13(4):796-803.
9. Brener SJ, Duffy CI, Thomas JD, Stewart WJ. Progression of aortic stenosis in 394 patients relation to changes in myocardial and mitral valve disfunctions. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(2):305-10.
10. Kennedy KD, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Bailey KR. The natural history of moderate aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(2):313-9.
11. Frank S, Johnson A, Ross J Jr. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J.* 1973;35(1):41-6.
12. Kowalski, M. Herbots L, Weidemann F, et al. One-dimensional ultrasonic strain and strain rate imaging: a new approach to the quantitation of regional myocardial function in patients with aortic stenosis. *Ultrasound Med. Biol.* 2003;29(8):1085-92.
13. Carasso, S. Cohen O, Mutlak D, et al. Relation of myocardial mechanics in severe aortic stenosis to left ventricular ejection fraction and response to aortic valve replacement. *Am J Cardiol.* 2011 Apr 1;107(7):1052-7.
14. Claus P, Bijmens B, Weideman F, et al. Post systolic thickening in ischemic myocardium: A simple mathematical model for simulating regional deformation; functional imaging and modelling of the heart. *Lect Notes Comput Sci.* 2001;2230:134-9.
15. Di Bello V, Talarico L, Picano E, et al. Increased myocardial echo density in left ventricular pressure and volume overload in human aortic valvular disease: An ultrasonic tissue characterization study. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10(4):320-9.
16. Fielitz J, Hein S, Mitrovic V, et al. Activation of the cardiac renin-angiotensin system and increased myocardial collagen expression in human aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1443-9.
17. Edvardsen T, Helle-Valle T, Smiseth OA. Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: Speckle-tracking echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;49(3):207-14.
18. Vinereanu D, Lim PO, Frenneaux MP, Fraser AG. Reduced myocardial velocities of left ventricular long-axis contraction identify both systolic and diastolic heart failure—A comparison with brain natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(4):512-9.
19. Henein MY, Priestley K, Davarashyi T, Buller N, Gibson DG. Early changes in left ventricular subendocardial function after successful coronary angioplasty. *Br Heart J.* 1993;69(6):501-6.
20. Henein MY, Gibson DG. Suppression of left ventricular early diastolic filling by long axis asynchrony. *Br Heart J.* 1995;73(2):151-7.
21. Henein MY, Gibson DG. Abnormal subendocardial function in restrictive left ventricular disease. *Br Heart J.* 1994;72(3):237-42.
22. Alam M, Hoglund C, Thorstrand C, Philip A. Atrioventricular plane displacement in severe congestive heart failure following dilated cardiomyopathy or myocardial infarction. *J Intern Med.* 1990;228(6):569-75.

Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Olgularda Anne Sütü Alım Süreleri ve Otizm Şiddetiyle İlişkisi

Duration of Breastfeeding and Its Relationship with Autism Severity in Cases with Autism Spectrum Disorder

Nilfer ŞAHİN¹, Damla BALKAN¹, Ulviye KIRLI²

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla
²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), sosyal etkileşim ve iletişimdeki bozulmalar ve stereotipik davranışlarla karakterize bir grup nörogelişimsel bozukluktur. Otizm etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte otizm etyolojisini açıklamak için birçok hipotez öne sürülmüştür. Anne sütü alım süreleri, zamanlamaları gibi emzirme ile ilgili durumlar, otizm için çevresel risk faktörleri olarak öne sürülmüştür. Bu çalışmada OSB'li çocuklarda anne sütü alım sürelerinin otizm şiddetiyle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya DSM-5 tanı kriterlerine göre OSB tanısı almış 88 çocuk ve yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 61 sağlıklı çocuğun verileri dahil edildi. Otizm şiddeti Çocukluk Otizm Dereceleme Ölçeği (ÇODÖ) ile değerlendirildi. OSB grubunda ortalama anne sütü alma süresi 12.97±8.13 ay iken kontrol grubunda bu süre 15.55±7.81 ay idi. Gruplar arasında ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.055). OSB grubunda ÇODÖ puanlarıyla anne sütü alım süreleri arasında negatif korelasyon saptandı (p<0.001, r:-0.435). Bu çalışmada OSB'li çocuklarda anne sütü alım süreleri sağlıklı kontrollere benzer bulundu. Bununla birlikte OSB'li çocuklarda anne sütü alım süreleri kısaltıkça OSB şiddetinin arttığı bulundu. Anne sütünün OSB etyolojisindeki potansiyel patofizyolojik rolünün ve hastalık şiddetiyle ilişkisinin aydınlatılması için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Anne Sütü, Otizm, Otizm Şiddeti

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a group of neurodevelopmental disorder characterized with social interaction, communication impairments and stereotypic behaviour. Although the aetiology of autism has not yet been fully elucidated, several hypotheses have been proposed to explain the aetiology of autism. Conditions related to breastfeeding, such as duration of breastfeeding, timing have been proposed as environmental risk factors for autism. The aim of this study was to evaluate the relationship between breastfeeding time and autism severity in children with ASD. The study included 88 children with autism who were diagnosed according to DSM-5 diagnostic criteria and 61 healthy age-matched children. Autism severity was assessed by the Childhood Autism Rating Scale (CARS). Demographic data and CARS scores were obtained by scanning the file information. Mean breastfeeding time was 12.97±8.13 months in the ASD group while breastfeeding time was 15.55±7.81 months in the control group. The difference between the groups was not statistically significant (p=0.055). There was a negative correlation between CARS scores and breast milk intake times in the ASD group (p<0.001, r: -0.435). In this study, breastfeeding times in children with ASD were similar to healthy controls. However, the severity of ASD was found to be increased as the duration of breastfeeding decreased in children with ASD. Further studies are needed to clarify the potential pathophysiological role of breastfeeding in the aetiology of ASD and its relationship with disease severity.

Keywords: Autism, Autism Severity, Breastfeeding

Giriş

Otizm spektrum bozuklukları (OSB), sözel ve sözel olmayan iletişimde bozulmayla birlikte, toplumsallaşma ve davranışsal alanlarda bozulmanın da görüldüğü bir grup nöropsikiyatrik bozukluktur (1). OSB sıklığının son yıllarda giderek arttığı ileri sürülmekle birlikte, henüz etyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Bozukluğun etyolojisinde genetik, nörobiyolojik, ruhsal-toplumsal etkenler, çevresel veya iyatrojenik nedenlerin rol aldığına dair birçok hipotez öne sürülmüştür (2,3).

Son yıllarda yapılan çalışmalar erken dönem çevresel faktörlerin OSB etyolojisinde önemli rol oynadığını göstermektedir (4). Hamilelik sırasında maternal metabolik sendromlar, gebelik döneminde viral ve bakteriyel enfeksiyonlara (sitomegalovirüs, konjenital kızamıkçık), hava kirliliğine, beslenme yetersizliğine ve antikonvülzanlar gibi çeşitli ilaçlara maruz kalma bozukluğun etyolojisinde rol oynadığı belirtilen erken dönem çevresel faktörler arasında yer almaktadır (5). OSB için olası çevresel risk faktörlerini incelemek amacıyla birçok çalışma yapılmış olup, araştırma odağının çoğu prenatal veya perinatal faktörler üzerinde olmuştur (6,7). Bununla birlikte yapılan çalışmalar erken bebeklik döneminde normal veya normale yakın gelişim gösteren bazı bebeklerin daha sonra OSB belirtileri sergileyebildiğini göstermektedir (8,9). Bu durum da, doğum sonrası faktörlerin bozukluğun etyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anne sütü doğum sonrası yaşamın ilk aylarında "altın standart" gıda kaynağıdır. Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Pediatri Akademisi, anne sütünün tek besin kaynağı olarak tanımladığı en az

	ORCID No
Nilfer ŞAHİN	0000-0001-7120-1561
Damla BALKAN	0000-0002-1830-1720
Ulviye KIRLI	0000-0002-0490-925X

Başvuru Tarihi / Received: 14.12.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 16.01.2019

Adres / Correspondence : Nilfer ŞAHİN
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla
e-posta / e-mail : nilfersahin@hotmail.com

altı ay özel emzirmeyi önermektedir (10). Anne sütünün bebek için önemli bir besin kaynağı olmasının yanı sıra, araştırmalar emzirmenin ayrıca çocuklarda ve annelerde bilişsel, davranışsal ve zihinsel sağlık üzerinde önemli ve geniş kapsamlı etkileri olduğunu göstermektedir (11).

Emzirmenin (yani, bir bebekte memeden anne sütünün doğrudan emilmesi) OSB için varsayılan bir koruyucu faktör olduğu düşünülmektedir. Emzirmenin OSB'nin fizyopatolojisi üzerindeki potansiyel etkilerine, beslenme teorisi (12), oksitosin uyarımı (13), ve anne sütünün spesifik nörotrofik faktörleri salgılama kabiliyeti dahil olmak üzere (14) birtakım mekanizmaların aracılık ettiği öne sürülmüştür. Emzirme ve OSB arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların sonuçları tartışmalı ve tutarsızdır. Emzirmeye ilişkin olarak, bazı çalışmalarda daha uzun emzirme süresinin OSB riskinin azalmasıyla ilişkili bulunurken (12,15,16), yapılan büyük bir çalışmanın sonuçlarında ise OSB ve emzirme arasında böyle bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (17).

OSB için potansiyel değiştirilebilir faktörleri ortaya çıkarmak, potansiyel önleyici stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olması açısından önem arz etmektedir. Bu çalışmada OSB tanısı alan çocuklarla sağlıklı çocuklar arasında anne sütü alım süreleri açısından fark olup olmadığının ve anne sütü alım süreleriyle OSB şiddeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya araştırma grubu olarak Muğla Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na Ocak 2015-Eylül 2017 tarihleri arasında başvuran olguların dosyaları incelenerek çocuk psikiyatri uzmanı tarafından DSM-5 tanı ölçütlerine göre yapılan klinik görüşme ve psikiyatrik değerlendirme sonucunda OSB tanısı almış olan 2-18 yaş aralığındaki olgular içinde dosya bilgileri tam olan 88 olgu alındı. OSB'li olgular arasında herhangi bir kronik hastalığı olanlar, zihinsel engellilik dışında ek bir psikiyatrik bozukluğu olanlar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu olarak hastanemiz Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvurmuş olup DSM-5'e dayalı klinik görüşmeyle değerlendirilmesi sonucunda herhangi bir ruhsal hastalık tanısı almayan, ve herhangi bir kronik fiziksel hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuyla eşleştirilmiş 61 sağlıklı olgu çalışmaya alındı.

Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, eğitim durumu, anne yaşı, baba yaşı, kardeş sayısı, anne sütü alım süreleri dosya bilgileri taranarak elde edildi. OSB'li grupta OSB şiddeti dosya kayıtlarında yer alan Çocukluk Otizmini Değerlendirme Ölçeği (ÇODÖ) puanlarıyla değerlendirildi (18).

ÇODÖ, OSB'nin diğer gelişimsel bozukluklardan ayırıcı tanısı için geliştirilmiş bir ölçek olup 15 maddeden oluşmaktadır. Ölçek çocuğun gözlenmesi ve aileden alınan bilgiler sonucunda puanlanır. Ölçekte puanlanan maddeler insanlarla ilişki, taklit davranış, duygusal tepki, beden kullanımı, nesne kullanımı, değişime uyum, görsel tepki, dinleme tepkisi, algılanan tepki, korku veya endişe, sözlü iletişim, sözsüz iletişim, etkinlik düzeyi, entelektüel ilişkilerin düzeyi ve tutarlılığı, genel izlenimler kategorilerini içermektedir. Toplam puan her bir bölüm için verilen puanlar toplanarak elde edilir. Elde edilen toplam puan 15-29 arasında olduğunda olguda otizm olmadığı, 30-36 puanları arasında olduğunda hafif-orta derecede otizm olduğu, 37-60 puanları arasında olduğunda ise ağır derecede otizm olduğu yönünde değerlendirilir. ÇODÖ Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2009 yılında İncekaş tarafından yapılmıştır (19).

İstatistiksel değerlendirmeler "SPSS (Statistical Package for social Sciences Inc., Chicago, IL, ABD) for Windows 20.0" programı ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun demografik verilerinin, anne sütü alım sürelerinin ve OSB'li grupta otizm şiddetine göre anne sütü alım sürelerinin karşılaştırılmasında Student's t Test kullanılmıştır. Kategorik veriler ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Hastaların anne sütü alım süreleri ile ÇODÖ puanları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson bağıntı analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan 88 OSB'li olgunun 80'i erkek (%90.9), 8'i kız (%9.1) iken; kontrol grubunu oluşturan 61 olgunun 49'u erkek (%80.3), 12'si kız (%19.7) idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 6.63 ± 3.99 yıl olarak hesaplanırken, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 5.72 ± 3.17 yıldır. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; $p = 0.062$, $p = 0.125$). Hasta ve kontrol grubu arasında anne yaşı, baba yaşı, kardeş sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p = 0.346$, $p = 0.229$, $p = 0.313$).

Hasta ve kontrol grubu anne sütü alım süreleri açısından karşılaştırıldığında OSB grubunda anne sütü alım süresi 12.97 ± 8.13 ay iken kontrol grubunda bu süre 15.55 ± 7.81 ay olarak belirlendi. Ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.055$). Hasta ve kontrol grubu demografik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Olgular ÇODÖ puanlarına göre hafif-orta ve ağır OSB olarak sınıflandırıldığında; hafif-orta OSB'li grupta anne sütü alım süreleri 16 ± 9.66 ay iken ağır OSB'li grupta bu süre 11.06 ± 6.39 ay olarak hesaplandı. Ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0.005$) (Tablo 2).

OSB grubunda ÇODÖ puanları ile anne sütü alım süreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anne sütü alım süreleri ve ÇODÖ puanları arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0.001$, $r:-0.435$).

Tablo 1. Otizm spektrum bozukluğu (OSB) ve sağlıklı kontrol grubu demografik verileri

	OSB grubu	Kontrol grubu	P
Yaş (Ort±SD)	6.63±3.99	5.72±3.17	0.125
Cinsiyet			
Kız n (%)	8 (%9.1)	12 (%19.7)	0.062
Erkek n (%)	80(%90.9)	49(%80.3)	
Anne yaşı (Ort±SD)	34.67±6.93	33.70±4.87	0.346
Baba yaşı (Ort±SD)	37.64±6.31	36.49±4.72	0.229
Kardeş sayısı (Ort±SD)	1.12±0.84	1.23±0.43	0.313
Anne sütü alım süreleri (ay) (Ort±SD)	12.97±8.13	15.55±7.81	0.055

Tablo 2. Otizm spektrum bozukluğu (OSB) grubunda otizm şiddetine göre anne sütü alım süreleri

	Hafif-Orta OSB	Ağır OSB	p
Anne sütü alım süreleri (ay) (Ort±SD)	16±9.66	11.06±6.39	0.005

Tartışma

Bu araştırmada Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatri polikliniğine başvuran OSB'li çocuklarda anne sütü alımı ve süresi ile OSB arasındaki ilişki incelenmiştir. Bizim araştırmamızda her ne kadar OSB grubunda anne sütü alım süresi sağlıklı kontrollerinkinden kısa bulunmuş olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bununla birlikte ÇODÖ puanları ile belirlenen OSB şiddeti ile anne sütü alım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon bulundu. Aynı zamanda ağır OSB'li olguların anne sütü alım sürelerinin hafif-orta OSB'li olgulardan istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu belirlendi.

Anne sütünün OSB etiolojisindeki potansiyel patofizyolojisini açıklayan birçok hipotez öne sürülmüştür (20). Yapılan bir çalışmada, daha uzun süreler (5 aydan fazla) emzirilmiş olan 8 aylık bebeklerin, mutlu ifadelerle dikkat çekici bir beyin tepkisi gösterdikleri ve korku veren ifadelerle dikkati azalttıkları gösterilmiştir. Bunun da, daha uzun süre emzirme deneyiminin, pozitif duyguya yönelik daha dikkatli bir eğilim ile ilişkili olduğunu destekler bir bulgu olduğu belirtilmiştir (21). Ayrıca, emzirmenin OSB üzerindeki etkisine oksitosinin salınmasında rol oynayan CD38 allellerindeki genetik varyasyonun aracılık ettiği belirtilmektedir (22,23) Tipik olarak gelişmekte olan bebeklerle yapılan deneysel çalışmalardan elde edilen bu bulgular,

duygusal bilgilere cevap vermede bireysel değişkenliğin emzirmeye sistematik olarak bağlı olduğunu, bununla birlikte oksitosin sistemi ile ilgili endojen faktörlere de bağlı olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle gelişmekte olan oksitosin sistemini etkileyen endojen (genetik) ve ekzojen (emzirme) faktörlerin, çocuklarda sosyo-emosyonel gelişimin şekillenmesinden kısmen sorumlu olduğu düşünülmektedir (20).

OSB ve emzirme arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bulunmuştur. Çalışmaların bazılarında bizim çalışmamızdan farklı olarak OSB'li olguların anne sütü alma sürelerini sağlıklı kontrollerden kısa olduğu belirtilmiş (16), bazı çalışmalarda ise bizim çalışmamıza benzer şekilde sağlıklı kontrollerle OSB'li olgular arasında anne sütü alım süreleri açısından fark olmadığı bulunmuştur (17).

30 OSB'li çocuk ve OSB'li olmayan kardeşlerinin katıldığı bir çalışmada (kardeşlerinin seçilme nedeni sosyoekonomik durum, anne eğitimi ve beslenme uygulamaları gibi kültürel faktörlerden etkilenebilecek potansiyel karıştırıcı faktörlerin olmasını engellemek) OSB olan çocukların kardeşlerine kıyasla özel emzirme oranlarının daha düşük olduğu ve erken ek gıdalara geçilmesi ile OSB arasında ilişki bulunabileceği belirtilmiştir (24).

Bittker ve Bell'in (25) 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada emzirme süresinin artmasının azalmış OSB riski ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (aOR 0.948, CI: 0.932–0.949, p, 0.001). Aynı çalışmada postnatal faktörlerden asetaminofen kullanımı, antibiyotik kullanımı, kulak enfeksiyonu insidansının da OSB ile ilişkisi araştırılmış ve anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Başka bir olgu kontrol çalışmasında Schultz ve ark. (2006) anne sütü ile beslenmemiş veya Dokosaheksaenoik asit (DHA) / Araşidonik asit (ARA) suplementasyonu olmayan formüle ile beslenmiş çocuklarda otizm görülme olasılığının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bu ilişkinin olası mekanizmasını da immün sistem disfonksiyonuna bağlamışlar, anne sütü yoluyla bebeğe geçen IgA ve diğer humoral komponentlerin bebeğin immün korunmasında önemli olduğunu ve DHA/ARA suplementasyonu içeren formülaların da immün sistem için yararlı olabileceğini belirtmişlerdir (16).

James tarafından 2011'de yapılan bir gözden geçirme çalışmasında anne sütü almamanın OSB için çevresel risk faktörlerinden biri olduğu ileri sürülmüştür. Bu araştırmada ileri anne yaşı, annenin ilaç kullanımı, maternal kanama, gestasyonel diyabet, doğum sırası (önce doğmuş olmak), göç, düşük doğum ağırlığı, erken doğum, maternal obezite, annenin mesleği (teknik meslekler), siyah ırk, zaman eğilimi (artmış obezite ve diyabet nedeniyle olabilir), gebelikte ilişkili olmayan maternal akut veya kronik hastalıklar da diğer çevresel risk faktörleri arasındadır. Yukarıda sayılan

çevresel faktörlerin hepsini bebeğin artmış intrauterin testosteron maruziyeti ile açıklamaktadır (Baron-Cohen'in hipotezi) (26). Başka bir gözden geçirme çalışması Hong ve ark. tarafından 2014 yılında yapılmıştır. Anne sütü ile OSB ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunun sonucunda aralarında negatif korelasyonun saptandığını ancak nedenselliğin gösterilemediğini belirtmişlerdir (27). Anne sütü alımı ile ilgili çalışmalar sadece anne sütünün OSB ile ilişkisini değil aynı zamanda Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve bilişsel gelişim üzerine etkilerini de araştırmaktadır (15,28). 2017 yılında Boucher ve ark. tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada, emzirme ile bilişsel gelişim, dikkat, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) semptomları ve otistik özellikler arasındaki ilişki incelenmiştir. Daha uzun süre anne sütü alımı ile daha iyi bilişsel işlevsellik ve daha az otistik özellik arasında ilişki saptanmıştır. Uzun süre anne sütü alımı ile DEHB ve dikkat arasındaki ilişkiye bakıldığında ise; DEHB semptomları ve dikkat üzerine uzun süre anne sütü alımının daha az etkili olduğu bulunmuştur (15).

Yapılan çalışmaların çoğunda anne sütü alımının OSB etiyolojisinde rol oynayabileceği belirtilmiş olmakla birlikte, bazı çalışmalarda anne sütünün OSB etiyolojisi üzerinde herhangi bir rolünün olmadığı bulunmuştur. Husk ve Keim tarafından 2015 yılında ABD'de yapılan Ulusal Çocuk Sağlığı Araştırması'na göre OSB ve anne sütü alımı arasında bir ilişki gösterilememiştir. Etki sıfıra çok yakın olarak bulunmuştur (17). 2016 yılında yapılan bir gözden geçirme çalışması önceki çalışmalarda anne sütü ile beslenen çocuklarda OSB yaygınlığının az olduğunun belirlenmesine rağmen sonrasında Husk ve Keim'in yaptığı daha kapsamlı ve epidemiyolojik çalışmada ilişkinin saptanamaması bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymuştur. Aynı gözden geçirme çalışmasında anne sütü alımı ve bilişsel işlevlerle ilgili çalışmalar da gözden geçirilmiş, birçok çalışmanın ikisi arasında anlamlı pozitif bir korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Benzer olarak anne sütü alımı ve DEHB arasındaki ilişki de araştırılmış ve yine birçok çalışmada ikisi arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (29).

Daha sonra 2017 yılında yapılan 7 makalenin dahil edildiği yeni bir sistematik gözden geçirme çalışmasında kümülatif olarak, OSB olan çocukların (n=1463), anne sütü alma olasılığı, OSB'si olmayan çocuklardan (n=1180) daha düşük bulunmuştur (OR=0.61, %95 CI=0.45-0.83, p=0.002) (30).

Bizim araştırmamızda ise her ne kadar OSB grubundaki olguların anne sütü alım süreleri sağlıklı gruba kıyasla daha düşük olarak saptansa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak bu araştırmada anne sütü alım süreleri azaldıkça OSB şiddetinde artış olduğu bulundu. Literatürde OSB ve anne sütü arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar incelendiğinde otizm

şiddeti ve anne sütü arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma sayısının çok az olduğu dikkati çekmekte olup bu konuda literatüre katkı sağlaması açısından araştırmamız önem arz etmektedir. Çalışmalarda farklı sonuçlar bu alanda yapılacak daha fazla sayıda, daha büyük örneklerle ve anne sütü alımının süresinin yanında hangi yolla alındığı gibi diğer etkili olabilecek faktörlerin incelendiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Araştırmanın Sınırlılıkları: Bu araştırmada çocukların sadece anne sütü alım sürelerinin değerlendirilmiş olması ve anne sütünü emzirme yoluyla mı yoksa biberonla mı aldıkları, ne kadar süre sadece anne sütü aldıkları, ek gıdaya ne zaman geçildiği gibi bilgiler dosya kayıtlarında olmadığı için değerlendirilememiş olması araştırmanın sınırlılığı olarak düşünülmüştür.

Kaynaklar

1. American Psychiatric Association and American Psychiatric Association DSM-5 Task Force. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
2. Geier DA, Kern JK, Geier MR. The biological basis of autism spectrum disorders: Understanding causation and treatment by clinical geneticists. *Acta Neurobiol Exp.* 2010; 70:209-26.
3. Herbert MR. Contributions of the environment and environmentally vulnerable physiology to autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol.* 2010; 23:103-10.
4. Mandy W, Lai MC. Annual research review: The role of the environment in the developmental psychopathology of autism spectrum condition. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016;57(3):271-92.
5. Fujiwara T, Morisaki N, Honda Y, et al. Chemicals, nutrition, and autism spectrum disorder: a minireview. *Front Neurosci.* 2016;10:174.
6. Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Int J Epidemiol.* 2014;43(2):443-64.
7. Wang C, Geng H, Liu W, et al. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(18):e6696.
8. Williams K, Brignell A, Prior M, et al. Regression in autism spectrum disorders. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(1):61-4.
9. Jones W, Klin A. Attention to eyes is present but in decline in 2-6-month-old infants later diagnosed with autism. *Nature.* 2013;504(7480): 427-31.
10. Figueiredo B, Canario C, Field T. Breastfeeding is negatively affected by prenatal depression and reduces postpartum depression. *Psychol Med.* 2014; 44:927-36.
11. Raju TN. Breastfeeding is a dynamic biological process— not simply a meal at the breast. *Breastfeed Med.* 2011; 6:257-9.
12. Al-Farsi YM, Al-Sharbaty MM, Waly MI, et al. Effect of suboptimal breast-feeding on occurrence of autism: a case-control study. *Nutrition.* 2012;28(7-8):e27-32.
13. Shafai T, Mustafa M, Hild T, et al. The association of early weaning and formula feeding with autism spectrum disorders. *Breastfeed Med.* 2014;9(5):275-6.
14. Steinman G. Can the chance of having twins be modified by diet? *Lancet.* 2006;367(9521):1461-2.
15. Boucher O, Julvez J, Guxens M, et al. Association between breastfeeding duration and cognitive development, autistic traits and ADHD symptoms: a multicenter study in Spain. *Pediatr Res.* 2017;81(3):434-42.
16. Schultz ST, Klonoff-Cohen HS, Wingard DL, et al. Breastfeeding, infant formula supplementation, and Autistic

- Disorder: the results of a parent survey. *Int Breastfeeding J.* 2006;1:16.
17. Husk JS, Keim SA. Breastfeeding and autism spectrum disorder in the national survey of children's health. *Epidemiology.* 2015;26(4): 451–7.
 18. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, et al. Toward objective classification of childhood autism: childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord* 1980; 10:91-103.
 19. İncekaş S. Çocukluk Otizmını Derecelendirme Ölçeği Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. Yayın-lanmamış Uzmanlık Tezi, İzmir, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, 2009.
 20. Krol KM, Grossmann T. Psychological effects of breastfeeding on children and mothers. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2018;61(8):977-85.
 21. Krol KM, Rajhans P, Missana M, et al. Duration of exclusive breastfeeding is associated with differences in infants' brain responses to emotional bodyexpressions. *Front BehavNeurosci.* 2015; 8:459.
 22. Munesue T, Yokoyama S, Nakamura K, et al. Two genetic variants of CD38 in subjects with autism spectrum disorder and controls. *Neurosci Res.* 2010; 67:181–91.
 23. Feldman R, Zagoory-Sharon O, Weisman O, et al. Sensitive parenting is associated with plasma oxytocin and polymorphisms in the OXTR and CD38 genes. *Biol Psychiatry.* 2012; 72:175–81.
 24. Manohar H, Pravallika M, Kandasamy P, et al. Role of exclusive breastfeeding in conferring protection in children at-risk for autism spectrum disorder: results from a sibling case-control study. *J Neurosci Rural Pract.* 2018; 9(1): 132-6.
 25. Bittker SS, Bell KR. Acetaminophen, antibiotics, ear infection, breastfeeding, vitamin D drops, and autism: an epidemiological study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018; 14: 1399-414.
 26. James WH. A potential explanation of some established major risk factors for autism. *Dev Med Child Neurol.* 2012; 54(4):301-5.
 27. Hong L, Ziegler J, Brody R. Breastfeeding and autism spectrum disorders. *Topics in Clinical Nutrition.* 2014; 29(3): 278-85.
 28. Bar S, Milanaik R, Adesman A. Long-term neurodevelopmental benefits of breastfeeding. *Curr Opin Pediatr.* 2016; 28(4): 559-66.
 29. Tseng PT, Chen YW, Stubbs B, et al. Maternal breastfeeding and autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Nutritional neuroscience.* 2017;1-9.
 30. Tseng PT, Chen YW, Stubbs B, et al. Maternal breastfeeding and autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci.* 2017:1-9. doi: 10.1080/1028415X.2017.1388598.

Clinical Imaging Findings of Oropharyngeal Tularemia: The Diagnostic Value of Imaging Findings

Orofaringeal Tulareminin Tıbbi Görüntüleme Bulguları: Görüntüleme Bulgularının Tanısal Değeri

Ömer KOÇAK¹, Aslı AYAN², A.Turan ILICA³, Banu ÇAKIR⁴, Yavuz ÇEKİLİ⁵,
Dilek KÖSEHAN⁶, Serdar KARAHATAY⁷, Muhammet UZUN⁸

¹Yüksek İhtisas University Medical Faculty, Department of Radiology, Ankara

²Gülhane Research and Training Hospital, Department of Nuclear Medicine, Ankara

³Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Division of Neuroradiology, Department of Radiology, New York-US

⁴Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Department of Radiology, Ankara

⁵Gülhane Research and Training Hospital, Department of Infectious Disease and Clinical Microbiology, Ankara

⁶Memorial Hospital, Department of Radiology, Ankara

⁷LIV Hospital, Department of Otolaryngology, Ankara

⁸Ankara Training and Research Hospital, MRI Department (Outsource service of ATL Health Corp.), Ankara

Abstract

Infection caused by *Francisella tularensis* may manifest as oropharyngeal tularemia (OT). The aim of this study was to characterize the imaging findings of this infection in the head and neck. The medical records and imaging examinations of 13 patients with serologically diagnosed OT were reviewed (8 US, 5 CT, 10 MRI, and 1 PET/CT). The typical presentation of OT (n=13) was an enlarged, non-tender neck mass that was unresponsive to conventional antibiotics. Clinical imaging tools revealed bilateral asymmetric lymphadenopathy with three different shapes: ellipsoid (n=2), round (n=9) and indistinct (n=2). Cutaneous extension and inflammatory stranding of the subcutaneous fat were observed in one patient. The lymph nodes involved level I (n=3), level II (n=11), level III (n=6), level IV (n=3), the parotid space (n=1), and the retropharyngeal space (n=2). US revealed lymph nodes with ellipsoid (n=2) or oval-round (n=6) shape. Three patients exhibited large, necrotic lymph nodes; one of the lymph nodes had invaded the surrounding tissue and could not be differentiated from the sternocleidomastoid muscle on sonography. In one patient, sonography revealed strong echoes within the lymph nodes due to calcifications. Loss of the normal nodal shape with spread into the subcutaneous tissue was observed in two patients. The lymph nodes showed central necrosis and ring enhancement (n=9) mostly in CT and MRI scans, exhibited diffusion restriction and displayed low ADC (apparent diffusion coefficient) values ranging from 0.691x10⁻³ mm²/s to 0.796x10⁻³ mm²/s. The one patient who underwent PET/CT, exhibited high FDG uptake (SUV=6.1) in the involved lymph nodes. In OT of the head and neck, most of the imaging features are not characteristic. However, some suggestive imaging features including low-density ring-enhancing LAP showing rare cutaneous extension, conglomeration and calcification including in the upper neck levels and the retropharyngeal space may be observed. Our data suggest that imaging could serve as an easy non-invasive method for the detection and classification of this disease for treatment planning.

Keywords: Imaging, Lymph Nodes, Oropharyngeal, Tularemia

Öz

Francisella tularensis kaynaklı enfeksiyonlar orofaringeal tularemi (OT) şeklinde kendini gösterebilir. Bu çalışmanın amacı baş ve boyunda görülen bu enfeksiyonun görüntüleme bulgularını tanımlamaktır. Serolojik olarak OT tanısı almış 13 hastanın tıbbi kayıtları ve görüntüleme tetkikleri gözden geçirildi (8 USG, 5 BT, 10 MRG ve 1 PET/BT). OT'nin (n=13) tipik prezentasyonu konvansiyonel antibiyotik tedavisine cevap vermeyen ağrısız, büyümüş boyun kitlesiydi. Görüntüleme tetkiklerinde elipsoid (n=2), yuvarlak (n=9) ve şekilsiz (n=2) olmak üzere üç farklı şekilde bilateral asimetrik lenfadenopatiler ile karşılaşıldı. Bir vakada cilde uzanım ve ciltaltı yağ dokusunda inflamatuvar çizgilenme görüldü. Lenf nodları seviye I (n=3), seviye II (n=11), seviye III (n=6), seviye IV (n=3), parotid mesafe (n=1) ve retrofaringeal mesafe (n=2) yerleşimliydi. USG'de izlenen lenf nodları elipsoid (n=2) veya oval-yuvarlak (n=6) şekilli idi. Üç hastada büyük ve nekrotik lenf nodları izlenmiş olup bu lenf nodlarının biri çevre dokuyu infiltre etmişti ve USG'de sternokleidomastoid kasından ayırt edilemiyordu. Bir hastada USG'de lenf nodları içerisinde kalsifikasyona bağlı belirgin ekojenite artışları kaydedildi. İki hastada normal nodal şekilde bozulma ve ciltaltı yumuşak dokuya yayılım mevcuttu. Lenf nodları BT ve MRG'de santral nekroz ve halkasal kontrastlanma (n=9), ayrıca difüzyon kısıtlanması ve 0.691 mm²x10⁻³ ile 0.796 mm²x10⁻³ arasında olacak şekilde düşük ADC değerleri gösterdi. PET/BT ile görüntülenen bir hastada enfekte lenf nodlarında yüksek FDG tutulumu (SUV=6.1) izlendi. Baş ve boyunda OT'inde bulgular çoğunlukla karakteristik değildir. Ancak, üst boyun seviyeleri ve retrofaringeal mesafede halkasal kontrastlanan düşük dansiteli lenfadenopatilerde nadir görülen cilt uzanımı, konglomerasyon ve kalsifikasyon gibi bulguların olması OT'yi düşündürülebilir. Çalışmamız bu hastalığın saptanması ve tedavi için sınıflandırılmasında tıbbi görüntülemenin kolay bir non-invaziv yöntem olduğuna işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Görüntüleme, Lenf Nodları, Orofaringeal, Tularemia

	ORCID No
Ömer KOÇAK	0000-0002-0143-2206
Aslı AYAN	0000-0001-6311-1785
A.Turan ILICA	0000-0002-8701-6042
Banu ÇAKIR	0000-0002-8508-528X
Yavuz ÇEKİLİ	0000-0002-0925-925X
Dilek KÖSEHAN	0000-0002-8889-7689
Serdar KARAHATAY	0000-0002-8391-4267
Muhammet UZUN	0000-0001-8669-7686

Başvuru Tarihi / Received: 29.07.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 05.09.2018

Adres / Correspondence : Ömer KOÇAK
Yüksek İhtisas University Medical Faculty, Department of
Radiology, Ankara

e-posta / e-mail : omerkocak@me.com

Introduction

Tularemia, also known as rabbit fever, is a zoonotic disease caused by the virulent *Francisella tularensis* species and is characterized by a variety of clinical manifestations. It is most common in the northern hemisphere and can be caused by direct contact with infected rodents (e.g., squirrels, voles, rabbits, and muskrats), aerogenic exposure, ingestion of contaminated food or water, or by arthropod bites (e.g., ticks, mosquitos, and deer flies acting as vectors for the disease) (1, 2).

Oropharyngeal tularemia (OT) represents up to 12% of the overall cases (3). OT patients generally exhibit exudative pharyngitis or tonsillitis along with cervical lymphadenopathy (LAP) or abscess formation(1). Although the clinical, laboratory and therapeutic features of this entity are well known, its detailed imaging findings have not yet been described. Only one prior manuscript has focused on the CT findings of OT (4). The present manuscript describes the first advanced imaging characteristics of OT through the use of high resolution US, CT, MRI and PET/CT. Our goal is to highlight OT within the differential diagnosis of patients with oropharyngeal symptoms and LAP.

Material and Method

Patients, who were diagnosed with OT between March 2010 and January 2011, were identified retrospectively through a database search of three different academic medical centers located in the central Anatolia region in Turkey (Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Gulhane Military Medical School, Ankara, Turkey; Fatih University School of Medicine, Ankara, Turkey; and Kirikkale University School of Medicine, Kirikkale, Turkey) after approval from each center's institutional review board. The diagnosis of OT was based on the patient's history and clinical findings compatible with OT, and confirmation was based on the serum micro-agglutination (MA) test. The MA tests were performed at a reference laboratory in central Anatolia (Refik Saydam Hifzıssıhha Laboratory, Ankara, Turkey).

US Protocol: US was performed using a 5–15 MHz linear array transducer (LOGIQ 9, GE Healthcare, Bothell, Washington, USA).

CT Protocol: CT studies were performed using a multislice helical scanner (Aquilion 64, Toshiba Medical Systems, USA). Patients were scanned with 3 mm contiguous axial images from the skull base to the thoracic inlet during intravenous injection of 2 cc/kg of an iodinated contrast agent.

MR Protocol: MR imaging was performed using a 1.5-T superconducting scanner using a standard head neck coil (The New Intera Nova, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) with 30 mT/m gradients. According to the imaging protocol, a T2-weighted turbo spin echo (TSE) sequence and a T1-weighted TSE sequence were obtained in at least two planes using transverse echo-planar diffusion weighted (DW) imaging. ADC maps were calculated using the manufacturer's software. DW sequences were also included in the imaging protocol and ADC values were measured in all lymph nodes.

PET/CT Protocol: Patients were required to fast for 6 hours prior to the study; the blood glucose level was measured and confirmed to be less than 150

mg/dL prior to the study. The patients were asked to rest for 1 hour following the intravenous administration of 370 MBq of 18F-FDG, and the studies were performed at the end of this interval. Imaging was performed on a combined 64-slice PET/CT system (Discovery 690, GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA). Standardized uptake value (SUV) values were measured by a nuclear medicine specialist.

Evaluation of exams: The locations of neck lymph nodes were classified according to the method described by Som et al. [6]. The lymph nodes were evaluated to assess their locations and their morphological characteristics including size, presence of necrosis, presence and type of contrast enhancement, presence of abscess formation, presence of diffusion restriction, and ADC and SUV values. The stage of LAP was also determined through cross-sectional imaging according to the OT classification described by Blanco et al(5). Stage I disease included the presence of firm, enlarged, possibly tender lymph nodes with or without periadenitis, but without signs of necrosis, caseation, or the presence of pus. Stage II disease included the presence of LAP with incipient signs of pus in the lymph nodes or minimal pus (less than 1 cm) in the surrounding tissues. Stage III disease was defined as the presence of a central "necklace sign" indicating an intra-adenopathic abscess or the formation of a necrotic purulent sinus with possible extra-adenopathic extension.

All US, CT, and MRI exams were evaluated by consensus with two radiologists (ATI and CS) and PET/CT exams were evaluated by a radiologist and a nuclear medicine physician (ATI and AA).

Results

A total of 13 patients (10 males, 3 females; mean age 32.62 years; range 12 to 65 years), who were diagnosed with OT by serology (MA titers >1/160), were included in the study. All patients presented to the ENT clinics with complaints of fever, chills, malaise, nausea, sore throat and a painful lump in the neck. Patient 1 also exhibited respiratory distress due to obliterating retropharyngeal LAP. Patient 5 exhibited restricted neck movement due to an invasion and infiltration of the LAP into the right SCM. All patients were unresponsive to conventional antibiotics prior to diagnosis of OT.

The overall results of morphological features for patients with OT are summarized in Table 1. The patients were treated with streptomycin, 7.5-10 mg/kg administered intramuscularly, for fourteen days; doxycycline and/or ciprofloxacin were added if clinically indicated. Gentamicin was the preferred antibiotic in children. All patients underwent blood tests for renal insufficiency before antibiotic therapy was initiated. Two stage III patients, one with a retropharyngeal abscesses and the other with an

abscess that invaded the SCM, required surgical management.

Table 1. Clinical features of patients with oropharyngeal tularemia.

Patient	Age, Gender	Patient's region of origin	Dominant localization (side of neck and lymph node level)	Maximum size of dominant lymph node (cm)	Stage
1	20, M	Çankırı	Right II, VA	1.5x1	I
2	20, M	Çankırı	Bilateral II, III, IV	1x1	II
3	21, M	Çankırı	Bilateral II, III, IV	2x1	I
4	20, M	Kırıkkale	Right II, III	2 x 2	
5	34, M	Kırıkkale	Right II	4 x 3	III
6	63, F	Çankırı	Right IA, retropharyngeal	3x2	III
7	30, F	Kırıkkale	Bilateral II, III, IV	4.5x3	III
8	40, F	Kırıkkale	Bilateral II, left IB	2x1.6	II
9	65, F	Kırıkkale	Bilateral II, III; right IB	2.5x2	I
10	35, M	Çankırı	Bilateral IB, II, III	4x4	III
11	50, F	Yozgat	Right retropharyngeal, left II	3x2	III
12	12, M	Kırıkkale	Left IB	4x2	II
13	14, M	Kırıkkale	Bilateral II, left IB	4.5x3	II

All patients underwent imaging with a combination of techniques including US (n=8), CT (n=5), MRI (n=10), and PET/CT (n=1). US revealed asymmetric LAP with ellipsoid (n=2), round (n=9), or irregular (n=2) shapes. Cutaneous extension and inflammatory stranding of the subcutaneous fat were observed in 1 patient. The lymph nodes involved level I (n=3), level II (n=11), level III (n=6), level IV (n=3), level V (n=1), the parotid space (n=1), and the retropharyngeal space (n=2).

Three patients exhibited large, necrotic lymph nodes, one of which was infiltrating and could not be differentiated from the SCM on sonography. In one patient, sonography revealed strong echoes within the lymph nodes corresponding to calcifications. Loss of the regular nodal shape with spread into the subcutaneous tissue was observed in 2 patients (Figure 1 and 2). On cross sectional evaluation with CT and/or MRI, the lymph nodes were defined as stage I if there were no signs of necrosis, caseation, or pus (n=4). Three patients had stage II disease with incipient signs of pus in the lymph nodes or minimal pus (less than 1 cm) in the surrounding tissues. The remaining 4 patients had stage III LAD with large central necrosis, an abscess or a necrotic purulent sinus with possible extension outside the lymph nodes (Figure 3). The maximum lymph node diameter was approximately 3 cm; one patient had an aggregate of lymph nodes measuring 5x3.5 cm. The most common imaging finding of lymph nodes was heterogeneous enhancement with contiguous low density on CT, high intensity on T2-weighted MR, and ring-enhancement in all patients (Figure 4). Calcification was not observed in any of the CT

studies. The LNs showed diffusion restriction and displayed low ADC values ranging from $0.691 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ to $0.796 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Figure 5).

One of the patients underwent a PET/CT scan for the etiologic evaluation of LAP. The mean standard uptake values (SUV) of the lymph nodes were 6.02, which overlapped with malignant LAP (Figure 6). According to our investigation, no other data concerning PET/CT findings in tularemic LAP have yet been published.

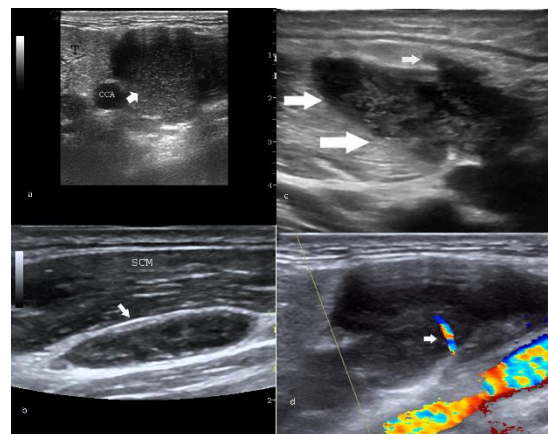


Figure 1. Sonograms through the paramedian neck showing (a) ellipsoid-shaped, (b) round-shaped, and (c) indistinctly shaped lymph nodes (arrows). (d) Doppler ultrasound shows hilar vascularity (arrow) with low resistance flow indicating benign etiology (RI=0.61, PI=0.94).

Discussion

Tularemia occurs endemically in many countries in the northern hemisphere. *Francisella tularensis*

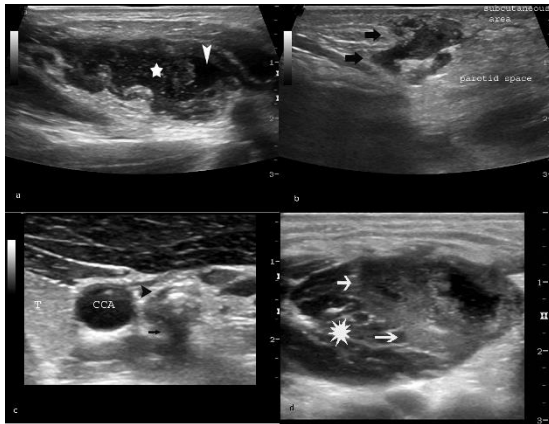


Figure 2. (a) A longitudinal sonogram through a lymph node showing central necrotic debris (star) and necrotic fluid (arrowhead). (b) A sonogram through the right preauricular-parotid area showing subdermal sinus formation (arrows) due to extranodal extension and drainage of the deep lymph nodes. (c) A transverse sonogram through the left paramedian neck showing ring-shaped strong echoes (arrowheads) with posterior shadowing (arrows) that is compatible with calcification in the lymph node. SCM: sternocleidomastoid muscle, T: Thyroid, CCA: Common carotid artery. (d) An axial sonogram showing a necrotic lymph node infiltrating the SCM (arrows). Starburst: SCM.

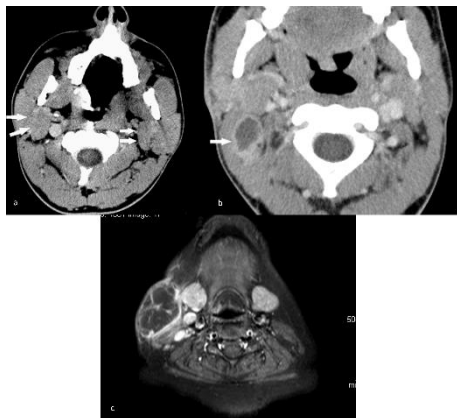


Figure 3. Axial contrast-enhanced CT images showing (a) stage I and (b) stage II LAP (arrows). (c) An axial, fat-suppressed T1 weighted MR image showing stage III LAP.

can infect humans through the skin, mucous membranes, gastrointestinal tract, and the lungs. There is a seasonal grouping of cases in the summer, although tularemia may occur at any time of the year, particularly when climatological conditions facilitate the proliferation of rodents (6). Tularemia principally targets the lymph nodes, lungs and pleura, spleen, liver, and kidney (2). The disease has 6 clinical forms in humans (ulceroglandular, glandular, oculoglandular, oropharyngeal, pneumonic, and typhoidal) depending on the infectious route. OT is contracted by the ingestion of contaminated food or water (2, 7). Symptoms usually begin 3 to 5 days after inoculation and include fever, generalized body aches, headache, chills, and malaise (7). Ulcers may develop in the mouth along with lymph node enlargement. LAP is present in 85% of OT and may be an initial or accompanying sign; sometimes, it is the only presenting sign. Lymph nodes may become fluctuant and may develop into an abscess or drain

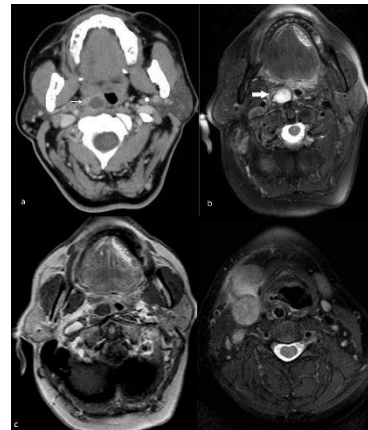


Figure 4. (a) Axial contrast-enhanced CT images showing a hypodense retropharyngeal lesion (arrow). The lesion shows (b) homogenous hyperintensity on the T2-weighted MR image and (c) peripheral enhancement on the post-contrast T1-weighted MR image. (d) The axial, fat-suppressed T2-weighted MR image showing a homogeneous, moderately hyperintense round mass diagnosed as tularemic LAP posterior to the right swollen submandibular gland.

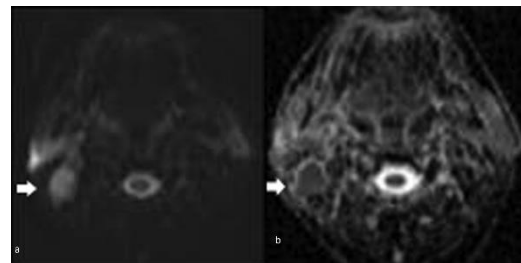


Figure 5. A DW MR image shows an oval mass with restricted diffusion that is (a) hyperintense on a diffusion-weighted image (arrow, b=1000) and (b) hypointense on the ADC map (arrow), suggesting an abscess in a patient with tularemia.

spontaneously. However, they can potentially persist for many months or even years. Due to the difficulty in identifying microorganisms in culture, the diagnosis of OT is mostly based on serological determinations (6).

In the imaging examination of OT, hypertrophy is observed in the tonsils, adenoids and lymph nodes. All lymph node levels can be involved, but LAD is most commonly found in levels II, III and VA. The angles of the mandible and the parotid space are other common sites of involvement. The treatment of OT includes intravenous antibiotics with streptomycin, doxycycline and ciprofloxacin.

Information about the imaging features of tularemic LAP is scarce. Only two papers in the literature have reviewed the CT features of OT. No multimodality imaging tools, including US, MRI and PET/CT, have been performed for the diagnosis of OT in those studies.

US is a widely used non-invasive test for the evaluation of cervical lymphadenopathy. Due to its non-ionizing nature, sonography is an ideal imaging tool for the initial assessment of cervical lymphadenopathy. Homogeneous echotexture can be observed through sonography in the early phase of OT LAP. In the late phase, low central echoes are observed, which suggest necrotic changes. Strong ring-shaped echoes showing calcifications may also

be observed after the treatment of LAP. Both round and ovoid-shaped nodes with distinct margins may be seen on sonography. Abnormal nodal shapes may be observed in patients with extranodal spread of LAP. Extranodal extension may involve the subcutaneous fat, an adjacent salivary gland, or the skin. Doppler ultrasound may reveal hilar vascularity with low resistance flow indicating benign etiology.

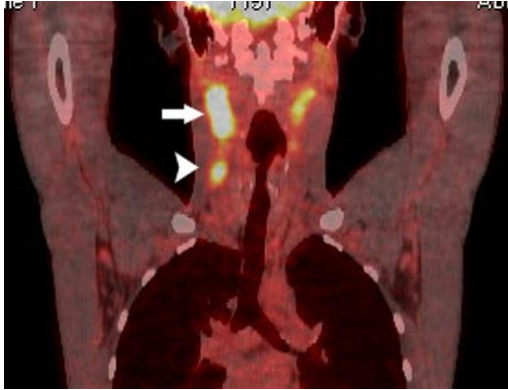


Figure 6. A coronal PET/CT fusion MIP image showing increased FDG uptake in the right level 2 (arrow) and right level III (arrowhead) lymph nodes.

While several molecular mechanisms have been proposed as the basis for FDG uptake in inflammatory lesions, the overexpression of the GLUT-1 subtype in stimulated macrophages, neutrophils, and lymphocytes is considered the most likely cause. In addition, 18F-FDG is not a specific tracer; therefore, it is important to remember that PET/CT scans may be as difficult to interpret in the setting of tularemia as they are with other granulomatous infections or inflammatory conditions such as tuberculosis, sarcoidosis, fungal infections, and malignancy.

Both CT and MRI exhibit certain suggestive imaging features that can adequately define the extent of OT. Both imaging tools show contrast enhancement in LAP, either homogeneously or peripherally. A delay in the initiation of appropriate antibiotic therapy may lead to necrosis, cystic degeneration and abscess formation in lymph nodes. Conglomerated and multiloculated masses with low attenuation centers may exhibit peripheral or septal enhancement consistent with abscess formation (8). Oztoprak et al. reported that when proper antibiotic therapy was delayed 3 weeks, the rate of abscess formation was 20%, the rate of cyst formation was 40% and necrosis occurred in 60% of the lymph nodes; conversely, if the delay was greater than 3 weeks, the rate of abscess formation, cyst formation and the presence of necrosis in the affected lymph nodes was 70%, 100% and 90%, respectively (4).

The differential diagnosis for the imaging appearance of tularemic LAP in the head and neck includes bacterial adenitis, mycobacterial adenitis, cat-scratch disease, fungal infection, brucellosis, infected branchial cleft cyst, infected lymphatic

malformation, treated lymphoma, and other necrotic neoplasms (9-11). Our data suggest that tularemic lymph nodes have a similar imaging spectrum with other infectious diseases, especially with mycobacterial adenitis. Low-density ring-enhancing LAP showing rare cutaneous extension, conglomeration and calcification including in the upper neck levels and the retropharyngeal space are observed in both clinical situations. Clinical findings such as the level of pain associated with LAP can be used to distinguish tularemic LAP from other diseases. For instance, while chronic granulomatous illnesses such as tuberculosis normally exhibit painless LAP, other types of acute adenitis are typically painful.

In this study, we were unable to identify a particular imaging feature that could reliably distinguish tularemic LAP from other forms of LAP. Early diagnosis is essential, because the response to treatment of OT depends mainly on the stage of the infection. The most satisfactory response is observed during the early stages of the infection before suppuration and drainage have occurred. In the early stages, the medical treatment with aminoglycosides (gentamicin, streptomycin), tetracyclines, and fluorinated quinolones is preferred. Surgery is the choice of treatment in some stage II and most stage III patients (6).

This study has several limitations, including the small sample size and the institutional case-selection bias. In addition, it was impossible to determine the time interval between contagion and diagnosis in most of the cases. Thus, we were unable to evaluate the impact of this time interval on our assessment of the imaging findings. Finally, our study did not address the significance of imaging in the diagnosis of different stages of LAP. It is not known whether the imaging findings change with the progressive course of the disease and if so, then at what rate they progress. Serial imaging could potentially address these issues.

In conclusion, OT should be included in the differential diagnosis of unclear cervical LAP that is unresponsive to antibiotic therapy in the endemic areas. Imaging features including low-density ring-enhancing LAP showing rare cutaneous extension, conglomeration and calcification including in the upper neck levels and the retropharyngeal space may suggest the diagnosis of OT.

References

1. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, et al. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA*. 2001; 285(21):2763-73.
2. Karabay O, Yilmaz F, Gurcan S, Goksugur N. Medical image. Tularaemic cervical lymphadenopathy. *N Z Med J*. 2007 26;120(1248):U2403.
3. Penn RL. Francisella tularensis (tularemia). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th edn. New York: Churchill Livingstone; 2005. p. 2674-85.

4. Oztoprak N, Celebi G, Hekimoglu K, et al. Evaluation of cervical computed tomography findings in oropharyngeal tularaemia. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(10):811-4.
5. Coscarón Blanco E, Martín Garrido EP, González Sánchez M, García García I. Clinical study on head and neck tularaemia. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2009;60(1):25-31.
6. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. An imaging based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classifications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125(4):388-96.
7. Karadenizli A, Gurcan S, Kolayli F, Vahaboglu H. Outbreak of tularaemia in Golcuk, Turkey in 2005: report of 5 cases and an overview of the literature from Turkey. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(10):712-6.
8. Jacobs RF. Tularaemia. *Adv Pediatr Infect Dis.* 1997;12:55-69.
9. Robson CD. Imaging of granulomatous lesions of the neck in children. *Radiol Clin North Am.* 2000;38(5):969-77.
10. Kanlikama M, Gokalp A. Management of mycobacterial cervical lymphadenitis. *World J Surg.* 1997;21(5):516-9.
11. Stewart MG, Starke JR, Coker NJ. Nontuberculous mycobacterial infections of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;120(8):873-6.

Predictive Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Differentiation of Different Thyroid Pathologies

Farklı Tiroid Patolojilerinin Ayırımında Nötrofil Lenfosit Oranının Prediktif Rolü

İbrahim ATAK¹, Lütfi POLAT¹, Tuba ATAK²

¹Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Bursa
²Çekirge Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Bursa

Abstract

The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) is a simple marker of systemic inflammatory response. The aim of this study was to examine the relationship of NLR and PLR with thyroid cancer and different benign thyroidal pathologies such as multi nodular goiter and thyroiditis. 331 patients who underwent thyroidectomy in general surgery department of our hospital between 2015 and 2017 were evaluated. Laboratory findings, demographic characteristics and pathology reports of patients were retrospectively reviewed. Patients were divided into four groups according to pathological reports. 241 of 331 patients were diagnosed with MNG (MNG Group), 17 were thyroiditis (T group), 49 were thyroid carcinomas (TK Group) and 24 were thyroid carcinoma with thyroiditis (T-TK Group). Patients were also divided into two groups according to presence of malignancy as benign (n=258) and malign (n=73). NLR and PLR values of groups were compared. 292 (88.2%) of patients were female and 39 (11.8%) were male with a mean age was 50.52±12.08 years. There was no statistically significant difference between four groups in terms of NLR and PLR values (p>0.05). However, according to presence of malignancy, NLR values of malignant group was found to be statistically higher than the NLR values of benign group (p=0.039; p<0.05). There were no difference between two groups according to PLR values (p>0.05). In our study, there was no relationship between different thyroid pathologies and NLR and PLR. There is a need for prospective, randomized, large series of studies on the subject.

Keywords: Goiter, Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Thyroid Carcinomas

Öz

Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO) sistemik enflamatuvar yanıtın basit bir göstergesidir ve bazı hastalıklarda prognostik olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma NLO ve PLO ile tiroid kanseri ve tiroidin multinodüler guatr ve tiroidit gibi diğer benign hastalıkları arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacı ile gerçekleştirildi. Hastanemiz genel cerrahi kliniğinde 2015-2017 yılları arasında tiroidektomi ameliyatı olan 331 hasta değerlendirildi. Hastaların laboratuvar bulguları, demografik özellikleri ve patoloji raporları geriye dönük olarak incelendi. Patoloji raporlarına göre hastalar 4 gruba ayrıldı. 241 hastanın 241'ine MNG (MNG Grup), 17'sine tiroidit (T Grup), 49'una tiroid kansinomu (TK Grup), 24'üne ise tiroidit ile birlikte tiroid kansinomu (T-TK Grup) teşhisi konuldu. Hastalar ayrıca malignite varlığına göre benign (n=258) ve malign (n=73) olarak 2 gruba ayrıldı. Grupların NLO ve PLO değerleri karşılaştırıldı. Hastaların 292'si kadın (%88.2), 39'u erkek (%11.8) olup ortalama yaş 50.52±12.08 idi. Dört grup arasında NLO ve PLO değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Bununla birlikte malignite varlığına göre malign grubun NLO değeri, benign grubun NLO değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0.039; p<0.05). Malignite varlığına göre grupların PLO ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Bizim çalışmamızda farklı tiroid patolojileri ile NLO ve PLO arasında ilişki saptanmadı. Konu ile ilgili prospektif, randomize geniş serili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Guatr, Tiroid Karsinomu, Nötrofil/Lenfosit Oranı

Introduction

The thyroid nodule is a common pathology seen in approximately 4-7% of the adult population (1). Thyroid nodules may be single or multiple. Although multinodular goiter (MNG) is known to be a benign pathology, it has a low risk of malignancy (2). Recent studies have suggested that the incidence of malignancy in the patients with MNG approaches that of the patients with a solitary thyroid nodule alone (3). Thyroiditis is another commonly seen pathology of the thyroid gland. There are different

types of thyroiditis such as lymphocytic thyroiditis, Hashimoto's thyroiditis, and subacute thyroiditis. The close association between lymphocytic thyroiditis and thyroid cancer has been demonstrated with studies performed (4). Thyroid cancer is the most common type of cancer of the endocrine system. A more rapid increase is seen in the incidence of thyroid cancer compared to the other types of cancers. Since 1975 to the present time, the incidence rate of thyroid cancer has increased 3-fold (5), however, the survival rate is about 97% in the patients with well-differentiated thyroid cancer (6).

The immune system has an important role in the control and prevention of progression of many diseases. In recent years, the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) obtained by dividing absolute neutrophil counts and absolute platelet counts to absolute lymphocyte counts respectively are used as a marker of the systemic inflammatory condition and it has been shown that it was correlated with prognosis in many cardiovascular diseases and malignancies (7,8).

ORCID No
İbrahim ATAK 0000-0003-4481-4279
Lütfi POLAT 0000-0003-0597-7948
Tuba ATAK 0000-0003-4585-7828

Başvuru Tarihi / Received: 16.09.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 15.10.2018

Adres / Correspondence : İbrahim ATAK
Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği,
Prof. Dr. Orhan Karmış Sok. No:3, Osmangazi/Bursa
e-posta / e-mail : driatak@yahoo.com

There is relatively little literature available on the correlation of NLR with thyroid diseases compared to other diseases. This study was performed to be able to demonstrate whether NLR and PLR were predictive in the discrimination of different thyroid disorders or not.

Material and Method

Three hundred and thirty-one patients undergoing thyroid surgery due to nodular goiter, multinodular goiter, toxic goiter, thyroid carcinoma or suspected thyroid carcinoma in general surgery department of our hospital between April 2015 and March 2017 were evaluated. The surgery and possible complications were explained to all of the patients in detail and a written informed consent form was received from all of them. The study was planned according to the Declaration of Helsinki. Routine laboratory findings, demographic characteristics and pathology reports of the patients were retrospectively evaluated before surgery.

The patients were divided into 4 groups according to pathology reports as follows: MNG Group, Thyroiditis Group (T Group), Thyroid Carcinoma Group (TC Group), Thyroiditis together with Thyroid Carcinoma Group (T-TC Group). Additionally, the patients were divided into 2 groups as benign (n=258) and malignant (n=73) according to the presence of malignancy. Serum neutrophil, lymphocyte, and platelet values were determined within 15 days before the surgery. NLR was obtained by dividing absolute neutrophil counts to absolute lymphocyte counts and PLR was obtained by dividing absolute platelet counts to absolute lymphocyte counts. NLR and PLR values of the groups were compared.

NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) program was used for the statistical analysis. During the evaluation of the study data, regarding the comparisons of descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, and frequency, ratio, minimum and maximum) as well as quantitative data, Mann Whitney U test was used for the intergroup comparisons of parameters without normal distribution. The Kruskal-Wallis was used for comparing three or more groups without normal distribution. Fisher's exact test was used for comparison of qualitative data. Diagnostic screening tests (sensitivity, specificity, PPV, NPV) and ROC Curve analysis were used for determination of cut-off point for the parameters. Significance was evaluated at a level of $p < 0.05$.

Results

Three hundred and thirty-one patients were included in the study. Eighty-eight point two percent of the patients (n=292) were females, 11.8% of them

(n=39) were males and the mean age was 50.52 ± 12.08 years (Table 1). Unilateral total thyroidectomy, near-total thyroidectomy and bilateral total thyroidectomy surgeries, were performed in 34, 2 and 234 patients, respectively. According to pathology reports, 241, 7 and 49 of 331 patients were diagnosed with MNG, thyroid carcinoma, and thyroiditis with thyroid carcinoma. Among thyroiditis, lymphocytic thyroiditis, Hashimoto's thyroiditis, nonspecific thyroiditis, and subacute thyroiditis were determined in 8 (2.4%), 6 (1.8%), 2 (0.6%) patients, and 1 (0.3%) patient, respectively. Twenty-nine (8.8%) and 20 (6%) of forty-nine patients with thyroid carcinoma comprised of papillary and follicular carcinoma, and papillary microcarcinoma (Table 2).

Table 1. Demographic characteristics of patients

Age (year)	Gender			
	Female		Male	
Min-Max (Median)	n	%	n	%
Mean±SD				
24-78 (50)	292	88.2	39	11.8
50.52±12.08				

Table 2. Distribution of variables related to disease

		n	%
Operation	Hemithyroidectomy	34	10.3
	Near-Total Thyroidectomy	2	0.6
	Total Thyroidectomy	295	89.1
Diagnosis	Thyroidectomy	17	5.1
	Hashimoto Thyroiditis	6	1.8
	Lymphocytic Thyroiditis	8	2.4
	Nonspecific Thyroiditis	2	0.6
	Subacute Granulomatous Thyroiditis	1	0.3
	Multinodular Goiter	241	72.8
	Thyroid Carcinoma	49	14.8
	Papillary+Follicular Carcinoma	29	8.8
	Papillary Microcarcinoma	20	6.0
	Thyroid Carcinoma + Thyroiditis	24	7.3
	PMC + Lymphocytic Thyroiditis	7	2.1
	PMC + Nonspecific Thyroiditis	2	0.6
TC + Hashimoto Thyroiditis	2	0.6	
TC + Lymphocytic Thyroiditis	8	2.4	
TC+ Nonspecific Thyroiditis	5	1.5	

PMC: Papillary Microcarcinoma, TC: Thyroid Carcinoma

Although the NLR value was determined to be higher in TC and T-TC groups compared to the other groups, no statistically significant difference was found between groups ($P=0.169$). The PLR value was determined to be higher in thyroiditis group compared to the other groups, but no statistically significant difference was found between groups regarding the PLR value ($p=0.627$) (Table 3). However, according to the presence of malignancy, the NLR value of malignant group was determined to be statistically significantly higher compared to the NLR value of benign group ($p=0.039$; $p < 0.05$). No statistically significant difference was determined between PLR measurements of groups according to the presence of malignancy ($p > 0.05$).

(Table 4). The cut-off point was determined to be 1.77 for NLR according to malignancy. The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value for 1.77 cut-off value of

NLR were 64.38%, 53.49%, 28.1 and 84.1; respectively (Table 5).

The area under the curve in ROC curve obtained and standard error was determined to be 57.9% and 3.6%, respectively (Figure 1).

Table 3. Evaluation of NLO and PLO measurements according to diagnosis

		Diagnosis				Test Value
		Nodulary Goitre	Thyroiditis	Thyroid carcinoma	Thyroiditis+ Thyroid carcinoma	<i>p</i>
NLR	n	241	17	49	24	
	Min-Max (Median)	0.5-4.3 (1.71)	1.05-3.7 (1.76)	1.02-4.7 (1.97)	1.08-3.17 (2.01)	χ^2 :5.038
	Mean±SD	1.88±0.72	1.99±0.68	2.11±0.83	2.00±0.60	*0.169
PLR	Min-Max (Median)	35.3-286.7 (121.3)	86.4-273.3 (121)	49.7-281.3 (118.1)	98.3-179.3 (116.3)	χ^2 :1.743
	Mean±SD	124.12±38.97	140.87±54.34	130.94±47.17	129.70±27.52	*0.627

Table 4. Evaluation of NLR and PLR measurements according to malignancy

		Malignancy		Test value
		Benign (n=258)	Malign (n=73)	<i>p</i>
NLR	Min-Max(Median)	0.5-4.3(1.71)	1.02-4.7(1.97)	Z:-2.067
	Mean±SD	1.88±0.71	2.07±0.76	*0.039*
PLR	Min-Max(Median)	35.3-286.7(121.2)	49.7-281.3(117.3)	Z:-0.925
	Mean±SD	125.22±40.24	130.53±41.54	*0.355

Table 5. Diagnostic screening tests for NLO and ROC curve analysis

	Diagnostic Scan				ROC Curve		<i>p</i>	
	Cut off	Sensitivity	Specificity	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Area		95% Confidence Interval
NLR	≥1.77	64.38	53.49	28.10	84.10	0.579	0.508-0.650	0.039*

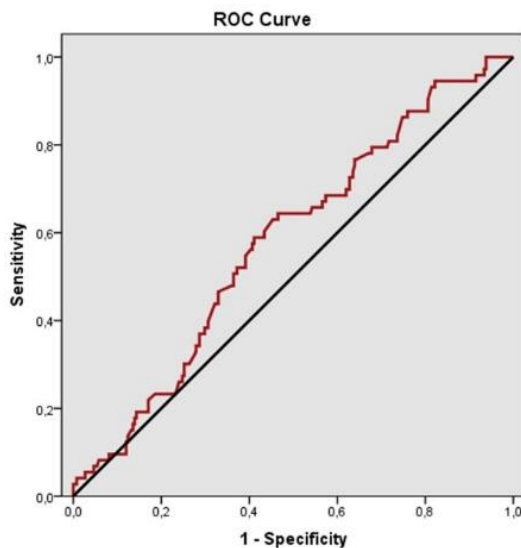


Figure 1. ROC curve. ROC curve showing the sensitivity and specificity of neutrophil to lymphocyte ratio

Discussion

In our study, we aimed to demonstrate whether NLR and PLR were predictive of the discrimination of four different thyroid pathologies or not and we concluded two results. First, we determined no

statistically significant difference between different thyroid pathologies regarding the NLR and PLR value. Second, we found that the NLR value was significantly higher in malignant group compared to the benign group.

NLR is a simple method obtained from neutrophil and lymphocyte counts and evaluating systemic inflammation. Neutrophils are activated after injury and destruction of tissues and they release some enzymes such as acid phosphatase, elastase, and myeloperoxidase. Some changes occur in the ratio of circulating lymphocytes during the systemic inflammatory response. Relative lymphopenia accompanies neutrophilia. The ratio of these two subgroups is used as an inflammatory marker in the clinical practice of intensive care unit (9). NLR was also used for the prediction of development of bacteremia in patients with community-acquired infection and it was shown in a study performed that elevated NLR was more sensitive than elevated white blood cell counts in patients with suspected appendicitis (10). NLR is known to be a predictor of prognosis in also cardiovascular disease. After the use of relative lymphopenia as a prognostic factor in coronary artery disease and chronic heart failure, NLR was also begun to be used in these diseases. Elevated NLR was shown to be a marker of poor prognosis in

patients undergoing cardiovascular intervention. It has been demonstrated that mortality was increased in acute coronary syndrome as NLR increased (10,11).

After a demonstration of the correlation between cancer and inflammation, systemic inflammatory markers were begun to be used for the survival of many cancer types (12). Many studies showed that NLR has correlated with prognosis in breast, colorectal, stomach, pancreas, hepatocellular and renal carcinoma. It is known that neutrophils increase tumor cell proliferation, angiogenesis, and distant metastasis and lymphocytes play a crucial role in the immune response to tumor cells. When considered from this point of view, it is estimated that NLR is correlated with prognosis (13,14).

In addition to their primary functions for providing hemostasis, platelets cause migration of the cells into the injured region, abundant secretion of proinflammatory cytokines and consequently occurrence of a proinflammatory environment in lesion area by interacting with endothelial cells, progenitor cells and leukocytes (monocytes, neutrophils, dendritic cells, T- cells). In recent years, it has been reported that also mean platelet volume reflected platelet function and platelet activation function and it could be an inflammatory marker in different chronic diseases. Besides, as elevated NLR also elevated PLR was shown to be associated with mortality in cardiac diseases (8,15,16). Also, in their previous study performed in end-stage renal disease patients, Türkmen et al. suggested that PLR showed a better correlation with proinflammatory cytokines such as IL-6 and TNF-alpha and therefore PLR was a better inflammatory marker than NLR (8). The combination of NLR and PLR was used for predicting postoperative survival in esophageal squamous cell carcinoma and this combination was shown to be associated with tumor length, depth of invasion, and nodal metastasis (17).

Liu et al. (18) demonstrated that preoperatively elevated NLR was associated with increased tumor size and high risk of recurrence in patients with differentiated thyroid cancer. In a similar study, Seretis et al. (19) reported that especially elevated NLR greater than 2.5 was associated with thyroid cancer.

In our study, NLR was found to be higher in TC and T-TC groups compared to the other groups, but the difference was not statistically significant. We consider that a small number of patients can cause this result. However, NLR was found to be higher in the malignant group compared to the benign group. This may occur due to increased neutrophil count and/or decreased lymphocyte count. Decreased lymphocyte count in cancer patients may be associated with a myelosuppression secondary to bone marrow suppression or generalized infection. Neutrophilia may have occurred in response to the production of ectopic myeloid growth factors which

are a part of paraneoplastic syndromes or with a high degree of probability cancer associated inflammation developing secondary to tissue injury and cytokine release (20).

In conclusion, since the gold standard method in evaluation of thyroid diseases is a histopathological investigation and NLR is not specific, this test should not be taken into consideration as a diagnostic test alone. The NLR value can only provide an idea. Differently, from the other non-invasive markers, NLR is a cheap and easily applicable method. Although NLR has a very limited value in the diagnosis of thyroid cancer, due to a possible correlation between systemic inflammatory response and tumor formation in the thyroid gland, it seems to be noteworthy to demonstrate the subject more clearly with prospectively designed studies.

Ethics Committee Approval: Ali Osman Sönmez Oncology Hospital Local Ethics Committee Permission was obtained with the letter dated 11/04/2018 and numbered 1.

References

1. Liebeskind A, Sikora AG, Komisar A, Slavik D, Fried K. Rates of malignancy in incidentally discovered thyroid nodules evaluated with sonography and fine-needle aspiration. *J Ultrasound Med.* 2005;24(5):629-34.
2. Pinchera A, Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Vitti P. Multinodular goiter. Epidemiology and prevention. *Ann Ital Chir.* 1996;67(3):317-25.
3. Gandolfi PP, Frisina A, Raffa M, et al. The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: retrospective analysis. *Acta Biomed.* 2004;75(2):114-7.
4. Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, et al. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg.* 2005;71(10):874-8.
5. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(4):317-22.
6. Yu X-M, Schneider DF, Levenson G, Chen H, Sippel RS. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma is a unique clinical entity: a population-based study of 10,740 cases. *Thyroid.* 2013;23(10):1263-8.
7. Baykan H, Cihan YB, Ozyurt K. Roles of white blood cells and subtypes as inflammatory markers in skin cancer. *2015;16(6):2303-6.*
8. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int.* 2013;17(3):391-6.
9. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(1):5-14.
10. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008;102(6):653-7.
11. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2006;97(7):993-6.
12. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):436-44.
13. Noh H, Eomm M, Han A. Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients. *J Breast Cancer.* 2013;16(1):55-9.

14. Gomez D, Farid S, Malik HZ, Young AL, Toogood GJ, Lodge JP, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 2008;32(8):1757-62.
15. Buyukkaya E, Karakas MF, Karakas E, et al. Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(2):159-63.
16. Canpolat F, Akpınar H, Eskiöğlü F. Mean platelet volume in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2010;29(3):325-8.
17. Feng JF, Huang Y, Liu JS. Combination of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio is a useful predictor of postoperative survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2013;7(6):1605-12.
18. Liu CL, Lee JJ, Liu TP, Chang YC, Hsu YC, Cheng SP. Blood neutrophil-to lymphocyte ratio correlates with tumor size in patients with differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol.* 2013;107(5):493-7.
19. Seretis C, Gourgiotis S, Gemenetzi G, Seretis F, Lagoudianakis E, Dimitrakopoulos G. The significance of neutrophil/lymphocyte ratio as a possible marker of underlying papillary microcarcinomas in thyroidal goiters: a pilot study. *Am J Surg.* 2013;205(6):691-6.
20. Vassilatou E, Fisis M, Morhopoulos G, et al. Papillary thyroid carcinoma producing granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is associated with neutrophilia and eosinophilia. *Hormones (Athens).* 2006;5(4):303-9.

Tavşanlarda Horizontal Menisküs Yırtık Modellerinde Primer ve Kollajen Skafold ile İyileşme

Primary and Collagen Supported Scaffold Healing in Rabbit Horizontal Meniscus Ripped Models

Cem Yalın KILINÇ¹, Uğur TİFTİKÇİ², Sancar SERBEST², Mustafa TÜRK³, Siyami KARAHAN⁴

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Muğla

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

³Kırıkkale Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Biyomühendislik Anabilim Dalı, Kırıkkale

⁴Kırıkkale Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Veterinerlik Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Öz

Bu çalışmanın amacı, tavşan modelinde horizontal menisküs yırtıklarının onarımında kollajen skafold kullanımı sonrası menisküsün iyileşme potansiyelini araştırmak ve skafold ile tamirin primer tamirden daha üstün olup olmadığını göstermektir. Ağırlıkları 2.5-3 kg arasında değişen olgun 21 adet New Zealand White cinsi erkek tavşanlar her grupta 7 hayvan olacak şekilde 3 eşit gruba ayrıldı. Medial menisküs anterior boynuzdan orta kısmına kadar horizontal yırtık modeli yapıldı. Çalışma protokolüne uygun olarak, Grup 1 (n=7); kontrol grubu sadece horizontal menisküs yırtığı olan tavşanlardan oluşturuldu. Grup 2 (n=7); horizontal menisküs yırtığı primer tamir yapılırken, Grup 3; horizontal menisküs yırtığı kollajen skafold ile tamir yapılanlar idi. Tüm deney hayvanları 12. haftanın sonunda sakrifiye edildi. Medial menisküsün 1/3 anterior alanı ölçüldü. Dokuların histolojik analizi, üç bileşenden oluşan Ishida skoru ile gerçekleştirildi. Grup I'deki menisküsün yüzey alanı grup II'den (p<0.008) ve grup III'ten (p<0.002) anlamlı olarak daha düşüktü. Grup III'deki dokunun kalitesi Ishida puanına göre değerlendirildiğinde diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.001). Horizontal menisküs yırtıkları gibi avasküler bölgelerindeki yırtıklarda skafold ve benzeri materyaller ile daha iyi iyileşme ve normal anatomik dokuya yakın işlev ve fonksiyonda menisküs elde edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Horizontal Yırtık, Kollajen Skafold, Menisküs Tamiri, Primer Tamir, Tavşan

Abstract

The aim of this study is to investigate the potential for improvement of the collagen scaffold in the repair of horizontal meniscus tears in the rabbit model. Mature 21 New Zealand white male rabbits weighing 2.5-3 kg were divided into 3 equal groups, with 7 animals in each group. The medial meniscus was anteriorly horizontal torn from the horn to the middle. In accordance with the study protocol, Group 1 (n=7); only the horizontal meniscus was tilted in the control group. Group 2 (n=7); horizontal meniscus rupture primer repair. Group 3; horizontal meniscus were repaired with a colloidal scaffold. All experimental animals were sacrificed at the end of the 12th week. 1/3 anterior area of medial meniscus was measured. Histological analysis of the tissues was performed with Ishida score consisting of three components. Surface area of meniscus in group I was significantly lower than group II (p<0.008) and group III (p<0.002). The quality of the group III was significantly higher than the other groups (p<0.001). In the tears of the avascular region, such as the horizontal meniscus tears, scaffolds and similar materials can provide better healing and meniscal function and function close to normal anatomic tissue.

Keywords: Collagen Scaffold, Horizontal Rupture, Meniscus Repair, Primary Repair, Rabbit

Giriş

Horizontal menisküs yırtıkları travmatik ve dejeneratif yapıdaki yırtıklardır (1,2). Menisküs iki yapraklı hale gelir ve çoğunlukla inferiordaki yaprak daha istikrarsız ve zayıftır. Bu yırtıkların tamiri zordur, gerçekleştirilen onarımın mekanik zorlamalara karşı sütür yetmezliği olabilir ve buna bağlı kötü iyileşme oranları bildirilmektedir (3,4). Horizontal yırtıklarda zayıf meniskus yaprak kısmı için menisektomi önerilmektedir (5,6). Total menisektomi sonrası tibiofemoral temas bölgesinin yaklaşık %50 oranında azaldığı ve temas kuvvetinde

genel olarak 2-3 kat artış sağladığı bildirilmiştir (7). Menisküs onarımı, menisküs tedavisi için ilk seçenek olarak düşünülmelidir. Bununla birlikte, bu ameliyat sadece sınırlı sayıda travmatik menisküs yaralanması için uygundur ve çoğu parsiyel menisektomi ile tedavi edilir (8).

Menisküsün avasküler yapısı, tamir edilmesi gereken en önemli zorluktur. Arnoczky ve ark. menisküsün sadece periferik %10 ile %30'unun vaskülarize olduğunu gösterdi (9). Sınırlı kan akımı iyileşmenin önündeki kritik engeldir. Bu nedenle, araştırmacılar ve klinisyenler etkili menisküs onarımı güçlendirme teknikleri bulmak için çalışmaktadırlar. Bu çabalar arasında büyüme faktörleri, kök hücreler, trombosit açısından zengin plazma kullanımı, fibrin pıhtılaşması ve mekanik uyaran kullanımı yer alır. Son zamanlarda, sentetik polimerlerin bazı prelinik raporları meniskal defektlerin onarımını tarif etmiştir (10,11).

Bu çalışmanın amacı, tavşan modelinde horizontal menisküs yırtıklarının onarımında kollajen skafoldun iyileşme potansiyelini araştırmak ve primer tamirden daha üstün olabileceğini göstermektir.

	ORCID No
Cem Yalın KILINÇ	0000-0003-2568-0500
Uğur TİFTİKÇİ	0000-0002-2403-071X
Sancar SERBEST	0000-0003-2696-8303
Mustafa TÜRK	0001-0001-8202-090X
Siyami KARAHAN	0000-0002-2744-1717

Başvuru Tarihi / Received: 09.09.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 19.02.2019

Adres / Correspondence : Cem Yalın KILINÇ
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Muğla
e-posta / e-mail : cykilinc@gmail.com

Gereç ve Yöntem

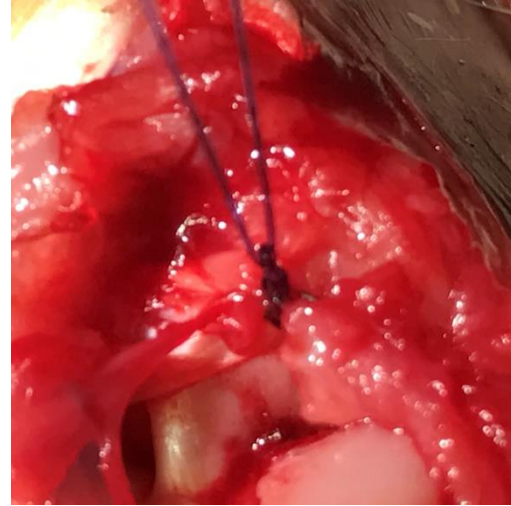
Bu çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi hayvan deneyleri yerel etik kurulu onayı alındıktan sonra başlandı (25.02.2015 karar no:15/02). Bu çalışma laboratuvar hayvanlarının kullanımı ve bakımı yönergelerine uygun olarak Kırıkkale üniversitesi hayvan laboratuvarı yapıldı. Ağırlıkları 2.5-3 kg arasında değişen olgun 21 adet New Zealand White cinsi erkek tavşanlar her grupta 7 hayvan olacak şekilde rastgele seçimle 3 eşit gruba ayrıldı.

Cerrahi yöntem: Cerrahi işlem öncesi genel anestezi için tavşanların sağ uyluk bölgelerine intramüsküler olarak 50 mg/kg ketamine HCL enjeksiyonu ve takiben 5 mg/kg xylazine HCL ve 0.3 mg/kg ketamine HCL ile idame doz uygulandı. Tavşanların sağ bacakları traş edilip, %10 Povidine İyot ile temizlendi ve steril olarak örtüldü. Sağ diz medial parapatellar insizyonla girilip patella laterale disloke edildikten sonra medial menisküs anteriorundan serbestleştirildi. Medial menisküs anterior boynuzdan orta kısmına kadar horizontal yırtık modeli yapıldı. Çalışma protokolüne uygun olarak, Grup I (n=7); kontrol grubu sadece horizontal menisküs yırtığı yapıldı (Resim 1). Grup II (n=7); horizontal menisküs yırtığı primer tamir edilen tavşanlardan oluşturuldu (Resim 2). Grup III; horizontal menisküs yırtığı kollojen skafold (CMI; Ivy Sports Medicine, Grafeling, Almanya) ile tamir yapılanlar idi (Resim 3a, Resim 3b). Daha sonra meniskus ön boynuzu tibial kısma sütüre edildi. Sütürasyonlar için Polibutilat kaplı polyester (4.0) kullanıldı. Patella redükte edildi ve anatomik katlar sütüre edildi. Tüm deney hayvanları 12. Haftanın sonunda yüksek doz ketamin kullanılarak sakrifiye edildi.

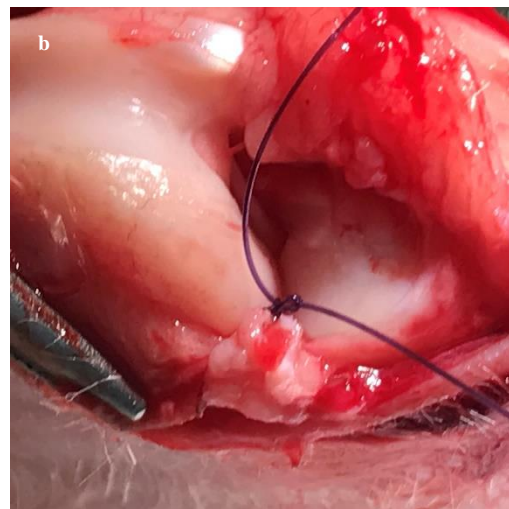
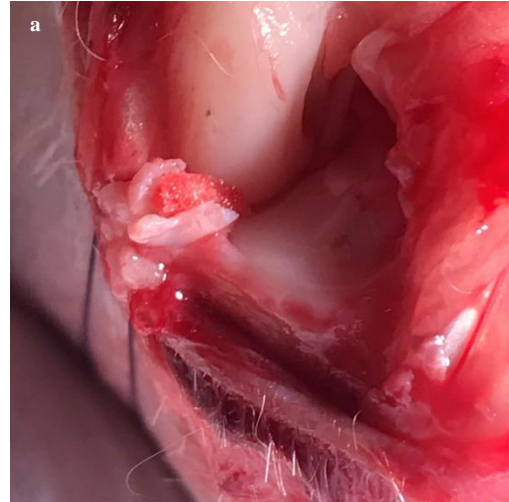
Morfolojik ve Histolojik Analiz: Menisküsün büyüklüğünü değerlendirmek için dijital kompakt kameranın (COOLPIX P310; Nikon Corporation, Tokyo, Japonya) makroskopik ölçeği kullanıldı. Medial menisküsün 1/3 anterior yüzey alanı ölçüldü. Medial menisküs dizden çıkarıldıktan sonra, anterior



Resim 1. Horizontal menisküs yırtığı (kontrol grubu)



Resim 2. Primer tamir edilmiş horizontal menisküs yırtığı (Grup II)



Resim 3. a: Kollojen skafold ile tamir edilmiş horizontal menisküs yırtığı. **b:** Kollojen meniskus skafoldu ile tamir edilmiş horizontal menisküs yırtığı (Grup III)

kısım ayrıldı. Menisküs %10 formaldehit nötr tampon ile sabitlendi ve iki hafta boyunca % 10 formik asit içinde dekalsifiye edildi. Parafine gömülü numuneler 5 mm kesildi. Safranin-O / Fast Green ile boyandı ve son olarak açık penetrasyon için tekrar ksilen içine yerleştirildi. Dokuların histolojik analizi, üç bileşenden oluşan Ishida skoru (12) ile gerçekleştirildi; doku bağlanması, fibrokondrositlerin varlığı ve Safranin-O boyama (aralık 0-6; daha yüksek skor daha iyi rejenerasyon gösterir). Gruplara ayrılan örnekler alan ve Ishida skoru ile iki ortopedi cerrahı ve bir patoloğ tarafından değerlendirildi.

İstatistiksel analiz: Veriler, 1-yollu varyans analizi (ANOVA) ve Student-Newman-Keuls yöntemi kullanılarak belirlenen çoklu ikili karşılaştırmalarla istatistiksel olarak analiz edildi. P değerleri 0.05 den küçük istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Morfolojik analizlerde, Grup I'de menisküsün anterior kısmı posteriordan öne doğru küçüldüğü tespit edildi. Grup II'de menisküsün anterior kısmını çevreleyen sinovit gözlemlendi ve menisküs dokusunun grup I göre daha az hacime sahip olduğu görüldü. Grup III'de menisküs dokusu normal menisküs dokusuna yakın hacimde idi. Grup I'deki menisküsün yüzey alanı grup II'den ($p < 0.008$) ve grup III'ten ($p < 0.002$) anlamlı olarak daha düşüktü.

Histolojik değerlendirmeler sonucu, Grup I'de (horizontal menisküs yırtığı tamir edilmeyenlerde) menisküs dokusunun her iki tarafında çok miktarda fibrosit bulundu. Yırtık çevre doku ile bağlanmış idi ve dejenerasyon dokusunda birçok fibrosit bulundu, ancak matriks Safranin-O ile boyanması iyi değildi. Grup II'de boyanma grup I den iyi idi. Grup III'de, defekt çevre menisküsün her iki tarafıyla birleşmiş tespit edildi ve birçok fibrokondrosit bulundu ve Safranin-O ile kuvvetli bir şekilde boyandı. III. Gruptaki dokunun kalitesi Ishida puanına göre değerlendirildiğinde diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$).

Tartışma

Bu çalışmanın sonucunda, kollajen skafold ile tedavi edilen menisküs yırtıklarının daha iyi histolojik iyileşme gösterdiği tespit edildi. Ayrıca, skafoldlar ile yapılacak tamirlerde tek adımlı ameliyatın avantajına ek olarak normal anatomik yapı ve hacime sahip menisküs dokusu elde edilebilir.

Menisküsün birincil görevi diz arasında yük taşıma ve aktarımıdır. Dize binen kompresif yüklenmelerin ekstansiyonda %50'si, 90 derece fleksiyonda %90'ını menisküsler aracılığı ile aktarılır (13). Menisküsler diz stabilitesinde önemli bir rol oynamaktadır. Menisküsler birbirlerine uyumsuz

olan femur kondilleri ile tibia platosu arasında uyumu sağlarlar ve ön çapraz bağ eksikliğinde ikincil stabilizatör olarak hareket eder (14). Menisküsler dizde sürtünme katsayısını azaltırlar ve yağlama fonksiyonları vardır (15). Horizontal menisküs yırtıklarının tedavisi için menisektomi en çok uygulanan yöntemdir (5). Bununla birlikte, menisküs kenarının kalınlığı ve genişliği korunması orijinal şekline uygun menisküs işlevini korumak ve osteoartrit riskini azalttığı için menisküs onarımı önemlidir. Menisküs tamiri, özellikle aktivitesi yüksek seviyede olan ve erkenden işe dönmek isteyen hastalarda tercih edilmektedir (16-18). Horizontal menisküs yırtıklarında iyi tamir sonuçları bildiren çalışmalarda mevcuttur (19-23).

Diz menisküsünün önemi açıktır. Menisküs tedavisi rezeksiyondan tamire kadar değişik tedavi seçeneklerini içerir. Özellikle vasküler anatomi, bu yapının onarımı zorlaştırır. Böylece onarımı arttırmak için bir takım cerrahi teknikler geliştirilmiştir. Fibrin pıhtı menisküs iyileşmesi için yararlı bir uygulama olabilir. Fibrin pıhtının işe yarıyabilmesi için dizin uzun süre hareketsiz kalması gerekebilir (24). Raspalama ve trefinasyon gibi mekanik yardımcı maddeler, neovaskülarizasyonu ve iyileşme yanıtını uyarabilir, ancak menisküs üzerinde, biyomekanik işlevin sonuçta meydana gelen bozulma ile zararlı yapısal etkileri olabilir. Büyüme faktörlerinin uygulanması, sınırlı bir çeviri verisi ile sınırlı bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir (25). Vasküler endotelial kaynaklı büyüme faktörü gibi anjiyogenik bir faktör iyileşmeyi artırma potansiyeline sahip gibi görünmekle birlikte, yakın zamanda yapılan bir çalışmada VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) ile tamir edilen bir koyun menisküs yırtığı modelinde vasküler indüksiyon veya menisküs iyileşmesi üzerinde herhangi bir anlamlı etki gösterilememiştir (26). Bir çalışmada, PRP (Plasma rich platelet)'nin menisküs iyileşmesi üzerine in vitro ve in vivo olarak pozitif bir etkisi olduğunu öne süren moleküler ve histolojik veriler bildirilmiştir (27).

Horizontal menisküs yırtıkları avasküler kabul edildiği için iyileşmesini arttırmak ve uyarmak için geliştirilen cerrahi teknikler vardır. Bunlar mekanik abrazyon, FCDS (fibrin clot delivery sistem) (28,24), augmentasyon (29), fibroblast büyüme faktörü 2 içeren jelatin hidrojeller (30), BMST (kemik iliği uyarıcı teknik) (21) ve biyolojik artırma (31) gibi çeşitli menisküs tamiri materyalleri menisküs dokusunun neovaskülarizasyonu için denenmiştir. Ahin ve arkadaşları horizontal menisküs yırtıkları onarımında kemik iliği stimülasyonu yaparak avasküler ve dejenere yırtıkların tedavisinde alternatif bir tedavi metodu önermekte ve iyi sonuçlarını bildirmektedirler (21). Horizontal yırtıkların çoğunda menisküs iyileşse bile hacminde azalma görülmektedir ve seçilmiş hastalarda menisküsün normal hacmini koruyucu

augmentasyon teknikleri (skafold ile) geliştirilmesi gerekebilir. Bizim çalışmamızda skafold ile yapılan augmentasyonun tamirlerde daha iyi hacim ve histopatolojik iyileşmeye sahip olduğu tespit edildi. Şu anda menisküs için iki tip hücresiz skafold bulunmaktadır. Bunlardan biri hayvan tip I kollajeni (CMI; Ivy Sports Medicine, Grafeling, Almanya) iken diğeri poliüretandan (Actifit; Orteq, Londra, İngiltere) yapılmıştır. Her ikisinin de iyi klinik sonuçlar verdiği bildirilmiştir (32,33). CMI iskeleleri başarılı uzun vadeli sonuçlar ile güvenli gibi görünmektedir (34,35). Ancak, cerrahi müdahale ve implantasyon sırasında dikiş için dokü mukavemeti ile ilgili bazı sorunlar bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da CMI skafoldu kullanılmıştır. Çalışmamız sonucunda normal tamire göre daha iyi iyileşme tespit edildi. Actifit, artroskopik tedavide iyi klinik sonuçlar ile daha iyi bir mukavemet sağlayabilir (32), ancak degradasyon süresi ile ilgili hala sorunlar vardır (36). Henning ve ark onarılmış bölgeyi kaplamak için bir fasya kılıfının kullanımının karmaşık menisküs yırtıklarının iyileşme oranlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (37). Bizim çalışmamızda CMI skafoldun degradasyonunda herhangi bir sorun yoktu. Bu Menisküs skafoldunun tamirde kullanılması, menisküsün anatomik yapısının korunması için kullanılabilir.

Sonuç olarak, horizontal menisküs yırtıkları gibi avasküler bölgelerindeki yırtıklarda skafold ve benzeri materyaller ile daha iyi iyileşme, normal anatomik dokuya yakın işlev ve fonksiyonda menisküs elde edilebilir. Bununla beraber yeni menisküs tamir tekniklerin geliştirilmesi ve menisküsün biyolojik ortamının iyileştirilme çabaları gelecekte daha iyi tedavi seçenekleri sunabilir.

Etik Kurul Onayı: Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 25.02.2015 tarih ve 15/02 no ile onay alınmıştır.

Kaynaklar

1. Christoforakis J, Pradhan R, Sanchez-Ballester J, Hunt N, Strachan RK. Is there an association between articular cartilage changes and degenerative meniscus tears? *Arthroscopy*. 2005;21(11):1366-9.
2. Maak TG, Fabricant PD, Wickiewicz TL. Indications for meniscus repair. *Clin Sports Med*. 2012; 31:1-14.
3. Starke C, Kopf S, Petersen W, Becker R. Meniscal repair. *Arthroscopy*. 2009; 25:1033-44.
4. Noyes FR, Barber-Westin SD. Meniscus tears: Diagnosis, repair techniques, and clinical outcomes. In: Noyes' knee disorders: Surgery, rehabilitation, clinical outcomes. Philadelphia, PA: Saunders, 2010;733-71.
5. Kim JM, Bin SI, Kim E. Inframeniscal portal for horizontal tears of the meniscus. *Arthroscopy*. 2009; 25(3):269-73.
6. Seil R, Pape D. Meniscal repair: Biomechanics. In: Beaufils P, Verdonk R, eds. The meniscus. New York: Springer, 2010;107-17.
7. Fukubayashi T and Kurosawa H. The contact area and pressure distribution pattern of the knee. A study of normal and osteoarthrotic knee joints. *Acta Orthop Scand*. 1980; 51: 871-9.
8. Abrams GD, Frank RM, Gupta AK, et al. Trends in meniscus repair and meniscectomy in the United States, 2005-2011. *Am J Sports Med*. 2013; 41: 2333-39.
9. Arnoczky SP, Warren RF. Microvasculature of the human meniscus. *Am J Sports Med*. 1982; 10:90-5.
10. Gunja NJ and Athanasiou KA. Effects of hydrostatic pressure on leporine meniscus cell-seeded PLLA scaffolds. *J Biomed Mater Res*. 2009; 92: 896-905.
11. Freymann U, Endres M, Neumann K, et al. Expanded human meniscus-derived cells in 3-D polymer-hyaluronan scaffolds for meniscus repair. *Acta Biomaterialia*. 2012; 8: 677-85.
12. Ishida K, Kuroda R, Miwa M, et al. The regenerative effects of platelet-rich plasma on meniscal cells in vitro and its in vivo application with biodegradable gelatin hydrogel. *Tissue Eng*. 2007;13:1103-12.
13. Maitra RS, Miller MD, Johnson DL. Meniscal reconstruction: Part I: indications, techniques, and graft considerations. *Am J Orthop*. 1999; 28:213-8.
14. Markolf KL, Mensch JS, Amstutz HC. Stiffness and laxity of the knee: the contributions of the supporting structures: a quantitative in vitro study. *J Bone Joint Surg Am*. 1976; 58:583-94.
15. Stone KR. Meniscus replacement. *Clin Sports Med*. 1996;15: 557-71.
16. Baratz ME, Fu FH, Mengato R. Meniscal tears: the effect of meniscectomy and of repair on intraarticular contact areas and stress in the human knee. A preliminary report. *Am J Sports Med*. 1986; 14:271-5.
17. McDermott ID, Amis AA. The consequences of meniscectomy. *J Bone Joint Surg Br*. 2006; 88:1549-56.
18. Hede A, Larsen E, Sandberg H. The long term outcome of open total and partial meniscectomy related to the quantity and site of the meniscus removed. *Int Orthop*. 1992; 16:122-5.
19. Kamimura T, Kimura M. Repair of horizontal meniscal cleavage tears with exogenous fibrin clots. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011; 19:1154-7.
20. Pujol N, Bohu Y, Boisrenoult P, Macdes A, Beaufils P. Clinical outcomes of open meniscal repair of horizontal meniscal tears in young patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013; 21:1530-3.
21. Ahn JH, Kwon OJ, Nam TS. Arthroscopic repair of horizontal meniscal cleavage tears with marrow-stimulating technique. *Arthroscopy*. 2015; 31(1):92-8.
22. Saliman, Justin D. The circumferential compression stitch for meniscus repair. *Arthrosc Tech*. 2013; 2(3): 257-64.
23. Tiftikçi U, Serbest S. Repair of isolated horizontal meniscal tears with all-inside suture materials using the overlock method: outcome study with a minimum 2-year follow-up. *J Orthop Surg Res*. 2016; 11(1):131.
24. Kamimura T, Kimura M. Repair of horizontal meniscal cleavage tears with exogenous fibrin clots. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011; 19(7):1154-7.
25. He W, Liu YJ, Wang ZG, Guo ZK, Wang MX, Wang N. Enhancement of meniscal repair in the avascular zone using connective tissue growth factor in a rabbit model. *Chin Med J*. 2011;124:3968-75.
26. Kopf S, Birkenfeld F, Becker R, et al. Local treatment of meniscal lesions with vascular endothelial growth factor. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92:2682-91.
27. Ishida K, Kuroda R, Miwa M, et al. The regenerative effects of platelet-rich plasma on meniscal cells in vitro and its in vivo application with biodegradable gelatin hydrogel. *Tissue Eng*. 2007; 13:1103-12.
28. Jang SH, Ha JK, Lee DW, Kim JG. Fibrin clot delivery system for meniscal repair. *Knee Surg Relat Res* 2011; 23:180-3.
29. Narita A, Takahara M, Sato D, et al. Biodegradable gelatin hydrogels incorporating fibroblast growth factor 2 promote healing of horizontal tears in rabbit meniscus. *Arthroscopy*. 2012; 28(2):255-63
30. Narita, A, Takahara, M, Sato, D, et al. Biodegradable gelatin hydrogels incorporating fibroblast growth factor 2 promote healing of horizontal tears in rabbit meniscus. *Arthroscopy*. 2012; 28(2): 255-63.

31. Anz AW, Rodkey WG. Biological enhancement of meniscus repair and replacement. *Sports Med Arthrosc.* 2012; 20:115-20.
32. Schüttler KF, Haberhauer F, Gesslein M. et al. Midterm follow-up after implantation of a polyurethane meniscal scaffold for segmental medial meniscus loss: maintenance of good clinical and MRI outcome. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016; 24: 1478–84.
33. Harston A, Nyland J, Caborn DN, et al. Collagen meniscus implantation: a systematic review including rehabilitation and return to sports activity. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012; 20: 135–46.
34. Grassi A, Zaffagnini S, Marcheggiani Muccioli GM, et al. Clinical outcomes and complications of a collagen meniscus implant: a systematic review. *Int Orthop.* 2014; 38: 1945–53.
35. Reguzzoni M, Manelli A, Ronga M, Raspanti M, Grassi FA. Histology and ultrastructure of a tissue-engineered collagen meniscus before and after implantation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2005; 74(2):808-16.
36. Verdonk R, Verdonk P, Huisse W, et al. Tissue ingrowth after implantation of a novel, biodegradable polyurethane scaffold for treatment of partial meniscal lesions. *Am J Sports Med.* 2011; 39: 774–82.
37. Henning CE, Yearout KM, Vequist SW, Stallbaumer RJ, Decker KA. Use of the fascia sheath coverage and exogenous fibrin clot in the treatment of complex meniscal tears. *Am J Sports Med.* 1991; 19(6):626-31.

The Effect of N-Acetylcysteine on Fibrosis in Experimental Rat Chronic Pancreatitis

Deneysel Kronik Pankreatitte N-Asetil Sistein Uygulamasının Pankreatik Fibroz Üzerine Etkisi

Ramazan OCAL¹, İlker TASCİ², M. Salih DEVECİ³,
Bilgin COMERT⁴, Ahmet Turan ISIK⁵, M. Refik MAS⁵

¹Health Sciences University, Gulhane Faculty of Medicine, Training and Research Hospital, Department of Hematology, Ankara

²Health Sciences University, Gulhane Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Ankara

³Health Sciences University, Gulhane Faculty of Medicine, Department of Pathology, Ankara

⁴Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Intensive Care, Izmir

⁵Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Geriatrics, Izmir

Abstract

In this study, we aimed to assess the effect of N-acetylcysteine on fibrosis, atrophy and oxidative stress with chronic pancreatitis in an animal model. Chronic pancreatitis is stimulated by injection of 0.4 ml, 2% trinitrobenzene sulfanic acid (TNBS) into major pancreatic ducts of the rats. 60 Sprague-Dawley rats were randomized into four group; Group I (n=15): saline (control), Grup II (n=15): fibrosis + N-acetylcysteine (NAC), Grup III (n=15): fibrosis (TNBS), Grup IV: ethanol. At the end of the 8th week, all rats were sacrificed, and rat pancreatic tissues, oxidative stress markers and progression of fibrosis and atrophy were examined. superoxide dismutase (SOD) and glutation peroxidase (GSH-Px) activities were significantly higher with respect to TNBS group (respectively $p<0.001$ and $p<0.001$); whereas tissue malondialdehyde (MDA) levels were found significantly lower in NAC group ($p<0.001$). Histopathological analysis of the tissues revealed that histopathological score of NAC group was significantly lower than TNBS group ($p<0.003$), and was found a significant relation between increase in oxidative stress and histopathological score (histopathological score/MDA: $p<0.03$, SOD: $p<0.04$, GSH-Px: $p<0.02$). In conclusion, administration of NAC decreases oxidative stress in chronic pancreatitis and has beneficial effects on fibrosis and atrophy.

Keywords: Animal Model, Experimental Chronic Pancreatitis, Fibrosis, N-Acetylcysteine

Öz

Bu çalışmada, N-asetilsisteinin, kronik pankreatit hayvan modelinde fibrozis, atrofi ve oksidatif stres üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Kronik pankreatit, ratların ana pankreatik kanallarına 0.4 ml, %2'lik trinitrobenzen sülfanik asit (TNBS) enjeksiyonu ile uyarılır. 60 Sprague-Dawley sıçanı dört gruba randomize edildi; Grup I (n= 15): salin (sham), Grup II (n= 15): fibrozis + N-asetilsistein (NAC), Grup III (n= 15): fibrozis (TNBS), Grup IV: etanol. 8. haftanın sonunda tüm ratlar sakrefiye edildi ve pankreatik dokular, oksidatif stres belirteçleri, fibrozis ve atrofi progresyonları incelendi. NAC grubunda doku malondialdehid (MDA) düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunurken ($p <0.001$); süperoksit dismutaz (SOD) ve glutation peroksidaz (GSH-Px) aktiviteleri TNBS grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p <0.001$ ve $p <0.001$). Dokulardaki histopatolojik incelemede NAC grubunun histopatolojik skorunun TNBS grubundan anlamlı derecede düşük olduğu izlenirken ($p<0.003$) oksidatif stres ile histopatolojik skordaki artış arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı (histopatolojik skor/MDA: $p<0.03$, SOD: $p<0.04$, GSH-Px: $p<0.02$). Sonuç olarak, NAC uygulaması kronik pankreatitte oksidatif stresi azaltmakta olup fibrozis ve atrofi üzerinde yararlı etkilere sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Deneysel Kronik Pankreatit, Fibrozis, Hayvan Modeli, N-Asetilsistein

Introduction

Chronic pancreatitis is a clinical condition characterized by irreversible exocrine and endocrine dysfunction resulting from progressive destruction as a result of persistent inflammation caused by various etiologies (1). The underlying histological findings independently of the underlying cause are defined as loss of acinar cells, inability of differentiation of acinar cells to tubul complexes,

infiltration of immunocytes, degeneration of pancreatic nerves and irregular parenchymal fibrosis (2). Acute and chronic pancreatitis are separated by pathophysiological mechanisms. Whether recurrent acute pancreatitis attacks always lead to chronic pancreatitis is still controversial (3). Numerous growth factors, cytokines and chemokines have been shown to participate in the mechanism of chronic pancreatitis with their autocrine and paracrine effects such as local inflammation and collagen production. Functional and mechanical causes to initiate a number of events that lead to chronic inflammation and repair processes those mainly controlled by epidermal growth factor (EGF), platelet derived growth factor-beta (PDGF- β), transforming growth factor (TGF), tumor necrosis factor – alpha (TNF- α) and interleukin (IL) 1.6 and 10 activin-A, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and the renin angiotensin system. However, the primary mechanism of damage may vary depending on etiology (4-11).

Oxidative stress not only contributes to cell and tissue damage in acute pancreatitis but also

	ORCID No
Ramazan OCAL	0000-0002-9087-4806
İlker TASCİ	0000-0002-0936-2476
M. Salih DEVECİ	0000-0001-6234-3488
Bilgin COMERT	0000-0002-2148-5356
Ahmet Turan ISIK	0000-0001-5867-6503
M. Refik MAS	0000-0003-4874-9603

Başvuru Tarihi / Received: 07.12.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 16.01.2019

Adres / Correspondence : Ramazan OCAL

Health Sciences University, Gulhane Faculty of Medicine, Training and Research Hospital, Department of Hematology, Ankara

e-posta / e-mail : drocal@gmail.com

participates in mechanism of chronic pancreatitis. For this reason, the effects of antioxidant treatment on chronic pancreatitis were studied by various researchers (12). There are not enough data that reactive oxygen species trigger the collagen accumulation in pancreas. However, molecules associated with oxidative stress and lipid peroxidation products, which are clearly associated with inflammation, are among the key players in the persistence of pathophysiological events leading to chronic pancreatitis fibrosis. After prolonged oxidative damage, natural antioxidant defense systems placed in the pancreas become insufficient to prevent damage and therefore antioxidant supplementation may reduce the development and degree of fibrosis, which is indicative of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency.

N-acetyl cysteine (NAC) is a sulphhydryl (SH) group source, SH group is required for defense system against reactive oxygen products. The major effect of NAC reduces the effects of oxidative stress (13, 14) and has been shown that especially when administered early, improving the experimental acute pancreatitis disease parameters (15-16). Choudhury et al. used bacterial lipopolysaccharide (LPS) to generate a chronic systemic inflammatory state in an experimental mice model that resulted with pancreatic cell injury and increased collagen content as indicative of fibrosis. They showed in presence of NAC, cell death was decreased in cultured isolated primary pancreatic cells with LPS (17).

This study, conducted with an animal model, was carried out with the aim of investigating whether NAC, a potent antioxidant, had the healing effects on chronic pancreatitis fibrogenesis.

Material and Method

Experimental Animals: 60 male Sprague Dawley rats weighing 240-270 gr were used in the study. Pre and post-surgical care of the rats, preparing the sterilized operating room conditions were carried out in cooperation with the surgical specialist veterinarians, anesthesia technician and technical personnel.

Working groups: 60 rats were randomized into four groups (n=15).

Group-I was the control group (sham) (n=15); 0.4 ml saline was infused into rat pancreatic duct. Group-II was pancreatic fibrosis + NAC treatment group (n=15); 0.4 ml of 2% trinitrobenzene sulphonic acid (TNBS) – in phosphate buffered saline (PBS) + 10% ethanol was injected into the rat pancreatic duct. Group-III was pancreatic fibrosis group (n=15); 0.4 ml of 2% TNBS-PBS + 10% ethanol was infused into the rat pancreatic duct. Group-IV was ethanol group (n=15); 0.4 ml of 10% ethanol was infused into the rat pancreatic duct. After 4 weeks from induction, for NAC treatment

group 50 mg/kg/day NAC, for pancreatic fibrosis and ethanol group 10 ml/kg/day saline was administered intraperitoneally.

All rats were sacrificed at the end of 8 weeks. During this period, all rats were followed up with weekly weight gain.

Pancreatic fibrosis induction was achieved in male Sprague-Dawley rats by modifying the model described by Puig-Divi et al. (18, 19). Rats were subjected to anesthesia induction in sterile operating room conditions and at room temperature not causing hypothermia. The abdomen was opened with cutaneous and subcutaneous incision and the duodenum was taken out of the abdomen, then pancreatic duct was cannulated. The pancreatic biliary tract was closed with vascular microclamps to prevent the passage of the applied medication to the biliary system.

Pancreatic fibrosis induction was achieved by infusion of 2% TNBS-FTS (pH: 8) dissolved in 0.4 ml of 10% ethanol for approximately 60 min to avoid intracavitary pressure increase with slow infusion of this catheter. Pancreatic fibrosis induction was achieved by infusion of 2% TNBS-PBS (pH: 8) dissolved in 0.4 ml of 10% ethanol for approximately 60 minutes to avoid intracavitary pressure increase.

TNBS behaves as a hapten and reacts with lysine residues to produce an immunological response to the tissue. However, it also has direct toxic effects through superoxide and hydrogen peroxide radicals. The most important feature of acute inflammation created by TNBS is having ability to transform chronic inflammatory process (19).

After the induction, the pancreatic duct catheter and then, the vascular microclamp were pulled and final checks were performed and the sac was closed with 3.0 silk suture material. Rats were not given food or beverages for 24 hours postoperatively and were then placed in cages to allow free nutrition and fluid intake. The average time required for formation of chronic pancreatitis fibrosis by using TNBS administration into the pancreatic duct is approximately four weeks.

All rats were sacrificed eight weeks after induction. Gas and solid anesthesia were applied to the rats in preparation for sacrifice. Anesthetized rats were sacrificed by administering anesthetic at lethal doses. Rats abdomen was reopened with anterior incision and pancreatic tissue specimens were taken as dry specimen for oxidative stress parameters study and into 10% formaldehyde for histopathological examination. All the samples were stored at -80 C.

In order to determine the oxidative stress status in the pancreatic tissue, MDA levels, GSH-Px and SOD enzyme activities which are known as indirect oxidative stress markers; were measured. Tissue MDA levels were expressed in nmol/gr, GSH-Px and SOD enzyme activities in U/gr (20, 21).

Sections from paraffin blocks prepared from pancreatic tissue specimens were taken with a microtome. Sections were stained with haematoxylin-eosin (H-E), Masson's trichrome (for the purpose of demonstrating fibrosis) and immunohistochemical α -SMA stains (to demonstrate active stellate cells) (18). The sections were reviewed by an expert and experienced pathologist and clinician blindly. Every sample from each rat was evaluated twice at different times. A histopathological scoring system was prepared for statistical comparison between the groups, and the tissue samples prepared were scored according to this system (Table 1).

Table 1. Histopathological scoring of pancreatic tissue samples.

		Focal	Mild	Evident
Fibrosis	Pericellular	1	2	3
	Interlobular	3	5	7
Atrophy	Sublobular	1	3	5
	Lobular	3	5	7
Collagen		1	2	3

All of the statistical calculations were done with a package program with the help of microprocessor. In all statistical calculations, the alpha degree of freedom was assumed to be 0.05. p values less than 0.05 were considered as significant. Kruskal Wallis test was used in order to compare differences between groups Mann-Whitney U and to compare more than two groups.

Results

All rats were monitored for eight weeks as two rats in a cage free for fluid and nutrient uptake. NAC was administered intraperitoneally to the treatment group at a daily dose of 50 mg/kg. In the other groups, sterile saline was injected into the peritoneum at a dose of 10 ml/kg every day. During the study period, two rat died as one in fibrosis and one in ethanol groups between 4-8 weeks.

Rats' weight follow-ups were done weekly. Weight loss in fibrosis and ethanol groups were significantly higher than the control group (fibrosis group $p < 0.002$, ethanol group, $p < 0.003$). In the saline and NAC group rats, while weight loss was observed within the first four weeks, in NAC group weight gain began to occur from the fourth week onwards. (NAC $p > 0.05$, Saline $p > 0.05$) (Figure 1).

Tissue MDA levels, SOD and GSH-Px enzyme activities were used as oxidative stress parameters. Tissue MDA level was measured in nmol/gr wet

tissue, SOD and GSH-Px enzyme activities in U/gr wet tissue. (Table 2). In the subgroup analysis, tissue MDA levels were found to be significantly lower in the NAC group than in the pancreatic fibrosis (TNBS) group ($p < 0.001$). SOD and GSH-Px enzyme activities in the pancreas tissue were significantly higher in the NAC group when compared to the pancreatic fibrosis group ($p < 0.001$, $p < 0.001$) (Table 3).

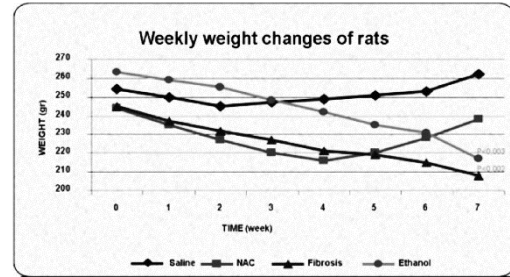


Figure 1. Weekly weight changes of rats. [Fibrosis and ethanol groups have statistically significant weight loss compared to baseline. (Fibrosis $p < 0.002$, ethanol $p < 0.003$).

Table 2. Comparison of oxidative stress markers between groups.

	Subgroup Analysis	Values	p
MDA (nmol/gr)	Fibrosis / Saline	37.6±0.8 / 4.3±0.2	*p<0.001
	Fibrosis / NAC*	37.6±0.8 / 15.73±0.3*	
	NAC / Saline	15.73±0.3/ 4.3±0.2	
GSH-Px (U/gr)	Fibrosis / Saline	57.1±2.3 / 159.9±2.4	*p<0.001
	Fibrosis / NAC*	57.1±2.3 / 185.3±1.8*	
	NAC / Saline	185.3±1.8 / 159.9±2.4	
SOD (U/gr)	Fibrosis / Saline	272.5±7.8 / 593.0±11.8	*p<0.001
	Fibrosis / NAC*	272.5±7.8 / 381±5.5*	
	NAC / Saline	381±5.5 / 593.0±11.8	

Table 3. Histopathological pathology scores.

	Saline	NAC	Fibrosis	Ethanol
Pericellular Fibrosis	0.6±0.1	0.3±0.2	1.1±0.2	0.8±0.2
Interlobular Fibrosis	0.4±0.3	1.0±0.3	1.6±0.5	1.7±0.6
Collagen Sublobular Atrophy	1.0±0.1	0.9±0.2	1.5±0.2	1.6±0.3
Lobular Atrophy	0.5±0.2	0.6±0.4	0.8±0.1	0.6±0.2
Mean score	1.5±0.1	1.4±0.2	2.1±0.4	1.7±0.7
Mean score	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.3	1.4±0.3	1.3±0.4

We performed review and evaluations of pancreatic tissues in light microscopy with hematoxylin-eosin (HE), Masson's trichrome (MT) and α -SMA staining techniques (Figure 2.a).

Histopathological examination of the rats randomized to fibrosis and alcohol group showed significant; interstitial edema, inflammatory cell

infiltration, aciner cell degradation, inter/intralobular fibrosis and fatty degeneration were observed (Figure 2.b and 2.c). Basic histopathological findings in all experimental groups were lobular and sublobular localized segmental glandular atrophy, mononuclear inflammatory cell infiltration accompanied with pericellular and intralobular fibrosis. (Figure 2.c, 2.d, 2.e).

In the induction group with TNBS administration, fibrosis developed at advanced level after eight weeks. However, it was noted that the development of fibrosis in the group that started NAC application four weeks after induction was regressed. Severe sublobular and lobular involvement was demonstrated by using Masson's trichrome (Figure 2.f, 2.g, 2.h).

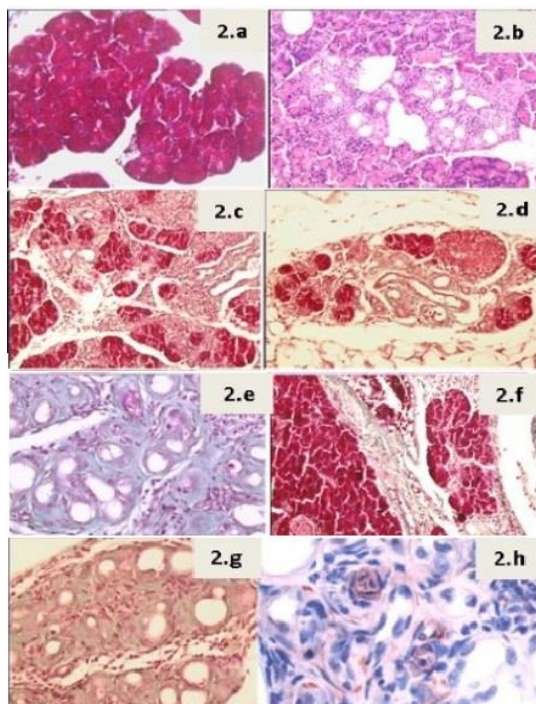


Figure 2. Histopathological findings.
 2.a. Normal rat pancreatic tissue (Masson Trichrome x 200),
 2.b. Preserved acinar groups and sublobular atrophy (HEx100),
 2.c. Diffuse sublobular atrophy (Masson Trichrome, x100),
 2.d. Atrophic areas (Masson Trichrome, x100) with protected acinary clusters in pancreatic lobul,
 2.e. Lobular atrophy and pericellular fibrosis (Masson Trichrome, x200),
 2.f. Interlobular fibrosis and focal acinar atrophy (NAC group, Masson Trichrome, x100),
 2.g. Lobular atrophy and pericellular fibrosis (NAC group, Masson Trichrome, x200),
 2.h. Peri-acinar localized pancreatic stellate cells (A, α -SMA x200 B, α -SMA x 400)

The pathology scores obtained after examining pancreatic tissues according to the histopathological evaluation chart shown in Table 3 (Table 3). In all the parameters evaluated, the height in the fibrosis and ethanol groups was remarkable. Compared with the fibrosis group; improvement in pericellular/interlobular fibrosis and collagen

accumulation was significant in the NAC group ($p < 0.005$, $p < 0.005$, $p < 0.008$, respectively). When compared with the ethanol group, improvement in pericellular fibrosis was statistically significant in the NAC group ($p < 0.001$).

In the analysis of subgroups of total pathology scores; The histopathological evaluation score of the NAC group was found to be statistically significantly lower than the fibrosis group ($p < 0.003$). In addition, statistical comparison of pathological scores with oxidative stress parameters including all groups; (Pathology score / MDA: $p < 0.03$, SOD: $p < 0.04$, GSH-Px: $p < 0.02$) (Figures 3 and 4) were found to be significantly related to the increase in tissue oxidative stress and high pathology score.

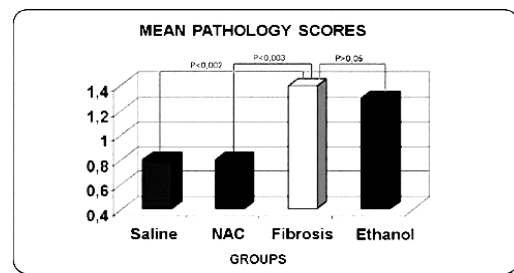


Figure 3. Histopathological fibrosis scores (Fibrosis/NAC; pericellular fibrosis $p < 0.005$, interlobular fibrosis $p < 0.005$, collagen $p < 0.008$).

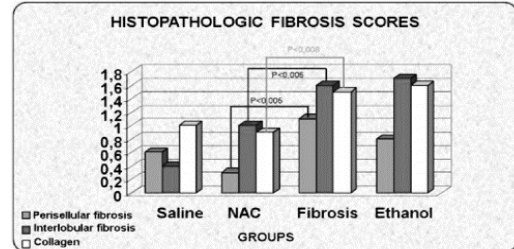


Figure 4. Histopathological evaluation mean pathology scores (Fibrosis/NAC $p < 0.003$, Fibrosis/Saline $p < 0.002$, Fibrosis/Ethanol $p > 0.05$).

Discussion

The idea that oxidative stress played a role in the pathogenesis of chronic pancreatitis was first described by Braganza et al. Long-term studies have reached conclusions that support this theory (22-26).

As a result of our study, a significant correlation was found between oxidative stress and pathology scores obtained from pancreatic tissue. This relationship suggests that super oxide radicals (SOR) are effective during the chronic pancreatitis process. These findings are consistent with other studies in the literature (23, 25, 27). Increased oxidative stress due to various etiologic factors not only causes pancreatitis, but it also continues affecting the disease process. The role of increased tissue SOR in

organ damage and fibrosis has led to the search for new therapeutic approaches. In an experimental study of rat model developed by Heras et al., chronic pancreatitis was developed with serulein and cyclosporin administration and the combination of methionine, beta-carotene, vitamin C, vitamin E and organic selenium were used for the purpose of treatment. Ultimately, antioxidant complex has been shown to reduce collagen accumulation (28). Mas et al. have constructed an experimental rat model using TNBS. They used taurine as treatment, a potent antioxidant, and found reduction in oxidative stress and statistically significant improvements in fibrosis and atrophy compared to the group without treatment (29). Interestingly, although there was a decrease in oxidative stress markers, there was no improvement in apoptosis and fibrosis with the use of Rapamycin, an mTOR inhibitor, in the chronic pancreatitis model of Ozturk and colleagues using TNBS (30).

By activating the nuclear transcription factor NF- κ B, SOR regulates the gene expression of inflammatory cytokines such as TNF- α in acinar and stellate cells. TNF- α causes stellate cell proliferation and collagen synthesis (31-32). Blocking TNF- α increases survival in the pancreatitis process and reduces chronicity and sequelae (33, 34). Since increased oxidative stress in the tissue is present in all stages of pancreatitis process and is elevated during disease progression, successful results have been obtained with the studies hypothesizing that if oxidative stress can be suppressed by an antioxidant therapy, NF- κ B activation and TNF- α expression may be inhibited. Antioxidant therapy can prevent NF- κ B activation in pancreatic stellate cells, aciner cells and neutrophils (17, 35-39).

The great majority of the studies done in the literature are about acute pancreatitis. In these studies, NAC is preferred to be used in combination therapy. There are no studies that test the NAC's ability to inhibit the development of chronic pancreatitis alone. So far, the antioxidant properties of NAC have been studied in other organs such as the liver and kidney.

NAC is a thiol compound and a reduced GSH source. The sulfhydryl compound can reduce intracellular cystine to cysteine, stimulate GSH synthesis, increase the glutathione-S-transferase activity and detoxification, and interact directly with SOR. SH is required for defense against SOR. So, NAC is also involved in the reduction of hydroxyl radicals and hydrogen peroxide (13, 17, 40-42).

In 1998, Gukovsky et al. indicated that in serulein induced rat acute pancreatitis, NAC treatment improved pancreatitis parameters by preventing NF- κ B activation. In the same study, NAC also inhibited trypsin activation and IL-6 mRNA expression (146). Since 2000, the use of acute pancreatitis NAC has begun to be widely accepted due to the positive effects on oxidative

stress and has been widely used as a single and / or combined study. Majority of these studies proved that NAC showed its protective and preventive effects by inhibiting NF- κ B activation (16, 43-49).

After a series of experimental studies Sevillano et al. concluded that NAC treatment in early course of acute pancreatitis prevents associated pathological mechanisms in aciner, restores atrophy by protecting the aciner cell cycle, increases antioxidant defenses in acinar cells and reduces damages caused by pancreatitis (15, 50, 51).

Although studies with NAC in acute pancreatitis have provided definitive evidence of the benefits, there is no in vivo chronic pancreatitis study in the literature. Main targets were pancreatic stellate cells (PSC) and NF- κ B in in vitro studies (17). In the cell culture medium Asaumi et al. studied PSC exposed to the pressure and concluded that SOR also plays a key role in pressure dependent PSC activation and extracellular matrix production, and antioxidants such as NAC can be effective against pancreatic fibrosis development (52).

In our study, oxidative stress parameters improved with NAC treatment, and pathology scores were correlated with this improvement. Using NAC with proven acute pancreatitis activity in chronic pancreatic rats, strengthens the antioxidant defense against SOR which are still active during the disease course through the SH group, and inhibits the inflammatory response by reducing NF- κ B activation. On the other hand, today we know that PSCs are the primary cells that play a role in the development of chronic pancreatitis fibrosis. By being activated via NF- κ B, PSCs synthesize the extracellular matrix and express TGF β . This inhibits matrix metalloproteinases and also inhibits the degradation of newly formed matrix (53, 54). Probably NAC suppresses the inflammatory response involved in the activation of these cells and induces apoptosis, thereby reduces the development of fibrosis and atrophy.

The time required for TNBS-induced chronic pancreatitis is approximately 4 weeks. NAC, which was started to be administered 4 weeks later, improved the histology of chronic pancreatitis. This result is a favorable finding that the antioxidant molecule which is used is not only for early course in acute pancreatitis, but also has a therapeutic feature on established fibrosis. There is not only a conclusive evidence for the prophylactic effects of NAC, but it has also been shown the healing effects in chronic pancreatitis related fibrosis and atrophy. There is a need for broader, comparative, in vivo and in vitro studies for the NAC molecule to take its place in the chronic pancreatitis treatment approach.

Ethics Committee Approval: Gülhane Military Medical Academy Local Ethics Committee Permission was obtained with the letter.

References

1. Gupte AR, Forsmark CE. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30(5):500-5.
2. Patel M, Fine DR. Fibrogenesis in the pancreas after acinar cell injury. *Scand J Surg.* 2005;94(2):108-11.
3. Goh KL. Chronic pancreatitis: aetiology, epidemiology and clinical presentation. *Med J Malaysia.* 2005;60(Suppl B):94-8.
4. Dryden GW Jr, Deaciuc I, Arteel G, McClain CJ. Clinical implications of oxidative stress and antioxidant therapy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2005;7(4):308-16.
5. Kakizaki S, Hamada T, Yoshinaga T, et al. Alcoholic chronic pancreatitis with simultaneous multiple severe complications-extrahepatic portal obliteration, obstructive jaundice and duodenal stricture. *Hepatogastroenterology.* 2005;52(64):1274-7.
6. Gullo L, Migliori M, Brunetti MA, Manca M. Alcoholic pancreatitis: new insights into an old disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2005;7(2):96-100.
7. Apte MV, Wilson JS. Mechanisms of pancreatic fibrosis. *Dig Dis.* 2004;22(3):273-9.
8. Connelly E. Chronic pancreatitis debilitating for the patient, frustrating to manage. *JAAPA.* 2004;17(12):14-6.
9. Bruno MJ. Chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2005;15(1):55-62.
10. Schneider A, Whitcomb DC, Singer MV. Animal models in alcoholic pancreatitis-what can we learn? *Pancreatology.* 2002;2(3):189-203.
11. Azima B, Kao RL, Youngberg G, Williams D, Browder W. A new animal model of reversible acute pancreatitis. *J Surg Res.* 1996;63(2):419-24.
12. Zhou D, Wang W, Cheng X, Wei J, Zheng S. Antioxidant therapy for patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2015;34(4):627-34.
13. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med.* 1989;6(6):593-7.
14. De Vries N, De Flora S. N-Acetyl-L-Cysteine. *J Cell Biochem.* 1993;17F:S270-7.
15. Sevilano S, De la Mano AM, De Dios I, Ramudo L, Manso MA. Major pathological mechanisms of acute pancreatitis are prevented by N-acetylcysteine. *Digestion.* 2003;68(1):34-40.
16. Yağcı G, Gül H, Simsek A, et al. Beneficial effects of N-acetylcysteine on sodium taurocholate-induced pancreatitis in rats. *J Gastroenterol.* 2004;39(3):268-76.
17. Choudhury S, Ghosh S, Gupta P, Mukherjee S, Chattopadhyay S. Inflammation-induced ROS generation causes pancreatic cell death through modulation of Nrf2/NF- κ B and SAPK/JNK pathway. *Free Radic Res.* 2015;49(11):1371-83.
18. Haber PS, Keogh GW, Apte MV. Pancreatic stellate cells are activated in human and experimental pancreatitis. *Gut.* 1999;44:534-41.
19. Puig-Divi V, Molero X, Slas A. Induction of chronic pancreatic disease by trinitrobenzene sulfonic acid infusion into rat pancreatic ducts. *Pancreas.* 1996;13(4):417-24.
20. Aydın A, Orhan H, Sayal A, Ozata M, Sahin G, İşimer A. Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effects of glycemic control. *Clin Biochem.* 2001;34(1):65-70.
21. Richard MJ, Arnaud J, Jurkowitz C, et al. Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure. *Nephron.* 1991;57(1):10-5.
22. Braganza JM, Scott P, Bilton D. Evidence for early oxidative stress in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1995;17(1):69-81.
23. Mathew P, Wyllie R, VanLente F, Steffen RM, Kay MH. Antioxidants In Hereditary Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(8):1558-62.
24. Morris-Stiff GJ, Bowrey DJ, Oleesky D. The antioxidant profiles of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(8):2136-40.
25. Van Gossum A, Closset P, Noel E, Cremer M, Neve J. Deficiency in antioxidant factors in patients with alcohol-related chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 1996;41(6):1225-31.
26. Matsumura N, Ochi K, Ichimura M, Mizushima T, Harada H, Harada M. Study on free radicals and pancreatic fibrosis-pancreatic fibrosis induced by repeated injections of superoxyde dismutase inhibitor. *Pancreas.* 2001;22(1):53-7.
27. Rose P, Fraire E, Hunt LP, Acheson DW, Braganza JM. Dietary antioxidants and chronic pancreatitis. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1986;40(2):151-64.
28. Castano H, Unzueta G, Agustín Domínguez D, et al. Pancreatic fibrosis in rats and its response to antioxidant treatment. *JOP.* 2005;6(4):316-24.
29. Mas R, Işık AT, Yamanel L, et al. Antioxidant treatment with taurine ameliorates chronic pancreatitis in an experimental rat model. *Pancreas.* 2006;33(1):77-81.
30. Ozturk K, Tasci I, Yasar M, et al. Effects of rapamycin treatment on pancreatic fibrosis, cellular apoptosis and oxidative stress in experimental chronic pancreatitis model. *Acta Gastroenterol Belg.* 2015;78(1):3-7.
31. Saponov NS, Khnychenko LK, Polevshchikov AV. Effects of taurine derivatives on primary immune response. *Bull Exp Biol Med.* 2001;131(2):142-4.
32. Denham W, Fink G, Yang J, Ulrich P, Tracey K, Norman J. Small molecule inhibition of tnf gene processing during acute pancreatitis prevents cytokine cascade progression and attenuates pancreatitis severity. *Am Surg.* 1997;63(12):1045-9.
33. Ethridge RT, Hashimoto K, Chung DH, Ehlers RA, Rajaraman S, Evers BM. Selective inhibition of NF-kappa B attenuates the severity of cerulein-induced acute pancreatitis. *J Am Coll Surg.* 2002;195(4):497-505.
34. Hughes CB, Grewal HP, Gaber LW, et al. Anti-TNF α therapy improves survival and ameliorates the pathophysiological sequelae in acute pancreatitis in the rat. *Am J Surg.* 1996;171(2): 274-80.
35. Ahn BO, Kim HG, Lee HS, et al. Effects of taurine on cerulein-induced acute pancreatitis in the rat. *Pharmacology.* 2001;63(1):1-7.
36. Gomez JA, Molero X, Vaquero E, Alonso A, Salas A, Malagelada JR. Vitamin E attenuates biochemical and morphological features associated with development of chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;287:162-9.
37. Seo JY, Kim H, Seo JT, Kim KH. Oxidative stress induced cytokine production in isolated rat pancreatic acinar cells: effects of small-molecule antioxidants. *Pharmacology.* 2002;64(2):63-70.
38. Kim H, Seo JY, Roh KH, Lim JW, Kim KH. Suppression of NF- κ B activation and cytokine production by N-Acetylcystein in pancreatic acinar cells. *Free Radic Biol Med.* 2000;29(7):674-83.
39. Okazaki I, Watanabe T, Hozawa S, Arai M, Maruyama K. Molecular mechanism of the reversibility of matrix metalloproteinase's. *Hepatology.* 2000;15(1):26-32.
40. De Caro L, Ghizzi A, Costa R, Longo A, Ventresca GP, Lodola E. Pharmacokinetics and bioavailability of oral acetylcysteine in healthy volunteers. *Arzneim Forsch.* 1989;39(3):382-5.
41. Olsson B, Johansson M, Gabrielsson J, Bolme P. Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988;34(1):77-82.
42. Wagner PD, Mathieu-Costello O, Bebout DE, et al. Protection against pulmonary O₂ toxicity by N-acetylcysteine. Protection against pulmonary O₂ toxicity by N-acetylcysteine. *Eur Respir J.* 1989;2(2):116-26.
43. Demols A, Van Laethem JL, Quertinmont E, et al. N-acetylcysteine decreases severity of acute pancreatitis in mice. *Pancreas.* 2000;20(2):161-9.
44. Kim H, Seo JY, Kim KH. NF-kappaB and cytokines in pancreatic acinar cells. *J Korean Med Sci.* 2000;15:53-4.
45. Bhatia M, Brady M, Kang YK, et al. MCP-1 but not CINC synthesis is increased in rat pancreatic acini in response to

- cerulein hyperstimulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;282(1):77-85.
46. Haraldsen P, Sun ZW, Börjesson A, Olanders K, Lasso A, Andersson R. Multimodal management of value in fulminant acute pancreatitis? *Pancreatology.* 2003;3(1):14-25.
 47. Shi C, Zhao X, Wang X, Andersson R. Role of nuclear factor-kappaB, reactive oxygen species and cellular signaling in the early phase of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(1):103-8.
 48. Eşrefoğlu M, Gül M, Ateş B, Yılmaz I. Ultrastructural clues for the protective effect of ascorbic acid and N-acetylcysteine against oxidative damage on caerulein-induced pancreatitis. *Pancreatology.* 2006;6(5):477-85.
 49. Kalyoncu NI, Alhan E, Ercin C, Kural BV. Effects of dual inhibitor of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase on acute necrotizing pancreatitis in rats. *Hepatogastroenterology.* 2006;53(70):597-602.
 50. Sevillano S, de Dios I, de la Mano AM, Manso MA. N-acetylcysteine induces beneficial changes in the acinar cell cycle progression in the course of acute pancreatitis. *Cell Prolif.* 2003;36(5):279-89.
 51. Sevillano S, de la Mano AM, Manso MA. N-acetylcysteine prevents intra-acinar oxygen free radical production in pancreatic duct obstruction-induced acute pancreatitis. *Biochim Biophys Acta.* 2003;36(5):279-89.
 52. Asaumi H, Watanabe S, Taguchi M, Tashiro M, Otsuki M. Externally-applied pressure activates pancreatic stellate cells through the generation of intracellular reactive oxygen species, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;293(5):972-8.
 53. Menke A, Adler G. TGF Beta-induced fibrogenesis of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer.* 2002;31(1-3):41-6.
 54. Shek FWT, Benyon RC, Walker FM, et al. Expression of transforming growth factor- β 1 by pancreatic stellate cells and its implications for matrix secretion and turnover in chronic pancreatitis. *Am J Pathol.* 2002;160(5):1787-98.

Coexistence of Epilepsy and Psychogenic Nonepileptic Seizures; a Faceless Menace Underlying Pseudointractability

Epilepsi ve Psikojenik Nonepileptik Nöbet Birlikteliği; Psödodirencin Altında Yatan Görünmeyen Tehlike

Güray KOÇ¹, Semai BEK², Zeki GÖKÇİL³

¹University of Health Sciences, Gulhane Training and Research Hospital, Department of Neurology, Ankara

²Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Muğla

³Eastern Mediterranean University, Faculty of Health Sciences, Department of Neurology, Physiotherapy and Rehabilitation, Cyprus

Abstract

Psychogenic nonepileptic seizures (PNES) may be evaluated as epileptic seizures (ES). Moreover, PNES may be accompanied by ES and might be the cause of resistance to antiepileptic drug (AED) in patients with ES which can be defined as pseudoresistance. We aimed to evaluate the rate of PNES and comorbidity of PNES and ES in our database as well as evaluating the prognosis in these patients. We retrospectively evaluated the records of all patients who were admitted to the epilepsy center between January 1, 2007, and March 31, 2015. Medical record review included outpatient clinic notes, neurological findings, video-EEG monitorization reports, home videos of patients, routine EEG reports, brain images, and follow-up of patients. A total of 4247 patients were evaluated and 114 of these patients had PNES. There were 65 patients with PNES only and 49 patients with PNES/ES. Patients with PNES/ES had a longer duration of diagnosis than patients with PNES ($p<0.001$). Psychiatric treatment was recommended to all, 105 (92.1%) of them had accepted to go under treatment but only 16 (18%) of them took benefit from treatment. Once the patient had epilepsy, all spells were usually considered as epileptic seizures and dosage and number of AED treatment was increased because it was considered as drug resistant epilepsy. We found that suspicion about PNES in patients with intractable epilepsy is helpful to make the right diagnosis and treatment. The clinician who is interested in patients with epilepsy should always keep PNES in mind.

Keywords: Diagnostic Delay, Non-Epileptic Seizures, Outcome, Seizure

Öz

Psikojenik nonepileptik nöbetler (PNEN), epileptik nöbetler (EN) olarak değerlendirilebilir. Bundan da fazla olarak PNEN, EN'ye eşlik edebilir ve epilepsi hastalarında psödodirenc olarak tanımlayabileceğimiz antiepileptik ilaca (AEİ) direncin nedeni olabilir. Bu çalışmada PNEN ve PNEN ile EN birlikteliğini ve bu hastalarda prognozu değerlendirmeyi amaçladık. 1 Ocak 2007 ve 1 Mart 2016 tarihleri arasında epilepsi merkezine gelen hastaların dosyalarını retrospektif olarak inceledik. Hastaların poliklinik notlarını, nörolojik bulgularını, video-EEG monitörizasyonu raporlarını, hastaların ev videolarını, rutin EEG kayıtlarını ve takiplerini değerlendirdik. Toplamda 4247 hasta incelendi ve 114 hastada PNEN saptandı. Sadece PNEN olan 65 hasta, PNEN/EN birlikteliği olan 49 hasta vardı. PNEN/EN birlikteliği olan hastalarda tanı koyma süresi, sadece PNEN olanlara göre daha uzundu ($p<0.001$). Psikiyatrik tedavi bütün hastalara önerildi, 105 (%92.1) hasta tedaviyi kabul etti, ancak sadece 16 (%15.2) hasta tedaviden fayda gördü. Eğer hasta epilepsi hastası ise genellikle bütün ataklar EN olarak kabul ediliyor ve AEİ dozu ve sayısı, hasta ilaca dirençli kabul edilerek artırılıyor. Biz dirençli epilepsili hastalarda PNEN'den şüphe edilmesinin doğru tanı koymada ve doğru tedavide yardımcı olacağını bulduk. Epilepsi ile ilgilenen klinisyenlerin PNEN'i hep akıllarının bir köşesinde tutması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Nonepileptik Nöbetler, Nöbet, Prognoz, Tanıda Gecikme

Introduction

Psychogenic nonepileptic seizures (PNES) are involuntary experiential and behavioral spells which resemble epileptic seizures (ES) (1). About one in five patients first presenting to an epilepsy clinic is diagnosed with PNES and is one of the three most common diagnoses in patients presenting with temporary loss of consciousness (1, 2). On the other hand, coexistence of ES in patients with PNES was found 5.3% (3, 4). Also, 12.3% of all patients with epilepsy had PNES and 14.8% of all patients with

PNES had epilepsy (3). In this coexistence, PNES may be evaluated as ES and patients were misdiagnosed as refractory to antiepileptic drug (AED) treatment. PNES generally looks behaviorally similar to ES, especially to the patient's caregiver, for that reason commonly was a mistaken diagnosis of ES because the prevalence is much higher than that of PNES (5). Recording of seizures with home video rather than video-EEG monitorization is very helpful to distinguish the two diseases, but these cannot be obtained easily especially in daily clinical practice. Patients with PNES may be treated as having epilepsy and the correct diagnosis delay more than seven years (5, 6). One of the reasons for the diagnostic delay in patients is that providers are not familiar with PNES (7). To make the earlier diagnosis is very important as the longer the duration of diagnosis of PNES the poorer outcome of patients (8).

Treatment for ES involves AEDs, and if resistance occurs ketogenic diet, neurostimulation and surgery may be applied, whereas standard treatment for solely PNES should be addressed

ORCID No
Güray KOÇ 0000-0002-2477-5244
Semai BEK 0000-0003-4913-976X
Zeki GÖKÇİL 0000-0002-0544-524X

Başvuru Tarihi / Received: 23.02.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 08.03.2019

Adres / Correspondence : Güray KOÇ
University of Health Sciences, Gulhane Training and Research Hospital,
Department of Neurology, Ankara

e-posta / e-mail : gurayerhan@gmail.com

underlying psychological distress with cognitive behavioral-inspired therapy and sometimes psychoactive medications, but not AEDs (6, 9). So to differentiate these two conditions is very important that the treatment and dealing with these patients differs. Also if the patient had both PNES and ES, treatment of both should be applied.

We aimed to evaluate the rate of PNES and comorbidity of PNES and ES in our database as well as evaluating the prognosis in these patients.

Material and Method

We retrospectively evaluated the records of all patients admitted to the epilepsy center between January 1, 2007, and March 31, 2015. Medical record review included outpatient clinic notes, neurological findings, video-EEG monitorization (VEM) reports with a detailed description of clinical events if applicable, home videos of patients if applicable, routine EEG reports, brain images, and follow-up of patients.

All patients had known either epilepsy or spells of unknown nature and need to be classified. We systematically evaluated the clinical characteristics of patients with epilepsy/PNES, in comparison with those with pure PNES to identify and respond to treatment.

A diagnosis of PNES was made when seizure semiology is consistent with PNES and/or without ictal EEG changes. A diagnosis of epilepsy was made when seizure semiology is consistent with epilepsy and/or with ictal EEG changes. Coexistence of PNES and ES was made once the patients had both type of seizures. If all type of events were obtained, the patients were classified PNES alone, ES alone or PNES/ES coexistence. When the suspected seizures were not obtained, patients were excluded from the study. Seizure types were obtained either video-EEG monitorization or camera recording of patients. If the patient's history includes more than one seizure type, we try to obtained all seizure types due to the coexistence of ES and PNES.

Gender, age, marital status, family history for both epilepsy and psychiatric disorders, diagnosis, AED treatment, psychological treatment, brain MRI findings, EEG results of the patients were evaluated. Epilepsy and PNES risk factors were evaluated (Table 1) (3). The initial diagnosis was determined according to the referring physicians' impressions and it was compared to our final decision (3). Our retrospective study was approved by the Etimesgut Hospital ethical committee (8000-19-16-03.31.2016). As, this is retrospective study written consent of patients was not required.

The variables were investigated using visual (histograms) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov) to determine normal distribution. The data were represented as a median (minimum-maximum) and mean±SD for continuous parameters. Chi-

square analysis was used to compare the proportions. For independent groups, the nonnormal distributed data were compared by using the Mann-Whitney U test. Statistical analyses were performed with Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 23.0 (IBM, Chicago, Illinois, USA). A p value of <0.05 was accepted to be statistically significant.

Table 1. Epilepsy and PNES risk factors

Epilepsy risk factors	PNES risk factors
Perinatal injury	Abuse (physical or sexual)
Febrile seizures	Unemployed or disability
Head injury	Psychiatric disorders
with loss of consciousness	
Stroke, tumor,	Specific identified triggers,
focal cortical dysplasia etc.	(death in the family, etc)

Results

A total of 4247 patients were evaluated and 114 of these patients had PNES. There were 65 (57%) patients with PNES only and 49 (43%) patients with PNES/ES. There were 86 (75.4%) women and 28 men (%24.6) all over. The median age of patients was 28.5 (range of 18-66) years. 56 (49.1%) of patients were married and 58 (50.9%) were single. The diagnosis of patients was made with VEM in 36 (31.6%) and with a videorecording of spells in 78 (68.4%) patients. The median duration of making the diagnosis was 5.5 (range of 1-37) years. Brain MRI was normal in 91 (79.8%) and neurological examination was normal in 102 (89.5%) patients. While 29 (25.4%) patients had epilepsy risk factors, 19 patients had (16.7%) PNES risk factors. In 17 (14.9%) patients out of all had a family history of epilepsy whereas only one (0.87%) patient had a family history of PNES. EEG results revealed normal EEG activity in 76 (66.7%) patients, nonspecific EEG abnormality in 19 (16.7%) patients, and specific epileptiform activity in 19 (16.7%) patients. Prediagnosis and diagnostic accuracy were 69 (60.5%) in our study. Psychiatric treatment was recommended to all patients and 105 (92.1%) of them had accepted to go under treatment but only 16 (15.2%) of them took benefit from treatment.

When patients were classified according to PNES only and PNES/ES comorbidity group there was a statistically significant difference in duration of diagnosis, AED treatment, brain MRI, EEG, neurological examination, epilepsy risk factors, psychiatric treatment between the groups. Patients with PNES/ES had a longer duration time to diagnosis than patients with PNES only (p<0.001, Mann-Whitney U test) (Figure 1). Patients with PNES/ES had more abnormal brain MRI, EEG, epilepsy risk factors (all p<0.001, chi-square test) and neurological examination (p=0.003, chi-square test) than patients with PNES only. Treatment with AED is higher in patients with PNES/ES when compared with the patients with PNES only. 38 (58.4

%) patients with PNES only had AED treatment. Also, the accuracy between diagnosis and prediagnosis are higher in patients with PNES compared than patients with PNES/ES ($p < 0.001$, chi-square test). Patients data according to groups were shown in Table 2.

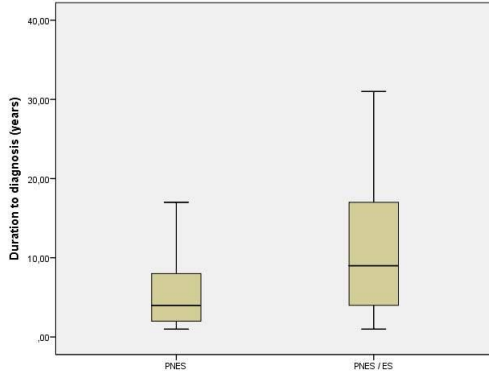


Figure 1. Duration to diagnosis PNES in patients with PNES only and patients with PNES/ES.

Discussion

The major finding of this study was the difference in the duration of diagnosis between the patients with PNES/ES and PNES only. Once the patient had epilepsy usually all spells were considered as epileptic seizures and AED treatment was increased because it was considered as drug resistant epilepsy. But, in reality they have coexistent PNES which explains the resistance. Also, patients with PNES/ES did not accept psychiatric treatment as much as patients with PNES only. On the other hand, both groups did not take benefit from psychiatric treatment. One of the interesting findings of this study is the accuracy of prediagnosis-diagnosis; it is different between the groups which suggest that to make the diagnosis of PNES in patients with epilepsy is very difficult.

Asadi-Pooya et al. investigated patients with PNES only and found that the mean time to diagnosis 5.6 ± 8.2 years and median time to diagnosis 3 years (range of less than one week – 40 years). They did not evaluate patients with PNES/ES (10). We also found that the mean duration to diagnosis was 6.15 ± 6.50 years in patients with PNES only, but in patients with PNES/ES, the mean duration to diagnosis increased to 11.95 ± 8.98 years. In previous studies, the mean time to obtain the diagnosis generally found 5-7 years but even prolonged to 11 years (11). Physician factors played a role in delay to diagnosis (12). We found that physicians thought more of PNES in patients with PNES only group and less of PNES in patients with PNES/ES group which had a longer duration time to diagnosis. Kerr et al. revealed that the response to AED treatment is not associated with diagnostic delay instead a number of AEDs tried was associated

with a delay in the diagnosis (6). This finding may be helpful to understand why we found the duration to diagnosis in PNES/ES group longer.

Table 2. Comparison of patients with PNES only and patients with PNES/ES

	PNES only	PNES/ES	P value
Gender (F/M)	53/12	33/16	0.081
Age (years)	29 (18-66) 33.03 ± 13.44	30(18-48) 29.46 ± 7.18	0.643
Marital status (Married /Single)	36/29	20/29	0.123
Duration of diagnosis (years)	4 (1-30) 6.15 ± 6.50	9 (1-31) 11.95 ± 8.98	<0.001
AED treatment	27 No AED 14 polytherapy	0 No AED 34 polytherapy	<0.001
Brain MRI (Normal/Abnormal)	63/2	28/21	<0.001
Neurological examination (Normal/Abnormal)	63/2	39/10	0.003
EEG	59 Normal 4 nonspecific 2 epileptiform discharges	17 normal 15 nonspecific 17 epileptiform discharges	<0.001
Epilepsy risk factors (Y/N)	6/59	23/26	<0.001
PNES risk factors (Y/N)	12/53	7/42	0.554
Diagnosis/ Prediagnosis	55/10	14/35	<0.001
Accurate/Inaccurate Treatment (Y/N)	63/2	42/7	0.028
Benefit of treatment (Y/N)	8/42	8/31	0.582

Long-term outcome of patients with PNES had controversial results. Asadi-Pooya et al. found that 86% of patients with PNES did not take appropriate psychotherapy but 54.7% of patients with PNES were seizure free for one year (13). Tolchin et al. investigated long-term adherence with psychiatric treatment among patients with PNES and found that only 14% remained adherent through the fourth visit (14). Duncan et al found that only 34.4% of patients with PNES were seizure free at the 3-4 years follow up (15). We found that only 18% of patients with PNES take benefit from psychiatric treatment in our series. These results suggest that the treatment of patients with PNES is very long and challenging. One of the interesting findings in this study was patients with PNES only had accepted psychiatric treatment more than patients with PNES/ES.

Our study had female dominance in both groups consistent with the literature (16). Brain MRI, EEG, neurological examination was much more abnormal as well as epilepsy risk factors in patients with PNES/ES compared to PNES only as expected.

The limitations of our study were that this was a retrospective study, and patients data came from a single institution. The risk factors, response to treatment and prognostic factors can be evaluated with prospective studies. Also, not all of our patients had VEM which was a gold standard diagnostic tool for paroxysmal events. However, our study involved a large number of patients who evaluated for

epilepsy and gave us clue to suspect about PNES especially patients with intractable epilepsy.

As a result, we found that especially in patients with intractable epilepsy to suspect about PNES is very helpful to make the right diagnosis and right treatment of PNES. The first step to make the diagnosis of PNES is to consider it. The physician who is interested in patients with epilepsy should always keep PNES in mind.

References

1. Reuber M, Brown RJ. Understanding psychogenic nonepileptic seizures-Phenomenology, semiology and the Integrative Cognitive Model. *Seizure*. 2017;44:199-205.
2. Angus-Leppan H. Diagnosing epilepsy in neurology clinics: a prospective study. *Seizure*. 2008;17(5):431-6.
3. Chen-Block S, Abou-Khalil BW, Arain A, et al. Video-EEG results and clinical characteristics in patients with psychogenic nonepileptic spells: The effect of a coexistent epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016;62:62-5.
4. Martin R, Burneo JG, Prasad A, et al. Frequency of epilepsy in patients with psychogenic seizures monitored by video-EEG. *Neurology*. 2003;61(12):1791-2.
5. Dickinson P, Looper KJ. Psychogenic nonepileptic seizures: a current overview. *Epilepsia*. 2012;53(10):1679-89.
6. Kerr WT, Janio EA, Le JM, et al. Diagnostic delay in psychogenic seizures and the association with anti-seizure medication trials. *Seizure*. 2016;40:123-6.
7. Pretorius C. Barriers and facilitators to reaching a diagnosis of PNES from the patients' perspective: Preliminary findings. *Seizure*. 2016;38:1-6.
8. Jones SG, TJ OB, Adams SJ, et al. Clinical characteristics and outcome in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Psychosom Med*. 2010;72(5):487-97.
9. Perez DL, LaFrance WC, Jr. Nonepileptic seizures: an updated review. *CNS Spectr*. 2016;21(3):239-46.
10. Asadi-Pooya AA, Tinker J. Delay in diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures in adults: A post hoc study. *Epilepsy Behav*. 2017;75:143-5.
11. Asadi-Pooya AA, Sperling MR. Epidemiology of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*. 2015;46:60-5.
12. Reuber M, Fernandez G, Bauer J, Helmstaedter C, Elger CE. Diagnostic delay in psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*. 2002;58(3):493-5.
13. Asadi-Pooya AA, Ziyadeh F. Outcome of patients with psychogenic nonepileptic seizures with limited resources: A longitudinal study. *Seizure*. 2018;59:1-4.
14. Tolchin B, Dworetzky BA, Baslet G. Long-term adherence with psychiatric treatment among patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 2018;59(1):18-22.
15. Duncan R, Anderson J, Cullen B, Meldrum S. Predictors of 6-month and 3-year outcomes after psychological intervention for psychogenic non epileptic seizures. *Seizure*. 2016;36:22-6.
16. Baroni G, Martins WA, Piccinini V, et al. Neuropsychiatric features of the coexistence of epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures. *J Psychosom Res*. 2018;111:83-8.

Intramedullary K-Wire Fixation: A Feasible and Effective Technique in Treatment of Pediatric Distal Radius Fractures

İntramedüller K-Teli Tespiti: Pediatrik Distal Radius Kırıklarının Tedavisinde Uygulanabilir ve Etkin Bir Teknik

Yusuf ERDEM¹, Cagri NEYİSÇİ¹

¹Gülhane Training and Research Hospital, Orthopedics and Traumatology Department, Ankara

Abstract

In this research we aimed to report the clinical and radiological results of a retrospective study performed on 6 children with severely displaced distal radial metaphyseal and diametaphyseal fractures, who were treated with percutaneous intramedullary Kirschner wire (K-wire) fixation. A total of 6 children with distal unstable radius fractures, all of whom have visible physal plate, were treated as an inpatient at our clinic January 2016 to June 2017. The average age was 8 years (range, 7–9 years). The fractures were fixed with two percutaneous intramedullary K-wires of 1.5-2 mm in diameter either transepiphyseally in three of them or both transepiphyseally and transcortically in the remaining three. Operative and short follow-up outcomes were assessed. The average operation time was 20 min (range, 15-25 min). Additional below-the-elbow splint was used in all cases for 3 weeks postoperatively. K-wires were removed after 6 weeks in all cases. Bone union was achieved at an average time of 4 weeks (range, 3-6 weeks) in all cases. No complication including malunion or early epiphyseal closure of the distal radius was identified at mean follow-up of 13 months (range, 4-18 months). Results of this study showed that reduction and osteosynthesis of distal displaced radius fractures in children by percutaneous flexible intramedullary K-wire fixation technique have many advantages regarding the maintenance of the stable construct with easy, minimally invasive and quick application. We thought that this method is a reliable treatment option for pediatric distal unstable radius fractures.

Keywords: Intramedullary Fixation, Pediatric, Unstable Radius Fracture

Öz

Bu çalışmada, deplase distal metafizyal ve diametafizyal radius kırığı olan 6 çocuğun tedavisinde uyguladığımız intramedüller K-teli tespiti, klinik ve radyolojik sonuçlarını sunmayı amaçladık. Çalışmaya Ocak 2016-Haziran 2017 tarihleri arasında anstabil distal radius kırığı tanısı ile polikliniğe başvuran 6 çocuk hasta dahil edildi. Ortalama yaş 8 (dağılım 7-9) idi. Hastaların 3'ünde kırıklar 1.5-2 mm çapında perkütan uygulanan K-teli ile transepifizyal, diğerlerinde ise hem transepifizyal hem de transcortikal tespit edildi. Cerrahi sonrası kısa dönem takip sonuçları değerlendirildi. Ortalama ameliyat süresi 20 dakika idi (dağılım 15-25). Tüm vakalarda ameliyat sonrası 3 hafta boyunca ek olarak kısa kol splint kullanıldı. Tüm vakalarda 6 hafta sonra K-telleri çıkarıldı. Hastaların tümünde kemik kaynamasına ortalama 4 haftada (dağılım 3-6) ulaşıldı. Ortalama 13 aylık takipte (dağılım 4-18), malunion veya distal radiusun erken epifizyal kapanmasını içeren herhangi bir komplikasyon saptanmadı. Bu çalışmanın sonuçları, çocuklarda deplase radius distal kırıklarının perkütan olarak fleksible intramedüller K-teli tespit tekniği ile redüksiyonunun ve osteosentezinin, stabil yapının korunması konusunda kolay, minimal invazif ve hızlı uygulama gibi birçok avantajı olduğunu göstermiştir. Bu yöntemin pediatrik distal anstabil radius kırıklarında güvenilir bir tedavi seçeneği olduğu açıktır.

Anahtar Kelimeler: Anstabil Radius Kırığı, İntramedüller Tespit, Pediatrik

Introduction

Pediatric distal forearm fractures are common injuries and the vast majority of which are treated by closed reduction and casting (1). However, in displaced and angulated types, regular closed traction and manipulation technique may not be enough solely thus requiring operative treatment and most commonly stabilized by percutaneous Kirschner (K)-wires.

K-wire fixation has higher advantages in simplicity of placement, ease of removal and the limited risk of physal injury as regarding not to endanger the bone growth. In conventional pinning technique, K-wire is inserted just proximal or

through the distal radial physis and transfixed across the fracture site (2,3). However, correction of angulation via conventional pinning is somehow difficult because the entry point of crossed K-wires are very close to the fracture line where the marrow cavity is getting narrower in this area. Moreover, repeated insertion trials of K-wires could possibly cause iatrogenic fracture which makes the internal fixation harder. On the other hand, classical elastic stable intramedullary nailing (ESIN) technique which is also widely used in the treatment of pediatric forearm fractures, is mostly recommended in transverse fractures of the long bone diaphysis or those on the border of diametaphyseal junction. Stable reduction of the metaphyseal region with this technique is difficult because the distal segment is too short and wide which may not be reduced with the asymmetrical insertion of the nail entry in most of the cases (4-6).

Considering this facts, we looked for a solution which eliminates these problems. In our report, we would like to introduce and present the results of our distal transphyseal intramedullary fixation technique

Yusuf ERDEM ORCID No
0000-0002-8685-2356
Cagri NEYİSÇİ 0000-0001-8481-7808

Başvuru Tarihi / Received: 11.03.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 13.03.2019

Adres / Correspondence : Yusuf ERDEM
Gülhane Training and Research Hospital, Orthopedics and Traumatology
Department, Ankara

e-posta / e-mail : dryusufoguzerdem@gmail.com

for severely displaced pediatric distal metaphyseal or metadiaphyseal radial fractures.

Material and Method

From January 2016 to June 2017, 6 patients (4 girls, 2 boys) with an average age of 8 years (range, 7-9) who has unstable distal radius fractures were included the study. Reduction with traction was applied as first line treatment as usual at the emergency department, however the desired anatomical reduction has not been achieved as expected. Surgical intervention was decided in all patients after an attempt of closed reduction in which the stable retention could not achieved. After receiving approval form our institutional review board, parents were informed and consented verbally that their children's data concerning the injuries, treatments and prognoses would be submitted for publication. 4 patients have metaphyseal, 2 patients have diaphyseal fractures without any comorbid fractures. 1.5 or 2 mm Kirshner wires were used percutaneously depending on the patient's physical sizes. First K-wire was inserted transepiphyseal into the medullary canal of the radius through the radial styloid prior to the second wire which was inserted through the end of the distal radial cortex, just located medial to Lister tubercle in 3 patients (Figure 1) and transepiphyseally at the same location in 3 patients (Figure 2).

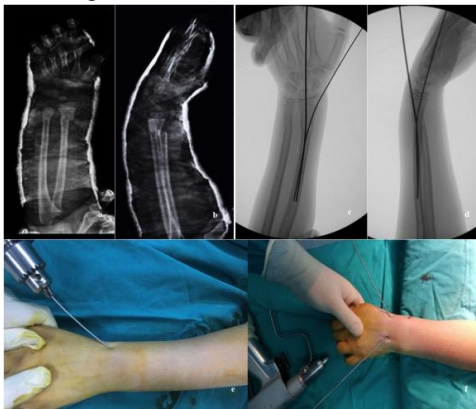


Figure 1. Patient 1, a,b) a 7-year-old girl with a distal metaphyseal radius and ulna fracture in the left forearm which can not be reduced conservatively. c,d) The radius fracture was fixed by K-wire pinning in which one of the pin was inserted transepiphyseally while the other was inserted transcortically. e,f) The entry points of the wires outside the skin.

Just after K-wire insertion points were obtained, K-wires were reversed and the blunt end of the K-wires were pushed through the drilled holes by controlled handheld force. Intramedullary K-wires reduced the distal fragment to more anatomic position by the principle of leaning the opposite cortex of the proximal fragment. After confirmation of the stability and reduction by fluoroscopy, the distal ends of the K-wires were bent and cut to the proper length outside the skin. In case of difficulty

in proximal part reduction due to spike of the fracture site or soft tissues, reduction manoeuvre was achieved by the lever arm effect of Schanz, applied dorsally. Distal ulna fractures were aligned properly after the correction of radius fractures (Figure 3). At the end, below-the-elbow splint was applied to all patients for 3 weeks postoperatively. The patients and parents were taught about the wire site care. Patients were followed-up 1-3 and 6 weeks after discharge from the hospital, checking for the course of bone healing and complications.

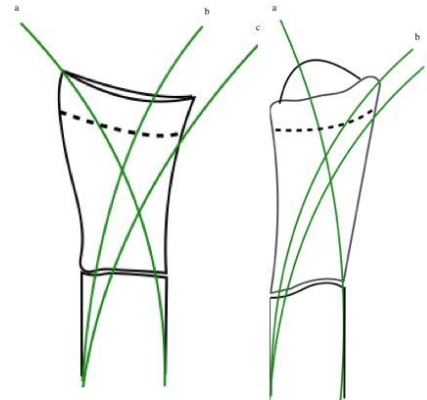


Figure 2. K-wires were inserted through the radial styloid (a) and the posteromedial end (b) of the distal epiphysis in 3 patients and transcortically (c) in 3 patients. These wires reach the dorsal and volar cortex, respectively.



Figure 3. Patient 2, a) Intraoperative picture of the transphyseal entry point of the wire. b) Reduction was achieved by leveraging the proximal part with Schanz applied dorsally where the reduction of the proximal part can not be obtained. c) The distal ends of the wires were bent outside the skin.

Results

The mean follow-up period was 13 months (range, 4-18 months). The operation was performed under general anaesthesia in all cases. The average operation time was 20 min (range, 15-25 min). Bone healing was observed at an average time of 4 weeks (range, 3-6 weeks) and K-wires were removed with local anesthesia after 6 weeks in all patients (Table 1). On final radiographs just before K-wire removal, there was no translation or angulation in any direction and all patients achieved full wrist flexion, extension and forearm rotation. Moreover postoperative complications, such as refracture, loss of alignment, functional deficit of wrist and early

epiphyseal closure of the radius were not observed (Figure 4).



Figure 4. Patient 4, a,b) Complete bone union was achieved without malunion at postoperative 4th weeks.

Table 1. Patient summary

Patient	1	2	3	4	5	6
Age (years)	7	8	9	9	8	7
Sex	F	F	M	F	F	M
Follow-up (months)	18	16	16	15	10	4
Fracture type	RM	RM	RD	RM	RD	RM
Comorbidity	DU	DU	N	N	N	DU
Anesthesia	G	G	G	G	G	G
Surgery time (minutes)	20	25	25	20	15	15
K-wire diameter (mm)	15	15	20	15	15	20
K-wire removal (weeks)	6	6	6	6	6	6
Complication	N	N	MAPT	N	N	N

F: Female, M:Male, RM: Radius metaphysis, RD: Radius diametaphysis, DU: Distal ulna, G: General, MAPT: Minimal AP translation, N: Normal

Discussion

Management of distal forearm fractures in pediatric population is challenging and more importance should be paid to pediatric fractures than adult fractures regarding treatment strategy. The important factors that need to be considered before selecting the appropriate treatment strategy are the age of child, duration of the healing time, and the initial position of the fracture site for the estimated remodeling potential and reintervention if required. Also parents' anxiety during the treatment should be taken into account.

The optimal treatment should include the maintenance of the reduction throughout the fracture healing period whether by surgery or conservative intervention. A 3-point moulded cast application may not be enough in unstable distal metaphyseal fractures, especially in the course of advanced swelling and displacement due to the nature of fracture mechanism. Most of the severely displaced

radius fractures are seen in Galeazzi-equivalent variants in pediatric population. High-velocity trauma may damage the distal ulna and radioulnar ligaments additionally in which the cast application alone as a definitive treatment may cause poor functional outcomes in the future (7).

Percutaneous K-wire pinning is recommended for severely and completely displaced fractures (8). Several K-wire pinning techniques have been described for distal radius fractures which challenges due to the presence of physis and the size of the bone (9,10). Kapandji (11) defined intrafocal pinning for physeal fractures of the distal radius to protect the growth plate from iatrogenic injury, however this technique may put adjacent neurovascular structures and ligaments at risk (9). Moreover ensuring the stable K-wire fixation with cross pinning without penetrating the physeal plate is technically demanding due to long distance to the fracture site which is also narrower site of the bone. Also difficulty of opposite cortex penetration of the bone at an optimal distance and the spread of the pins at the fracture site may not be sufficient to achieve the stability both in anteroposterior and lateral plans (2,12).

ESIN has been accepted as an option in case of such difficulties mentioned above (13-15). ESIN is generally used to stabilize the unstable diaphyseal and diametaphyseal fractures with high utilization rate, however three point stabilization cannot be provided in the distal metaphyseal fractures due to the short distal fragment (9,12). Varga et al. used short, double elastic nail fixation to eliminate the failure of the classical ESIN method, however the more rotational stability was achieved with thicker nails, and shorter nails (16).

Flexible double intramedullary K-wire pinning was successfully applied to distal metaphyseal and diametaphyseal radius fractures in our study, moreover comorbid ulna fractures in half of the patient population were managed conservatively which were considered incomplete and distal radioulnar stability was stable. We can explain this phenomenon with ligamentotaxis effect of ensuring sufficient fixation in more anatomical position at the fracture site. Our technique was similar to Py-Desmanet procedure (17,18), whereas our insertion point for the medial pin was located just at the end of the distal cortex of the radius, not at the tip of the posteromedial physis as described by Py-Desmanet's method. So the second pin in our study was not transphyseal, it was cortical. Moreover, the pins did not push forward to the radial head or physis, unlike the Py-Desmanet's technique. After drilling the insertion points, we reversed the K-wires and push the blunt tips of the K-wires by controlled handheld force intramedullary, so the possibility of the opposite cortex penetrating of the bone and the thermal injury of the physis were eliminated. This is considered as the last dissimilarity of our technique.

On the other hand, no need for skin incision, soft tissue dissection and further anaesthesia for nail removing unlike Varga et al.'s technique in which the implants were sank under the skin are considered as another advantages of our technique.

Intramedullary insertion of the K-wires maintained a spring effect where the distal fragment moved to reduced position in our technique. Our technique allowed a micromotion at the fracture site, which stimulates the formation of callus. In this technique we have observed only mild complications like skin irritations which were caused by the end of the dorsally inserted and relatively too short K-wires outside the skin. However, we hypothesize that this problem can be attributed to improper cut-off of K-wires during the learning curve period of the technique. When distal end of the K-wires is cut in a maximally palmar-flexed position of the wrist and left long outside the skin, this irritation problem ceases. Also minimal translation was observed in one case, however as long as the physes were open, remodelling occurred. Physeal arrest or growth disturbance was not observed in our patients, however in some studies a risk of premature physeal closure was reported after transphyseal pinning of the distal radius fractures (19,20).

In conclusion, intramedullary K-wire fixation technique is easy and a reliable for treatment of displaced distal radial fractures in pediatric population. Our follow-ups were relatively short, and further prospective and long-term studies are required to support our experience.

Ethics Committee Approval: Gülhane Military Medical Academy Local Ethics Committee Permission was obtained with the letter dated 2016 and numbered 17.

References

1. Eichinger JK, Agochukwu U, Franklin J, Arrington ED, Bluman EM. A new reduction technique for completely displaced forearm and wrist fractures in children: a biomechanical assessment and 4-year clinical evaluation. *J Pediatr Orthop.* 2011;31(7):73-9.
2. Parikh SN, Jain VV, Youngquist J. Intrafocal pinning for distal radius metaphyseal fractures in children. *Orthopedics.* 2013;36(6):783-8.
3. Miller BS, Taylor B, Widmann RF, Bae DS, Snyder BD, Waters PM. Cast immobilization versus percutaneous pin fixation of displaced distal radius fractures in children: a prospective, randomized study. *J Pediatr Orthop.* 2005; 25:490-4.
4. Walton NP, Brammar TJ, Hutchinson J, et al. Treatment of unstable distal radial fractures by intrafocal, intramedullary K-wires. *Injury.* 2001;32:383-9.
5. Flisch CW, Della Santa DR. Osteosynthesis of distal radius fractures by flexible intramedullary nailing (Geneva experience). *Chir Main.* 1998;17:245-54.
6. Bukvić N, Marinović M, Bakota B, et al. Complications of ESIN osteosynthesis--Experience in 270 patients. *Injury.* 2015;46(6):40-3.
7. Letts M, Rowhani N. Galeazzi-equivalent injuries of the wrist in children. *J Pediatr Orthop.* 1993;13(5):561-6.
8. McLauchlan GJ, Cowan B, Annan IH, Robb JE. Management of completely displaced metaphyseal fractures of the distal radius in children. *J Bone Joint Surg.* 2002;84B:413-7.
9. Lieber J, Schmid E, Schmittenebecher PP. Unstable diaphyseal forearm fractures: transepiphyseal intramedullary Kirschner-wire fixation as a treatment option in children. *Eur J Pediatr Surg.* 2010; 20:395-8.
10. Miller BS, Taylor B, Widmann RF, Bae DS, Snyder BD, Waters PM. Cast immobilization versus percutaneous pin fixation of displaced distal radius fractures in children: a prospective, randomized study. *J Pediatr Orthop.* 2005; 25:490-4.
11. Kapandji A. Internal fixation by double intrafocal plate. Functional treatment of non articular fractures of the lower end of the radius. *Ann Chir.* 1976;30:903-8.
12. Sano K, Hashimoto T, Kimura K, Ozeki S. Percutaneous flexible double pinning (Py-Desmanet's procedure) for pediatric distal radius fractures. *Hand (N Y).* 2013;8(4):392-6.
13. Illing P, Lascombes P. Case collection of forearm fractures. In: Dietz HG, Schmittenebecher PP, Slongo T, Wilkins E, editors. *Elastic stable intramedullary nailing (ESIN) in children (AO manual of fracture management series).* New York: Thieme; 2006: 71-108.
14. Cai H, Wang Z, Cai H. Prebending of a titanium elastic intramedullary nail in the treatment of distal radius fractures in children. *Int Surg.* 2014;99:269-75.
15. Joulié S, Laville JM, Salmeron F. Posteromedial elastic stable intra-medullary nailing (ESIN) in volarly displaced metaphyseal-diaphyseal distal radius fractures in child. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2011;97:330-4.
16. Varga M, Józsa G, Fadgyas B, Kassai T, Renner A. Short, double elastic nailing of severely displaced distal pediatric radial fractures: A new method for stable fixation. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(14):e6532.
17. Desmanet E. Osteosynthesis of the radius by double elastic springpinning. Functional treatment of the distal end fracture of the radius. A study of 130 cases. *Ann ChirMain.* 1989;8:193-206.
18. Py C, Churet JP. Tentative de mobilisation immediate des fractures de l'extrémité inférieure de radius. Personal communication, Tours and Western Center Surgical Society Meeting, 18 June, 1969.
19. Abzug JM, Little K, Kozin SH. Physeal arrest of the distal radius. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014;22:381-9.
20. Boyden EM, Peterson HA. Partial premature closure of the distal radial physis associated with Kirschner wire fixation. *Orthopedic.* 1991;14:585-8.

Plazmaferez Sırasında Fatal Seyreden TRALI

The Fatal TRALI During the Plasmapheresis A Fatal TRALI

Canan GÜRSOY¹, Ezgi DÖNMEZ², Semra GÜMÜŞ DEMİRBİLEK¹

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Muğla
²Yatağan Devlet Hastanesi, Muğla

Öz

Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI); transfüzyon sırasında veya 6 saat içinde ortaya çıkan, akut hipoksemi ve non-kardiyojenik ödem ile karakterize tablodur. Non-kardiyojenik pulmoner ödeme bağlı hipoksi, dispne, siyanoz, ateş ve taşikardi görülür. Transfüzyona bağlı ölümlerin hemolizden sonraki en sık sebebidir. Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarına en sık plazma ve trombosit replasmanının neden olduğu bilinmektedir. Transfüzyon sayısı arttıkça TRALI riski artmaktadır. Kan ve kan ürünlerinin bilinen kullanım endikasyonlarının yanı sıra plazmaferez gibi işlemlerde de kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. Bu nedenle klinisyenlerin transfüzyon ilişkili komplikasyonlar ile karşılaşma ihtimali artmaktadır. Biz bu yazıda replasman mayi olarak taze donmuş plazmanın kullanıldığı plazmaferez sırasında gelişen akut akciğer hasarını literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Plazmaferez, Taze Donmuş Plazma, Transfüzyon İlişkili Akut Akciğer Hasarı, Transfüzyon Reaksiyonu

Abstract

Transfusion related acute lung injury (TRALI) is characterized by acute hypoxemia and non-cardiac edema which occurs during the transfusion or within the first 6 hours. Hypoxia, dyspnea, cyanosis, fever and tachycardia are caused by non-cardiac pulmonary edema. Transfusion-related deaths are the most common cause after hemolysis. It is known that TRALI is mostly seen with plasma and platelet replacements. The risk of development of TRALI rises with the increasing number of transfusions. The use of blood and blood components for plasmapheresis and similar processes alongside the routine indications has become increasingly widespread. Therefore clinicians are more likely to meet the complications related with transfusion. In this study, we purposed to present an acute lung injury case caused by fresh frozen plasma during plasmapheresis in the context of the literature.

Keywords: Fresh Frozen Plasma, Plasmapheresis, Transfusion Reaction, Transfusion Related Acute Lung Injury

Giriş

Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI); transfüzyon sırasında veya 6 saat içinde ortaya çıkan, akut hipoksemi ve non-kardiyojenik ödem ile karakterize bir tablodur (1). Görülme sıklığı transfüzyon sonrası 1:5000'dir ve dördüncü en yaygın transfüzyon reaksiyonu olduğuna inanılmaktadır (2). Transfüzyona bağlı ölümlerin hemolizden sonraki en sık sebebidir (3). Olguların çoğu solunum desteği ile 3 gün içinde iyileşirken %5-25 olgu fatal seyrederek (4).

Kan ve kan ürünü kullanım sıklığı göz önünde bulundurulduğunda, klinisyenlerin transfüzyon komplikasyonları ile karşılaşma ihtimali yüksektir. Biz bu yazıda replasman mayi olarak taze donmuş plazmanın kullanıldığı plazmaferez sırasında gelişen akut akciğer hasarını literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Olgu

55 yaş, erkek olgu pnömoni ilişkili solunum yetmezliği ile özel bir hastanenin yoğun bakım ünitesine invaziv mekanik ventilatör desteği için yatırılmıştır. Olgunun nörolojik muayenesi yoğun bakım ünitesine yatışında ve izleyen günlerde sedatif ve kürarizan (midazolam ve rokuronyum) ilaç verildiği için değerlendirilememiştir. Yatışının 5. gününde sedatif ve kürarizan ilaçlar kesilmiştir. Olgu ile kooperasyon sağlandığında bilateral özellikle alt ekstremitelerde daha belirgin kas gücü kaybı izlenmiştir. Gelişen polinöropati etiolojisinin araştırılması için olgu yatışının 10. gününde hastanemiz yoğun bakım ünitesine sevk edilmiştir.

Olgu yoğun bakım ünitemizde değerlendirildiğinde bilinç açık, koopere, orotrakeal olarak entübe ve hemodinamik olarak stabildi. Nörolojik muayenede bilateral alt ve üst ekstremitelerde tam kas güçsüzlüğü ve parestezi tespit edildi. Olgunun öyküsü değerlendirildiğinde yaklaşık 3 hafta önce geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu ve ardından geçmeyen solunum sıkıntısı ve halsizlik şikayetleri olduğu öğrenildi. Artan solunum sıkıntısı ile başvurduğu hastanede yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır.

Olgunun anamnezi ve yatış anındaki nörolojik muayenesi ile ön tanı olarak Guillain-Barre sendromu (GBS) düşünüldü. Nöroloji hekimleri ile görüşülerek elektromiyografi (EMG) ve lomber ponksiyon (LP) yapıldı. LP'de beyin omurilik sıvısında protein artışı saptandı. Yapılan EMG 'de

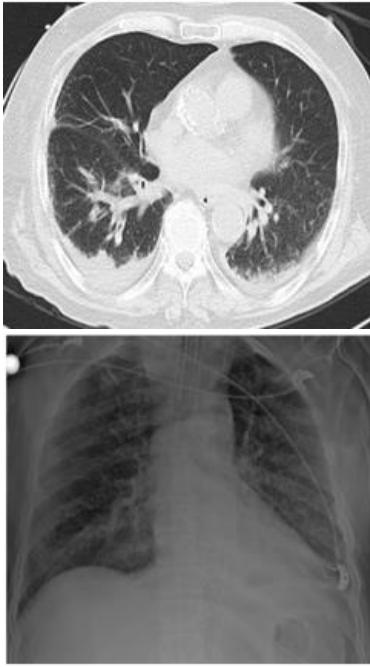
Canan GÜRSOY ORCID No
0000-0003-0658-9138
Ezgi DÖNMEZ 0000-0001-7721-4582
Semra GÜMÜŞ DEMİRBİLEK 0000-0002-8701-6042

Başvuru Tarihi / Received: 30.05.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 28.06.2018

Adres / Correspondence : Canan GÜRSOY
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim
Dalı, Muğla
e-posta / e-mail : gursoycanan@yahoo.com

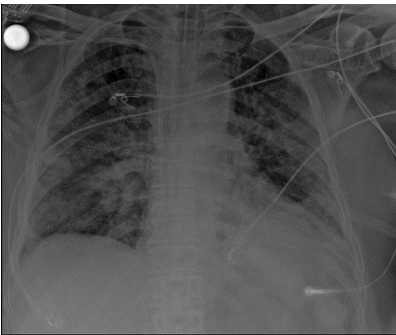
kas aksiyon potansiyellerinin amplitudünde azalma, yavaşlamış iletim hızı ve motor sinirlerinde iletim bloğu olduğu izlendi. Laboratuvar testlerin sonuçları ile GBS tanısı desteklendi. Olguya tedavi olarak plazmaferez (plazma değişimi) planlandı. Plazmaferez sırasında replasman mayi olarak taze donmuş plazma kullanılması düşünüldü.

Plazmaferez öncesi olgu bilinç açık, koopere, hemodinamik açıdan stabildi. Akciğer muayenesinde akciğer sesleri bilateral bazallerde var olan plevral efüzyona bağlı azalmış olarak değerlendirildi (Resim 1). İşlem öncesi laboratuvar değerleri ve mekanik ventilatör modları tablo 1 de verilmiştir.



Resim 1. Plazmaferez öncesi aksiyel, kontrastsız akciğer penceresinde bilgisayarlı tomografi kesiti ve akciğer grafisi

Plazmaferezin birinci saatinde olgunun periferik oksijen satürasyonlarında akut düşme izlendi (%80). Yapılan muayenesinde olgunun normotansif, normotermik, taşikardik fakat düşük periferik oksijen saturasyonu olduğu izlendi. Akciğer oskültasyonunda her iki akciğerde solunum seslerinin azalmış olduğu ve yaygın rallerin varlığı tespit edildi. Arteriyel kan gazı hipoksemik ve hiperkarbik olarak değerlendirildi. Çekilen akciğer



Resim 2. Plazmaferez sonrası akciğer grafisi

grafisinde bilateral diffüz infiltrasyon izlendi (Resim 2). Hipokseminin dakikalar içinde giderek artması üzerine plazmafereze son verildi.

Plazmaferez sırasında en sık görülen komplikasyon olan hipotansiyon, plazmaferez süresince ve hipokseminin geliştiği dönem boyunca yaşanmadı. Bu nedenle gelişen durumun plazmafereze bağlı olmadığı düşünüldü. Fakat işlem sırasında taze donmuş plazma (TDP) kullanılması, gelişen hipoksemi ve solunum yetmezliğinin nedeni olabileceğinden şüphelenildi. Olgu transfüzyon ilişkili akciğer hasarı veya transfüzyon ilişkili dolaşım yüklenmesi açısından değerlendirildi. Ayırıcı tanı için olguya ekokardiyografi yapıldı. Kardiyak yapıların olağan izlendiği görüntülemeye yüklenme bulguları tespit edilmedi. Santral venöz basınç normal olarak değerlendirildi (6 cmH₂O). Dolaşım yüklenmesinin dışlanması ile olguda gelişen solunum yetmezliği TRALI olarak değerlendirildi.

Olgunun mekanik ventilatör modu arteriyel kan gazı değerlerine göre APRV (Airway Pressure Release Control) olarak düzenlendi (Tablo 1). Tedaviye steroid (metil prednisolon, 250 mg) ve diüretik eklendi.

İşlemden yaklaşık 12 saat sonra hipokseminin ve hiperkapninin gerilediği izlendi (Tablo 1). 24 saat sonra hipotansiyon gelişmesi üzerine (tansiyon arteriyel 65/42 mmHg) tedavisine vasopresör eklendi (norepinefrin, 0.5 mcg/kg/dk). Buna rağmen kan basıncında yükselme olmayan olguya adrenalın infüzyonu (1 mg/sa) başlandı. Takiplerinde gelişen kardiyak arrest sonrası resusitasyona yanıt vermeyen olgu yatışının 2. gününde eksitus olarak kabul edildi.

Tartışma

Guillain-Barre sendromu tüm yaşlarda görülebilen akut inflamatuvar bir polinöropatidir. Çoğu zaman üst solunum yolu enfeksiyonu gibi dikkat çekici olmayan bir durumdan 14 gün sonra semptomlar ortaya çıkar (5). Semptomlar genellikle alt ekstremiteden başlayarak yukarı doğru ilerler. Tanı, klinik ve laboratuvar testler ile konur. Çalışmamızdaki olgunun öyküsünde; yoğun bakım yatışından yaklaşık 2 hafta önce başlayan üst solunum yolu enfeksiyonu bulunmaktadır. Gelişen solunum yetmezliğine bağlı entübe edilerek mekanik ventilasyon desteğine alınmıştır. Guillain-Barre Sendromlu olguların en önemli ölüm nedeni solunum yetmezliği ve otonom tutulumla bağlı ciddi aritmilerdir. Hızlı ilerleyen kliniğine rağmen erken tanı ve tedavi prognozu olumlu etkilemektedir. Tedavide intravenöz immunglobulin ve plazmaferez kullanılmaktadır (5). Olgumuzda GBS'nin tedavisi için plazmaferez tercih edilmiştir. Plazmaferez sırasında replasman mayi olarak TDP veya albümin kullanılabilmektedir. Ülkemizde şu an albümin temininde yaşanan sıkıntılardan dolayı replasman

mayi olarak TDP tercih edilmiş ve TDP kullanımına bağlı transfüzyon reaksiyonu gelişmiştir.

Kan transfüzyonu sonrası ortaya çıkan iki taraflı pulmoner ödem ilk olarak 1951 yılında R. Barnard

Tablo 1: Olgunun MV verileri, hemodinamik parametreleri ve AKG değerleri

	MV* değerleri	Arteriyel Kan Gazı	Tansiyon	Vazopresör
			Arteriyel-Nabız	
Plazmaferez Öncesi	V-SIMV			
	FIO ₂ %50	pH: 7.49		
	Frekans :14	PO ₂ : 71 mmHg	128/78 mmHG	Yok
	PEEP: 6 mbar	PCO ₂ : 38 mmhg	88 atım/dk	
	TV:500 ml	SO ₂ : 96		
Plazmaferez sırasında	V-SIMV			
	FIO ₂ %100	pH: 7.21		
	Frekans: 14	PO ₂ : 41 mmHg	119/65 mmHg	Yok
	PEEP: 14 mbar	PCO ₂ : 90 mmhg	92 atım/dk	
	TV: 500ml	SO ₂ : 73		
Plazmaferez Sonrası	APRV			
	FIO ₂ %60	pH: 7.30		
	Tüst: 4sn	PO ₂ : 71 mmHg	109/71 mmHg	Yok
	Talt: 0.4sn	PCO ₂ : 70 mmhg	88 atım/dk	
	Püst: 22 mbar	SO ₂ : 97		
	Palt: 2 mbar			
1.gün	APRV			
	FIO ₂ %55	pH: 7.37		Noradrenalin
	Tüst: 4 sn	PO ₂ : 94 mmHg	88/52 mmHg	(0.5 mcg/kg/dk)
	Talt: 0.6 sn	PCO ₂ : 66 mmhg	108 atım/dk	Adrenalin
	Püst: 22 mbar	SO ₂ : 97	(1 mg/sa)	
	Palt: 2 mbar			

*MV: mekanik ventilasyon, AKG: arteriyel kan gazı

tarafından tanımlanmıştır (6). 1983 te transfüzyon reaksiyonu olarak ayrı bir klinik tanımlama geliştirilmiş ve transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) olarak isimlendirilmiştir (7). Tanı kriterleri geliştirilerek günümüzdeki halini almıştır.

TRALI patogenezinde iki farklı teori karşımıza çıkmaktadır: immün reaksiyon ve immün olmayan reaksiyon. İmmün TRALI; alıcının insan lökosit antijenleri (HLA) ve insan nötrofil alloantijenleri, donör plazmasındaki lökosit antikorları ile reaksiyona girerek inflamatuvar mediatörlerin salınımına ve endotel hücre hasarına yol açarak oluşmaktadır (8). İmmün olmayan TRALI'de;

hücrel bileşenlerin (lizofosfatidilkolin, nonpolar lipid ve CD40 gibi) depolanması sırasında biriken biyoaktif ürünlerin akciğer hasarını indüklediği düşünülmektedir (4). Görülme sıklığı kesin olarak bilinmemekle birlikte immün TRALI'nin görülme sıklığı 1:5000 iken immün olmayan TRALI'de 1:1100'dür.

TRALI için risk faktörleri; alıcı ve transfüzyon ilişkili risk faktörleri olarak ayrılabilir. Alıcı ile ilgili risk faktörlerinde birçok komorbidite öne sürülmüştür. Bunlar arasında son dönem karaciğer hastalığı, koroner arter bypass cerrahisi, hematolojik maligniteler, masif transfüzyon, mekanik

ventilasyon, sepsis ve ağır alkol tüketimi sayılabilir. Olgumuzda alıcı ilişkili risk faktörlerinden herhangi biri tespit edilmemiştir. Transfüzyon ilişkili risk faktörü olarak en sık plazma ve trombosit replasmanı karşımıza çıkmaktadır. Plazmaferezde olduğu gibi transfüzyon sayısı arttıkça risk artmaktadır. Olgumuza plazmaferez sırasında replasman mayı olarak kullanılan taze donmuş plazma ile TRALI gelişmiştir (9).

Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı; yeni respiratuar semptomlara ve pulmoner ödem bulgularına dayanan, yakın zamandaki transfüzyonla ilişkili bir klinik tanıdır (10). Non-kardiyojenik pulmoner ödeme bağlı hipoksi, dispne, siyanoz, ateş ve taşikardi görülür (8). Parsiyel oksijen basıncının inspire edilen fraksiyonel oksijen konsantrasyonuna oranının <300 mmHg ve akut hipoksi olarak tanımlanan akut akciğer hasarının (ALI) bir formudur (10). Ayırıcı tanıda transfüzyon ilişkili dolaşım yüklenmesi mutlaka dışlanmalıdır.

Transfüzyon ilişkili dolaşım yüklenmesi (Transfusion-associated circulatory overload =TACO) diğer transfüzyon ilişkili komplikasyonlardandır. Transfüzyon sonrası gelişen hipoksemi de ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmelidir. Transfüzyon ilişkili dolaşım yüklenmesi; transfüzyonun ilk saatlerinde sol ventrikül yetmezliği bulguları ile birlikte solunum sıkıntısı olarak karşımıza çıkmaktadır (11). İnsidansı %1-5 olmakla birlikte önemli bir mortalite nedenidir (11). Olgumuzda TDP replasmanı ile birlikte başlayan hipoksemide ayırıcı tanıda TACO düşünülmüş olup, EKO kardiyografi ile yüklenme bulguları ve sol ventrikül yetmezlik bulguları dışlanmıştır.

Taze donmuş plazma; koagülasyon faktörleri eksikliğinde faktör replasmanı, karaciğer hastalığı, hemolitik üremik sendrom, varfarin aşırı dozu, yüksek volümlü transfüzyona bağlı koagülasyon faktörlerinin dilüsyonel azalması, dissemine intravasküler koagülasyon, trombolitik trombositopenik purpura gibi durumlarda kullanılan kan ürünüdür. Diğer kullanım alanları ise

plazmaferez gibi plazma değişim işlemleridir ve kullanımını giderek yaygınlaşmaktadır.

Transfüzyon ilişkili komplikasyonlar ve özellikle TRALI tedavi edilebilmesine rağmen mortalite açısından ciddi bir risk faktörüdür. Plazmaferez gibi çoklu kan ve kan ürünlerinin kullanıldığı durumlarda artan komplikasyon riskini engellemek adına alternatif replasman solüsyonlarının kullanımı düşünülmelidir.

Hasta Onamı: Hasta onamı 21.05.2018 tarihinde alınmıştır.

Kaynaklar

1. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: Statement of a consensus panel. *Transfusion*. 2004; 44(12):1774-89.
2. Kumar R and et al. Transfusion related acute lung injury (TRALI): a single institution experience of 15 years. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2016;32(3):320-7.
3. Beytler E. Preservation and clinical use of erythrocytes and whole blood. In: *Hematology*. Eds .Beutler E, Lichtman MA, Coller BS et al. Sixth ed. McGraw-Hill, 2001:1879-92.
4. Pandey S, Vyas GN. Adverse effects of plasma transfusion. *Transfusion*. 2012;52(1):65-79.
5. Meena, AK, Khadilkar SV, Murthy JMK. Treatment guidelines for Guillain-Barré syndrome. *Ann Indian Acad Neurol*. 2011;14(1):73-81.
6. Barnard R. Indiscriminate transfusion: A critique of case reports illustrating hypersensitivity reaction. 1951;51(20):2399-402.
7. Popovsky M, Abel M, Moore S. Transfusion related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128(1):185-9.
8. Maxwell MJ, Wilson MJA. Complications of blood transfusion. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 2006;6(6):225-9.
9. Rana R, Fernández-Pérez ER, Khan SA, et al. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. *Transfusion*, 2006;46(9):1478-83.
10. Otrock ZK, Liu C, Grossman BJ. Transfusion-related acute lung injury risk mitigation: an update. *Vox Sang*. 2017;112(8):694-703.
11. Narick C, Triulzi DJ, Yazer MH. Transfusion-associated circulatory overload after plasma transfusion. *Transfusion*. 2012;52(1):160-5.

Sağ Akciğerde Horizontal Fissür Yokluğu

Absence of Horizontal Fissure of Right Lung

Mehmet İlky KOŞAR¹, Ceren UĞUZ GENÇER¹, Hasan TETİKER¹

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Sağ Akciğer oblik ve transvers (horizontal) fissürlerle superior, medial ve inferior olmak üzere 3 loba ayrılır. Bu fissürler akciğer dokusunun genişlemesine olanak tanır ve aynı zamanda akciğerler üzerinde güvenilir bir yer işareti hizmeti görür. Bazen ekstra bir fissür akciğeri bölebilir, bazen de bir fissürün yokluğu söz konusu olabilir. Biz bu yazıda rutin kadavra diseksiyonu esnasında saptadığımız 60 yaşında bir erkek kadavrada sağ akciğerde horizontal fissür yokluğunu bildirdik. Akciğerlerdeki fissürlerin pozisyonu MR ve BT görüntülemelerini yorumlamada radyologlar, lobektomi ve segmentektomi yapan cerrahlar için klinik olarak önemli anatomik işaretlerdir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer, Anatomik Varyasyon, Fissür, Lob

Abstract

The right lung is divided into three lobes names superior, middle, inferior by the oblique and the transverse (horizontal) fissures. The fissures in the lung assistance even expansion of lung tissue and serve as a reliable landmark on the lung. Occasionally, an extra fissure divides a lung or a fissure is absent. In the present case, which was during the routine cadaver dissection detected, we report absence of horizontal fissure of the right lung in a 60 year old male cadaver. The position of fissures of the lung is clinically important anatomic landmarks for surgeons performing lobectomy and segmentectomy, radiologists in interpreting the MRI and CT scans.

Keywords: Anatomical Variation, Fissure, Lobe, Lung

Giriş

Akciğer loblarının ve fissürlerinin normal anatomik yapısını bilmek doğru bir şekilde radyolojik görüntülerini yorumlayabilmek, klinisyenlerin doğru tanı koyabilmesi ve tedavi edebilmesi için önemlidir. Sağ akciğer'in oblik ve horizontal olmak üzere iki fissürü vardır. Bu fissürler sağ akciğeri superior, medial ve inferior olmak üzere üç loba ayırır (1). Oblik fissür, arkada 4. torakal vertebra seviyesinden başlar. Yukarıdan aşağıya, arkadan öne doğru eğik olarak ilerler. Midaksiller çizgide 4. kostayı çaprazlar ve 6. kıkırdak kostanın başlangıç yerinde sonlanır. Horizontal fissür, oblik fissürün midaksiller çizgiyi kestiği yerden başlar. 4. kıkırdak kostanın sternal ucunda sonlanır.

Fissürler, inspirasyon süresince özellikle akciğerler alt loblarının düzgün genişleyebilmelerine imkan tanır. Sağ akciğer'de bazen ilave fissürler olabildiği gibi, bazen de fissürlerin yokluğuna rastlanabilir (2). Akciğerlerin fissür varyasyonlarının bilinmesi hem cerrahi hem de radyolojik değerlendirme açısından değer arz etmektedir.

Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin gelişmiş olmasına rağmen organların normal anatomik yapısını çalışmak için kadavra çalışmaları halen

önemini korumaktadır. Birçok çalışmacı farklı zamanlarda kadavralarda akciğer lob ve fissürleri hakkındaki çalışmalarını bildirmişlerdir (3-6). Biz bu çalışmada bir kadavrada sağ akciğer'in horizontal fissür yokluğunu tartıştık.

Olgu

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi laboratuvarında 60 yaşında erkek kadavranın rutin diseksiyon esnasında sağ akciğerde iki fissür yerine tek fissür olduğu görüldü. Mevcut fissür incelendiğinde arkada 4. torakal vertebra seviyesinde başlayıp, yukarıdan aşağıya ve öne doğru seyir izleyip akciğerin alt kenarını kestiği tesbit edildi. Sağ akciğer konumundan çıkarılarak ayrıntılı incelemeye alınmasıyla, var olan fissürün oblik fissür olduğu, horizontal fissürün olmadığı ve Horizontal fissürün yokluğu nedeniyle sağ akciğerde 1 fissür ve görünümü itibariyle makroskopik olarak iki lobtan oluştuğu izlenimi vermekte idi (Resim 1). Sol akciğerde ise herhangi bir varyasyona rastlanmadı.



Resim 1. Sağ akciğerin ön yüzden görünümü. OF: Oblik Fissür

	ORCID No
Mehmet İlky KOŞAR	0000-0002-5773-1838
Ceren UĞUZ GENÇER	0000-0002-1089-6379
Hasan TETİKER	0000-0002-0059-7308

Başvuru Tarihi / Received: 21.05.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 28.06.2018

Adres / Correspondence : Hasan TETİKER
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Muğla
e-posta / e-mail : hasantetiker@gmail.com

Sağ akciğer hilum'u incelendiğinde akciğer kökünü oluşturan pulmoner damar ve bronşlar normal anatomik yerlerinde ve pozisyonlarında gözlemlendi. Pulmoner venler en önde ve altta uzanıyorken, sağ ana bronşun merkezde ve arkada yer aldığı görüldü (Resim 2).



Resim 2. Sağ akciğerin mediastinal yüzden görünümü.
a: sağ ana bronş, b: pulmoner arter, c:superior pulmoner ven,
d: inferior pulmoner ven

Tartışma

Embriyolojik dönemin 4. haftasında gelişen akciğer tomurcuğu daha sonra bronş tomurcukları olarak iki keseciğe ayrılır. Gelişimin ilerleyen döneminde fissür bölgeleri dışında bronkopulmoner tomurcukların tamamı kaynaşır. Kaynaşmayan boşluklar fissürleri ve akciğer loblarının oluşmasına sebep olur (7). İnterlobar fissürde kapanmayan boşluklar, tam gelişmiş sağ akciğerde oblik ve horizontal fissürleri, sol akciğerde ise oblik fissürü oluştururlar. Fissürlerin kısmi veya tam obliterasyonu, bir fissürün kısmi veya tam yokluğuna neden olur. İnterlobar fissür yokluğunda parankim tamamen zemin boyunca birbirleriyle kaynaşır. Dolayısıyla her iki komşu lob arasında vasküler, lenfatik, alveolar düzeyde yakın ilişkiler gelişir.

Yapılan kadavra çalışmalarında sağ akciğerde horizontal fissür yokluğu oranı %3.1-18.7 arasında bildirilmiştir (3-6). Bilgisayarlı tomografi ile yapılan çalışmalarda ise bu oran %3-3.2 olarak bildirilmiştir (8,9). Çalışmalarda bu oranların arasındaki farklılık, fissürlerin gelişiminde çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin etkisinde olabileceğini düşündürmektedir.

Fissürler, hem akciğer dokusunun genişlemesine yardımcı olurlar, hem de akciğerler için belirleyici anatomik işaret görevini üstlenirler. Aziz ve ark. interlobar fissürlerin normal pulmoner anatomi ve hastalığın değerlendirilmesinin doğru tanımlanması için önemli yerler olduğunu öne sürmüşlerdir (10). Fissürler akciğer hastalıklarının diğer loblara geçişine engel olan bir bariyer görevi görürler. Fissür yokluğunda ise bariyerin ortadan kalkması sebebiyle enfeksiyon veya hastalık akciğerlerin daha geniş bölümüne yayılabilir (5).

PA Akciğer grafilerinde horizontal fissürlerin %40'ı oranında tanımlanmayabilir (11). Dolayısı ile fissür yokluğu ile karışabilir. Belirli bir popülasyonda fissür varyasyonlarının sıklığını bilmek, radyologlara ve klinisyenlere doğru tanı koymada yol gösterici olabilir. Akciğer fissürlerinin normal anatomisi ve varyasyonlarının bilinmesi kafa karıştırıcı radyolojik görüntüleri yorumlamada ve hastalıkların farklı yayılım yollarını aydınlatmada yardımcı olabilir (12).

Aldur ve ark. göğüs cerrahlarının özellikle segmenter cerrahi lobektomilerde akciğerlerdeki anatomik varyasyonlarının lokalizasyonunu her zaman akılda tutması gerektiğini bildirmişlerdir (13). Anatomik varyasyonların göz ardı edilmesi, perioperatif komplikasyonları arttırması ve küratif rezeksiyonları etkilemesi nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Fissür varyasyonların bilinmesi, pulmoner lobektomi ve segmenter rezeksiyonların planlanmasında yararlı olacaktır. Hastaya göre cerrahi prosedür modifiye edilebilir. Böylece akciğer cerrahisi ile ilişkili morbidite ve mortalite azaltılabilir.

Klinisyenler, invaziv prosedürlerle ilişkili mortalite ve morbiditeyi önlemek ve azaltmak için, akciğerlerin lobları ve fissürlerin paternindeki değişimlerden haberdar olmalıdırlar. Varyasyonlar ile birçok inflamatuvar, granülatöz ve neoplastik değişiklikler akciğer fissürlerinin görüntüsünü etkileyebilir ve radyolojik görüntülerde karmaşıklığa yol açarak yanlış yorumlamalara sebep olabilir. Bunu önlemek için radyologların bu varyasyonları akılda tutmaları önemlidir.

Kaynaklar

1. Standring S. Grays anatomy; The Anatomical Basis of Clinical Practice. 41th edition Churchill Livingstone, New York, 2015; 993.
2. Rosse C, Gaddum-Rosse P. Hollinshead's Textbook of Anatomy. Philadelphia: Lipincott-Raven; 1997; 441-61.
3. George BM, Nayak SB, Marpalli S. Morphological variations of the lungs: a study conducted on Indian cadavers. Anat Cell Biol. 2014;47(4):253-8.
4. Prakash, Bhardwaj AK, Shashirekha M, Suma HY, Krishna GG, Singh G. Lung morphology: a cadaver study in Indian population. Ital J Anat Embryol. 2010;115(3):235-40.
5. Nene AR, Gajendra KS, Sarma MVR. Lung lobes and fissures: a morphological study. Anatomy, 2011;5:30-8.
6. Murlimanju BV, Prabhu LV, Shilpa K, Pai MM, Kumar CG, Rai A, Prashanth KU. Pulmonary fissures and lobes: a cadaveric study with emphasis on surgical and radiological implications. Clin Ter. 2012;163(1):9-13.
7. Frija J, Schmit P, Katz M, Vadrot D, Laval-Jeantet M. Computed tomography of the pulmonary fissures: normal anatomy. J Comput Assist Tomogr. 1982;6:1069-74.
8. Ariyürek, MO, Karabulut N, Yelgeç, SN, Gülsün M. Anatomy of the minor fissure: assessment with high-resolution CT and classification. European radiology. 2002;12(1):175-80.
9. Heřmanová Z, Čtvrtlík F, Heřman M. Surface anatomy of the pulmonary fissures determined by high-resolution computed tomography. Clinical Anatomy. 2012;25(7):835-43.
10. Aziz A, Ashizawa K, Nagaoki K, Hayashi K. High resolution CT anatomy of the pulmonary fissures. J Thorac Imaging. 2004;19:186-91.

11. Wattamwar P, Siddiqui AA. Cadaveric study of morphological variations of fissures and lobes of lungs and their clinical significance. *MedPulse – International Journal of Anatomy*. 2017;4(1):4-8.
12. Dandy Jr, Walter E. Incomplete pulmonary interlobar fissure sign. *Radiology*. 1978;128(1):21-5.
13. Aldur MM, Denk CC, Celik HH, Taşçıoğlu AB. An accessory fissure in the lower lobe of the right lung. *Morphologie*. 1997;81:5-7.

Exogenous Lipoid Pneumonia Due To Intramuscular Injection of Synthol in a Bodybuilder

Vücut Geliştiricide İntramuskuler Synthol Enjeksiyonuna Bağlı Lipoid Pnömoni

Nesrin ÖCAL¹, Armağan GÜNAL², Yakup ARSLAN¹, Berat KAÇMAZ¹, Ali COŞKUN²,
Bahadır Can KARAN¹, Deniz DOĞAN¹, Cantürk TAŞÇI¹, Ergün UÇAR¹

¹Health Sciences University, Gulhane Medical Faculty, Department of Chest Diseases, Ankara
²Health Sciences University, Gulhane Medical Faculty, Department of Medical Pathology, Ankara

Abstract

We report a case of chronic exogenous lipoid pneumonia that developed due to recurrent intramuscular use of "Synthol", a synthetic oil derivative, for muscle filling. 40-year-old man, who had used Synthol to enlarge his pectoral muscles, was admitted to the chest diseases polyclinic with shortness of breath progressing within a year. On computerized tomography of thorax there were reticulations and septal thickenings consistent with interstitial lung disease. The patient underwent bronchoscopy. Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy (TBB) were performed. In the histopathologic study of TBB, intraalveolar and interstitial fatty macrophages, giant cells around fat particles and extracellular fat particles were observed and the specimen was reported as "lipoid pneumonia". According to our knowledge, exogenous lipoid pneumonia due to intramuscular use of Synthol has not been reported heretofore and this is the first case in the literature.

Keywords: Bodybuilder, Lipoid Pneumonia, Synthetic Oil, Synthol

Öz

Bu makalede kas dolgusu amacıyla sentetik bir yağ türeviden oluşan "Synthol" un tekrarlayan intramuskuler kullanımı nedeniyle gelişen kronik eksojen lipoid pnömoni olgusu sunulmuştur. Göğüs kaslarını büyütmek için Synthol kullanan 40 yaşında erkek hasta, bir yıl içinde ilerleyen nefes darlığı ile birlikte polikliniğimize başvurdu. Toraks tomografisinde interstisyel akciğer hastalığı ile uyumlu retikülasyonlar ve septal kalınlaşmalar izlenmekteydi. Hastaya bronkoskopi yapıldı. Bronkoalveolar lavaj ve transbronşiyal biyopsi (TBB) alındı. TBB'nin histopatolojik incelemesinde, intraalveoler ve interstisyel yağlı makrofajlar, yağ partikülleri etrafındaki dev hücreler ve ekstraselüler yağ partikülleri gözlemlendi. Örnek "lipoid pnömoni" olarak raporlandı. Bizim bilgimize göre Synthol'un intramuskuler kullanımına bağlı eksojen lipoid pnömonisi şimdiye kadar bildirilmemiştir ve olgumuz literatürdeki ilk olgudur.

Anahtar Kelimeler: Lipoid Pnömoni, Sentetik Yağ, Synthol, Vücut Geliştirme

Introduction

Lipoid pneumonia is a rare pulmonary disease characterized by non-infectious inflammatory pneumonitis accompanied by alveolar lipid accumulation. In fact, the pathological description of lipoid pneumonia is the development of a chronic foreign body reaction to oil in the respiratory tract (1, 2). It is distinguished into two groups depending on whether the lipid or fat content in the respiratory tract origins from an endogenous or exogenous source. Several cases with exogenous lipoid pneumonias due to aspiration or inhalation of fat derivatives have been reported (3). However, chronic lipoid pneumonia associated to intramuscular injections is not common. In this

article, we present a case of chronic exogenous lipoid pneumonia that developed quietly after recurrent intramuscular use of "Synthol", a synthetic oil derivative, for muscle filling. According to our knowledge, exogenous lipoid pneumonia due to Synthol use has not been presented in the current literature heretofore.

Case

A 40-year-old bodybuilder man was admitted to the chest diseases polyclinic with complaints of shortness of breath progressing within a year. There was no known chronic illness story. Vital findings were stable and SpO₂ in room air was measured as 88%. On the inspection, all striated muscle structures of the body were observed as hypertrophic, with pectoral and brachial muscles being more prominent (Fig. 1). At the auscultation, respiratory voices were heard as rough, no crackle and rhonchus were heard. When the patient's story was deepened, it was learned that he had used long-acting protein dust and testosterone hormone supplements, and that over the last 1.5 years he had injected an oil-based filling substance called "Synthol" into the pectoral and brachial muscles of his body at various times. On computerized tomography, widespread ground glass opacities accompanied by messy consolidations, interlobular septal thickenings and reticulations, which were more prominent in subpleural areas in

	ORCID No
Nesrin ÖCAL	0000-0002-3789-7769
Armağan GÜNAL	0000-0002-9923-926X
Yakup ARSLAN	0000-0002-9079-1701
Berat KAÇMAZ	0000-0001-8104-6921
Ali COŞKUN	0000-0003-2286-0135
Bahadır Can KARAN	0000-0003-1559-6516
Deniz DOĞAN	0000-0003-2596-3113
Cantürk TAŞÇI	0000-0002-8789-7775
Ergün UÇAR	0000-0002-1559-6516

Başvuru Tarihi / Received: 31.08.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 28.09.2018

Adres / Correspondence : Nesrin ÖCAL
Health Sciences University, Gulhane Medical Faculty,
Department of Chest Diseases, Ankara
e-posta / e-mail : serkanergozen@mu.edu.tr

both lungs, were observed (Fig. 2). Taking into account the anamnesis about the various drug uses, bronchoalveolar lavage (BAL) and transbronchial biopsy (TBB) were performed by bronchoscopy with a preliminary diagnosis of drug-induced interstitial lung disease. BAL cell count showed eosinophilia of 19.8%. There was no microbiological culture positivity in BAL. In the histopathologic study of lung TBB and the cytopathological examination of BAL specimen; intraalveolar and interstitial fatty macrophages, giant cells around fat particles and extracellular fat particles were observed. Final pathological identification of these specimens was reported as "lipoid pneumonia" (Fig. 3A-D).



Figure 1. The striated muscles of the patient's upper body were extremely large and distinct. In addition, there were abnormal fullness deformities in the regions of the pectoral region and upper arm muscles. (*The tattoo was hidden to protect the identity of the patient)

Considering the use of oil-based filler, the radiological and clinical findings and pathological findings, the patient was diagnosed as a case of exogenous lipoid pneumonia due to intramuscular use of Synthol. Methylprednisolone therapy at 0.5 mg/kg/day dosage was initiated. On the 7th day of treatment, significant radiological improvement was observed in reticular lesions (Fig. 4A and B). Clinical signs and symptoms were significantly improved with the ongoing steroid treatment. Patient's consent form about the medical, educational and scientific use of his data and photo was obtained.

Discussion

Lipoid pneumonia is one of the rare lung pathologies and no large case series have been reported in the current literature yet. It was first described by Laughlen (4) in 1925. Afterwards, only sporadic cases were reported. According to the origin of the fat particles which infiltrate and accumulate in alveolar space and alveolar macrophages, lipoid pneumonia is divided into two groups as endogenous and exogenous lipoid pneumonias. Endogenous lipoid pneumonia may be

primary or secondary to frequently chronic obstructive pneumonia. It can also be developed by cholesterol and/or ester derivatives secreted from inflammatory lesions (5, 6). Exogenous lipoid pneumonias are most often caused by aspiration or inhalation of exogenous oil molecules. Exogenous lipoid pneumonia cases can manifest themselves with an acute pattern with a rapid onset when abundant quantities of the oil component are inhaled in a short time, as well as a chronic pattern with recurrent uptake of small amounts of oil molecules over long periods of time. Aspiration of many oil derivatives such as liquid paraffin, kerosen, petroleum jelly, mineral oil laxatives, oil based nasal drops, milk, poppy seed oil and egg yolk have been reported as the main origin of exogenous lipoid pneumonia in several cases (7, 8).

In this paper, we present a case of lipoid pneumonia that had been developed secondary to recurrent intramuscular injection, not due to inhalation or aspiration, of a synthetic oil derivative. In the current literature, an acute case of lipoid pneumonia has been reported following intramuscular anabolic steroid injection (9). In this case, it was determined that the patient accidentally injected the drug intravenously and progressed rapidly to an ARDS-like status. In the literature, the case of acute lipoid pneumonia that develops in a woman who injects a liquid silicone filler for cosmetic purposes into the hip region is partially similar to our case (10). The existence of this case was described as an acute situation, presented with cough and shortness of breath that developed suddenly after an hour from the injection procedure. In our case, the clinical situation was more insidious and has emerged with an increasing dyspnea during the last year.

Oil derivatives as tissue filler were first used in 1899 with cosmetic purposes for breast enlargement and filling the skin wrinkles (11). There have been many reports of health problems from all over the world in recent years about synthetic fillers, which are known to have an increased and uncontrolled use by bodybuilders (12). Synthol, one of the most preferred synthetic oils for this purpose, consists of 85% fat (medium chain triglycerides), 7.5% lidocaine and 7.5% alcohol (13). Several clinical complications related to the use of Synthol have been reported. The most commons of these are extrapulmonary problems, mainly muscle injuries, neuronal damage and infections (14). As a pulmonary complication due to Synthol use, only one case with fat embolism has been reported in the pneumotox.com (15). According to our knowledge, exogenous lipoid pneumonia due to Synthol use has not been presented in the current literature heretofore. In this respect, our case is of great importance as being the first exogenous pneumonia case due to intramuscular use of Synthol in the literature.

As a result, it has been observed in recent years that the use of Synthol-labelled substance, a synthetic oil derivative, known to be increasingly uncontrollable among young people who seek for a rapid and easy way of having excessively large muscles and body-build. Unfortunately; Synthol, which has been supposed to be an innocent oil derivative, can lead to lipid pneumonia and cause

significant respiratory failure. Therefore, the use of Synthol should be controlled as soon as possible and the community should be informed about possible complications of inconvenient applications of it. We believe that, besides being the first case in the literature, this paper will be useful to clinicians by drawing attention to the contingency of lipid pneumonia due to Synthol injection.

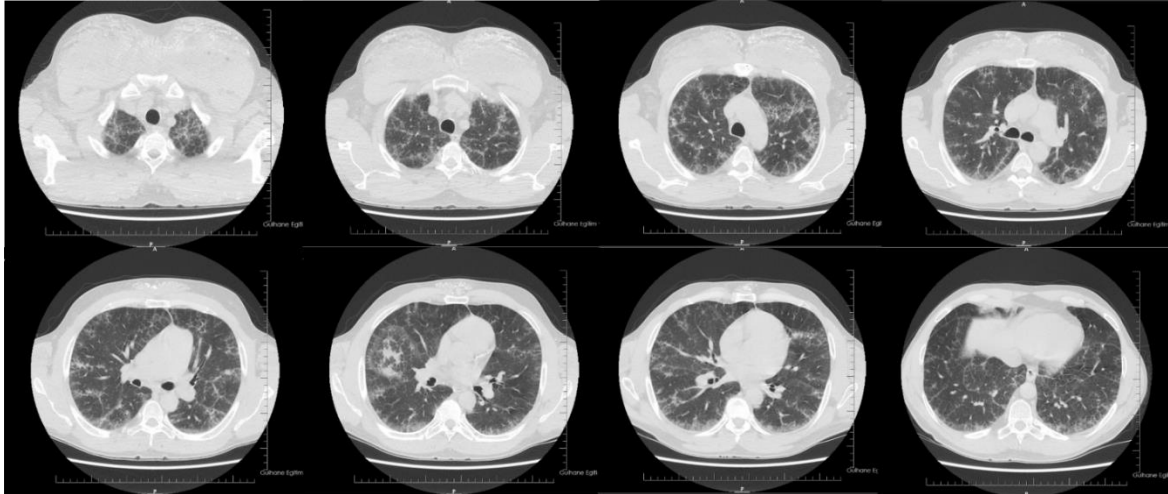


Figure 2. On computerized tomography, widespread ground glass opacities accompanied by messy consolidations, interlobular septal thickenings and reticulations, which were more prominent in subpleural areas in both lungs, were observed.

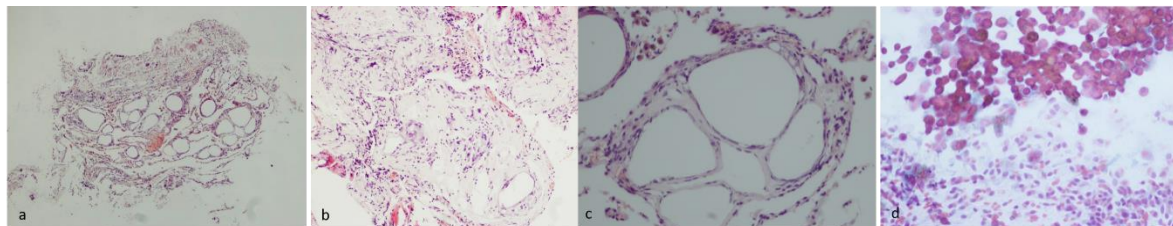


Figure 3. Typical appearance of lipid pneumonia morphology. Multinuclear giant cells and cavities surrounded by lipid-laden macrophages (H & E stained transbronchial lung biopsy (a) 40x (b) 100x (c) 200x). Lipid-loaded macrophages are seen in PAP-stained bronchoalveolar lavage (d) 200x.

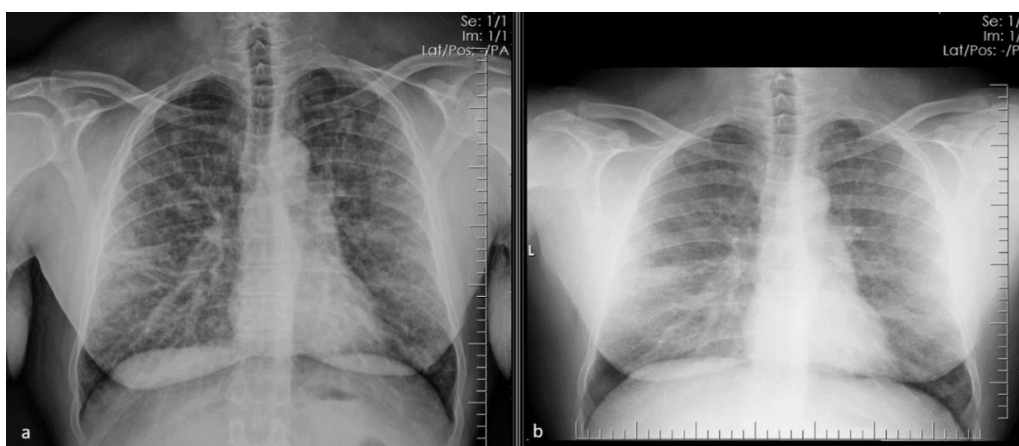


Figure 4. At the end of the first week of treatment with corticosteroids findings on chest x-ray were recorded. Chest X-ray before the treatment (a), and chest X-ray after the first week of treatment (b).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient who participated in this case (14.05.2018).

References

1. Gondouin A, Manzoni PH, Ranfaing E, et al. Exogenous lipid pneumonia: a retrospective multicentric study of 44 cases in France. *Eur Respir J.* 1996;9:1463-9.
2. Cherrez Ojeda I, Calderon JC, Guevara J, Cabrera D, Calero E, Cherrez A. Exogenous lipid pneumonia related to long-term use of Vicks VapoRub by an adult patient: a case report. *BMC Ear, Nose Throat Disord.* 2016;16:11.
3. Betancourt SL, Martinez-Jimenez S, Rossi SE, Truong MT, Carrillo J, Erasmus JJ. Lipoid pneumonia: spectrum of clinical and radiologic manifestations. *Am J Roentgenol.* 2010;194:103-9.
4. Laughlin GF. Studies of pneumonia following injections of oil. *Am J Pathol.* 1925;1:407-14.
5. Marchiori E, Zanetti G, Mano CM, Irion KL, Daltro PA, Hochegger B. Lipoid pneumonia in 53 patients after aspiration of mineral oil: comparison of high-resolution computed tomography findings in adults and children. *J Comput Assist Tomogr.* 2010; 34(1): 9-12.
6. Rahaghi F, Varasteh A, Memarpour R, Tashtoush B, Teppanyaki/Hibachi Pneumonitis: An Exotic Cause of Exogenous Lipoid Pneumonia. *Case Rep Pulmonol.* 2016; 2016: 1035601.
7. Hotta T, Tsubata Y, Okimoto T, Hoshino T, Hamaguchi S, Isobe T. Exogenous lipid pneumonia caused by herbicide inhalation. *Respirol Case Rep.* 2016;4(5): e00172.
8. Yasui H, Yokomura K, Suda T. A severe case of acute exogenous lipid pneumonia treated with systemic corticosteroid. *Respir Med Case Rep.* 2016;17: 64-7.
9. Russell M, Storck A, Ainslie M. Acute respiratory distress following intravenous injection of an oil-steroid solution. *Can Respir J.* 2011;18(4): 59-61.
10. Fumo G, Ferreli C, Murgia S, Galletti R, Pau M. A serious complication due to liquid silicone injection in the legs for cosmetic purpose. *Clin Ter.* 2013;164(5):377-9.
11. Gersuny R. Ueber eine subcutane Prothese. *Z Heilk.* 1900;30:1-5.
12. Pupka A, Sikora J, Mauricz J, Cios D, Plonek T. The usage of synthol in the body building. *Polim Med.* 2009;39:63-5.
13. Ghandourah S, Hofer MJ, Kießling A, El-Zayat B, Schofer MD. Painful muscle fibrosis following synthol injections in a bodybuilder: a case report. *J Med Case Rep.* 2012;6:248.
14. <https://www.pneumotox.com/drug/view/1171/synthol>

Karbonmonoksit Zehirlenmesi

Carbon Monoxide Poisoning

Egemen KAYA¹, Serkan ERGÖZEN²

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Muğla

²Muğla Sıtkı Koçman Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Karbonmonoksit, hidrokarbonların tam olarak yanmaması sonucu oluşan tatsız, renksiz ve kokusuz, toksik bir gazdır. Karbonmonoksit zehirlenmesi Türkiye’de her yıl yüzlerce kişinin ölümüne sebep olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Karbonmonoksit zehirlenmesi tedavisinde güncel yaklaşım, hastaya %100 normobarik oksijen solutulması veya hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmasıdır. Tedavide amaç karbonmonoksidin vücuttan eliminasyonunu sağlayarak akut etkileri ve gecikmiş nöropsikiyatrik sekel gelişimini engellemektir.

Anahtar Kelimeler: Hiperbarik Oksijen Tedavisi, Karbonmonoksit, Zehirlenme

Abstract

Carbon monoxide, which is produced from incomplete combustion of hydrocarbons, is a tasteless, colorless and odorless, toxic gas. Carbon monoxide poisoning is a severe public health problem that causes hundreds of deaths each year in Turkey. The current approach to the treatment of carbon monoxide intoxication is 100% normobaric oxygen inhalation or hyperbaric oxygen therapy. The aim of the treatment is to prevent the acute effects and delayed neuropsychiatric sequelae by the elimination of carbon monoxide from the body.

Keywords: Carbon Monoxide, Hyperbaric Oxygen Treatment, Poisoning

Giriş

Karbonmonoksit (CO), ilk defa 1880 yılında William Cruikshank tarafından tanımlanmış, hidrokarbonların tam olarak yanmaması sonucu ortaya çıkan, bir karbon ve bir oksijen atomunun bağ yapması sonucu oluşan bir moleküldür. Öldürücü bir etkiye sahip olan CO, renksiz, kokusuz ve tatsız bir gaz olması sebebiyle sessiz katil olarak da adlandırılmaktadır. Özellikle ısınma için kullanılan odun, kömür, doğalgaz gibi yakıtların yakılması, tütün dumanı, motorlu araçlar ve fabrikalarda kullanılan enerji kaynaklarının yakılması olmak üzere, aynı zamanda gazların emisyonu, orman yangınları ve volkanik patlamalar da karbonmonoksit oluşumuna sebep olmaktadır (1). CO’nun öldürücü etkisi çok eski çağlardan beri bilinmektedir. Yunan ve Roma medeniyetlerinde suçluların infaz edilmesinde kullanıldığı, hatta iki Bizans imparatorunun ısınmak için kömür yakılmasına bağlı CO zehirlenmesine uğradığı bilinmektedir (2).

19. Yüzyılda Claude Bernard, CO’nun hemoglobinle etkileşime girerek hipoksiye sebep olduğunu ortaya koymuştur (3).

Karbonmonoksit zehirlenmesi genellikle, ısınma amacıyla, odun, kömür, havagazı gibi yakıtların soba ve ocakta yakılması sırasında oluşur. Acil servise başvuran zehirlenme olguları arasında, en sık

görülenlerden biridir. Türkiye’de karbonmonoksit zehirlenmesine bağlı 2008-2018 yılları arasındaki on yıllık dönemde, 2667 ölüm vakası bildirilmiştir (4).

Patogenez

CO inhale edildiği zaman hızlı bir şekilde hemoglobine (Hb) bağlanarak karboksihemoglobini (COHb) oluşturmaktadır. Normal serum COHb düzeyi %0.4-0.7’dir. Hemoglobine afinitesi oksijene göre 250 kat daha fazladır (5). CO, oksijen ile yarışarak, yüksek afinite ile Hb’ye bağlanır ve Hb’nin oksijen taşıma kapasitesini düşürür (6). Oksihemoglobin oluşumunu bozarak hücrel hipoksiye sebep olur.

COHb, oksijenin Hb’den ayrılmasını bozarak oksihemoglobin disosiyasyon eğrisini sola kaydırır ve oksijenin dokulara ulaşımını azaltır. CO zehirlenmesine uğrayan hastalarda, kan COHb düzeyleri direkt olarak hastanın kliniğini ve prognozunu yansıtmaz (7). COHb düzeyleri, sigara içmeyenlerde %2’nin, sigara içenlerde %10’un üzerine çıktığı zaman anormal olarak kabul edilir ve semptomlara yol açabilir (8).

CO sitokrom oksidazın aktif bölgesindeki hem_{a3}’e bağlanarak mitokondriyal solunumu inhibe eder ve oksidatif fosforilasyonu durdurur (9,10). Dokulardaki ATP üretimi azalarak hücrelerin ve dokuların yıkımına sebep olur.

CO, toksik düzeylerde iken, tromboz sıklığını arttırmaktadır. İndüklenebilir nitrik oksit sentaz ekspresyonunu artırarak, iskemi reperfüzyon sırasında oluşan nitrik oksit (NO) ilişkili miyokard hasarını arttırmakta (11); hücre yüzeyinden NO’yu uzaklaştırarak, trombositlerin aktive olmasına sebep olmaktadır (12). Aktive trombositler nötrofilleri uyarak miyeloperoksidaz (MPO) salımına, reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumuna ve de inflamasyona yol açar (13). MPO ve ROS, lipid peroksidasyonunu

ORCID No
Egemen KAYA 0000-0003-0466-7294
Serkan ERGÖZEN 0000-0003-1171-3703

Başvuru Tarihi / Received: 07.03.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 11.03.2019

Adres / Correspondence : Egemen KAYA
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji
Anabilim Dalı, Muğla
e-posta / e-mail : egemenky@gmail.com

katalize ederek miyelin bazik protein (MBP) oluşumuna yol açar. Yapılan çalışmalarda CO zehirlenmesine bağlı nörolojik sekel kalan hastalarda MBP oranlarının, ciddi semptom gelişmeyen hastalarla kıyaslandığında, daha yüksek olduğu saptanmıştır (14).

CO zehirlenmesine bağlı, oksijen iletiminde ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda görülen azalmalar iskemik, anoksik beyin hasarına ve bilişsel fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Kalsiyum (Ca^{+2}) ATPaz'ın inaktivasyonuna bağlı görülen hücre içi Ca^{+2} artışı, ATP'nin düşmesi nedeniyle aktive olan hücre içi lipaz ve proteazlar nedeniyle glutamat salımının artması, glutamatın aktive ettiği N-metil-D-aspartat reseptörlerinin hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve apoptoza sebep olması beyin hasarını arttırır (15,16).

Tanı ve Klinik

CO zehirlenme tanısı, kesin bir kriter olmamakla birlikte, bir triad oluşturmaktadır (8):

1. CO zehirlenme belirtilerinin görülmesi
2. CO'ya maruziyet hikayesi
3. COHb düzeylerinin yükselmesi

Hastalarda baş ağrısı, yorgunluk, bulantı-kusma, göğüs ağrısı, nefes darlığı, bilinç değişikliği ve kaybı gibi semptomlar görülür. Hastalar çoğunlukla bilinç kaybı halinde, bir başkası tarafından olay yerinde fark edilmeleri ile bulunurlar. Bu şekilde acil servise getirildikleri için imkanlar dahilinde birçok hastaya bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) uygulanır (17-19). En sık saptanan MRG bulgusu T2'de beyaz cevher hiperintensitesidir, BT'de ise genellikle bilateral simetrik hipotenuasyon görülür. CO'nun sebep olduğu endotel disfonksiyonu ve serbest radikal üretimi artışı koroner vazospazma sebep olmaktadır (20). CO'nun yol açtığı, en sık görülen elektrofizyolojik bulgu uzamış QT intervalidir, aritmi riski de artmaktadır (21). Hastaların bir kısmında miyokard hasarı görülürken, COHb seviyelerinin yüksekliği ile ilişkili olarak miyokard enfarktüsü de görülebilmektedir (22,23). Ciddi akut CO zehirlenme vakalarında, progresif bir şekilde beyin hasarına ve ödemine giden bilişsel işlev bozukluğu tablosu görülür (24). pH değerinin 7.2'nin altında olması, CO kaynağının yangın olması, bilinç kaybı, yüksek COHb düzeyleri, tedavi sırasında endotrakeal entübasyona gereksinim yüksek ölüm riski ile ilişkilidir (25). CO zehirlenmesinden sağ kurtulanlarda, beyin hasarına bağlı olarak hafıza bozukluğu, depresyon, anksiyete, vestibüler ve motor yetmezlik gibi nörobilişsel sekeller görülmektedir (8).

Karbonmonoksit Zehirlenmesinin Tedavisi

CO zehirlenmesi tedavisinde güncel yaklaşım, hastaya %100 normobarik oksijen solutulması veya Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT) uygulanmasıdır. Tedavide asıl amaç CO'nun vücuttan eliminasyonunu sağlayarak akut etkileri ve gecikmiş nöropsikiyatrik sekel gelişimini engellemektir (26). CO'nun Hb disosiyasyon hızı, solunan O_2 'nin parsiyel basıncı (pO_2) ile doğru orantılıdır (26,27). CO yarılma ömrü temiz hava solunması ile 320 dakika, %100 O_2 solunumu ile 74 dakika ve 2.5-3 mutlak atmosferde (ATA) HBOT ile 20-23 dakika olarak bildirilmektedir (26-30). Bu nedenle, CO zehirlenmesinin tedavisi zehirlenmenin olduğu yerde başlamalıdır. Hasta hızla, zehirlenmeye sebep olan kaynaktan uzaklaştırılmalı ve temiz hava soluyabileceği bir ortama kavuşturulmalıdır (28). Hastanın kan ve dokularındaki CO, toksik gaz maruziyetin kesilmesi ile birlikte vücuttan elimine olmaya başlar (30). Bundan sonra, en erken sürede hastaya %100 O_2 solutulmaya başlanmalı ve gerekiyorsa diğer destekleyici tedaviler uygulanmalıdır (26,28). Hastaya yüksek konsantrasyonlarda O_2 sağlayabilmek için tercihen demand valfli maske veya rezervuarlı O_2 maskesiyle ve yüksek akım hızlarında O_2 solutulmalıdır (15 L/dk) (26,31). Tedavi COHb seviyeleri normal değerlere düşene (<%3-5) veya hastanın semptomları tam olarak kaybolana kadar sürdürülmelidir (26,28).

HBOT, seçilmiş vakalarda CO zehirlenmesinin tedavisinde etkin bir tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır. HBOT, normal atmosferik basınçtan (1 ATA) daha yüksek basınçlarda ve bahsedilen yüksek basınçlara ulaşabilmek için özel imal edilen tek kişilik veya çok kişilik basınç odaları içerisinde uygulanan bir tedavi yöntemidir. Hastalar basınç odası içerisinde oluşturulan yüksek basınçta, yüzlerine tam oturan maske sistemi, başlık, endotrakeal tüp aracılığı ile veya tek kişilik basınç odalarında ortamdaki O_2 'yi tedavi süresi boyunca sürekli veya aralıklı olarak solurlar. Henry Kanunu gereği, oluşturulan yüksek basınçta %100 O_2 solunması ile plazmada daha fazla O_2 çözünmekte ve yüksek pO_2 değerlerine ulaşılmaktadır. Oluşturulan yüksek pO_2 düzeyleri ile Hb, miyoglobin ve hücre içinde mitokondriyal sitokrom proteinlerine bağlanan ve enerji metabolizmasını bozan CO'nin disosiyasyonu hızlanmaktadır. Ayrıca plazmada çözünen yüksek miktarda O_2 ile doku ve hücreler Hb'den bağımsız olarak ihtiyaç duydukları O_2 'yi plazmadan sağlayabilmektedir (31). HBOT' nin bir diğer etkisi nötrofillerin beyindeki hasarlı endotele bağlanmasını azaltarak doku ödemi ve lipid peroksidasyonunu azaltmasıdır (31).

Literatürdeki çalışmaların heterojenitesinden dolayı, akut CO zehirlenmelerinde HBOT endikasyonları net ve kesinleşmiş değildir; ancak genel kabul görmüş bazı öneriler mevcuttur (26). Bunlardan bazıları aşağıdaki gibidir (26-31).

1. Kan gazında COHb seviyesinin >%25 veya >%40 olması,
2. Gebelerde COHb seviyesinin >%15 veya >%20 olması, fetal stress bulgularının bulunması
3. Bilinç kaybı hikayesi, konfüzyon, koma, nörolojik muayenede patoloji saptanması,
4. EKG’de iskemiye bağlı değişiklikler
5. Ciddi metabolik asidoz (pH < 7.1)

Hastalara sadece COHb seviyesi dikkate alınarak HBOT endikasyonu konması yerine, başta hastanın kliniği olmak üzere diğer maddelerin de birlikte bir bütün olarak değerlendirilmesi gerekir (26,28,31). HBOT sonrası COHb seviyeleri normal seviyeye inmiş olsa bile, hastanın klinik durumuna göre tekrarlayan HBOT seansları gerekebilir.

Duman inhalasyonu nedeniyle gelişen ciddi zehirlenme durumlarında ise kombine CO ve siyanid zehirlenmesi düşünülmeli ve hidroksikobalamin gibi siyanid antidotları uygulanmalıdır (26,28). Deney hayvanlarında yapılan bazı çalışmalar ümit verici olsa da, siyanid antidotunun aksine CO için ortaya konmuş herhangi bir farmakolojik antidot yoktur (26–28).

Sonuç

CO zehirlenmesi en sık rastlanan zehirlenme türlerindedir. Öncelikle CO zehirlenmesine neden olan durumların önlenmesi hedeflenmelidir. Böyle bir durum oluştuğunda ise erken tanı ve tedavi, zehirlenmenin akut etkileri ve gecikmiş nörolojik sekel riskinin azaltılabilmesi açısından son derece önemlidir. Farmakolojik antidot tedavisi bulunmayan CO zehirlenmesinde kullanılan ana tedavi hastaya %100 O₂ solutulmasıdır. Bu nedenle CO zehirlenmesi şüphesi olan hasta, zehirlenmenin yaşandığı bölgeden uzaklaştırılmalı ve en erken sürede %100 O₂ solutulmaya başlanmalıdır. Seçilmiş ciddi vakalarda HBOT uygulanması zehirlenmenin akut etkilerini tedavi etmede ve gecikmiş nöropsikiyatrik sekel olasılığını azaltmada etkin bir yöntemdir.

Kaynaklar

1. Gupta RC. Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents, 2nd edn. Elsevier Inc, 2015.
2. Lascaratos JG, Marketos SG. The carbon monoxide poisoning of two Byzantine Emperors. J Toxicol - Clin Toxicol. 1998;36(1-2):103-7.
3. Dobbs MR. Clinical Neurotoxicology: Syndromes, Substances, Environments. Clinical Neurotoxicology: Syndromes, Substances, Environments. Elsevier Inc, 2009.
4. Can G, Sayılı U, Aksu Sayman Ö, et al. Mapping of carbon monoxide related death risk in Turkey: A ten-year analysis based on news agency records. BMC Public Health. 2019;19(1):9.
5. Guyton AC, Hall E J. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 13th edn. Elsevier, 2016.
6. Wald G. The equilibrium between cytochrome oxidase and carbon monoxide. J Gen Physiol. 2004;40(4):593-608.

7. Hampson NB, Rudd RA, Hauff NM. Increased long-term mortality among survivors of acute carbon monoxide poisoning. Crit Care Med. 2009;37(6):1941-47.
8. Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. Diving Hyperb Med. 2013;186(11):1095-101.
9. Brown SD, Piantadosi CA. Recovery of energy metabolism in rat brain after carbon monoxide hypoxia. J Clin Invest. 1992;89(2):666-72.
10. Shiva S, Huang Z, Grubina R, et al. Deoxymyoglobin is a nitrite reductase that generates nitric oxide and regulates mitochondrial respiration. Circ Res. 2007;100(5):654-61.
11. Meyer G, Andre L, Kleindienst A, et al. Carbon monoxide increases inducible NOS expression that mediates CO-induced myocardial damage during ischemia-reperfusion. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015;308(7): 759-67.
12. Thom SR, Ohnishi ST, Ischiropoulos H. Nitric oxide released by platelets inhibits neutrophil b2 integrin function following acute carbon monoxide poisoning. Toxicol Appl Pharmacol. 1994;128(1):105-10.
13. Thom SR, Bhopale VM, Han ST, Clark JM, Hardy KR. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 174(11):1239-48.
14. Kuroda H, Fujihara K, Kushimoto S, Aoki M. Novel clinical grading of delayed neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning and factors associated with outcome. Neurotoxicology. 2015;48:35-43.
15. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. Neuropharmacology. 2008;55(3):310-18.
16. Piantadosi CA, Zhang J, Levin ED, Folz RJ, Schmechel DE. Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. Exp Neurol. 1997;147(1): 103-14.
17. Parkinson RB, Hopkins RO, Cleavinger HB, et al. White matter hyperintensities and neuropsychological outcome following carbon monoxide poisoning. Neurology. 2002;58(10):1525-32.
18. Lim PJ, Shikhare SN, Peh WC. Clinics in diagnostic imaging (154). Carbon monoxide (CO) poisoning. Singapore Med J. 2014;55(8):405-10.
19. O’donnell P, Buxton PJ, Pitkin A, Jarvis LJ. The magnetic resonance imaging appearances of the brain in acute carbon monoxide poisoning. Clin Radiol. 2000;55(4): 273-80.
20. Lippi G, Rastelli G, Meschi T, Borghi L, Cervellin G. Pathophysiology, clinics, diagnosis and treatment of heart involvement in carbon monoxide poisoning. Clinical Biochemistry. 2012;45(16-17):1278-85.
21. Dallas ML, Yang Z, Boyle JP, et al. Carbon monoxide induces cardiac arrhythmia via induction of the late Na⁺current. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(7):648-56.
22. Henry CR, Satran D, Lindgren B, Adkinson C, Nicholson CI, Henry TD. Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning. J Am Med Assoc. 2006;295(4):398-402.
23. Kaya H, Coşkun A, Beton O, et al. COHgb levels predict the long-term development of acute myocardial infarction in CO poisoning. Am J Emerg Med. 2016;34(5):840-44.
24. Weaver LK. Clinical practice carbon monoxide poisoning. N Engl J Med. 2009; 360(12):1217-25.
25. Hampson NB, Hauff NM. Risk factors for short-term mortality from carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen. Crit Care Med. 2008;36(9):2523-27.
26. Eichhorn L, Thudium M, Jüttner B. The diagnosis and treatment of carbon monoxide poisoning. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(51-52):863-70.
27. Rose JJ, Wang L, Xu Q, McTiernan CF, Shiva S, Tejero J, et al. Carbon monoxide poisoning: Pathogenesis, management, and future directions of therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(5):596-606.
28. Lin C-H, Wong CS, Ong J-R, et al. Treatment with normobaric or hyperbaric oxygen and its effect on

- neuropsychometric dysfunction after carbon monoxide poisoning. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(39):e12456.
29. Jain KK. *Textbook of Hyperbaric Medicine*, 6th edn. Springer International Publishing, 2016.
30. Mathieu D. *Handbook on hyperbaric medicine*. Springer Netherlands, 2006.
31. Jerome B. Buboltz; Marc Robins *Hyperbaric, Carbon Monoxide Toxicity*, Statpearls Publishing, 2018.

YAYIN HAKKI DEVİR FORMU COPYRIGHT TRANSFER AGREEMENT

Makale Başlığı / Manuscript Title

Yazarları arasında olduğum makale başka bir yerde sunulmamış ve yayımlanmamıştır. Makalenin içinde yer alan yazı, şekil veya diğer malzeme üzerinde başka bir kişinin veya kuruluşun yayın hakkı bulunmamaktadır. Aşağıdaki isimleri belirtilen kişiler makalede sunulan çalışmaya katkıda bulunmuşlardır. Yazarlar bu makalenin Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi / Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University adlı dergide belirtilen isim sıralaması ile yayınlanmasını onaylamaktadırlar. Katkıda bulunan bu kişi(ler) varsa işveren(ler)i yayın hakkı dışında aşağıda belirtilen telif haklarına sahiptirler: a) Patent hakkı b) Yazar(lar)ın ileride yazacakları kitap, verecekleri konferans, ders veya sözlü sunumlarda ücretsiz olarak makalede yer alan tüm bölümleri kullanma hakkı, c) Kendi kullanım amaçları dışında kopyalayarak çoğaltma hakları olup bu kopyaları satma hakları yoktur. Ancak, çoğaltma, sergileme, başkalarına verme ve diğer dağıtım durumlarında işbu makalenin tümüyle veya kısmen bir ortamda kullanımında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'ne atfı yapmaları gereklidir.

The manuscript titled above is not published or presented for publication elsewhere. Text, illustrations, and any other materials included in the manuscript do not infringe upon any existing copyright or other rights of anyone. The authors whose names appear below have contributed to the work presented and unanimously approve the publication of the manuscript in Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University / Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi with the names in the order indicated below. The Contributor(s) or, if applicable the Contributor's Employer, retain(s) all proprietary rights other than copyright, such as a) patent rights; b) to use, free of charge, all parts of this article for the authors' future works in books, lectures, classroom teaching or oral presentations; c) the right to reproduce the article for their own purposes provided that the copies are not offered for sale. However, reproduction, posting, transmission or other distribution or use of the article or any material contained therein, in any medium as permitted here under, requires a citation to Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University.

Yazışmadan Sorumlu Yazar / Corresponding Author

İmza / Signature

Adı Soyadı / Full Name		
Adres / Address		
Telefon / Telephone		
e-posta / e-mail		

Adı Soyadı / Full Name

Tarih / Date

İmza / Signature

1.	Adı Soyadı / Full Name	Tarih / Date	İmza / Signature
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			

Lütfen yazarların tüm isimlerini yazınız / Please write the full names of the authors

<http://dergipark.gov.tr/muskutd>

muglatipdergisi@mu.edu.tr

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kötekli Mahallesi Marmaris Yolu Bulvarı No:50

48000/Menteşe/MUĞLA/TURKEY

Tel: +90 252 211 48 00 Faks / Fax: +90 252 211 13 45