



Medical Journal of
Süleyman Demirel University

Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dergisi

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Medical Journal of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine
SDÜ Tıp Fak Derg / Med J SDU

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

Bu dergi DOAJ, EBSCO, Infobase Index, CiteFactor, Tr-Dizin, Türkiye Atıf Dizini, Türk Medline, tarafından indekslenmektedir.
This journal is indexed by DOAJ, EBSCO, Infobase Index, CiteFactor, Tr-Dizin, Türkiye Atıf Dizini, Türk Medline.

Sahibi / Owner

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

Editör / Editor

Prof. Dr. Alim KOŞAR

Yardımcı Editör / Associate Editor

Prof. Dr. Rasih YAZKAN
Prof. Dr. Tolga ATAY
Doç. Dr. Kanat GÜLLE
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU
Dr. Öğr. Üyesi Sabriye ERCAN

Yayın Yürütme Kurulu / Editorial Board

Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU
Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR
Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU
Prof. Dr. Mekin SEZİK
Prof. Dr. Taylan OKSAY
Prof. Dr. Rasih YAZKAN
Prof. Dr. Tolga ATAY
Prof. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ
Doç. Dr. İnci Meltem ATAY
Doç. Dr. Levent DUMAN
Doç. Dr. Kanat GÜLLE
Doç. Dr. Hakan KORKMAZ
Doç. Dr. Nilgün GÜRBÜZ
Doç. Dr. Selma KORKMAZ
Doç. Dr. A. Meriç ÜNAL
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU
Dr. Öğr. Üyesi Sabriye ERCAN
Dr. Öğr. Üyesi Mehtap SAVRAN
Dr. Öğr. Üyesi Emine Elif ÖZKAN

Grafik Tasarım / Graphic Design

Öğr. Gör. Serdağ DAĞLI

Sekreteryası / Editorial Office

Dilek TOLA OLGUN

Başvuru Adresi / Application Address

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi Sekreterliği

Baskı / Press

SDÜ Basımevi / ISPARTA

SDÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı / 32260 ISPARTA
Tel: 0 246 2113714 - 2113230 - Faks: 0 246 2371165
sdu.tip.dergi@sdu.edu.tr - http://dergipark.gov.tr/sdutfd



Uluslararası Danışma Kurulu / International Advisory Board

(Alfabetik sıra ile / In alphabetical order)

Prof. Dr. Alim KOŞAR (Türkiye)
Doç. Dr. A. Meriç ÜNAL (Türkiye)
Dr. Arjan Kortholt (Hollanda)
Prof. Dr. Dariusz Patkowski (Polonya)
Dr. Edin Kabil (Bosna Hersek)
Prof. Dr. Emin Ergen (Katar)
Dr. Öğr. Üyesi Emine Elif ÖZKAN (Türkiye)
Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU (Türkiye)
Prof. Dr. Figen Sevgican Pedersen (Norveç)
Prof. Dr. Füsün Özer (Amerika Birleşik Devletleri)
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU (Türkiye)
Doç. Dr. Hakan KORKMAZ (Türkiye)
Prof. Dr. Hikmet ORHAN (Türkiye)
Doç. Dr. Işıl Aras (Amerika Birleşik Devletleri)
Prof. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ (Türkiye)
Doç. Dr. İnci Meltem ATAY (Türkiye)
Doç. Dr. Kanat GÜLLE (Türkiye)
Doç. Dr. Levent DUMAN (Türkiye)
Dr. Lavorgna Luca (İtalya)
Prof. Dr. Mekin SEZİK (Türkiye)
Dr. Öğr. Üyesi Mehtap SAVRAN (Türkiye)
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU (Türkiye)
Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU (Türkiye)
Doç. Dr. Nilgün GÜRBÜZ (Türkiye)
Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR (Türkiye)
Prof. Dr. Rasih YAZKAN (Türkiye)
Dr. Öğr. Üyesi Sabriye ERCAN (Türkiye)
Doç. Dr. Selma KORKMAZ (Türkiye)
Dr. Sherief ELZAHAR (Mısır)
Prof. Dr. Tolga ATAY (Türkiye)
Prof. Dr. Taylan OKSAY (Türkiye)
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ (Türkiye)

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Yazım Kuralları

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi (SDÜ Tıp Fak Derg) Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergi; yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanır.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi; bağımsız, tarafsız ve çift-kör değerlendirme ilkelerine sahip uluslararası, bilimsel, açık erişim, çevrimiçi / basılı bir dergidir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nde; sağlık bilimleri alanındaki klinik ve deneysel araştırmalar, derlemeler, vaka takdimleri, editöre mektuplar, dergimizde yayınlanan yazılarla ilgili görüşler ve tecrübeleri içeren yazılar yayınlanabilir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nin dili Türkçe ve İngilizcedir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi uluslararası (DOAJ, EBSCO) ve ulusal (TR Dizin) hakemli dergi statüsündedir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen ve dergide yayınlanan makalelerden hiçbir ücret talep edilmemektedir. Dergide yayınlanan makaleler için yazarlara telif ücreti ödenmemektedir.

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

Derginin yayın ve editöryal süreçleri Uluslararası Tıp Dergileri Editörler Kurulu (ICMJE) yönergesine göre yürütülmektedir. Dergi, bilimsel süreli yayınların şeffaflık ve mükemmellik ilkelelerine uyur (doaj.org/bestpractice).

Bir yazının yayın için kabul edilmesinde en önemli kriterler özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve alıntı potansiyelinin varlığıdır. Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazılar, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere gönderilmemiş olmalıdır. Bir kongrede tebliğ edilmiş ve özeti yayınlanmış çalışmalar organizasyonun adı, yeri ve tarihi belirtilmek şartı ile kabul edilebilir.

Deneysel, klinik, ilaç çalışmalarının ve bazı vaka raporlarının araştırma protokollerinin Etik Kurul tarafından uluslararası sözleşmelere uygun olarak onaylanması (Ekim 2013'te güncellenen Dünya Tıp Birliği Deklarasyonu 'İnsan Denekleri ile İlgili Tıbbi Araştırmalar İçin Etik İlkeler'ine göre, www.wma.net) gereklidir. Gerekli görülmesi halinde yazarlardan etik kurul raporu veya bu rapora eşdeğer olan resmi bir yazı istenebilir.

• Üzerinde deneysel çalışma yapılan gönüllü kişilere ve hastalara uygulanan prosedürler ve sonuçları anlatıldıktan sonra onaylarının alındığını ifade eden bir açıklama yazının içinde bulunmalıdır.

• Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılan uygulamalar ve alınan tedbirler açık olarak belirtilmelidir.
• Hasta onamı, etik kurulun adı, etik kurul toplantı tarihi ve onay numarası ile ilgili bilgiler makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde de belirtilmelidir.

• Hastaların gizliliğini korumak, yazarların sorumluluğundadır. Hasta kimliğini ortaya çıkarabilecek fotoğraflar için, hasta ve/veya yasal temsilcileri tarafından imzalanan onayların alınması ve yazılı onay alındığının metin içerisinde belirtilmesi gereklidir.

Dergimize gönderilen tüm yazılar intihal tespit etme programı (iThenticate) ile değerlendirilmektedir. Benzerlik oranının %25 ve altı olması önerilmektedir.

Derginin Yayın Kurulu, tüm itirazları Yayın Etik Komitesi (COPE) kuralları çerçevesinde ele alır. Bu gibi durumlarda, yazarlar temyiz ve şikayetleri ile ilgili olarak yayın kuruluşuyla doğrudan iletişime geçmelidir. Gerektiğinde, dahili olarak çözülemeyen sorunları çözmek için bir ombudsman atanabilir. Baş Editör, tüm temyiz ve şikayetler için karar verme sürecindeki nihai otoritedir.

Yazarlar, SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'ne bir makale gönderirken makalelerinin telif hakkını dergiye vermeyi kabul etmiş sayılır. Eğer yazarın çalışmasının basılması reddedilirse, yazının telif hakkı yazarlara geri verilir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen her makale, adı geçen yazarların tümünün imzaladığı yayın hakları devir formu (erişim adresi: <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start>) ile birlikte gönderilmelidir.

Şekiller, tablolar veya hem basılı hem de elektronik formatlardaki diğer materyaller de dahil olmak üzere başka kaynaklardan alınan içeriği kullanan yazarların telif hakkı sahibinden izin almaları gerekir. Bu husustaki hukuki, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanan yazılarda belirtilen ifadeler veya görüşler yazarlara aittir. Editörler, editörler kurulu ve yayıncı, bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir. Yayınlanan içerikle ilgili nihai sorumluluk yazarlara aittir.

Makalenin Yayına Hazırlığı

Makaleler yalnızca online olarak <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start> adresinden gönderilebilir. Başka bir yolla gönderilen yazılar değerlendirilmez.

Dergiye gönderilen yazılar, öncelikle yazının dergi kurallarına uygun olarak hazırlanmasını ve sunulmasını sağlayacakları teknik değerlendirme sürecinden geçer. Derginin kurallarına uymayan yazılar, teknik düzeltme talepleri ile gönderen yazara iade edilir. Editör, ana metni değiştirmeden düzeltme yapılabilir. Editör, yukarıda belirtilen şartlara uymayan makaleleri reddetme hakkını saklı tutar.

Yazarların aşağıdaki belgeleri göndermeleri gerekir:

- Yayın Hakkı Devir Formu
- Başlık Sayfası (Makale Başlığı, kısa başlık, yazarın adı, unvanı ve kurumu, sorumlu yazarın iletişim bilgileri, araştırmayı destekleyen kuruluş varsa kuruluşun adı)
- Ana belge (Tüm makalelerde, ana metinden önce de Öz bölümü yer almaktadır)
- Şekiller (JPEG formatı)
- Tablolar (en fazla 6 tablo)

Ana Belgenin Yayına Hazırlığı

Yazılar bilgisayar ile çift aralıklı olarak 12 punto büyüklüğünde ve Times New Roman karakteri ile yazılmalıdır. Her sayfanın bütün kenarlarında en az 2.5 cm boşluk bırakılmalıdır. Ana metin, yazarların adları ve kurulları hakkında hiçbir bilgi içermemelidir. Özgün makaleler yapılandırılmış bir Öz (abstract) içermelidir. Olguların sunumları için yapılandırılmış Öz gerekmez. Öz bölümü 300 sözcük ile sınırlandırılmalıdır. Özde kaynaklar, tablolar ve atıflar kullanılamaz. Özün bittiği satırın altında sayısı 3-5 arasında olmak üzere anahtar kelimeler verilmelidir. Türkiye dışındaki ülkelere yazı gönderen yazarlar için Başlık, Öz, Anahtar Kelimeler ve yazıyla ilgili diğer bazı temel bölümlerin Türkçe olarak gönderilmesi zorunlu değildir. Bu bölümlerin çevirileri, yazarlar tarafından gönderilen özgün İngilizce metinler dikkate alınarak dergi editörlüğü tarafından yapılacaktır.

Makalede kullanılan tüm kısaltmalar, ilk kullanımda tanımlanmalıdır. Kısaltma, tanımı ardından parantez içinde verilmelidir. Ana metinde bir ilaç, ürün, donanım veya yazılım programından bahsedildiğinde, ürünün adı, ürünün üreticisi, üretim şehri ve üreten şirketin ülkesi de dahil olmak üzere ürün bilgileri (ABD'de ise devlet dahil) parantez içinde verilmelidir.

Tüm kaynaklara, tablolara ve şekillere ana metinde atıfta bulunulmalı ve kaynaklar, ana metinde geçen sıraya göre numaralandırılmalıdır. Kullanılan semboller, sembollerin standart kullarımlarına uygun olmalıdır.

Araştırma yazıları en fazla 10 sayfa olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Gereç ve yöntemler
- Bulgular
- Tartışma
- Sonuçlar
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Olgu sunumları en fazla 3 sayfa olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Olgu sunumu
- Tartışma ve Sonuç
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Derleme yazıları en fazla 10 sayfa olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Ana metin
- Sonuç
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Editöre Mektuplar aşağıdaki alt başlıkları içermelidir;

- Başlık
- Anahtar kelimeler
- Ana metin
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Şekillerin ve Tabloların Yayına Hazırlığı

- Şekiller, grafikler ve fotoğraflar, makale yükleme sistemi aracılığıyla ayrı dosyalar (JPEG formatında) halinde sunulmalıdır.
 - Dosyalar bir Word belgesine veya ana belgeye gömülmemelidir.
 - Şeklin alt birimleri olduğunda; alt birimler tek bir görüntü oluşturmak için birleştirilmemelidir. Her alt birim, başvuru sistemi aracılığıyla ayrı ayrı sunulmalıdır.
 - Şekil alt birimlerini belirtmek için görüntüler Arabik rakamlarla (1,2,3...) numaralandırılmalıdır.
 - Gönderilen her bir şeklin en düşük çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır.
 - Şekillerin başlıkları ana belgenin sonunda listelenmelidir.
 - Bilgi veya resimler hastaların tanımlanmasına izin vermemelidir.
- Kullanılan herhangi bir fotoğraf için hastadan ve/veya yasal temsilcisinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.

Tablolar ana belgeye gömülmeli veya ayrı dosyalar halinde sunulmalıdır. Tablo sayısı altı adet ile sınırlandırılmalıdır. Tüm tablolar, ana metinde kullanıldığı sırayla art arda numaralandırılmalıdır. Tablo başlıkları ve açıklamaları ana belgenin sonunda listelenmelidir.

Kaynaklar

Tüm referanslar Vancouver tarzında ana metinde atıfta bulunuldukları sırayla numaralandırılmalıdır. İki'den fazla ardışık kaynak kullanılıyorsa, '(2-6)' gibi yalnızca ilk ve son kaynak numaraları belirtilmelidir.

Dergi isimleri Index Medicus'taki dergi kısaltmalarına uygun olarak kısaltılmalıdır. Altı veya daha az yazar olduğunda, tüm yazarların ismi yazılmalıdır. Yedi veya daha fazla yazar varsa, ilk 6 yazarın isminin arkasından 've ark. (et al.)' yazılmalıdır.

Farklı yayın türleri için kaynak yazım stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur;

Dergi için;

Neville K, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. Chest 1994;1(4):45-8.

Kitap için;

Sweetman SC. Martindale the Complete Drug Reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

Kitap bölümü için;

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

Web sitesi için;

Gaudin S. How moon landing changed technology history [Internet]. Computerworld UK. 2009 [cited 15 June 2014]. Available from: <http://www.computerworlduk.com/in-depth/it-business/2387/how-moon-landing-changed-technology-history/>

Bildiriler için;

Proceedings of the Symposium on Robotics, Mechatronics and Animatronics in the Creative and Entertainment Industries and Arts. SSAISB 2005 Convention. University of Hertfordshire, Hatfield, UK; 2005.

Tez için;

Ercan S. Venöz yetmezlikli hastalarda kalf kası egzersizlerinin venöz fonksiyona ve kas gücüne etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi. 2016.

Geri Çekme veya Reddetme

Yazıyı Geri Çekme: Gönderilen yazının değerlendirme sürecinde gecikme olması vb. gibi gerekçelerle yazıyı geri çekmek ve başka bir yerde yayınlamak isteyen yazarlar yazılı bir başvuru ile yazılarını dergiden geri çekebilirler.

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

Kabul sonrası

Ön kontrol aşamasında düzeltme istenen makaleler için 15 gün, değerlendirme sonrası düzeltme istenen makaleler için 30 gün süre verilir, bu sürelerin aşılması halinde makale reddedilir

Makalenin kabul edilmesi durumunda, kabul mektubu iki hafta içinde sorumlu yazara gönderilir. Makalenin baskıdan önceki son hali yazarın son kontrolüne sunulur. Dergi sahibi ve yayın kurulu, kabul edilen makalenin derginin hangi sayısında basılacağına karar vermeye yetkilidir.

Yazarlar, makalelerini kişisel veya kurumsal web sitelerinde, uygun alıntı ve kütüphane kurallarına bağlı kalarak yayınlatabilirler.

Medical Journal of Süleyman Demirel University Authors Guidelines

Medical Journal of Suleyman Demirel University (Med J SDU) is a journal published by Suleyman Demirel University and is published quarterly in March, June, September and December.

Med J SDU is an international, scientific, open access, online/published journal in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles.

Med J SDU publishes the researches in the fields of health sciences including clinical and experimental studies, reviews on current topics, case reports, editorial comments and letters to the editor and aimed to contribute the dissemination and sharing these articles with science world.

The journal's publication language is Turkish and English.

Med J SDU is indexing in both international (DOAJ, EBSCO) and national (TR Dizin) indexes.

There is no charge for publishing or no copyright fee is paid to the authors.

Med J SDU has adopted the policy of providing open access with the publication.

Authors' credentials and e-mail addresses are in no way used for other purposes.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Originality, high scientific quality and citation potential are the most important criteria for a manuscript to be accepted for publication. Manuscripts submitted for evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted with detailed information on the organization, including the name, date, and location of the organization.

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, www.wma.net) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from the authors.

- For manuscripts concerning experimental research on humans, a statement should be included that shows that written informed consent of patients and volunteers was obtained following a detailed explanation of the procedures that they may undergo.
- For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly.
- Information on patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee approval number should also be stated in the Materials and Methods section of the manuscript.
- It is the authors' responsibility to carefully protect the patients' anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, releases signed by the patient or their legal representative should be enclosed.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate) and the limitation without similarity is 25%.

The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office regarding their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all appeals and complaints.

When submitting a manuscript to Med J SDU, authors accept to assign the copyright of their manuscript to the journal. If rejected for publication, the copyright of the manuscript will be assigned back to the authors. Med J SDU requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer Form (available for download <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start>). When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Med J SDU reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

Manuscript Preparation

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start>. Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests. The editor reserves the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. Corrections may be done without changing the main text.

Authors are required to submit the following:

- Copyright Transfer Form,
- Title Page (including Title of Manuscript, Running title, Author s)'s name, title and institution, corresponder authour's contact information, Name of the organization supporting the research
- Main document (All articles should have an abstract before the main text).
- Figures (Jpeg format)
- Tables (max 6 table)

Preparation of the Main Document

The articles should be written with double-spaced in 12 pt, Times New Roman character and at least 2.5 cm from all edges of each page. The main text should not contain any information about the authors' names and affiliations.

Original articles should have a structured abstract. For case reports, the structured abstract is not used. Limit the abstract to 300 words. References, tables and citations should not be used in an abstract. Authors must include relevant keywords (3-5) on the line following the end of the abstract. For the international authors, submission of Turkish title, Turkish abstracts

and Turkish keywords are not required. These will be provided by editorial office.

All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition.

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in USA), should be provided in parentheses.

All references, tables, and figures should be referred to within the main text, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text. The symbols used must be nomenclature used standards.

Original Research Articles should be maximum 10 pages and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Introduction
- Material and Methods
- Results
- Discussion
- Conclusions
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Case Reports should be maximum 3 pages and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Introduction
- Case Presentation
- Discussion and Conclusion
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Literature Reviews should be maximum 10 pages and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Main text
- Conclusion
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Letters to Editor should include subheadings below;

- Title
- Keywords
- Main text
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Preparation of the Figures and Tables

- Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in JPEG format) through the submission system
- The files should not be embedded in a Word document or the main document.
- When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system.
- Images should be numbered by Arabic numbers to indicate figure subunits.
- The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI.

- Figure legends should be listed at the end of the main document.
- Information or illustrations must not permit identification of patients, and written informed consent for publication must be sought for any photograph.

Tables should be embedded in main document or should be submitted as separate files but if tables are submitted separately please note in where it is suitable in main text. Tables are limited

with six tables. All tables should be numbered consecutively in the order they are used to within the main text. Tables legends should be listed at the end of the main document.

References

All references should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text in Vancouver style. If more than two consecutive resources are used, only the first and last source numbers should be specified, such as "(2-6)". Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus. When there are 6 or fewer authors, all authors should be listed. If there are 7 or more authors, the first 6 authors should be listed followed by "et al."

The reference styles for different types of publications are presented in the following examples;

For journals;

Neville K, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. *Chest* 1994;1(4):45-8. 555
For books; Sweetman SC. *Martindale the Complete Drug Reference*. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

For book section;

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

For website;

Gaudin S. How moon landing changed technology history [Internet].

Computerworld UK. 2009 [cited 15 June 2014]. Available from: <http://www.computerworlduk.com/in-depth/it-business/2387/how-moon-landing-changed-technology-history/>

For conference proceeding;

Proceedings of the Symposium on Robotics, Mechatronics and Animatronics in the Creative and Entertainment Industries and Arts. SSAISB 2005 Convention. University of Hertfordshire, Hatfield, UK; 2005.

For Thesis;

Ercan S. Venöz yetmezlikli hastalarda kalf kası egzersizlerinin venöz fonksiyona ve kas gücüne etkisi. Suleyman Demirel University Faculty of Medicine Sports Medicine Department Thesis. Isparta: Suleyman Demirel University. 2016.

Retraction or Reject

Manuscript Retraction: For any other reason authors may withdraw their manuscript from the journal with a written declaration. **Manuscript Reject:** The manuscripts which are not accepted to be published are rejected with explanations

After Acceptance

If the manuscript is accepted, the acceptance letter is sent within two weeks, the last version of manuscript is sent to author for the last corresponding. The journal owner and the editorial board are authorized to decide in which volume of the accepted article will be printed.

Revisions should submit within 15 days in pre-review stage and in 30 days in review stage. Otherwise manuscripts will be rejected.

Authors may publish their articles on their personal or corporate websites by linking them to the appropriate cite and library rules.

İçindekiler

Araştırma Makaleleri

Kaudat Nükleus Bağlantı Yolları Mikrocerrahi Anatomisi'nin Psikoşürjikal Önemi: Özgün Kadavra Araştırma Çalışması Hüseyin BİÇEROĞLU	1
Renal Ektopi ve Füzyon Anomalilerinin Sintigrafik Değerlendirilmesi ve Hilson Perfüzyon İndeksi Derya ÇAYIR, Mehmet BOZKURT, Salih Sinan GÜLTEKİN, Alper Özgür KARACALIOĞLU	9
Hemoptizi Yönetiminde Endovasküler Tedavi: Tek Merkez Deneyimi ve Erken Dönem Sonuçları Şükrü OĞUZ	17
Ratlarda 2.45 Ghz Elektromanyetik Alan Kaynaklı Kalp Dokusu Hasarında C Vitamininin Koruyucu Etkileri Halil AŞCI, Mehtap SAVRAN, Nurhan GÜMRAL, Selçuk ÇÖMLEKÇİ, Özlem ÖZMEN	23
Yaşlı Hastalarda Femur İntramedüller Çivi Uygulamalarında Tuzaklar Hasan Ulaş OGUR, Osman ÇİLOĞLU, Fırat SEYFETTİNOĞLU, Ümit TUHANIÖĞLU, Hakan USLU, Burç ÖZCANYÜZ	31
Akut Koroner Sendrom Hastalarında, Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun Değerlendirilmesi Mevlüt Serdar KUYUMCU, Fatih ÖKSÜZ	39
Ev Egzersiz Programının Parkinson Hastalarındaki Hastalık Şiddeti ve Yaşam Kalitesi Üzerine Kısa Dönemdeki Etkisi Elif Esen ÖZDEMİR, Serpil SAVAŞ	45
Bir Göz Hastalıkları Uzmanınca Askerliğe Elverişsiz Olduğu Kararı Verilen Yükümlülerin Etiyolojik Değerlendirmesi Umut KARACA, Gülşah USTA	55
Duchenne Musküler Distrofli Hastalarda Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Strain-Strain Rate Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi Mahmut KESKİN, Özben CEYLAN, Senem ÖZGÜR, Utku Arman ÖRÜN, Vehbi DOĞAN, Osman YILMAZ, Filiz ŞENOCAK, Selmin KARADEMİR	59
Tıp Fakültesi Son Sınıf Öğrencilerinin Kariyer Tercihleri ve Bu Tercihleri Etkileyen Faktörler Funda İfakat TENGİZ, Asya Banu BABAOĞLU	67
Oklüzal Dikey Boyutun Tahmini İçin Matematiksel Bir Formülün Geliştirilmesi Nurullah TÜRKER, Ulviye Şebnem BÜYÜKKAPLAN, Mehmet Mustafa ÖZARSLAN, Mutlu ÖZCAN	79
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Travma ve Acil Cerrahi Polikliniği'ne Başvuran Adli Olgularda Düzenlenen Raporlarda Saptanan Eksiklikler ve Çözüm Önerileri Cüneyt Destan CENGER, Ali Fuat Kaan GÖK, Beslen GÖKSOY, Mehmet İLHAN, Birgül TÜZÜN, Nadir ARICAN, Şebnem KORUR FİNCANCI, Cemalettin ERTEKİN	85
Karpal Tünel Sendromunda Ultrasonografi ve Manyetik Rezonans Görüntülemenin Tanıya Katkıları Sinan DENİZ, Aylin ALTAN	97
İnsan Amniotik Sıvısı ve Membranının Sıçan Kırık Modelinde Kırık İyileşmesine Etkileri Alper GÜLTEKİN, A. Meriç ÜNAL, Mehtat ÜNLÜ, Safa SATOĞLU	105
Fibromiyalji Sendromunda Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisi Görülme Sıklığı Fatih BAYGUTALP, Duygu ALTINTAŞ, Ayhan KUL	113
Olgu Sunumları	
Jinekolojik Onkoloji Cerrahi Sonrası Eyer(Saddle) Embolisi Düşündüren Akut Bilateral Alt Ekstremitte İskemisi: Olgu Sunumu Kadir Burhan KARADEM, Ahmet Rifki ÇORA	119
Foliküler Müsinöz: Olgu Sunumu Gamze ERKİLİNÇ, Selma KORKMAZ, İbrahim Metin ÇİRİŞ, Nermin KARAHAN, Sevda GEREK ÇELİKDEN, İljal ERTURAN, Mehmet YILDİRIM	123
Sauna Kullanımı Sonrası Gelişen Akut Solunum Yetmezliği Olgusu Münire ÇAKIR, Şehnaz EVRİMLER	127
Üç Boyutlu (3D) Laparoskopik Kolesistektomi; Isparta Şehir Hastanesi'ndeki Başlangıç Deneyimimiz Girayhan ÇELİK	133
Derlemeler	
Sağlığın Sosyal Bir Belirleyicisi: Sağlık Okuryazarlığı Kenan GÖZLÜ	137
Antimikrobiyal Peptitlerin Proinflamatuvar Yanıttaki Potansiyelleri Sibel AKAR, Emel Öykü ÇETİN UYANIKGİL	145

Contents

Clinical Investigations

Microsurgical Anatomy Of The Connections Of Caudate Nucleus And Psychosurgical Considerations : A Unique Cadaver Study Hüseyin BİÇEROĞLU	1
Hilson's Perfusion Index And Scintigraphic Assessment Of Renal Ectopia And Fusion Anomalies Derya ÇAYIR, Mehmet BOZKURT, Salih Sinan GÜLTEKİN, Alper Özgür KARACALIOĞLU	9
Endovascular Treatment In The Management Of Hemoptysis: Single Center Experience And Early Stage Clinical Results Şükrü OGUZ	17
Protective Effects Of Vitamin C On 2.45 Ghz Electromagnetic Field-Induced Heart Tissue Damage In Rats Halil AŞCI, Mehtap SAVRAN, Nurhan GÜMRAL, Selçuk ÇÖMLEKÇİ, Özlem ÖZMEN	23
Pitfall In Femoral Intramedullar Nail Applications In Elderly Patients Hasan Ulaş OGUR, Osman ÇİLOĞLU, Fırat SEYFETTİNOĞLU, Ümit TUHANOĞLU, Hakan USLU, Burç ÖZCANYÜZ	31
Evaluation Of Obstructive Sleep Apnea Syndrome In Patients With Acute Coronary Syndrome Mevlüt Serdar KUYUMCU, Fatih ÖKSÜZ	39
Short Term Effects Of Home Exercise Program On Severity Of Disease And Quality Of Life In Patients With Parkinson's Disease Elif Esen ÖZDEMİR, Serpil SAVAŞ	45
Etiological Evaluation Of "Inconvenient To Military Service" Desicions Given By An Ophthalmologist To Draft Candidates Umut KARACA, Gülşah USTA	55
Assessment Of Left Ventricular Functions With Strain And Strain Rate Echocardiography In Children With Duchenne Muscular Dystrophy Mahmut KESKİN, Özben CEYLAN, Senem ÖZGÜR, Utku Arman ÖRÜN, Vehbi DOĞAN, Osman YILMAZ, Filiz ŞENOCAK, Selmin KARADEMİR	59
Career Preferences Of Senior Students In Faculty Of Medicine And Factors Affecting These Preferences Funda İfakat TENGİZ, Asya Banu BABAOĞLU	67
Developing A Mathematical Formula To Estimate Occlusal Vertical Dimension Nurullah TÜRKER, Ulviye Şebnem BÜYÜKKAPLAN, Mehmet Mustafa ÖZARSLAN, Mutlu ÖZCAN	79
Istanbul University Istanbul Medical Faculty Deficiency And Solution Proposals Detected In Forensic Patients Admitted To A Trauma And Emergency Surgery Outpatient Clinic Cüneyt Destan CENGER, Ali Fuat Kaan GÖK, Beslen GÖKSOY, Mehmet İLHAN, Birgül TÜZÜN, Nadir ARICAN, Şebnem KORUR FİNCANCI, Cemalettin ERTEKİN	85
Contribution Of Ultrasonography And Magnetic Resonance Imaging To The Diagnosis Of Carpal Tunnel Syndrome Sinan DENİZ, Aylin ALTAN	97
The Effects Of Human Amniotic Fluid And Membrane On Fracture Healing On Rat Fracture Model Alper GÜLTEKİN, A. Meriç ÜNAL, Mehtat ÜNLÜ, Safa SATOĞLU	105
Frequency Of Iron Deficiency And Iron Deficiency Anemia In Fibromyalgia Syndrome Fatih BAYGUTALP, Duygu ALTINTAŞ, Ayhan KUL	113
Case Reports	
Acute Bilateral Lower Extremity İschemia Suggesting Saddle Embolism, After Gynecological Oncologic Surgery : A Case Report Kadir Burhan KARADEMİR, Ahmet Rifki ÇORA	119
Follicular Mucinosis: Case Report Gamze ERKİLİNÇ, Selma KORKMAZ, İbrahim Metin ÇİRİŞ, Nermin KARAHAN, Sevda GEREK ÇELİKDEN, İjlal ERTURAN, Mehmet YILDİRIM	123
A Case Developing Acute Respiratory Insufficiency After A Sauna Bath Münire ÇAKIR, Şehnaz EVRİMLER	127
Our Three-Dimensional (3D) Laparoscopic Cholecystectomy Experience At Isparta City Hospital Girayhan ÇELİK	133
Reviews	
A Social Determinant Of Health: Health Literacy Kenan GÖZLÜ	137
The Potentials Of Antimicrobial Peptides In Proinflammatory Response Sibel AKAR, Emel Öykü ÇETİN UYANIKGİL	145

MICROSURGICAL ANATOMY OF THE CONNECTIONS OF CAUDATE NUCLEUS AND PSYCHOSURGICAL CONSIDERATIONS : A UNIQUE CADAVER STUDY

KAUDAT NUKLEUS BAĞLANTI YOLLARI MİKROCERRAHİ ANATOMİSİ'NİN PSİKOŞİRÜRJİKAL ÖNEMİ: ÖZGÜN KADAVRA ARAŞTIRMA ÇALIŞMASI

Hüseyin BİÇEROĞLU

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye.

Cite this article as: Biçeroğlu H. Microsurgical Anatomy Of The Connections Of Caudate Nucleus And Psychosurgical Considerations : A Unique Cadaver Study. Med J SDU 2020; 27(1): 1-7.

Öz

Amaç

Nükleus kaudatus bazı nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde bir hedef olabilir mi diye tartışılmaktadır. Mikrocerrahi girişimler ve stereotaksik yaklaşımlar için kaudat nükleus bağlantılarının daha açık bir şekilde tanımlanması gerekmektedir. Bu çalışmamızda nükleus kaudatus mikrocerrahi anatomisini ve bağlantı yollarını fiber diseksiyon tekniği kullanarak ortaya koymayı ve bunun psikoşirürjikal önemini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Dört adet formalinle fikse edilmiş insan beyni (8 hemisfer) detaylı şekilde incelendi. Tüm örnekler Klingler' in tekniğine göre -16 °C'de en az 15 gün donduruldu ve birkaç saat boyunca su altında çözümleri sağlandı. X6 ila x40 mikroskopik büyütme altında ak madde lif diseksiyonu gerçekleştirildi. Tüm beyin hemisferleri, lateralden mediale doğru kaudat nükleusun başı ve gövdesi ortaya çıkana kadar olarak disseke edildi. Ayrıca, adım adım iki ve üç boyutlu fotoğraflar çekildi.

Bulgular

Nükleus kaudatus etrafındaki tüm yapılar kademeli olarak disseke edildi. Bu yapı ile iletişim halinde olan ve fiziksel olarak temas eden tüm kortikal alanlar göz-

den geçirildi. Frontokaudat ve frontotemporal bağlantıların mikrocerrahi anatomisi ayrıntılı ortaya konuldu.

Sonuç

Psikoşirürji, medikal tedavilerin henüz gelişmediği dönemlerde, depresyon tedavisinde öncelikli olarak kullanılmıştır. Kaudat nükleusa yönelik yapılan derin beyin stimülasyonu klinik pratikte standart bir tedavi yöntemi değildir ama Parkinson hastalığı, obsesif kompulsif hastalık ve majör depresyonda alternatif tedavi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Nükleus kaudatus, psikoşirürji, ak madde, anatomi, bağlantı

Abstract

Objective

Caudate nucleus has been discussed as a target for new treatments of neurologic and psychiatric diseases but the connectivity remains unclear for both microsurgical procedures and stereotactic interventions despite the basic neuroanatomical knowledge. We aim to reveal the anatomic features of the caudate nucleus in psychiatric diseases using fiber dissection technique.

Material and Methods

Four brain specimens (8 Hemispheres) were frozen

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: huseyin.biceroglu@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 09.08.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 27.09.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

for 15 days at -16°C according to Klingler's Technique. The freezing process facilitates the dissection of the fiber tracts. After completion of the freezing process, all of the hemispheres were dissected and the dissections were stepwise performed from lateral to medial, under $\times 6$ to $\times 40$ magnification using a surgical microscope, two and three-dimensional anatomic pictures were obtained.

Results

Stepwise microsurgical fiber dissection of the caudate nucleus and adjacent areas were dissected. The cortical areas communicating with and overlying the caudate nucleus are reviewed. Frontocaudate connection fibers and temporo-caudate fibers were intense and the microsurgical anatomy of the area were re-

vealed. Two and three dimensional pictures were taken step by step.

Conclusion

Psychosurgery has been used primarily in treatment of depression when medical treatments were not adequate. Deep brain stimulation of caudate nucleus is not a standard method in clinical practice. Deep brain stimulation of caudate nucleus is not a standard method in clinical practice but it could be an alternate treatment for Parkinson's disease, obsessive compulsive disorder and major depression.

Keywords: Caudate nucleus, psychosurgery, white matter, anatomy, connection

Introduction

The basal ganglia are the main structures of the brain related to sensorimotor coordination, including initiation and selection of response (1). Caudate nucleus (CN) is one of the basic structure of the basal ganglia (1, 2). There are two CN of the brain within the right and left hemispheres. The head of CN is the widest C-shape component at the front, and the other parts are called as a "body" (corpus) and a "tail" (cauda). The head and body of CN form part of the floor of the anterior horn of the lateral ventricle. The roof of the inferior horn of the lateral ventricle is formed by the tail of CN after traveling the body around the back of head (3-5). CN is a critical structure in regulating mood, some aspects of cognition, motor function and motivation. Also, psychomotor speed and treatment resistance are associated with that region abnormalities (6-8). Better pathophysiologic and neuroanatomical knowledge play a critical role to more effective approaches to prevention and treatment of the related diseases. Excellent correlation of the fiber tract dissections of white matter with new neuroimaging techniques have led in growing interest in investigating abnormalities in the brain structure (9-12). CN and thalamus extend medially of the internal capsule. They are located medially of the central core. Although the anterior portion of the central core is associated with the head of the CN, the posterior portion is associated with the thalamus (13, 14). CN plays an important role in voluntary movement, learning, memory, sleep and social behavior. Also, it can contribute to behavior through selection of appropriate sub-targets, based on the stimulation of correct action schemes and evaluation of action outcomes. Both results can be accepted as the main processes for successful targeted action (3, 15). The modular understanding of the stri-

atum is consistent with planned, (sensorimotor coordination; putamen) effective and hierarchical models of corticostriatal function in which adaptive behavior towards key goals (motivation; ventral striatum) can be defined (16-19). CN has been discussed as a target for new treatments of neurologic and psychiatric diseases but the connectivity remains unclear for both microsurgical procedures and stereotactic interventions despite the basic neuroanatomical knowledge (20-24). We aim to reveal the anatomic relationship of the CN and the role in psychiatric diseases using fiber dissection technique.

Material and Methods

Four formalin-fixed human brains (8 hemispheres) were examined. All specimens were frozen at -16°C at least 15 days and were allowed to thaw under water for several hours (25). After completion of the freezing process, the specimens were thawed, and the fiber tracts were dissected using micro dissectors under $\times 6$ to $\times 40$ magnifications provided by a Zeiss Surgical Microscope (Carl Zeiss AG, Germany). The dissections were performed in a stepwise manner, from lateral to medial and medial to lateral using the fiber dissection technique and the microscope, until the head and body of the CN were revealed. Two- and 3-dimensional digital photographs in all stages were taken using a Canon T5 Rebel digital camera (Canon, Tokyo, Japan) to demonstrate the structures at each step of the dissection. The microsurgical anatomy of CN and its connections and relationship were studied.

Results

The dissection was performed from lateral to medial. After removing the cortical grey matter, the dissec-

tion was extended from the superior temporal gyrus to the other superficial areas. After removing the cortical grey matter, the dissection was extended from the superior temporal gyrus to the other superficial areas. Then, we continued to the operculum with preserving the insula and the U fibers were posed. At the level of medial frontal gyrus, the superior longitudinal fascicle was revealed. The white matter of the operculum preserved because the fascicle fibers can be damaged easily. White matter of the opercular area were removed with sharp dissection to expose the insula. Stepwise dissection reveals the superior longitudinal fascicle more clearly. The ventral external capsule can be exposed by removing the extreme capsule. Especially, claustrum is seen evidently at the level of insular apex, and occipitofrontal and unisinate fascicle were observed at the level of limen insula. CN has very intense connections which associated with frontal and temporal lobe. Frontocaudate connections are gathered at the anterior part of the lateral ventricle and slightly superior to head of the CN. The medial surface of left cerebral hemisphere was dissected meticulously and the ependyma of the left CN and the lateral ventricle was extracted. CN was been exposed with its adjacent fiber systems (Figure 1). Temporocaudate connections have shorter paths according to frontoparietal fibers but have a tendency to merge with amygdala-hippocampal complex fibers. The progressive resection of the uncinata and occipito-frontal fascicle reveals the amygdala that forms the anterior and upper part of the temporal horn. The

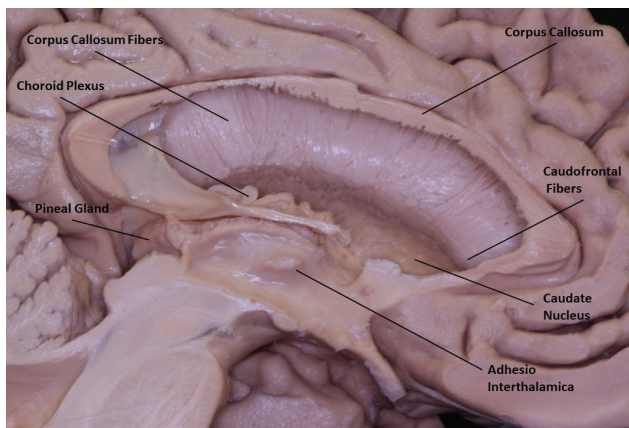


Figure 1: Medial surface of left cerebral hemisphere. The ependyma of the left caudate nucleus and Lateral ventricle has been extracted. Caudate nucleus has been exposed with its adjacent fiber systems. Especially caudofrontal fibers can be seen which are considered to have deep impact on cognitive and behavioral functions.

CN has 3 components and surrounds the thalamus. The head of the CN is oval and located in the anterior portion of the thalamus and represents the mid-anterior portion of the central core. Foramen monro is an anatomic landmark for the transition between the head and body of the CN. If the internal capsule is carefully dissected and the head and body of CN and thalamus is visible. The body of CN surrounds the thalamus, and it continues as the tail and it leaves the thalamus in mid-posterior direction and takes a more lateral position. Stepwise decortication was firstly performed to reveal out the deep fibers around the CN. Central core has been dissected to expose putamen, CN, claustrum, globus pallidus interna and externa. Underneath lies the limen insula inferior frontooccipital fasciculus and uncinata fasciculus. The ependyma of the lateral ventricle has been shown after the CN has been partially dissected (Figure 2). The tail of the CN gradually shrinks and continues along the roof of the temporal horn towards the amygdala. Ansa peduncularis, which connects the amygdaloid nucleus to the hypothalamus, thalamus and septal region, also becomes visible. Frontal lobe, parietal lobe and occipital lobe has been totally extracted during dissection of some hemispheres to show the connections of CN. The insula is preserved and lateral temporal lobe has been cutted preserving amygdala and hippocampus. CN has intense connections with putamen through Internal capsule. Frontocaudate and temporocaudate connections are condensed and merged with surrounding fiber systems (Figure 3).

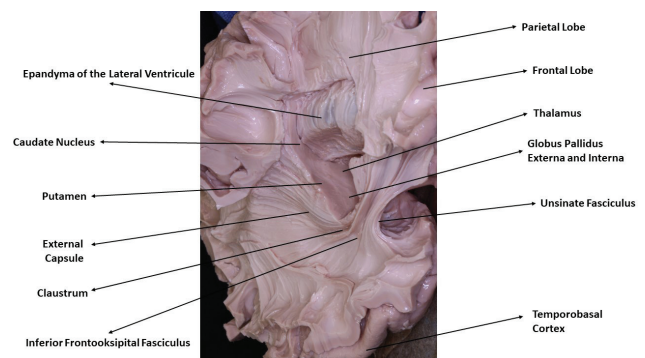


Figure 2: Right cerebral hemisphere can be seen from anterior view. Decortication previously performed in order to reveal out the deep fiber systems around the Caudate nucleus. Central core has been cutted to expose putamen, caudate nucleus claustrum ,globus pallidus interna and externa. Underneath the limen insula inferior frontooccipital fasciculus and uncinata fasciculus lies. The ependyma of the lateral ventricle can be seen from lateral view after the caudate nucleus has been partially dissected.

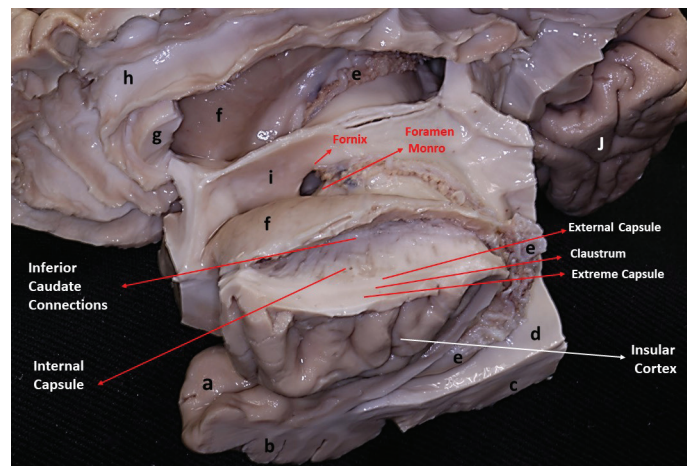


Figure 3: Lateral oblique view of left cerebral hemisphere. Frontal lobe, parietal lobe and occipital lobe has been totally extracted to show the connections of caudate nucleus. Insula is preserved and lateral temporal lobe has been cutted preserving amygdala and hippocampus. Caudate nucleus has intense connections with putamen through internal capsule. Frontocaudate and temporo-caudate connections are condensed and merged with surrounding fiber systems.

a. temporal pole, **b.** temporo-basal cortex, **c.** entorhinal cortex, **d.** ventricle ependyma, **e.** choroid plexus covering hippocampus, **f.** caudate nucleus, **g.** corpus callosum, **h.** decorticated cingulate gyrus, **i.** septum pellucidum, **j.** occipital lobe

Discussion

The central core stands as a block on the brainstem, at the morphological center of the supratentorial compartment (26, 27). It has a responsibility to regulate the voluntary movement, and is associated with the putamen and globus pallidus, as well in conjunction with the thalamus and the substantia nigra and subthalamic nucleus (26-28). In literature, many researchers reported that this region also plays an important role in various motor and cognitive functions and has been implicated with voluntary movement, learning, memory, sleep, and social behavior (27, 28). Tasks featuring spatial and motoric memory demands effects the CN activity more than those involved in non-spatial ones (30). Also, spatial working memory activity has been observed, using functional magnetic resonance imaging studies of delayed recognition, to be greater in the CN when the activity immediately preceded a motor response. Even these results, may be preoccupied that the CN could be involved in coding a motor response (30, 31). The CN can control the body and limbs posture, the speed and accuracy of directed movements. CN has a "motor release mechanism" and that it may be indicated the procedure indicates that the CN inhibits the tendency for an animal to move forward without resistance. It supports the idea that the CN has an inhibitory function in directed movements mechanism (32). The cognitive functions of the CN are target directed actions, learning and memorial activities, sleep, emotion, language and threshold control. Executive functioning is under control of CN and it assists some of our decision-making

processes (33-35). CN may play a critical role in deficits involving working memory from before illness onset as well. Because, many researchers indicated that its volume has been analyzed to be inversely associated with on spatial working memory tasks (35-37). The tail and body of the CN may be responsible to regulate the activity associated with successful classification learning. The other portions, its head has a duty that to control the activity associated with feedback processing was concentrated to the head of the CN (37-41). Many studies claimed that the CN is associated with responses to visual beauty, and has been suggested as one of the "neural correlates of romantic love". Reports of human patients with selective damage to the CN have been verified the findings about these functions (42, 43). Some studies performed on people who can speak more than one language found that the CN as a center for language control to activate exactly the same brain regions regardless of the language (41, 44). Also, CN has a regulatory role by measuring the general activity of cerebral cortex and controlling the threshold potential (40). Association between CN volume and the short allele of the 5HTT serotonin transporter gene has been emphasized in some studies (9, 45). In addition, atrophic CN correlates with visual cognitive and cognitive propositions resulting from genetic polymorphism. The area which has the highest concentration of D2 dopamine receptor (DRD2) of the brain is CN and it was assumed that genetic variations could modulate neuropsychology in this polymorphism (16, 46, 47). Under pathologic conditions of CN patients can develop various behavioral and personality changes,

speech disorders and memory loss without any focal neurological signs (48, 49). Behavioral abnormalities are mostly caused by medial, lateral and ventral caudate subnucleus damage and lesions accompanied by the forearm of the internal capsule (48-52). Our dissection revealed that frontocaudate connections pass through a very small area and spreaded to frontal lobe. The destructions of these connections could have a responsibility in mental and cognitive changes during head of CN hemorrhages. Our dissections revealed no left or right difference between two hemisphere frontocaudate connections even if isolated left CN infarcts may be associated with cognitive dysfunction and mild motor speech impairment. If the lesion commonly affects putamen, confusion and motor abnormalities may occur. Extensive CN involvement can cause motor and various neuropsychological abnormalities. Large deep CN infarction with non-fluent aphasia can be reason of recurrent amomaly, transcortical motor aphasia, and global aphasia. Verbal and visual amnesia, anomy and ideomotor and bucolingual apraxia are other characteristics of left CN infarctions (48-50, 53). Parkinson's disease is closely associated with CN functions probably, loss of dopaminergic stimulation in CN is the cause of cognitive symptoms such as impaired performance of targeted actions (54, 55). Alzheimer's disease has also been associated with CN. There are some studies suggesting that the volume of CN is significantly decreased in individuals with Alzheimer's disease compared to healthy adults (56, 57). One of the diseases thought to be associated with CN is obsessive compulsive disorder. In patients receiving paroxetine, the highest increase in glucose metabolism has been shown to occur in the right CN. Morphometric studies showed that volume of CN was higher than healthy people. As a result our research has shown intense connections between thalamus and frontal lobe which merges with frontocaudate fibers, it has been suggested that there is function loss of functions of CN and that the information transmitted to the orbitofrontal cortex via thalamus related to worrying events and ideas is impaired by the nucleus (58-60). CN may also be associated with autism. It has been reported that there is a significant increase in CN volume in children with autism compared to healthy children and that there is a positive relationship between core volume and repetitive behaviors (61). Studies show that absolute and relative white matter levels in patients with schizophrenia were significantly lower than healthy people (20, 62). In 20th century, neuromodulation techniques have been preferred more than the traditional lobectomy methods. In 1986, psychosurgical techniques and nerve stimulation techniques have been mentioned by some researchers (63, 64). Stimulation techniques

(deep brain stimulation, DBS) were successful in patient with dystonia and tremor. DBS was first performed in treating a patient with obsessive-compulsive disorder (65, 66). Open surgical CN implantation is based on the first experimental studies targeting dopamine-producing tissues from the adrenal medulla of Parkinson's patients in motor dysfunction (67-70). Some patients had moderate improvement and some had significant improvement. This approach was abandoned because of the short duration of this effect and significant complications such as prolonged coma. Although complications were reduced by direct injection of adrenal medulla tissues into the head of the CN with stereotactic surgery, this approach was not widely used due to the fact that the positive effect was transient and caused a trauma including excision of the adrenal medulla. It has been reported that depression and anxiety symptoms decreased significantly in a patient with obsessive-compulsive disorder and depression after the application of DBS-CN to the ventral section (23, 71). Our dissections revealed that the highest concentration of frontocaudate connections are located not directly anterior to the head of CN but rather superoanterior to the connection point of lateral ventricle and CN. DBS for CN can also be used in epilepsy. Bilateral CN stimulation was applied after each correct response in these cases based on the principle of viewing associated images and associative learning test. It has been suggested that correct response stimulation significantly increases associative learning in cases and that CN stimulation may be a potential target for modulation of memory disorders in humans (72, 73). There is no consensus about the surgical treatment of the neuropsychiatric diseases. Most of cases with severe psychiatric disease are treated with modern approaches such as pharmacological and electroconvulsive methods. Cases with severe and resistant psychiatric disease can not respond to all treatments and continue to live with their disabilities. Better understanding the surgery and its advantages in these patients and the effect of psychosurgery on this field must be considered (68, 73). DBS is most commonly preferred for Parkinson's disease. However, its efficacy in movement disorders and treatment-resistant depression should also be investigated (70, 74, 75). CN tail section damage is presented with deterioration of visual discrimination tests , However, damaging of the other CN components did not cause any deterioration. On the other hand, the damage to the head of CN caused a serious defect in the alternation tests based on the detection. Our dissections confirmed a complex anatomy of CN with adjacent connection systems and a three dimensional understanding of microsurgical neuroanatomy.

Conclusion

CN and its surrounding connection fibers have a complex three dimensional anatomy. Understanding the microsurgical intense struction relationships of deep brain structures, cortex and fiber systems with CN can help in developing new surgical targets for both microsurgery and neuromodulation in the name of psychosurgery.

References

- Ribas EC, Yagmurlu K, de Oliveira E, Ribas GC, Rhoton A, Jr. Microsurgical anatomy of the central core of the brain. *J Neurosurg.* 2017;1-18.
- Baydin S, Yagmurlu K, Tanriover N, Gungor A, Rhoton AL, Jr. Microsurgical and Fiber Tract Anatomy of the Nucleus Accumbens. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2016;12(3):269-88.
- Yagmurlu K, Vlasak AL, Rhoton AL, Jr. Three-dimensional topographic fiber tract anatomy of the cerebrum. *Neurosurgery.* 2015;11 Suppl 2:274-305; discussion
- Fernandez-Miranda JC, Rhoton AL, Jr., Alvarez-Linera J, Kakiyama Y, Choi C, de Oliveira EP. Three-dimensional microsurgical and tractographic anatomy of the white matter of the human brain. *Neurosurgery.* 2008;62(6 Suppl 3):989-1026; discussion -8.
- Yeterian EH, Pandya DN. Corticostriatal connections of extrastriate visual areas in rhesus monkeys. *J Comp Neurol.* 1995;352(3):436-57.
- Miller CH, Hamilton JP, Sacchet MD, Gotlib IH. Meta-analysis of Functional Neuroimaging of Major Depressive Disorder in Youth. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(10):1045-53.
- Chen JJ, Liu Z, Zhu D, Li Q, Zhang H, Huang H, et al. Bilateral vs. unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res.* 2014;219(1):51-7.
- Graham J, Salimi-Khorshidi G, Hagan C, Walsh N, Goodyer I, Lennox B, et al. Meta-analytic evidence for neuroimaging models of depression: state or trait? *J Affect Disord.* 2013;151(2):423-31.
- Butters MA, Aizenstein HJ, Hayashi KM, Meltzer CC, Seaman J, Reynolds CF, 3rd, et al. Three-dimensional surface mapping of the caudate nucleus in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009;17(1):4-12.
- Tymofiyeva O, Connolly CG, Ho TC, Sacchet MD, Henje Blom E, LeWinn KZ, et al. DTI-based connectome analysis of adolescents with major depressive disorder reveals hypoconnectivity of the right caudate. *J Affect Disord.* 2017;207:18-25.
- Forbes EE, Dahl RE. Research Review: altered reward function in adolescent depression: what, when and how? *J Child Psychol Psychiatry.* 2012;53(1):3-15.
- Haber SN. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat.* 2003;26(4):317-30.
- Kier EL, Staib LH, Davis LM, Bronen RA. Anatomic dissection tractography: a new method for precise MR localization of white matter tracts. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(5):670-6.
- Burks JD, Conner AK, Bonney PA, Glenn CA, Baker CM, Botchcher LB, et al. Anatomy and white matter connections of the orbitofrontal gyrus. *J Neurosurg.* 2018;128(6):1865-72.
- Choi CY, Han SR, Yee GT, Lee CH. Central core of the cerebrum. *J Neurosurg.* 2011;114(2):463-9.
- Grahn JA, Parkinson JA, Owen AM. The cognitive functions of the caudate nucleus. *Prog Neurobiol.* 2008;86(3):141-55.
- Ding L. Distinct dynamics of ramping activity in the frontal cortex and caudate nucleus in monkeys. *J Neurophysiol.* 2015;114(3):1850-61.
- Haber SN. Corticostriatal circuitry. *Dialogues Clin Neurosci.* 2016;18(1):7-21.
- Schiff ND, Fins JJ. Deep brain stimulation and cognition: moving from animal to patient. *Curr Opin Neurol.* 2007;20(6):638-42.
- Molina V, Lubeiro A, Blanco J, Blanco JA, Rodríguez M, Rodríguez-Campos A, et al. Parkinsonism is associated to fronto-caudate disconnectivity and cognition in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2018;277:1-6.
- Persson K, Bohbot VD, Bogdanovic N, Selbaek G, Braekhus A, Engedal K. Finding of increased caudate nucleus in patients with Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand.* 2018;137(2):224-32.
- Williams NR, Okun MS. Deep brain stimulation (DBS) at the interface of neurology and psychiatry. *J Clin Invest.* 2013;123(11):4546-56.
- Fink GR. [Deep brain stimulation in neurology and psychiatry]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2010;78(2):69.
- Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, Guehl D, Amieva H, Benazzouz A, et al. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. *J Neurosurg.* 2004;101(4):682-6.
- J. K. Erleichterung der makroskopischen Praeparation des Gehirns durch den Gefrierprozess. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 1935;36:247-56.
- Ribas EC, Yagmurlu K, de Oliveira E, Ribas GC, Rhoton A, Jr. Microsurgical anatomy of the central core of the brain. *J Neurosurg.* 2018;129(3):752-69.
- Kim MJ, Hamilton JP, Gotlib IH. Reduced caudate gray matter volume in women with major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2008;164(2):114-22.
- Kotz SA, Anwander A, Axer H, Knosche TR. Beyond cytoarchitectonics: the internal and external connectivity structure of the caudate nucleus. *PLoS One.* 2013;8(7):e70141.
- Im I, Jun JP, Hwang S, Ko MH. Swallowing outcomes in patients with subcortical stroke associated with lesions of the caudate nucleus and insula. *J Int Med Res.* 2018;46(9):3552-62.
- Postle BR, D'Esposito M. Spatial working memory activity of the caudate nucleus is sensitive to frame of reference. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2003;3(2):133-44.
- Postle BR, D'Esposito M. Dissociation of human caudate nucleus activity in spatial and nonspatial working memory: an event-related fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res.* 1999;8(2):107-15.
- White NM. Some highlights of research on the effects of caudate nucleus lesions over the past 200 years. *Behav Brain Res.* 2009;199(1):3-23.
- Da Cunha C, Packard MG. Special issue on the role of the basal ganglia in learning and memory. Preface. *Behav Brain Res.* 2009;199(1):1-2.
- Foerde K, Shohamy D. The role of the basal ganglia in learning and memory: insight from Parkinson's disease. *Neurobiol Learn Mem.* 2011;96(4):624-36.
- Grahn JA, Parkinson JA, Owen AM. The role of the basal ganglia in learning and memory: neuropsychological studies. *Behav Brain Res.* 2009;199(1):53-60.
- Elliott R, Newman JL, Longe OA, Deakin JF. Differential response patterns in the striatum and orbitofrontal cortex to financial reward in humans: a parametric functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci.* 2003;23(1):303-7.
- Levitt JJ, McCarley RW, Dickey CC, Voglmaier MM, Niznikiewicz MA, Seidman LJ, et al. MRI study of caudate nucleus volume and its cognitive correlates in neuroleptic-naive patients with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry.* 2002;159(7):1190-7.
- McGaugh JL. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci.* 2004;27:1-28.

39. Seger CA, Cincotta CM. The roles of the caudate nucleus in human classification learning. *J Neurosci.* 2005;25(11):2941-51.
40. Chiu YC, Jiang J, Egner T. The Caudate Nucleus Mediates Learning of Stimulus-Control State Associations. *J Neurosci.* 2017;37(4):1028-38.
41. Gronholm EO, Roll MC, Horne MA, Sundgren PC, Lindgren AG. Predominance of caudate nucleus lesions in acute ischemic stroke patients with impairment in language and speech. *Eur J Neurol.* 2016;23(1):148-53.
42. Aron A, Fisher H, Mashek DJ, Strong G, Li H, Brown LL. Reward, motivation, and emotion systems associated with early-stage intense romantic love. *J Neurophysiol.* 2005;94(1):327-37.
43. Ishizu T, Zeki S. Toward a brain-based theory of beauty. *PLoS One.* 2011;6(7):e21852.
44. Crinion J, Turner R, Grogan A, Hanakawa T, Noppeney U, Devlin JT, et al. Language control in the bilingual brain. *Science.* 2006;312(5779):1537-40.
45. Hickie IB, Naismith SL, Ward PB, Scott EM, Mitchell PB, Schofield PR, et al. Serotonin transporter gene status predicts caudate nucleus but not amygdala or hippocampal volumes in older persons with major depression. *J Affect Disord.* 2007;98(1-2):137-42.
46. Bartres-Faz D, Junque C, Serra-Grabulosa JM, Lopez-Alomar A, Moya A, Bargallo N, et al. Dopamine DRD2 Taq I polymorphism associates with caudate nucleus volume and cognitive performance in memory impaired subjects. *Neuroreport.* 2002;13(9):1121-5.
47. Nakamura K, Hikosaka O. Role of dopamine in the primate caudate nucleus in reward modulation of saccades. *J Neurosci.* 2006;26(20):5360-9.
48. Krishna Karthik D, Khardenavis V, Kulkarni S, Deshpande A. Global aphasia in a case of bilateral frontal lobe infarcts involving both caudate nuclei. *BMJ Case Rep.* 2017;2017.
49. Tang WK, Liang HJ, Chen YK, Chu WC, Abrigo J, Mok VC, et al. Poststroke fatigue is associated with caudate infarcts. *J Neurol Sci.* 2013;324(1-2):131-5.
50. Pellizzaro Venti M, Paciaroni M, Caso V. Caudate infarcts and hemorrhages. *Front Neurol Neurosci.* 2012;30:137-40.
51. Bierer J, Wolf A, Lee DH, Rotenberg BW, Duggal N. Bilateral caudate nucleus infarcts: A case report of a rare complication following endoscopic resection of a tuberculum sellae meningioma. *Surg Neurol Int.* 2017;8:235.
52. Kumral E, Evyapan D, Balkir K. Acute caudate vascular lesions. *Stroke.* 1999;30(1):100-8.
53. Degos JD, da Fonseca N, Gray F, Cesaro P. Severe frontal syndrome associated with infarcts of the left anterior cingulate gyrus and the head of the right caudate nucleus. A clinico-pathological case. *Brain.* 1993;116 (Pt 6):1541-8.
54. Broussolle E, Dentresangle C, Landais P, Garcia-Larrea L, Polak P, Croisile B, et al. The relation of putamen and caudate nucleus 18F-Dopa uptake to motor and cognitive performances in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 1999;166(2):141-51.
55. Owen AM. Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. *Neuroscientist.* 2004;10(6):525-37.
56. Arregui A, Perry EK, Rossor M, Tomlinson BE. Angiotensin converting enzyme in Alzheimer's disease increased activity in caudate nucleus and cortical areas. *J Neurochem.* 1982;38(5):1490-2.
57. Barber R, McKeith I, Ballard C, O'Brien J. Volumetric MRI study of the caudate nucleus in patients with dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, and vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72(3):406-7.
58. Robinson D, Wu H, Munne RA, Ashtari M, Alvir JM, Lerner G, et al. Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52(5):393-8.
59. Rigoard P, Buffenoir K, Jaafari N, Giot JP, Houeto JL, Mertens P, et al. The accumbofrontal fasciculus in the human brain: a microsurgical anatomical study. *Neurosurgery.* 2011;68(4):1102-11; discussion 11.
60. Rosso IM, Olson EA, Britton JC, Stewart SE, Papadimitriou G, Killgore WD, et al. Brain white matter integrity and association with age at onset in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biol Mood Anxiety Disord.* 2014;4(1):13.
61. Singh VK, Rivas WH. Prevalence of serum antibodies to caudate nucleus in autistic children. *Neurosci Lett.* 2004;355(1-2):53-6.
62. Hoptman MJ, Volavka J, Czobor P, Gerig G, Chakos M, Blocher J, et al. Aggression and quantitative MRI measures of caudate in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006;18(4):509-15.
63. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Applied neurophysiology.* 1987;50(1-6):344-6.
64. Gabriels L. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Psychiatr Danub.* 2010;22 Suppl 1:S162.
65. Nuttin BJ, Gabriels L, van Kuyck K, Cosyns P. Electrical stimulation of the anterior limbs of the internal capsules in patients with severe obsessive-compulsive disorder: anecdotal reports. *Neurosurgery clinics of North America.* 2003;14(2):267-74.
66. Arya S, Filkowski MM, Nanda P, Sheth SA. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. *Bull Menninger Clin.* 2019;83(1):84-96.
67. Lucas-Jimenez O, Ojeda N, Pena J, Diez-Cirarda M, Cabrer-Zubizarreta A, Gomez-Esteban JC, et al. Altered functional connectivity in the default mode network is associated with cognitive impairment and brain anatomical changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;33:58-64.
68. Costentin G, Derrey S, Gerardin E, Cruyppeninck Y, Pressat-Lafouillere T, Anouar Y, et al. White matter tracts lesions and decline of verbal fluency after deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp.* 2019;40(9):2561-70.
69. Synofzik M, Schlaepfer TE. Electrodes in the brain--ethical criteria for research and treatment with deep brain stimulation for neuropsychiatric disorders. *Brain Stimul.* 2011;4(1):7-16.
70. Vergani F, Martino J, Morris C, Attems J, Ashkan K, Dell'Acqua F. Anatomic Connections of the Subgenual Cingulate Region. *Neurosurgery.* 2016;79(3):465-72.
71. Schlaepfer T, Volkmann J, Deuschl G. [Deep brain stimulation in neurology and psychiatry]. *Nervenarzt.* 2014;85(2):135-6.
72. Ashkan K, Shotbolt P, David AS, Samuel M. Deep brain stimulation: a return journey from psychiatry to neurology. *Postgrad Med J.* 2013;89(1052):323-8.
73. Elliott M, Momin S, Fiddes B, Farooqi F, Sohaib SA. Pacemaker and Defibrillator Implantation and Programming in Patients with Deep Brain Stimulation. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2019;8(2):138-42.
74. Casagrande SCB, Cury RG, Alho EJJ, Fonoff ET. Deep brain stimulation in Tourette's syndrome: evidence to date. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:1061-75.
75. Baylis F. "I Am Who I Am": On the Perceived Threats to Personal Identity from Deep Brain Stimulation. *Neuroethics.* 2013;6:513-26.

HILSON'S PERFUSION INDEX AND SCINTIGRAPHIC ASSESSMENT OF RENAL ECTOPIA AND FUSION ANOMALIES

RENAL EKTOPI VE FÜZYON ANOMALİLERİNİN SİNTİGRAFİK DEĞERLENDİRİLMESİ VE HILSON PERFÜZYON İNDEKSİ

Derya ÇAYIR¹, Mehmet BOZKURT¹, Salih Sinan GÜLTEKİN¹, Alper Özgür KARACALIOĞLU²

¹ University of Health Sciences, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Department of Nuclear Medicine, Ankara, Turkey

² University of Health Sciences, Gülhane Training and Research Hospital, Department of Nuclear Medicine, Ankara, Turkey

Cite this article as: Çayır D, Bozkurt M, Gültekin SS, Karacalioglu AÖ. Hilson's Perfusion Index and Scintigraphic Assessment of Renal Ectopia and Fusion Anomalies. Med J SDU 2020; 27(1): 9-15.

Öz

Amaç: Renal ektopi ve füzyon anomalili hastalarda (1) Hilson perfüzyon indeksi ile böbreklerin perfüzyon fonksiyonunu belirlemek ve (2) dinamik böbrek sintigrafisi ile böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem

Tc-99m DTPA dinamik böbrek sintigrafisi için başvuran toplam 959 hasta retrospektif olarak incelendi. Böbreklerin fonksiyonlarını ve diüretik yanıtlarını zaman-aktivite eğrileri ile değerlendirdik ve kantitatif analiz yaptık. Böbreklerin perfüzyonunun değerlendirilmesinde Hilson indeksi kullanıldı.

Bulgular

29 hastada (%3) renal ektopi ve füzyon anomalisi olduğu belirlendi. Pelvik ektopik böbreklerin ortalama uzunluğu ortotopik böbreklerden anlamlı derecede kısaydı (sırasıyla $91,0 \text{ mm} \pm 18,9$ ve $111,0 \text{ mm} \pm 10,3$, $p = 0,001$). Hilson perfüzyon indeksinin ortalama değeri, ortotopik böbreklere kıyasla ektopik böbreklerde anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla, $86,4 \pm 67,1$ 'e karşılık $36,8 \pm 18,0$, $p = 0,001$). Çapraz renal ektopik, pelvik ektopik ve at nalı böbrekler arasında

perfüzyon/ekstraksiyon fonksiyonları ile ekskresyon fonksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p = 0,079$ ve $p = 0,879$). Pelvik ektopik böbreklerde ekstraksiyon fonksiyonları, ortotopik böbreklere kıyasla anlamlı derecede bozulmuştu ($p = 0,001$). Pelvik ektopik böbreklerin ekskresyon fonksiyonları ile ortotopik böbreklerin ekskresyon fonksiyonları arasında anlamlı fark yoktu ($p = 0,116$).

Sonuç

Hilson perfüzyon indeksi, renal ektopi ve füzyon anomalisi olan böbreklerin perfüzyon fonksiyonlarının sintigrafik değerlendirmesinde yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Tc-99m DTPA, sintigrafi, fonksiyon

Abstract

Objective

(1) To assess the perfusion functions of the kidneys by Hilson's perfusion index and (2) to evaluate the renal functions of the patients with renal ectopia and fusion anomalies by dynamic renal scintigraphy.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drderyaors@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 20.05.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 22.05.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Materials and Methods

A total of 959 patients referred for Tc-99m DTPA dynamic renal scintigraphy were investigated retrospectively. We evaluated the functions and diuretic response of the kidneys on the time-activity curves (TACs) and performed quantitative analysis. Hilson's index was used for the evaluation of perfusion of the kidneys.

Results

Renal ectopia and fusion anomalies were reported in 29 (3%) patients. The mean length of the kidneys with pelvic ectopic kidneys were significantly shorter than the orthotopic kidneys (91.0 mm \pm 18.9 and 111.0 mm \pm 10.3, respectively, $p = 0.001$). The mean value of Hilson's perfusion index was significantly higher in the kidneys with ectopia compared to the orthotopic kidneys (86.4 \pm 67.1 vs. 36.8 \pm 18.0, respectively, $p =$

0.001). There was no significant difference when we compared the perfusion/extraction functions and the excretion functions of the kidneys among crossed-fused renal ectopic (CFRE), pelvic ectopic, and horseshoe kidneys ($p = 0.079$ and $p = 0.879$, respectively). Extraction functions were significantly impaired in the pelvic ectopic kidneys compared to the orthotopic kidneys ($p = 0.001$). There was no significant difference between excretion functions of pelvic kidneys and orthotopic kidneys ($p = 0.116$).

Conclusion

Hilson's perfusion index may be useful in scintigraphic assessment of perfusion functions of the kidneys with renal ectopia and fusion anomalies.

Keywords: Tc-99m DTPA, scintigraphy, function

Introduction

The kidneys are retroperitoneal organs that are usually located each on either side of the vertebral column, and anterior to the psoas muscles. Normal embryologic development of kidneys starts in the pelvis and each kidney ascends and rotates through 90 degrees as it reaches the renal fossa (1). Although most cases are idiopathic, teratogenic drugs, genetic diseases, and chromosomal abnormalities may be related to pelvic ectopia (2). When one or both of the kidneys do not ascend to the retroperitoneal renal fossa as in normal fetal development, renal ectopia occurs (3). If the kidney does not ascend from the correct side of the pelvis, it is known as simple ectopia, which is the most common type. On the other hand, the kidneys may ascend or "overshoot" to a higher location than normal, resulting in thoracic kidney, which is the less common form of ectopic kidneys (less than 0.01%) (4, 5). Other known ectopia types are iliac, abdominal, and cross ectopic kidneys. The incidence of the ectopic kidney is approximately 1 in 900 births, nevertheless, only about 1 in 10 of these can be diagnosed clinically (6, 7).

Henot was the first to describe the fused ectopic kidney, in 1830 (8). The horseshoe kidney is the most common type of fused kidneys, which is more frequent in males and has an incidence of 0.25%. The first horseshoe kidney was documented by Da Carpi, in 1522 (9). Etiology of horseshoe kidneys include abnormal migration of nephrogenic cells across the primitive streak, maternal factors such as teratogenic drug exposure during pregnancy (thalidomide), alcohol consumption, and poor glycemic control, or struc-

tural factors (flexion/rotation of the caudal spine and narrowed fork of umbilical arteries during migration) (10, 11).

Cross-ectopic kidney or crossed fused renal ectopia (CFRE) is first defined by Pannorlus, in 1964, and it is the second most common type of the fused kidney (12). The incidence of CFRE is reported as 0.05-0.1% of the healthy population (13).

The technetium-99m diethylene triamine penta acetic acid (Tc-99m DTPA) dynamic scintigraphy provide quantifiable renal function, and anatomic evaluation of the kidneys (14). Although in the literature, Hilson's perfusion index had not been used in kidneys other than renal transplants, to our knowledge, we considered the index may be useful for the evaluation of ectopic kidneys (15). The pelvic kidneys were situated at the pelvis, therefore we considered to use Hilson's perfusion index for the patients with pelvic ectopia. In our study, we assessed perfusion of the kidneys by Hilson's perfusion index and evaluated kidney functions of patients with renal ectopia and fusion anomalies by dynamic renal scintigraphy.

Materials and Methods

A retrospective analysis of the hospital registry was carried out to collect the medical data of the patients. A total of 959 consecutive patients (478 F, 481 M, 43.08 years \pm 15.63 (range of age: 12-86)), who were referred for a Tc-99m DTPA dynamic renal scintigraphy between July 2013 and January 2018, were retrospectively evaluated. Renal ectopia and fusion

anomalies (12 F, 17 M, 35.62 years \pm 14.18 (range of age: 12-66)) were detected in 29 patients. Inclusion criteria of the study were: (i) diagnosis of renal ectopia or fusions anomalies, and (ii) existing serum urea and creatinine levels. Exclusion criteria were as follows: (i) scintigraphic images not-achievable, (ii) solitary kidney, (iii) low-quality acquisition due to technical or patient-related problems (low-quality bolus injection, dehydrated patient, patient motion, patients with nephrostomy or urinary diversion, premature termination of the study etc.), and (iv) serum biochemical markers not available. The study has the approval of the Local ethics committee (No: 11.06.2018-51/12).

We evaluated the functions and diuretic response of the kidneys on the time-activity curves (TACs) and quantitative analysis along with a visual evaluation of the dynamic scintigraphy images.

In our daily routine protocol, all patients are administered an average dose of 185 ± 37 MBq (5 ± 1 mCi) Tc-99m DTPA which was adjusted according to the weight and/or age of the patients. Intravenous bolus injection of Tc-99m DTPA was administered to the patients in the supine position with the start of the acquisition in the dual-head gamma camera (Siemens ecam-signature; Siemens, Hoffman Estates, Illinois, USA) equipped with low energy high-resolution parallel hole collimator. Dynamic images were acquired over 40 minutes, in the anterior projection of the abdomen and pelvis with a 64x64 matrix, with 1.0 zoom. The energy window was maintained at 20%, with the photopeak centered at 140 keV. The dynamic study consisted of two phases. At the blood-flow phase of the dynamic acquisition, the images were obtained at a rate of 1 s per frame during the first 60 s and in the subsequent functional phase, images were obtained at a rate of 60 s per frame during the next 40 min. Delayed postvoid static images after 40 and 80 min of the initiation of the study were then acquired in the same projection with the dynamic study over 60 s, in a 128x128 matrix in all patients. Furosemide was administered at the 20 min after the initiation of the study (F + 20 protocol). None of the patients had a bladder catheterization. The dose of furosemide was 0.5 mg/kg or a maximum dose of 40 mg for adult patients and 1.0 mg/kg or a maximum dose of 20 mg for child patients. We measured the length of the kidneys from the extreme superior and inferior tips and width of the kidneys from the extreme lateral and medial sides of the kidneys. Consequently, we performed a qualitative visual analysis by evaluating blood flow, renal extraction, and excretion of the radiopharmaceutical. Hilson's perfusion indices of kidneys were calculated as the ratio of the area under the curve of the region

of interests (ROIs) obtained from abdominal aorta to peak divided by the area under the curve that were obtained predominantly from cortex of the kidney to peak, multiplied by 100. We considered renal blood flow as normal if Hilson's perfusion index was below 150 (15). The extraction function was evaluated as normal if the peaks of the renogram curve were observed within the first 2-5 min of functional phase (16). Dilated non-obstructed kidneys could have a normal function but not give a renogram peak within 5 min, thus evaluated with serum urea and creatinine levels. The excretion function was classified in 3 groups; normal excretion, delayed excretion responding to the diuretic, and excretion failure with poor response to the diuretic, according to the semiquantitative evaluation of TACs and images. The ROI was manually drawn on the frame of the kidney at 20th and 40th mins of the study and kidney counts were obtained from each fused kidney, each component (right and left kidneys) of horseshoe kidneys. If the ratio of kidney counts at 40th min to that at 20th min was above 50% it was accepted as normal excretion, if this ratio is 20-50% then delayed excretion failure responding to diuretics, if the ratio is <20% then excretion failure with poor response to diuretics. All Tc-99m DTPA scintigraphies were re-evaluated by two nuclear medicine specialists blinded to the results of all clinical and radiological findings.

In thirteen of these 29 patients Tc-99m DMSA renal cortical scintigraphy images were available. Our injection, image acquisition, and evaluation protocol for routine Tc-99m DMSA renal cortical scintigraphy is as follows: One million counts of anterior, posterior, bilateral lateral, and oblique views with a 256x256 matrix size, 1.23 zoom, were obtained 2-4 h after the intravenous administration of 148-259 MBq (4-7 mCi) of Tc-99m DMSA. The relative split renal cortical functions of the kidneys were calculated with the geometric mean of the counts subtracted from the background from anterior and posterior projections of both kidneys. Planar images of Tc-99m DMSA were evaluated visually and semi-quantitatively. Split renal functions were calculated, as well.

Statistical Analysis

We used the results of Fisher's exact test or Pearson chi-square test to compare the extraction and excretion functions of the kidneys between the renal ectopia and renal fusion anomalies, gender or the side of the anomaly if more than 20% of the table cells had expected frequencies less than five. Kruskal Wallis test and Mann Whitney U test were performed for the comparison of differential renal functions calculated in Tc-99m DTPA dynamic renal scintigraphy and split

renal functions measured from Tc-99m DMSA cortical renal scintigraphy. Statistical analysis was carried out using the Statistical Package for Social Sciences-SPSS 17 (ABD, Chicago, Illinois, USA).

Results

Renal ectopia or fusion anomalies were reported in 29 (3%) of 959 patients. The pelvic ectopic kidney was the most frequent anomaly ($n = 16$, 55.2%), thirteen of whom had a left-sided ectopia. Horseshoe kidney was the second most common type that was reported in nine patients (31.0%) and CFRE was observed in four patients (5.4%) including a left-to-right sigmoid type in one patient, two-disc kidneys and a left-to-right L-shaped kidney.

The anomaly types of the kidneys were not statistically different between genders ($p = 0.884$). Demographic features of the patients were outlined in Table 1.

The mean length of the pelvic ectopic kidneys was significantly shorter than the orthotopic kidneys ($91.0 \text{ mm} \pm 18.9$ and $111.0 \text{ mm} \pm 10.3$, respectively, $p = 0.001$). However, the mean width of the pelvic ectopic kidneys was not different from the normal kidneys ($48.9 \text{ mm} \pm 13.5$ and 51.5 ± 6.7 , respectively, $p = 0.497$). Similarly, the mean length and mean width of kidneys were not significantly different between CFRE and the orthotopic kidneys (length: $96.6 \text{ mm} \pm 8.2$ and $97.5 \text{ mm} \pm 10.9$, width: $50.0 \text{ mm} \pm 13.8$ and $55.1 \text{ mm} \pm 9.0$, respectively).

There was no statistically significant difference between the mean length of the right and left components ($101.9 \text{ mm} \pm 16.6$ and $101.6 \text{ mm} \pm 17.4$, respectively), and between the mean width of the right and left components of the horseshoe kidneys ($50.7 \text{ mm} \pm 9.9$ and $49.1 \text{ mm} \pm 13.3$, respectively).

The mean value of the Hilson's perfusion index was significantly higher in ectopic kidneys when compared to orthotopic kidneys (86.4 ± 67.1 vs. 36.8 ± 18.0 , respectively, $p = 0.001$). Evaluation of 58 kidneys (including both components of horseshoe kidneys) revealed an impaired extraction function in 12 (16.2%) kidneys. Five kidneys (6.8%) showed a delayed excretion function responded to diuretic and three kidneys (4.1%) exhibited a delayed excretion function with poor diuretic response (Table 2). The functions of the kidneys in one patient with sigmoid kidney and two patients with disc kidney were normal, whereas the perfusion and extraction functions of the L-shaped kidney were impaired. There was no significant difference when the perfusion/extraction functions and

the excretion functions of the kidneys were compared among CFRE, pelvic ectopic, and horseshoe kidneys ($p = 0.079$ and $p = 0.879$, respectively). The extraction functions were impaired in 8 of the 16 pelvic ectopic kidneys (50%), whereas extraction functions of the orthotopic kidneys were normal in all patients with pelvic ectopia ($p = 0.001$). There was no significant difference between excretion functions of pelvic kidneys and orthotopic kidneys ($p = 0.116$). Moreover, the extraction and excretion functions of the kidneys were not significantly different between left-sided and right-sided anomalies ($p = 0.880$ and $p = 0.169$, respectively).

The mean split renal function of pelvic ectopic kidneys was $34.6\% \pm 13.5$. The split renal functions of the kidney of 13 patients, whose Tc-99m DMSA scintigraphy images were available, were calculated in patients with CRFE (2 patients), pelvic kidneys (7 patients), and horseshoe kidneys (4 patients, 8 components) ($42.0\% \pm 1.4$, $40.9\% \pm 10.8$, and $50.0\% \pm 11.6$, respectively).

Discussion

In this study, the ectopic kidneys showed higher Hilson's perfusion index values compared to orthotopic kidneys and the extraction functions of the pelvic kidneys were impaired, however, excretion functions of the pelvic kidneys were not different when compared with the orthotopic kidneys.

Renal ectopia and fusion anomalies are uncommon and sometimes overlooked. Notwithstanding, complications such as urinary obstruction, obstructive uropathy, vesicoureteral reflux, infections, nephrolithiasis, and vascular involvement may occur and may lead to serious health problems that can progress to end-stage renal disease if left untreated (17). However, limited published data exist regarding the scintigraphic evaluation of patients with renal ectopia and fusion anomalies.

In patients with CFRE, the ectopic kidneys were fused from their upper pole to the lower pole of the orthotopic kidney. In cases of the cross renal ectopia, generally, cross ectopic kidney is fused to the other kidney. Frequently, upper pole of the cross ectopic kidney is fused to the lower pole of the contralateral kidney (7). The fusion of the kidneys was considered to be caused by a converging course taken by the ureteric buds, that force the metanephric blastemas to merge or a mechanical relation between metanephroi and the umbilical arteries during the development of the kidneys. Nephrogenic cells from the posterior

Table 1
Demographic features of the patients

No	Age	Gender	Anomaly Type	Urea (N: 17-43 mg/dL)	Creatinine (N: 0.84-1.25 mg/dL)	Side of the kidney	Diameters (mm)	Perfusion Index	Extraction Function	Excretion Function	DMSA (%)
1	19	M	CFRE (R-Sigmoid)	33	1.03	Right Left	108.7x59.3 113.7x54.5	42,5 34,6	Normal Impaired	Normal Delayed	41 59
2	43	M	Pelvic ectopic (R)	43	1.16	Right Left	103.2x57.6 126.5x56.8	37,9 24,3	Normal Normal	Normal Normal	44 56
3	38	M	Horseshoe	31	1.00	Right Left	116.8x44.7 89.4x24.4	21,4 43,5	Impaired Normal	Failure Delayed	- -
4	27	M	Horseshoe	21	0.77	Right Left	92.3x44.3 85.8x40.7	42,1 56,4	Normal Normal	Normal Normal	55 45
5	65	F	CRFE (Disc)	37	1.13	Right Left	93.0x33.6 92.9x62.6	104 43,9	Normal Normal	Normal Normal	71 29
6	49	M	CRFE (Disc)	22	0.96	Right Left	94.1x63.2 93.6x60.7	55 52,16	Normal Normal	Normal Normal	51 49
7	26	F	Pelvic ectopic (L)	26	0.84	Right Left	117.9x54.0 106.4x66.4	31,6 28,3	Normal Normal	Normal Normal	52 48
8	34	F	Pelvic ectopic (L)	20	0.70	Right Left	103.9x57.0 78.8x56.9	29 137,3	Normal Impaired	Normal Delayed	- -
9	34	F	Pelvic ectopic (L)	37	1.07	Right Left	115.3x41.5 75.4x23.7	31,6 20,8	Normal Impaired	Delayed Delayed	82 18
10	25	M	Pelvic ectopic (L)	31	1.09	Right Left	121.9x46.6 99.4x68.6	54,4 17,8	Normal Normal	Normal Normal	- -
11	40	F	Horseshoe	25	0.89	Right Left	107.7x60.2 107.1x56.8	46,4 50,8	Normal Normal	Normal Normal	- -
12	26	M	Horseshoe	20	0.82	Right Left	118.3x66.6 115x65.8	45,8 53,9	Normal Normal	Normal Normal	52 48
13	27	M	Pelvic ectopic (R)	35	0.88	Right Left	94.1x48.2 126.2x61.9	81,8 12,7	Impaired Normal	Normal Normal	- -
14	22	M	Pelvic ectopic (L)	24	1.07	Right Left	120.3x45.7 91.9x43.4	41,3 97,8	Normal Impaired	Normal Normal	56 44
15	18	F	Pelvic ectopic (R)	31	0.81	Right Left	116.6x51.8 77.7x42.1	159 17,7	Impaired Normal	Normal Normal	- -
16	29	M	Pelvic ectopic (L)	31	0.91	Right Left	116.6x44.8 92.7x41.1	24 72,7	Normal Normal	Normal Normal	56 44
17	23	M	Pelvic ectopic (L)	25	0.85	Right Left	90.6x63.5 105.2x54.5	48,8 28,5	Normal Normal	Normal Normal	50 50
18	45	F	CFRE (L-Shaped)	35	1.34	Right Left	90.8x43.8 89.9x42.6	66,6 158,5	Normal Impaired	Normal Normal	57 43
19	40	M	Pelvic ectopic (L)	26	0.86	Right Left	102.2x48.2 79.3x39.7	48,6 94,6	Normal Normal	Normal Failure	- -
20	46	F	Horseshoe	31	0.86	Right Left	96.8x37.4 112.0x39.6	20,3 18,3	Normal Normal	Delayed Delayed	- -
21	58	F	Horseshoe	30	0.81	Right Left	106.3x59.2 108.9x60.8	41,4 102,7	Normal Impaired	Normal Delayed	- -
22	23	F	Pelvic ectopic (L)	28	0.83	Right Left	105.5x47.1 69.0x34.0	10,2 20,8	Normal Impaired	Normal Normal	62 38
23	66	F	Pelvic ectopic (L)	41	1.14	Right Left	116.9x57.5 92.5x54.7	28,8 42,4	Normal Normal	Normal Normal	- -
24	61	F	Pelvic ectopic (L)	22	0.79	Right Left	106.1x46.5 71.4x36.1	52 225,4	Normal Impaired	Normal Normal	- -
25	29	M	Pelvic ectopic (L)	25	1.17	Right Left	118.5x63.3 99.6x65.8	15 260	Normal Impaired	Normal Failure	- -
26	31	M	Horseshoe	21	0.96	Right Left	112.4x46.5 111.5x52.7	22,8 27,7	Impaired Normal	Normal Failure	- -
27	12	M	Horseshoe	16	0.71	Right Left	64.2x42.0 66.0x41.8	32,9 24,4	Normal Impaired	Delayed Normal	- -
28	38	M	Horseshoe	24	0.9	Right Left	102.7x55.7 118.7x59.3	35,3 43	Normal Normal	Normal Normal	- -
29	39	F	Pelvic ectopic (L)	30	0.89	Right Left	125.8x50.1 64.7x36.3	25,7 120,6	Normal Normal	Normal Normal	- -

Table 2 Distribution of prevalence and abnormal renal function according to the anomaly types

Anomaly Type	Normal Extraction	Impaired Extraction	Normal Excretion	Delayed Excretion (Response to Diuretic)	Excretion Failure (Poor Response to Diuretic)
Pelvic ectopic kidney	8	8	12	2	2
Normal kidney in pelvic ectopia	16	-	15	1	-
Horseshoe kidney	14	4	11	5	2
CFRE	3	1	4	-	-
Normal kidney in patients with CFRE	4	-	3	1	-
Total	45	13	45	9	4

CFRE: Crossed Fused Renal Ectopia

nephrogenic area of the epiblast form the isthmus of the horseshoe kidneys after the fifth week of gestation, before renal ascent (18). In lump kidneys or disc kidneys, larger portions of kidneys are fused. The defective ureteral bud causes the kidney to migrate to the opposite side and the metanephric blastema is induced on that side, eventually forms a crossed renal ectopia. An ectopic kidney is a result of a failure in the normal ascent and medial rotation of the ureteric bud and metanephrogenic blastema once they contact each other (19).

In our study, the mean length of the pelvic ectopic kidneys measured from the DTPA images was shorter than the orthotopic kidneys, on the other hand, the mean length and mean width of kidneys with CFRE were not significantly different from those of the orthotopic kidneys. The ectopic kidneys are usually smaller than the orthotopic kidneys because they may have fetal lobulations and their axis may be medial or vertical (20). The development of kidney and vascularization pattern may arrest when the ascending ceases (21) as a result the ectopic kidney may have smaller size and may have reduced number of nephrons.

Hilson's perfusion index has been used to differentiate normal grafts and those with impaired function in patients with the renal transplant (15). The pelvic kidney may have arterial variations which may originate from the aortic bifurcation, the common iliac, or the external iliac artery (22) or may have an accessory or anomalous renal artery (23). The anomalous arterial blood supply may be the reason for the decreased perfusion function and high Hilson's perfusion index values of the ectopic kidneys.

In this study, the extraction functions of the pelvic kid-

neys was impaired compared with the orthotopic kidneys, however, excretion functions of the pelvic and orthotopic kidneys were not different. Extraction and excretion functions of the ectopic kidneys are usually decreased. In a study, decreased renal functions were reported in Tc-99m DMSA scintigraphy in 74 of 82 patients with simple renal ectopy (24). In another study, the evidence of outflow obstruction was reported in 38% of patients with ectopic kidneys (25). However, these findings require confirmation by large, randomized, prospective studies.

The split renal functions were not compared because of the small number of patients who had Tc-99m DMSA scintigraphy images and the results could not be attributable to the population. Khan et al. reported that the differential functions of the kidneys were similar at various locations of the ectopic kidneys (25). Although Tc-99m DMSA is the gold standard method for the calculation of the split renal functions, Tc-99m DMSA studies were available in only a small number of patients.

The anatomic evaluation along with functional assessment has a critical importance in patients with renal ectopia and fusion anomalies. Although other imaging modalities (such as ultrasonography, computed tomography, and intravenous pyelography (IVP)) display anatomical detail, scintigraphy can provide non-invasive information regarding the dynamic renal functions (26). Dynamic renal scintigraphy helps to assess the renal perfusion, extraction and excretion functions and static images are valuable in the evaluation of the vesicoureteral reflux. Since the intravenous contrast agents are not used, scintigraphy neither causes nephrotoxicity nor induces an allergic reaction. Moreover, dynamic renal scintigraphy is ad-

vantageous over IVP in visualizing both renal parenchyma and the collecting system in patients with renal disorder. Although they can be normal in anatomic imaging modalities, the kidneys may not be functioning properly. Therefore, anatomic evaluation alone may lead the clinician to overlook the diagnosis and preclude successful treatment of the patient.

Our study is conducted retrospectively in patients who were referred to our department that the outcomes of the study might be affected and could not be translated to the general population. Since renal ectopia and fusion anomalies are rare, our study sample size was small. A prospective study with a larger number of patients performed in patients with ectopic kidneys might better evaluate the functions of the kidneys with scintigraphy. The depth of kidneys could be taken into consideration if all the patients had undergone a Tc-99m DMSA scintigraphy.

Conclusion

In conclusion, the results from this study suggest that Hilson's perfusion index may be valuable for the evaluation of perfusion functions of the renal ectopia and fusion anomalies.

Conflict of Interest

On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

References

- Kelly CR, Landman J. Anatomy of the Urinary Tract. In: Kelly CR, Landman J. The Netter Collection of Medical Illustrations-Urinary System e-Book (2nd Ed), Philadelphia, Elsevier Health Sciences, 2012; 1-28.
- Bauer SB. Anomalies of the upper urinary tract. In: Wein A, editors. Campbell-Walsh Urology (11th Ed), Philadelphia, Saunders Elsevier, 2016; 2985-6.
- Amis ES, Newhouse JH. Congenital anomalies. Essentials of Uroradiology. In: Dunnick NR, Sandler CM, Newhouse JH. Textbook Uroradiology (4th Ed), Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2013; 57-61.
- Donat SM, Donat PE. Intrathoracic kidney: a case report with a review of the world literature. J Urol. 1988;140(1):131-3.
- Ten Broek MRJ, Te Beek ET, Stuurman-Wieringa RE. 99mTc-MAG3 Renography of Intrathoracic Renal Ectopia. Clin Nucl Med. 2019;44(1):78-80.
- Abeshouse BS, Bhisitkul I. Crossed renal ectopia with and without fusion. Urol Int. 1959;9(2):63-91.
- Shapiro E, Bauer SB, Chow JS. Anomalies of the upper urinary tract. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology (10th Ed), Philadelphia, 2016;2975-3005.
- Cinman NM, Okeke Z, Smith AD. Pelvic kidney: associated diseases and treatment. J Endourol. 2007;21(8):836-42.
- Benjamin JA, Schullian DM. Observations on fused kidneys with horseshoe configuration: the contribution of Leonardo Botallo (1564). J Hist Med Allied Sci. 1950;5(3):315-26.
- Kalra D, Broomhall J, Williams J. Horseshoe kidney in one of identical twin girls. J Urol. 1985;134(1):113.
- Khan MN, Walsh WF. Bladder agenesis, ectopic ureters and a multicystic dysplastic horseshoe kidney in one twin newborn with normal amniotic fluid index in utero. BMJ Case Rep. 2016;8:2016.
- Birmole B, Borwankar S, Vaidya A, Kulkarni BK. Crossed renal ectopia. J Postgrad Med. 1993;39(3):149-51.
- Modi P, Rizvi S, Gupta R, Patel S. Retroperitoneoscopic nephrectomy for crossed-fused ectopic kidney. Indian J Urol. 2009;25(3):401-3.
- Gordon I, Ransley P, Hubbard CS. 99mTc DTPA Scintigraphy Compared with Intravenous Urography in the Follow-up of Posterior Urethral Valves. Br J Urol. 1987;60(5):447-9.
- Hilson AJ, Maisey MN, Brown CB, Ogg CS, Bewick MS. Dynamic renal transplant imaging with Tc-99m DTPA (Sn) supplemented by a transplant perfusion index in the management of renal transplants. J Nucl Med. 1978;19(9):994-1000.
- Goldfarb CR, Srivastava NC, Grotas AB, Ongseng F, Nagler HM. Radionuclide imaging in urology. Urol Clin North Am. 2006;33(3):319-28.
- Brock JW 3rd, Braren V, Phillips K, Winfield AC. Caudal regression with cake kidney and a single ureter: a case report. J Urol. 1983;130(3):535-6.
- Doménech-Mateu JM, Gonzalez-Compta X. Horseshoe kidney: a new theory on its embryogenesis based on the study of a 16-mm human embryo. Anat Rec. 1988;222(4):408-17.
- Hill GS. Renal and ureteral anomalies. In: Hill GS, editors. Uro-pathology, vol I. New York: Churchill Livingstone, 1989; 1-80.
- Gleason PE, Kelalis PP, Husmann DA, Kramer SA. Hydronephrosis in renal ectopia: incidence, etiology, and significance. J Urol. 1994;151(6):1660-1.
- Gray SE, Skandalakis JE. Embryology for surgeons-The embryological basis for the treatment of congenital defects. Philadelphia, London, Toronto, W. B. Saunders Co, 1972; 472-4.
- Hollis HW Jr, Rutherford RB, Crawford GJ, Cleland BP, Marx WH, Clark JR. Abdominal aortic aneurysm repair in patients with pelvic kidney. Technical considerations and literature review. J Vasc Surg. 1989; 9(3): 404-9.
- de Virgilio C, Gloviczki P, Cherry KJ, Stanson AW, Bower TC, Hallett JW Jr, et al. Renal artery anomalies in patients with horseshoe or ectopic kidneys: the challenge of aortic reconstruction. Cardiovasc Surg. 1995;3(4):413-20.
- Guarino N, Tadini B, Camardi P, Silvestro L, Lace R, Bianchi M. The incidence of associated urological abnormalities in children with renal ectopia. J Urol. 2004;172(4):1757-9.
- Khan SH, Rather TA, Khan MA. Tc-99m DTPA renal scintigraphy and renal ectopia: A retrospective analysis. Indian J Nucl Med. 2005;20(1):9-13.
- Britton K, Nimmon C, Whitfield H, Hendry WF, Wickham JEA. Obstructive nephropathy: successful evaluation with radionuclides. Lancet 1979;1(8122):905-7.

ENDOVASCULAR TREATMENT IN THE MANAGEMENT OF HEMOPTYSIS: SINGLE CENTER EXPERIENCE AND EARLY STAGE CLINICAL RESULTS

HEMOPTİZİ YÖNETİMİNDE ENDOVASKÜLER TEDAVİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ VE ERKEN DÖNEM SONUÇLARI

Şükrü OĞUZ

Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Trabzon, Turkey

Cite this article as: Oğuz Ş. Endovascular treatment in the management of hemoptysis: Single Center Experience and Early Stage Clinical Results. Med J SDU 2020; 27(1): 17-22.

Öz

Amaç

Hemoptizide kanama kontrolü için endovasküler tedavi ilk kez 1970'lerde tarif edildi ve yapıldı. Günümüzde, benign ve malign patolojilerde her derecedeki hemoptizi için bronşiyal arter embolizasyonu yapılmaktadır. Endovasküler tedavi gerçekleştirilen hemoptizi hastalarında, hasta demografisi, anjiyografik bulgular, tedavinin teknik başarısı ve erken dönem klinik başarı değerlendirilmesi için bu olgu serisi sunulmaktadır.

Gereç ve Yöntem

2007-2018 yılları arasında, Girişimsel Radyoloji Ünitemizde, embolizasyon amacıyla anjiyografi yapılan hemoptizi hastaları çalışmaya dahil edildi. Hasta demografisi, anjiyografik bulgular, tedavinin teknik başarısı ve erken dönem klinik başarısı değerlendirildi.

Bulgular

Hemoptizisi olan 47 hastadan, anjiyografik bulguları olan 37 hastada, endovasküler embolizasyon gerçekleştirildi ve %91,8 teknik başarı elde edildi (n=34). Erken dönem klinik başarı, hastanede kalma süresi veya ilk bir aylık süre için, 31 hastada (%91) elde edildi. Başlıca anjiyografik anormallik, parankimal boyanma ve ilk tercih edilen embolizan ajan polivinil alkol (PVA) idi. İşlemlerle ilgili herhangi bir komplikasyon görülmedi.

Sonuç

Sonuçlar, hemoptizi hastalarında endovasküler tedavinin güncel literatürü destekleyen güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hemoptizi; embolizasyon; endovasküler tedavi

Abstract

Objective

Endovascular treatment for bleeding control in hemoptysis was first performed and described in the 1970s. Bronchial artery embolization is today performed for all degrees of hemoptysis in benign and malignant pathologies. Case series for evaluating patient demographics, angiographic findings, technical success of treatment, and early clinical success are presented in this study.

Material and Methods

Patients with hemoptysis undergoing angiographic evaluation in our Interventional Radiology Unit in 2007-2018 were included in the study. Patients' demographics, angiographic findings, technical success of treatment, and early clinical success were evaluated.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drsukruoguz@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 04.04.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 12.07.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Results

Endovascular embolization was performed on 37 patients with angiographic pathologic signs from 47 patients with hemoptysis, and 91.8% technical success was achieved (n=34). Early stage clinical success, during hospital stay or the first month, was achieved in 31 (91%) patients. The principal angiographic abnormality was parenchymal staining, and the first choice embolizing agent was polyvinyl alcohol (PVA). No

complications related to the procedure were observed.

Conclusions

The results suggest that endovascular treatment in patients with hemoptysis is a safe and an effective approach that supports the current literature.

Keywords: Hemoptysis; embolization; endovascular treatment

Introduction

Endovascular treatment for bleeding control in hemoptysis was first performed by Remy et al. and described in 1974. Bronchial artery embolization is performed for all degrees of hemoptysis in benign and malignant pathologies (1). Generally, moderate and massive hemoptysis is challenging when not controlled using conservative methods. Surgical treatment has a high mortality rate of 18% in elective cases and of up to 40% in emergency cases (2). The underlying disease is usually tuberculosis, bronchiectasis, aspergilloma or malignancies. Technical success and early clinical success in the endovascular treatment of hemoptysis is high, but recurrence is a problem.

The aim of this retrospective study was to determine the demographics of patients presenting with hemoptysis for endovascular treatment, their angiographic findings, the technical success of treatment, and early clinical success.

Material and Methods

Patients with hemoptysis undergoing angiographic evaluation in 2007-2018 were enrolled in this retrospective study. Approval was obtained from the ethics committee on 28.01.2019 (No. 24237859-86). Forty-seven patients presenting with hemoptysis and undergoing angiography for endovascular treatment at the Interventional Radiology Unit were included in the study.

Endovascular treatment was planned if the patient's symptoms did not regress despite standard medical treatment. Four patients were female and 43 were male, with a mean age of 58 years (range 31-82). Several definitions have been used to classify the degree of hemoptysis. Accordingly, mild hemoptysis is defined as bleeding of less than 100 mL / day or once less than 50 ml. Moderate hemoptysis is defined as bleeding of 100-300 mL a day or three times a week and more than 100 mL a day. Massive and life-threat-

ening hemoptysis is defined as a) hemorrhage greater than 300 mL a day, b) hemoglobin (> 1 g / dL) or a decreased hematocrit count (> 5%) or respiratory failure (SPaO₂, <60%) or hypotension (systolic blood pressure <90 mm Hg) (1). Patients presented with chronic recurrent, sudden onset mild to massive hemoptysis. Patients were evaluated in terms of hemoptysis grade in the light of this classification. The data were obtained from the registered documents and recorded images in the hospital system.

Bronchial Artery Embolization

Selective catheterization of the bronchial artery or suspicious vascular structure was performed after thoracic aortography intended to display the bronchial artery or other vascular structures (such as the intercostal arteries) in patients presenting with hemoptysis. Following the ultrasound-guided insertion of 4 or 5 French (F) introducers by the trans-femoral route, thoracic aortography was obtained with a diagnostic pigtail catheter. In case of doubt, both subclavian arteriographic images were obtained for imaging of the internal mammary artery (IMA) or axillary artery branches, especially in lung apex lesions. The pathological vascular structures were next catheterized using diagnostic catheters (0.038 ") or, if necessary, diagnostic catheters were used as guiding catheters and catheterization was performed with microcatheters.

Different agents were used for embolization. Polyvinyl alcohol (PVA) particle, glue, coils and stent-graft, depending on angiographic pathology and interventional radiologist preference, was employed as an embolic agent. Angiographic pathologies such as enlarged vascular structures, hyper-vascularity, parenchymal staining, active contrast agent extravasation, arteriovenous shunt and aneurysm were determined.

All patients were evaluated in terms of cause of hemoptysis, angiographic imaging, vascular pathology, pathological vascular structures, parenchymal and vascular pathologies, number of embolized vessels, the embolic agent used, technical success, and early clinical success.

Results

Forty-seven patients with hemoptysis undergoing angiographic evaluation for endovascular treatment were enrolled in this retrospective study. Only 35 of these patients presenting with hemoptysis had undergone computed tomography. Examination of these 35 patients with computed tomography showed parenchymal hemorrhage in all, a diagnosis rate of 100%. The underlying etiologies causing hemoptysis were associated with tuberculosis, bronchiectasis, aspergilloma, malignancies, thoracic aortic aneurysm and other causes (alveolar hemorrhage, operative hydatid cyst), and comorbidity was present in some patients (Table 1). As shown in Table 1, the major etiological cause was tuberculosis. Five patients presented with chronic recurrent hemoptysis, 19 with mild hemoptysis and 23 with moderate / massive hemoptysis. The degree of hemoptysis was moderate/massive hemoptysis in approximately half (51%) of the patients in this case series.

Forty-seven patients undergoing angiographic examination due to hemoptysis were grouped as angiography-negative or -positive. No vascular pathology was detected at angiographic examination in 10 patients (angiography-negative), while vascular pathology was present in 37 (angiography-positive), most of whom had several comorbid pathologies. Vascular pathologies capable of causing hemoptysis in patients with positive angiography were enlarged vascular structures, hyper-vascularity, parenchymal staining, active contrast agent extravasation, arteriovenous shunt, and aneurysm. Parenchymal pathological staining was the most common cause, followed by enlarged vascular structures and hyper-vascularity (Figure 1). The patients' angiography findings are summarized in Table 2. Vascular structures causing angiographic pathology were predominantly the right and left bronchial arteries, intercostal arteries, the internal mammary artery, the thoracic aorta, and axillary artery branches.

Table 1 Etiologies of Hemoptysis

Disease	n	%
Tuberculosis	21	44.6
Bronchiectasis	13	27.6
Aspergilloma	2	4.2
Malignancy (Lung Ca.)	12	25.5
Thoracic aortic aneurysm	2	4.2
Other reasons	4	8.5

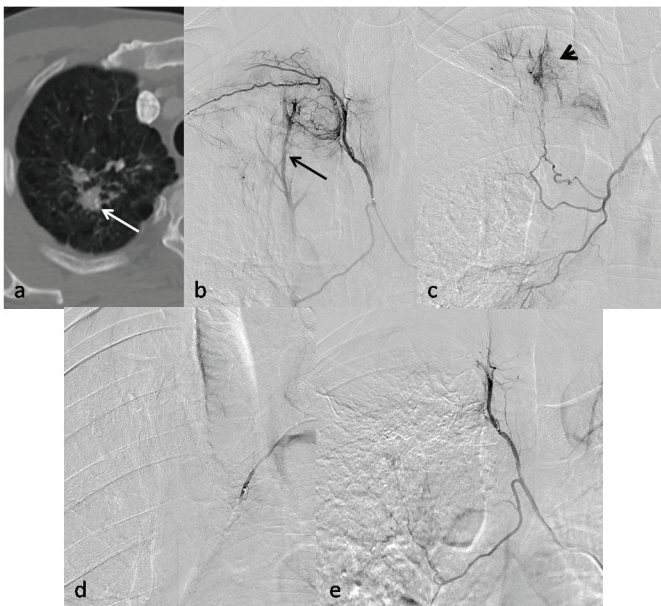


Figure 1

Fig. 1a) A 38-year-old male patient presented with mild hemoptysis. Thoracic CT revealed a tuberculosis sequel (white arrow) on the right upper lobe. b,c) Angiographic images revealed right upper intercostal artery and right bronchial artery dilatation and tortuosity, arteriovenous shunt (black arrow), right upper lobe hypervascularity and parenchymal staining (arrowhead). d,e) The right upper intercostal artery and right bronchial artery were selectively catheterized and embolized with 500-710 micron PVA particle and pathological staining, and the arteriovenous shunt resolved entirely on control angiograms.

Two patients had previously been described in case reports. Hemoptysis due to penetration of the aneurysms originating from the thoracic aortic proximal to the upper lobe of the left lung was present in both. Both were treated with thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) using aortic stent-grafts (3). In three of the angiography positive patients, the vascular structure causing hemoptysis could not be catheterized, and the intervention failed in these. Of these two groups, 32 angiography-positive patients were catheterized with an average of 1.8 vessels, and embolization was performed. In one patient, both bronchial arteries causing hemoptysis in the first session could not be catheterized by femoral access. In the second session, after brachial access, both bronchial arteries were successfully catheterized and embolized. Three patients required second sessions because of recurrence in the first week.

The most commonly used agent for embolization was the PVA particle, and PVA, glue and coil agents were used together in some patients. The PVA particle size used in the procedures was between 355 and 1180 μm . The agents used are summarized in Table 3.

Technical success was achieved in 34 (91.8%) of the 37 patients with angiographic pathology. Final clinical success in these 34 patients undergoing technically successful embolization was 91% (31/34), considering hospital stay or the first one-month period. Although technically successful embolization was established in three patients, clinical success was not achieved in the early period. One patient died in the first month after embolization due to comorbid diseases. One of the other two patients in whom early clinical success was not achieved had undergone surgical lobectomy at the first week and first month post-embolization due to recurrence. None of the patients receiving endovascular treatment had any procedure-complications.

Discussion

Hemoptysis is a life-threatening condition requiring immediate intervention. In addition to medical treatment, surgery is a rapid and effective method of controlling bleeding. However, determining the patient's physical condition and optimal surgical approach requires serious preoperative preparation, such as pulmonary function tests and bronchoscopy, and such prepara-

Table 2 Angiographic findings of patients

Findings	n	%
Angiography negative	10	21.2
Angiography positive	37	78.8
Enlarged vascular structures	19	51.3
Hyper-vascularity	19	51.3
Parenchymal staining	37	100
Active contrast agent extravasation	2	5.4
Arteriovenous shunt	4	10.8
Aneurysm	3	8.1

Table 3 Agents used for embolization

Agents	n	%
Polyvinyl alcohol (PVA) particle	29	85
Glue	1	2
Coil	8	23
Stent-graft	2	5

tions may not be possible in emergency situations (4). Bronchial artery embolization (BAE) has been an accepted treatment modality for the management of hemoptysis since it was first introduced in 1974 (1, 5). BAE has also been widely used for patients who cannot be operated (for palliation) and to stabilize patients before surgery (6).

In clinical practice, patient preparation for endovascular treatment can be completed in approximately an hour, and the patient's physical requirements are lower than those for surgery. With the adoption of the BAE, surgery has been gradually abandoned and is currently only indicated in certain cases (such as technical failure in endovascular therapy or early recurrence despite treatment).

In this retrospective case series, endovascular treatment for hemoptysis control was performed safely and with high efficacy. Diagnostic angiographic examination and embolization were performed on all patients with no adverse events. In 37 patients with angiographic positive, Technical success was achieved in 34 (91.8%) of the 37 angiography-positive patients. Technical success (catheterization and embolization of pathological vascular structures) in this series was consistent with the reported rates in current retrospective case series (90-98.5%) (7-10). In addition, bleeding control and early clinical success was achieved in 31 (91%) of the 34 patients undergoing embolization. The early clinical success rate was similar to that in previous studies (70-99%) (1, 7-9). Recurrence of hemoptysis despite successful embolization has been reported at rates as high as 9.8-57.8% (1). Since ours was a retrospective study, it was not possible to establish recurrence rates since patient follow-up was limited. Secondary embolization was required in three patients in the early period.

Hemoptysis was moderate or massive in approximately half (51%) of the patients in this case series. The most common etiologies reported to cause hemoptysis in the literature are tuberculosis, bronchiectasis and malignancies (7, 9, 11, and 12). Shao et al. (7) reported tuberculosis as the most common cause of hemoptysis in their large series of 344 cases (55.2%), followed by bronchiectasis (28.8) and malignancies (5.8%). In this case series, tuberculosis, bronchiectasis and malignancies were again common etiological factors. In addition, massive hemoptysis was present in two cases as a result of invasion of the thoracic aortic aneurysm into the lung parenchyma. The previous literature is limited to case reports of massive hemoptysis due to thoracic aortic aneurysms (13, 14).

Various embolic agents such as PVA, coil, gelfoam, and glue have been used for selective bronchial and non-bronchial artery embolization in patients with hemoptysis. Each embolic agent has its own characteristics, advantages and disadvantages. PVA was the most commonly used (85%) embolic agent in this study (Table 3), either alone or in combination with other embolization agents. PVA is a permanent embolic agent that cannot be resorbed and is also available in a variety of sizes. The most commonly preferred embolization agent size in the previous literature is 300-500 μm PVA, (total range from 150 to 1200 μm) (1). However, the use of PVA particles below 300 μm is not recommended due to the potential for pulmonary and systemic infarct with the passage of bronchopulmonary anastomosis with an average diameter of 325 μm (15). A minimum size of 355 μm was used in our case series. No undesirable organ embolization was encountered in cases in which embolization was performed.

There are a number of limitations to this study, particularly its retrospective nature. Other major limitations include the limited number of patients, lack of long-term follow-up, and the inability to detect recurrent hemoptysis.

Conclusion

In conclusion, tuberculosis, bronchiectasis and malignancy are the main causes of hemoptysis. An endovascular embolization technique was performed in this case series, and high early clinical success was achieved. The minimally invasive endovascular approach provides safe and effective treatment.

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the KTU Faculty of Medicine Ethics Committee. Written informed consent was provided by all patients.

Funding

The author declares that they have no source of funding.

Acknowledgment

The author would like to thank Hasan DINC, MD, for his review of this article.

References

1. Panda A, Bhalla AS, Goyal A. Bronchial artery embolization in hemoptysis: a systematic review. *Diagn Interv Radiol* 2017; 23(4):307-317.
2. Fernando HC, Stein M, Benfield JR, Link DP. Role of bronchial artery embolization in the management of hemoptysis. *Arch Surg* 1998; 133(8):862-866.

3. Oğuz Ş, Bekirçavuşoğlu S, Pulathan Z. Endovascular Treatment of Thoracic Aortic Aneurysm Causing Life-Threatening Hemoptysis: Two Case Reports. *Case Rep Vasc Med* 2018;2018: 7014170.
4. Sehitogullari A, Bilici S, Sayir F, Cobanoglu U, Kahraman A. A long-term study assessing the factors influencing survival and morbidity in the surgical management of bronchiectasis. *J Cardiothorac Surg* 2011; 6:161.
5. Lorenz J, Sheth D, Patel J. Bronchial artery embolization. *Semin Intervent Radiol* 2012; 29:155-60.
6. Sidhu M, Wieseler K, Burdick TR, Shaw DW. Bronchial artery embolization for hemoptysis. *Semin Intervent Radiol* 2008; 25:310-8.
7. Shao H, Wu J, Wu Q, Sun X, Li L, Xing Z, Sun H. Bronchial artery embolization for hemoptysis: a retrospective observational study of 344 patients. *Chin Med J(Engl)* 2015; 128(1):58-62.
8. Cornalba GP, Vella A, Barbosa F, Greco G, Michelozzi C, Sacchini A, Melchiorre F. Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization in managing haemoptysis: 31 years of experience. *Radiol Med*. 2013; 118(7):1171-83.
9. Dabó H, Gomes R, Marinho A, Madureira M, Paquete J, Morgado P. Bronchial artery embolisation in management of hemoptysis--A retrospective analysis in a tertiary university hospital. *Rev Port Pneumol (2006)* 2016; 22(1):34-8.
10. Tom LM, Palevsky HI, Holsclaw DS, Trerotola SO, Dagli M, Mondschein JI, et al. Recurrent bleeding, survival, and longitudinal pulmonary function following bronchial artery embolization for hemoptysis in a U.S. adult population. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26:1806-1813.
11. Soares Pires F, Teixeira N, Coelho F, Damas C. Hemoptysis etiology, evaluation and treatment in a university hospital. *RevPort Pneumol*. 2011; 17(1):7-14.
12. Fruchter O, Schneer S, Rusanov V, Belenky A, Kramer MR. Bronchial artery embolization for massive hemoptysis: long-term follow-up. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2015; 23(1):55-60.16.
13. Ashida-Urata N., Nomura T., Kamiya H., Keira N. Hemoptysis is a critical sign of aortobronchial fistula. 2017; 56(19):2683-2684.
14. Sun D., Mehta S. Hemoptysis caused by erosion of thoracic aortic aneurysm. *CMAJ* 2010; 182(4):p. E186.
15. Sopko DR, Smith TP. Bronchial artery embolization for hemoptysis. *Semin Interv Radiol* 2011; 28:48-62.



RATLARDA 2.45 GHz ELEKTROMANYETİK ALAN KAYNAKLI KALP DOKUSU HASARINDA C VİTAMİNİNİN KORUYUCU ETKİLERİ

PROTECTIVE EFFECTS OF VITAMIN C ON 2.45 GHz ELECTROMAGNETIC FIELD-INDUCED HEART TISSUE DAMAGE IN RATS

Halil AŞCI¹, Mehtap SAVRAN¹, Nurhan GÜMRAL², Selçuk ÇÖMLEKÇİ³, Özlem ÖZMEN⁴

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Isparta

²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Isparta

³Süleyman Demirel Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Elektronik ve Haberleşme Müh. Anabilim Dalı, Isparta

⁴Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Burdur

Cite this article as: Aşçı H, Savran M, Gümrül N, Çömlekçi S, Özmen Ö. Protective Effects of Vitamin C on 2.45 GHz Electromagnetic Field-Induced Heart Tissue Damage in Rats. Med J SDU 2020; 27(1): 23-30.

Öz

Amaç

Bir elektromanyetik alan (EMA) dalga formu olan radyofrekans (RF) dalga aralığında bulunan 2.45 GHz elektromanyetik radyasyonun (EMR) endüstriyel, askeri ve bilimsel alanlarda kullanımı yaygındır. Bu çalışmada, EMA'nın kalp dokusu üzerine olan zararlı etkileri ve C vitamininin (C vit) bu hasara karşı koruyucu olup olmadığını değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

EMA'nın kalp dokusu üzerine etkisi ve C vit'in olası koruyucu rolünü değerlendirmek için 18 dişi sıçan kontrol, EMA ve EMA + C vit olarak gruplara ayrıldı. Sıçanların hareketini kısıtlayan bir düzenek yardımıyla EMA ve EMA + C vit gruplarına 30 gün süreyle, günde 60 dakika 2.24 mW/kg gücündeki 2.45 GHz EMA maruziyeti sağlandı. Tedavi grubuna ayrıca 30 gün boyunca C vit uygulandı.

Bulgular

Deney sonunda kalp dokularında yapılan analizlerde, EMA grubunun total antioksidan kapasite (TAS) değerlerinde kontrol grubuna göre sayısal bir azal-

ma gözlenirken, EMA + C vit grubundaki TAS değerlerinde hem kontrol hem de EMA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi (p: 0.036 ve p: 0.015; sırasıyla). EMA grubunda total oksidan kapasite (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek iken (p: 0.004 ve p: 0.005; sırasıyla), EMA+C vit grubunda TOS değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Histopatolojik olarak, EMA grubunda belirgin hiperemi dışında major bir anomali gözlemlenmedi. EMA grubunda kaspaz 3 ve kaspaz 8 aktivitelerinde anlamlı bir artış izlenirken (p<0.05), C vit tedavisiyle bu değerlerde anlamlı azalmalar (p<0.01 ve p<0.05; sırasıyla) gözlemlendi.

Sonuç

Bu çalışmada; EMA maruziyetine bağlı olarak gelişebilecek kardiyak hasarda, antioksidan ve anti-apoptotik etkileri olan C vit'in koruyucu olabileceği gösterilmiştir. Gelişen teknoloji ve buna bağlı artan EMA maruziyetinde, C vit önemli bir destek tedavi seçeneği olabilir. Burada ortaya konan sonuçlar, daha detaylı çalışmalar ile desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Elektromanyetik alan, 2.45 GHz, kalp, C vitamini

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drmehtap@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 28.06.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 12.09.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Abstract

Objective

The use of 2.45 GHz electromagnetic radiation (EMR) in the radiofrequency (RF) wave-range, that is a wave form of an electromagnetic fields (EMF), is widely used in industrial, military and scientific fields. In this study, the harmful effects of EMF on heart tissue and whether Vitamin C (C vit) is protective against this damage were evaluated.

Material and Methods

18 female rats were divided into control, EMF and EMF + C vit groups to evaluate the effect of EMF on heart tissue and the possible protective role of C vit. EMF and EMF + C vit groups were exposed to 2.45 GHz EMF at a power of 2.24 mW / kg for 30 days for a period of 60 minutes/ day with the aid of a mechanism that restricted the movement of the rats. C vit treatment was also applied to the treatment group for 30 days.

Results

At the end of the experiment, the total antioxidant status (TAS) values of the EMF group showed a numerical decrease compared to the control group, while the

TAS values in the EMF + C vit group showed a statistically significant increase compared to both the control and EMF groups (p: 0.036 and p: 0.015; respectively). While total oxidant status (TOS) and oxidative stress index (OSI) were significantly higher in the EMF group than in the control group (p: 0.004 and p: 0.005; respectively), the decrease in TOS value in the EMA + C vit group was not statistically significant. Histopathologically, there was no major abnormality except for marked hyperemia in the EMF group. It was observed that caspase-3 and caspase-8 activities increased (p<0.05) in the EMA group and they were decreased significantly with C vit treatment (p<0.01 and p<0.05; respectively).

Conclusion

In this study; it was shown that C vit, with antioxidant and antiapoptotic properties, could be protective against cardiac injury due to EMF exposure. For increased EMF exposure as a consequence of developing technology, C vit could be an important supportive treatment option. The results presented in this study should be supported in detailed studies.

Keywords: Electromagnetic field, 2.45 GHz, heart, Vitamin C

Giriş

Elektromanyetik alan (EMA) ışması, elektrik yüklerinin hızlanması ile oluşmaktadır. Elektrik yükleri hareket ettiklerinde uzayda elektrik ve manyetik enerji üretmektedir. EMA'lar, farklı frekans ve dalga boylarına sahip olup bir cisimle etkileştiklerinde kırılabilir, yansiyabilir veya soğurulabilmektedir (1). Gelişen teknoloji ile birlikte günlük hayatın bir çok alanında EMA'lara maruziyet giderek artmaktadır. İnsanlar, yerkürenin 25-65µT (mikroTesla) arasında statik manyetik alanına ek olarak, yapay kaynaklar aracılığıyla farklı seviyelerde EMA'ya maruz kalmaktadır (2). Bunun yanında çevrede yer alan radarlar, mobil telefonlar, radyo ve televizyon yayınları, wireless (WIFI) frekansları, tıbbi ve endüstriyel uygulamalarda kullanılan çeşitli aletler de bir EMA dalga formu olan radyofrekans (RF) dalgası oluşturur (3). RF dalga aralığında bulunan 2.45 GHz elektromanyetik radyasyonun (EMR) endüstriyel, askeri ve bilimsel alanlarda kullanımı yaygındır (4). EMA maruziyeti biyolojik sistemler üzerinde olumsuz etkilere neden olmasına karşın (5) bu olumsuzlukların biyo-etki mekanizması belirsizliğini korumaktadır (6). EMA'nın insan vücuduna etkisinin radyasyonun şiddeti, frekansı, polarizasyonu ve maruz kalınan süre gibi

faktörlere bağlı olduğu tespit edilmiştir (7). EMA'ların dokular üzerine etkileri, çok boyutlu yaklaşım ile termal ve termal olmayan mekanizmalarla gerçekleşir (8, 9). Yapılan son çalışmalar, EMA'nın hücrelere harici enerji yükleyerek lipid peroksidasyonunu önleyen enzim ve vitaminlerin aktivitesinde azalmaya neden olduğunu (10-12), vücudun doğal savunma sistemini oluşturan süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz (13,14) gibi antioksidanların seviyesini azaltarak oksidatif stresi artırdığını göstermiştir. Gelişen oksidatif stres, mitokondriyal enerjinin tükenmesine, proteolitik enzimlerin oluşumuna ve nihayetinde apoptoza yol açan DNA parçalanmasına neden olmaktadır (15,16).

Antioksidan bir molekül olan C vitamini (C vit), reaktif oksijen ürünlerinin detoksifikasyonu için anahtar rol oynar (17). EMA'lar gibi oksidatif mekanizmalarla hasar oluşturan pek çok etkene karşı doku koruyucu özelliği olduğu gösterilmiştir (18,19).

EMA'nın çeşitli dokulardaki etkisi çalışılmakla birlikte kalp-damar sistemi üzerine olan etkileri ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu noktadan hareketle yapılan bu çalışmada, kalp dokusunda EMA ile oluşan oksidatif hasara karşı, C vit'in koruyuculuğunu değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma; Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı Laboratuvarı ve Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Çalışmanın Etik Kurul izni Süleyman Demirel Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı'ndan 21.05.2015/09 sayılı kararı ile alındı.

Deney Hayvanları

Çalışmada 6-8 aylık, 250-300-gram aralığında 18 adet dişi Sprague Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Tüm sıçanlar deney süresi boyunca optimum laboratuvar koşulları (22±1 °C, 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda) altında, günlük içme suyu ve % 21 ham protein içeren pelet yemlerle (Korkuteli Yem, Antalya) beslendi.

Süleyman Demirel Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan alınan 18 adet deney hayvanı kontrol (n=6), EMA (n=6) ve EMA+C vit (n=6) olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Çalışmadaki tüm hayvanlar, uygulama esnasında, içine ancak bir sıçanın sığabileceği büyüklükteki pleksiglas kafesin içerisine kondu (Şekil 1). Kontrol grubundaki sıçanlar, 30 gün boyunca, her gün 60 dakika süreyle pleksiglas kafesin içinde, EMA'dan uzak bir ortamda bekletildi. EMA ve EMA+C vit gruplarında 2.24 mW/kg gücündeki 2.45 GHz EMA maruziyetini sağlamak amacıyla, her hayvana eşit mesafede olan monopol anten kullanıldı. EMA ve EMA+C vit grupları, 30 gün boyunca hergün aynı saatte, günlük 60 dakika boyunca EMA'ya maruz bırakıldı. EMA+C vit grubundaki hayvanlara, deneyin devam ettiği 30 gün boyunca, EMA uygulanmadan 1 saat önce gavaj yoluyla C vit (250 mg/kg (Redoxon, Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti., İstanbul) verildi. Serbest hareketlerin kısıtlanması sonucu, her bir sıçanın kalp dokusunun eşit oranda EMA'ya maruz kalması sağlandı.

Otuz günün sonunda, Ketamin (80-90 mg/kg) / Xylazine (8-9 mg/kg) anestezisi altındaki hayvanlardan alınan kalp dokularının yarısı histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeler için, %10'luk formaldehit solusyonuna alındı. Kalp dokularının diğer yarısı biyokimyasal analizler için -80°C' de saklandı.

Elektromanyetik Alan Uygulamaları

DeneySEL 2.45 GHz maruziyeti için, 217 Hz darbeleri ve ayarlı çıkış verebilen (CW=Continues Wave) RF kaynağı ve bu cihaza ait monopol anten kullanıldı (SET ELECO, Set Elektronik, İstanbul). Çalışmada kullanılan maruziyet düzeneği literatürde "Ferris Wheel" ya da "Carousel setup" olarak isimlendirilen kabul

görmüş bir düzeneştir (20). Deney başlangıcında RF enerjinin kontrol edilmesi ve gözlenmesi amacıyla bazı teknik cihazlar kullanıldı. Darbe tekrarlama zamanı ve frekansın ölçülmesi için spektrum analizör (Promax, MC-877C, Barselona, İspanya), ortamda istenmeyen EMA'ların gözlenmesi için RF Portable Survey System (Holaday, HI-4417, Minnesota, ABD) cihazı kullanıldı. Kontrol ve EMA'ya maruziyet gruplarının dış EM kaynaklardan etkilenmemesi için tüm deneysel çalışmalar temiz odada gerçekleştirildi.

Biyokimyasal Analizler

Kalp dokuları % 10 homojenat üretmek için soğuk fosfat tamponunda homojenize edildi (pH 7.4). Dokular motorlu bir doku homojenizatör (IKA Ultra-Turrax T25 Basic; Laborotechnic, Staufen, Almanya) ve sonikatör (UWe2070 Bandelin Electronic, Germany) aracılığıyla fosfatlı tampon (pH 7.4) kullanılarak homojen hale getirildi. Çekirdekler ve hücre artıkları 4 ° C'de 10 dakika boyunca 10000g'de santrifüj ile çöktüldü. Homojenatları protein düzeyleri Bradford ve ark. metodu kullanılarak belirlendi (21). Homojenize edilmiş kalp dokularında total antioksidan kapasite (TAS) ve total oksidan kapasite (TOS) ölçümü yapıldı (22, 23).

TAS ve TOS otomatik kimya analizörü ile (Beckman Coulter AU5800, Japonya) ile ölçüldü. Numunelerin TAS düzeyleri 660 nm'de absorbansta spektrofotometrik olarak değerlendirildi. Sonuçlar mmol Trolox Eq / mg protein olarak ifade edildi. Örneklerdeki renk yoğunluğu TOS molekülü miktarı ile ilişkilendirildi. Sonuçlar g litre (mmol H2O2 Equiv / L, mmol H2O2 Equiv / mg protein) başına eşdeğer mM hidrojen peroksit cinsinden ifade edildi. Oksidatif stres düzeyi parametresi olan OSI aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı (24):

$$OSI \text{ (arbitrary unit)} = \frac{1}{4} [(TOS, \text{ mmol} / L) / (TAS, \text{ mmol Trolox})]$$

Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Analizler

Deney sonunda alınan kalp örneklerinin yarısı % 10 tamponlu formalinde sabitlendi. Daha sonra dokular derecelendirilmiş bir alkol serisinden geçirilerek dehidrate edildi ve parafine gömüldü. Parafin bloklar 5 µm kalınlıkta olacak şekilde kesildi. Doku kesitleri hematomaksilen-eozin (HE) ile boyandı ve mikroskopik olarak incelendi. Histopatolojik değişiklikler kör bir şekilde derecelendirildi.

İmmünohistokimyasal inceleme için alınan doku örnekleri 72 saat süreyle % 10 nötr formalin içinde sabitlendi ve rutin olarak parafine gömülmek için işlendi. Polilisin mikroskop lamalarına 5µm kalınlığında kesitler alındı. Streptavidin-biyotin immünoenzimatik antijen

saptama sistemi [EXPOSE Fare ve Tavşan Spesifik HRP / DAB Saptama IHC kiti (ab80436), (Abcam, Cambridge, İngiltere)] sekonder antikor olarak kullanıldı.

Kaspaz-3 ve Kaspaz-8 reaksiyonlarını göstermek için, seçilmiş doku kesitleri immünohistokimyasal ticari kitler (Abcam, Cambridge, İngiltere) kullanılarak boyandı. Kalp örnekleri Kaspaz-3 [Anti-Kaspaz-3 antikor (ab4051), 1/100 seyreltme] ve Kaspaz-8 [Anti-Kaspaz-8 (ab25901), 1/100 seyreltme] ile üreticinin talimatlarına göre immüne boyandı. İşlemlerin sonunda alınan kesitler Harris hematoksilin ile tespit edildi ve ışık mikroskobu altında incelendi. Tüm kesitler bir yarı kantitatif analiz yapılarak immünopozitiflik açısından değerlendirildi. Numuneler, her bir numunede beş farklı bölüm olacak şekilde incelenerek analiz edildi; bunlar daha sonra boyanma yoğunluğuna göre 0'dan 3'e kadar skorlandı (0-boyama olmaması; 1- hafif, 2- orta ve 3- şiddetli). İmmünohistokimyasal sonuçlar başka bir merkezdeki bir patolog tarafından değerlendirildi. Görüntülerin analizleri ile elde edilen sonuçlar doğrultusunda istatistiksel değerlendirilmeler yapıldı. Morfometrik analizler Olympus CX41 ışık mikroskobu ve Database Manual Cell Sens Yaşam Bilimleri Görüntüleme Yazılım Sistemi (Olympus Corporation, Tokyo, Japonya) kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 15.0 yazılımı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak sunuldu. Grupların biyokimyasal parametrelerini karşılaştırmak için ANOVA testleri, immünohistokimyasal skorların istatistiksel analizi için Mann-Whitney U testi kullanıldı. P <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Biyokimyasal analizlerde; EMA grubunun TAS değerlerinde kontrol grubuna göre sayısal bir azalma gözlenirken, EMA+C vit grubundaki TAS değerlerinde hem kontrol hem de EMA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi (p: 0.036 ve p: 0.015; sırasıyla). TOS ve OSİ değerlerinde EMA grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artma gözlenirken (p: 0.004 ve p: 0.005; sırasıyla) EMA+ C vit grubunda TOS ve OSİ değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (Tablo 1).

Histopatolojik incelemelerde kalpte hiçbir grupta makro bir lezyon görülmedi. EMA grubuna ait 10 sıçanın 7'sinde histopatolojik olarak belirgin hiperemi, ikisinde mikro kanamalar gözlemlendi. Kontrol ve EMA + C vit grubunun kalpleri normal histolojik görünümdeydi (Şekil 2).

İmmünohistokimyasal açıdan EMA grubundaki kas hücrelerinde kaspaz-3 ekspresyonunun hafif veya orta derecede arttığı saptandı (p <0.05). Kontrol ve EMA + C vit gruplarında kaspaz-3 immünoreaksiyon olmadığı gösterildi (p <0.01) (Şekil 3).

Kaspaz-8 ekspresyonları kontrol ve EMA+ C vit gruplarında gözlenmezken (her ikisi için p<0.05), EMA grubunda kaspaz-8 pozitif immünoreaksiyona sahip damar hücreleri görüldü (p<0.05). Hem kaspaz-3 hem de kaspaz-8 pozitif immün reaksiyonu, özellikle düz kas ve endotel hücrelerinde gözlemlendi (Şekil 4). İmmünohistokimyasal reaksiyonların skorları tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1

Kalp dokusuna ait oksidatif stres markırları

Gruplar	TAS (mmol Trolox Equivalents/L)		TOS (μ mol H2O2 Equivalents/L)		OSİ	
	Ort \pm SD	p	Ort \pm SD	p	Ort \pm SD	p
Kontrol	0.46 \pm 0.05		5.05 \pm 0.75		1.21 \pm 0.11	
EMA	0.44 \pm 0.03		7.65 \pm 0.41 ^a	a:0.004	1.51 \pm 0.15 ^a	a:0.005
EMA + C vit	0.54 \pm 0.06 ^{a,b}	a: 0.036 b: 0.015	6.41 \pm 1.67		1.33 \pm 0.19	

Değerler ortalama \pm SD olarak sunuldu. Gruplar ve biyokimyasal belirteçlerin sonuçları arasındaki ilişkiler tek yönlü ANOVA ile değerlendirilmiştir.

EMA: Elektromanyetik alan, C vit: C vitamini, TAS: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidan kapasite,

OSİ: Oksidatif stres indeksi

a: p<0.05 kontrol grubu ile karşılaştırma, b: p<0.05 EMA grubu ile karşılaştırma

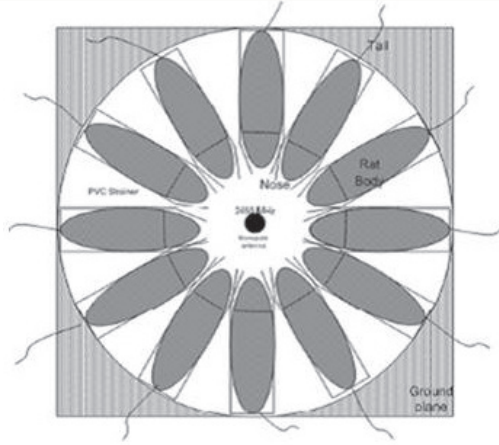
Tablo 2

İmmünohistokimyasal skorların istatistiksel analiz sonuçları

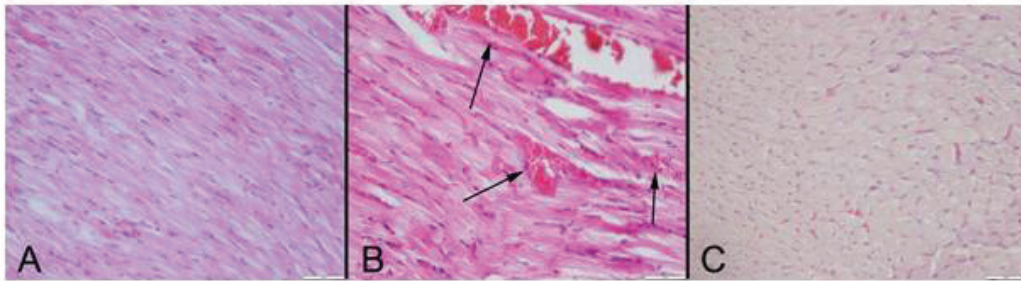
	Kontrol	p	EMA	p	EMA + C vit	p
	Ort ± SD		Ort ± SD		Ort ± SD	
Kaspaz-3	0.10±0.01		0.70±0.21 ^a	a: <0.05	0.00±0.00 ^b	b: <0.01
Kaspaz-8	0.20±0.13		0.80±0.24 ^a	a: <0.05	0.00±0.00 ^{a,b}	b:<0.05 a:<0.05

EMA: Elektromanyetik alan, C vit: C vitamini

a: p<0.05 kontrol grubu ile karşılaştırma, b: p<0.05 ve p<0.01 EMA grubu ile karşılaştırma

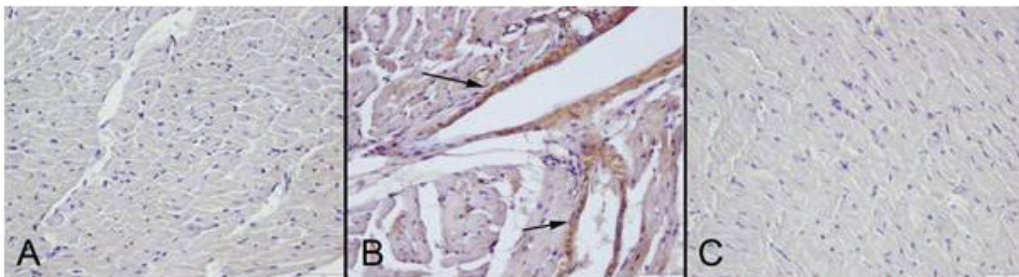


Şekil 1: 2.45 GHz elektromanyetik alana maruz kalma deney düzeneği



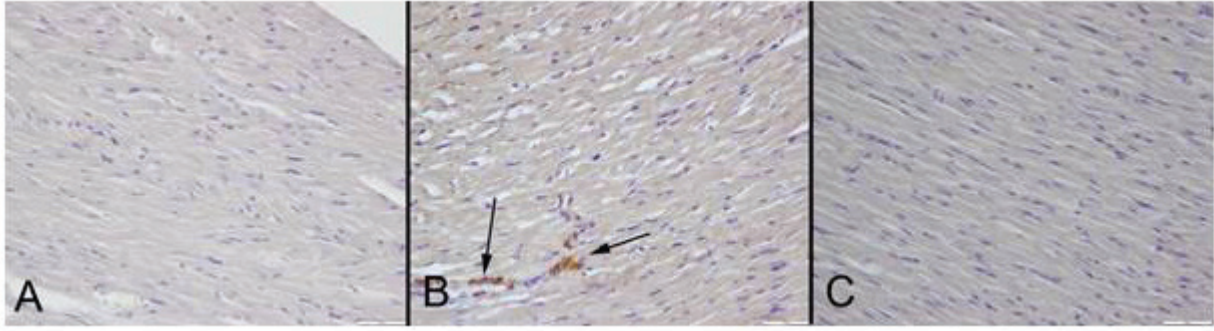
Şekil 2: Gruplardaki kalplerin histopatolojik görünümü.

(A) EMA + C vit grubundaki sıçanlardaki normal kalp histolojisi; (B) EMA grubundaki sıçanlarda kalp damarlarında (oklar) şiddetli hiperemi ve mikro kanama; (C) Kontrol grubundaki sıçanlardaki normal kalp dokusu; HE x40, Barlar = 50 µm



Şekil 3: Gruplar arasında kaspaz-3 immunoreaksiyonu.

(A) EMA + C vit grubunda negatif kaspaz-3 ekspresyonu; (B) EMA grubundaki sıçanların damar hücrelerinde (oklar) orta derecede kaspaz-3 ekspresyonu; (C) Kontrol grubunda kaspaz-3 ekspresyonu gözlenmedi. Streptavidine biyotin peroksidaz metodu, Barlar = 50 um.



Şekil 4: Gruplar arasında kaspaz-8 ekspresyonları.

(A) EMA + C vit grubunda negatif kaspaz-8 ekspresyonları, (B) EMA grubu damar hücrelerinde (oklar) hafif ekspresyon (C) Kontrol grubunda ise ekspresyon görülmedi. Streptavidine biyotin peroksidaz metodu, Bar = 50 um.

Tartışma

EMA maruziyeti hücre proliferasyonu, protein sentezi ve gen ekspresyonu gibi birçok temel hücre fonksiyonunu etkilemektedir (25, 26). EMA'nın hücreyi etkileyen temel mekanizmalarına membran geçirgenliğini etkilemesi ve kimyasal reaksiyonlar sonucunda reaktif oksijen türlerini (ROS) artırması örnek verilebilir (27, 28, 29). Hücrede ROS artışı sonucunda oksidatif stres oluşur. EMA'nın, ROS üretimini artırarak veya ROS miktarını dengeleyen antioksidan enzim aktivitesini azaltarak ROS metabolizmasını bozduğu bildirilmiştir. EMA, kardiyomiyositlerin elektroporasyonunu indüklebilir ve hücrelerin konformasyonuna, yapısına ve işlevine büyük zarar verebilir (6). Bu hasar yapıcı etki sıvı içeriği fazla olan dokularda daha şiddetli olmaktadır (30). Kalp dokusu yüzeye yakınlığı ve sıvı içeriği fazla olması nedeniyle EMA'nın zararlı etkilerine daha fazla maruz kalabilmektedir. EMA maruziyeti, yetişkin sıçanların miyokardında oksidatif stres ve apoptozise neden olarak miyokard hasarı yaratmıştır (5). İki hafta boyunca 40 Hz, 7 mT, 60 dk / gün EMA'ya maruz kalmanın kalp dokusunda serbest radikal kaynaklı oksidatif strese neden olduğu bildirilmiştir (31). Elli V/m 1.8 GHz GSM (Mobil İletişim İçin Küresel Sistem) RFR (Radyo Frekans Radrasyonu) 'ye maruz kalan Sprague-Dawley sıçanlarda kalp tümörü insidansında bir artış olduğu bildirilmiştir (6). Düşük frekanslı EMA'ya maruz bırakılan ratların beyin dokularında lipid peroksidasyonunun belirgin olarak arttığı ve bunun sonucunda beyin dokusunda, özellikle frontal kortekste hasar oluştuğu belirlenmiştir (32).

EMA'ya maruziyet sonrasında kardiyovasküler sistem fizyolojisinde de değişiklikler olduğu belirtilmiştir (33, 34). EKG, kalp ritmi ve kalp hızında oluşan değişiklikler bu yargıyı destekler niteliktedirler (35, 36, 37). Kalp ritmi üzerine EMA etkisinin araştırıldığı çalışmalarda,

EMA'ya maruz kalanların EKG'lerinde farklılıklar, sistolik kan basınçlarında artma ve kalp atım hızlarında azalma olduğu görülmüştür (38, 39). EMA'ya maruz kalan işçilerle yapılan çalışmalarda, kalpte aritmi oluşumunun arttığı, dakikadaki kalp atım sayısının azaldığı gözlenmiştir (39). Mikrodalgaya maruz kalan myokard hücrelerinde hücre zarı homeostazinin bozulmasıyla birlikte patolojik değişiklikler saptanmıştır (40). Yüksek dozda EMA'ya maruz bırakılan kardiyomiyosit hücre kültüründe, hücre içi iyon konsantrasyonunda oluşan değişimler ile hücre şeklinin bozulduğu ve hücre canlılığının azaldığı belirlenmiştir (41). Sonuç olarak, 2.45 GHz Wireless frekansında EMA'nın kalp dokusu üzerindeki etkisi sıcaklık artışı ve oksidatif stres aracılığı ile meydana gelmektedir. Bu bilgiler, çalışmamızda EMA grubundaki kalp dokusunda TAS değerlerindeki azalış, TOS ve OSI değerlerindeki istatistiksel olarak anlamlı artışı açıklayabilir. EMA grubundaki sıçanların %70'inde hiperemi gözlenmiştir. Kalp dokusunda EMA kaynaklı sıcaklık artışı kanlanmayı artırarak hiperemiyeye neden olmuş olabilir.

Kardiyak miyositler metabolik faaliyetleri süresince fazla miktarlarda enerji harcarlar. Bu sebeple hücre içi hacminin yaklaşık olarak %30'unu mitokondri oluşturur. Mitokondrinin artan kalsiyum ve hipoksi (myokard enfarktüsü, iskemi reperfüzyon ve kalp yetmezliği gibi durumlar) gibi hücre stres sinyalleri ile uyarılması sonucu, kaspaz 3 aktive olur ve apoptozis indüklenir (42, 43, 44). EMA etkisiyle oluşan mitokondriyal değişikliklerin mitokondriyal apoptotik yolları aktive ettiği belirlenmiştir (45). Elli Hz'lik 3 mT EMA'ya 2 ay boyunca günde 4 saat maruz kalan erkek Wistar sıçanların kalp dokusunda sham grubu ile kıyaslandığında kaspaz-3 immünoreaktivite sayısının arttığı bildirilmiştir (5). Kiray ve ark çalışmasındaki benzer şekilde, bu çalışmada da EMA grubundaki hayvanların özellikle düz kas ve endotel hücrelerinde, apoptozis göstergeleri

olan kaspas-3 ve kaspas-8 immün reaksiyonlar gözlemiştir (5). Türker ve arkadaşlarının aynı frekans ile yaptıkları bir çalışmada, EMA'nın lipid peroksidasyon ürünlerini artırarak oksidatif stresi tetiklediği, selenyum ve l-karnitinin serbest radikal seviyelerini azaltarak ve antioksidan enzim aktivitesini artırarak sıçan kalplerini koruduğu bulunmuştur (46). Yine aynı frekans ile yapılan başka bir hayvan çalışmasında, Kim ve arkadaşları yeşil çayın EMA maruziyetine bağlı kardiyak hasarı oksidatif stres üzerinden azalttığını göstermiştir (47).

Melatonin, C vit ve E vitamini gibi antioksidanların EMA'nın sebep olduğu oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve apoptozisi önlediği tespit edilmiştir (48, 49, 50). Doksorubisin ile indüklenen sıçan kardiyomiyosit hücrelerinde azalan antioksidan rezervinin ve artan oksidatif stresin C vit ile kısmen hafiflediği ve apoptozisin azaldığı bildirilmiştir (44, 51). EMA grubunda, TAS değeri azalıp TOS ve OSI değerleri anlamlı olarak artarken, C vit tedavisi ile bu değerlerin tersine dönmesi, EMA kaynaklı kalp hasarında C vit'in koruyucu olabileceğini göstermektedir.

Yoğun teknoloji kullanımı ile artan EMA maruziyeti pek çok sistemi etkilediği gibi, kalp dokusunu da etkilemektedir. EMA'nın bugün için bildiğimiz olumsuz etkileri, maruziyetin kronik dönemlerinde daha büyük boyutlara ulaşabilir. Bu noktada, temelde oksidatif stres üzerinden gelişebilecek olan bu hasarı önlemek ya da en aza indirmek için C vit gibi kolay ulaşılabilir, ucuz ve güvenli moleküllerin varlığı önem kazanmaktadır. Özellikle uzun süreli EMA maruziyeti ve maruziyet sonrası uzun dönem etkileri, ileri analitik yöntemlerle yapılacak çalışmalarda değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

- Gümüşay M, Gülbağça F, Aydemir I, Saygılı S, Kaya A, İbrahim M. Development of electromagnetic field system for providing wound healing on created wound model rat skin and sensor application. In: *Electrical, Electronics and Biomedical Engineering (ELECO)* 2016;678-81.
- Türkkan A, Pala K. Çok düşük frekanslı elektromanyetik radyasyon ve sağlık etkileri. *Uludağ University Journal of The Faculty of Engineering* 2009;14(2).
- Özgüner F, Mollaoğlu H. Manyetik alanın organizma üzerindeki biyolojik etkileri. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2009;13(1):38-41.
- Wang J, Koyama S, Komatsubara Y, Suzuki Y, Taki M, Miyakoshi J. Effects of a 2450 MHz high-frequency electromagnetic field with a wide range of SARs on the induction of heat-shock proteins in A172 cells. *Bioelectromagnetics* 2006;27(6):479-86.
- Kiray A, Tayefi H, Kiray M, Bagriyanik HA, Pekcetin C, Ergur BU, Ozogul C. The effects of exposure to electromagnetic field on rat myocardium. *Toxicol Ind Health* 2013;29(5):418-25.
- Deng H, Wang D, Peng R, Wang S, Chen J, Zhang S, Dong B, Wang X. The electroporation effects of high power pulse microwave and electromagnetic pulse irradiation on the membranes of cardiomyocyte cells and the mechanism therein involved. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* 2005;22(4):672-6.
- Gandhi OP. Special Issue on biological effects and medical applications of electromagnetic energy. *Proc IEEE* 1980;68:173.
- Akbal A, Balık HH. Investigation of antibacterial effects of electromagnetic waves emitted by mobile phones. *Pol J Environ Stud* 2013;22(6):1589-94.
- Wiedemann P, Freudenstein F, Böhmert C, Wiart J, Croft R. RF EMF risk perception revisited: is the focus on concern sufficient for risk perception studies? *Int J Environ Res Public Health* 2017;14(6):620.
- Cichoń N, Bijak M, Miller E, Saluk J. Extremely low frequency electromagnetic field (ELF-EMF) reduces oxidative stress and improves functional and psychological status in ischemic stroke patients. *Bioelectromagnetics* 2017;38(5):386-396.
- Gumral N, Nazıroğlu M, Koyu A, Ongel K, Celik O, Saygin M. et al. Effects of selenium and L-carnitine on oxidative stress in blood of rat induced by 2.45-GHz radiation from wireless devices. *Biol Trace Elem Res* 2005;32:153-163.
- Nazıroğlu M, Gumral N. Modulator effects of selenium and L-carnitine on wireless devices (2.45 GHz) induced oxidative stress and electroencephalography records in brain of rat. *Int J Radiat Biol* 2009;85:680-689.
- Kovacic P, Somanathan R. Unifying mechanism for eye toxicity: electron transfer, reactive oxygen species, antioxidant benefits, cell signaling and cell membranes. *Cell Membr Free Radic Res* 2008;2:56-69.
- Nazıroğlu M. New molecular mechanisms on the activation of TRPM2 channels by oxidative stress and ADP-ribose. *Neurochem Res* 2007;32:1990-2001.
- Gupta D, Arora R, Garg AP, Bala M, Goel HC. Modification of radiation damage to mitochondrial system in vivo by Podophyllum hexandrum: mechanistic aspects. *Mol Cell Biochem* 2004;266:65-77.
- Akram NA, Shafiq F, Ashraf M. Ascorbic Acid-A Potential Oxidant Scavenger and Its Role in Plant Development and Abiotic Stress Tolerance. *Front Plant Sci* 2017;8.
- Elwej A, Ghorbel I, Chaabane M, Soudani N, Marrekchi R, Jammoussi K, et al. Protective effects of dietary selenium and vitamin C in barium-induced cardiotoxicity. *Hum Exp Toxicol* 2016; 36(11):1146-1157.
- Zhong X, Zeng M, Bian H, Zhong C, Xiao F. An evaluation of the protective role of vitamin C in reactive oxygen species-induced hepatotoxicity due to hexavalent chromium in vitro and in vivo. *J Occup Med Toxicol* 2017;12(1):15.
- Burkhardt M, Spinelli Y, Kuster N. Exposure setup to test effects of wireless communications systems on the CNS. *Health Phys* 1997;73(5):770-8.
- Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976;72:248e54.
- Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37(4):277-85.
- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38(12):1103-11.
- Demirbag R, Gur M, Yilmaz R, Kunt AS, Erel O, Andac MH. Influence of oxidative stress on the development of collateral circulation in total coronary occlusions. *Int J Cardiol* 2007;116(1):14-9.
- Koyu A, Gumral N, Aşçı H, Gökçimen A, Özgöçmen M, Özdamar N. 2450 MHz elektromanyetik alanın sıçan tiroid dokusuna etkisi; Selenyum ve L-Karnitinin koruyucu rolü. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2015;21(4), 133-41.
- Gagnon ZE, Newkirk C, Conetta JA, Sama MA, Sisselman S. Teratogenic effect of broad band electromagnetic field on neonatal mice. *J Environ Sci Health part A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2003;38(11): 2465- 81.
- Wolf FI, Torselloa A, Tedescoa B, Fasanellaa S, Boninsegnaa

- A, D'Ascenzob M, et al. 50-60 Hz extremely low frequency electromagnetic fields enhance cells proliferation and DNA damage: Possible involvement of a redox mechanism. *Biochimica et Biophysica Acta* 2005;1743:120-9.
27. Ishisaka R, Kano T, Inai Y, Nakahara H, Akiyama J, Yoshioka T, et al. Effects of a magnetic field on the various functions of subcellular organelles and cells. *Pathophysiology* 2000;7(2):149-52.
 28. Grundler W, Kaiser F, Keilmann F, Walleczek J. Mechanisms of electromagnetic interaction with cellular systems. *Naturwissenschaften* 1992;79(12):551-9.
 29. Moustafa YM, Moustafa RM, Belacy A, Abou-El-Ela SH, Ali FM. Effects of acute exposure to the radiofrequency fields of cellular phones on plasma lipid peroxide and antioxidant activities in human erythrocytes. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2001;26(4):605-8.
 30. Nuutinen J, Ikaheimo R, Lahtinen T. Validation of a new dielectric device to assess changes of tissue water in skin and subcutaneous fat. *Physiol Meas*. 2004; 25(2):447-54.
 31. Goraca A, Ciejka E, Piechota A. Effects of extremely low frequency magnetic field on the parameters of oxidative stress in heart. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2010; 61(3):333-8.
 32. Jeong JH, Kim JS, Lee BC, Min YS, et al. Influence of exposure to electromagnetic field on the cardiovascular system. *Autonomic and Autacoid Pharmacology* 2005;25(1): 17- 23.
 33. Jauchem JR, Ryan KL, Frei MR. Cardiovascular and thermal responses in rats during 94 GHz irradiation. *Bioelectromagnetics* 1999; 20(4):264- 7.
 34. Jauchem JR. Exposure to extremely-low-frequency electromagnetic fields and radiofrequency radiation: cardiovascular effects in humans. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;70(1):9-21.
 35. Borjanovic SS, Jankovic SM, Pejovic Z. ECG Changes in Humans Exposed to 50 Hz Magnetic Fields. *J Occup Health* 2005;47(5): 391- 396.
 36. Graham C, Cook MR, Cohen HD, Gerkovich MM. Dose Response Study of Human Exposure to 60 Hz Electric and Magnetic Fields. *Bioelectromagnetics* 1994;15(5):447- 63.
 37. Jauchem JR. Exposure to extremely-low-frequency electromagnetic fields and radiofrequency radiation: cardiovascular effects in humans. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;70(1):9-21.
 38. Tsitlik JE, Levin H, Halperin H, Weisfeldt M. U.S. Patent No. 5,217,010. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office. 1993.
 39. Deng H, Song ZJ, Wang DW, Yang H ve ark. Ma CQ, Lu YK. Study on the membrane protein conformational changes and mechanisms of myocardial cell irradiated by pulse microwave. *Guang Pu Xue Guang Pu Fen Xi* 2006; 26(8):1437-40.
 40. Deng H, Wang D, Peng R, Wang S, Chen J, Zhang S, et al. The electroporation effects of high power pulse microwave and electromagnetic pulse irradiation on the membranes of cardiomyocyte cells and the mechanism therein involved. *Sheng wu yi xue gong cheng xue za zhi= Journal of biomedical engineering= Shengwu yixue gongchengxue zazhi*, 2005; 22(4), 672-6.
 41. Gustafsson AB, Gottlieb RA. Mechanisms of apoptosis in the heart. *J Clin Immunology* 2003;23(6):447-59.
 42. Backlund T, Palojoki E, Saraste A, Eriksson A, Finckenberg P, Kytö V, et al. Sustained cardiomyocyte apoptosis and left ventricular remodeling after myocardial infarction in experimental diabetes. *Diabetologia* 2004;47(2):325-30.
 43. Qi B, Cao L, Wang L, Zhou J. Study on apoptosis and expression of P53, bcl2, Bax in cardiac myocytes of congestive heart failure induced by ventricular pacing. *J Tongji Med Univ* 2001;21(3):202-205.
 44. Karagül Mİ, Batu A, Aktaş S, Özkaya T, Akar A, Çömelekoğlu Ü, et al. Subkronik 1800 MHz elektromanyetik alan uygulanmasının sıçan tuba uterina ampullası üzerine etkileri. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg* 2017;10(1): 1-13.
 45. Guney M, Ozguner F, Oral B, Karahan N, Mungan T. 900 MHz radiofrequency-induced histopathologic changes and oxidative stress in rat endometrium: protection by vitamins E and C. *Toxicol Ind Health* 2007; 23(7):411-20.
 46. Türker Y, Nazıroğlu M, Gümrall N, Celik O, Saygın M, Cömlekçi S, Flores-Arce M. Selenium and L-carnitine reduce oxidative stress in the heart of rat induced by 2.45-GHz radiation from wireless devices. *Biol Trace Elem Res*. 2011 Dec;143(3):1640-50.
 47. Kim MJ, Rhee SJ. Green tea catechins protect rats from microwave-induced oxidative damage to heart tissue. *J Med Food*. 2004 Fall;7(3):299-304.
 48. Ozguner M, Koyu A, Cesur G, Ural M, Ozguner F, Gokcimen A, et al. Biological and morphological effects on the reproductive organ of rats after exposure to electromagnetic field. *Saudi Med. J* 2005;26(3):405-10.
 49. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39(1):44-84.
 50. Ludke AR, Sharma AK, Akolkar G, Bajpai G, Singal PK. Downregulation of vitamin C transporter SVCT-2 in doxorubicin-induced cardiomyocyte injury. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012;303(6):C645-53.
 51. Ludke A, Sharma AK, Bagchi AK, Singal PK. Subcellular basis of vitamin C protection against doxorubicin-induced changes in rat cardiomyocytes. *Mol Cell Biochem*. 2012 Jan;360(1-2):215-24.

PITFALL IN FEMORAL INTRAMEDULLAR NAIL APPLICATIONS IN ELDERLY PATIENTS

YAŞLI HASTALARDA FEMUR İNTRAMEDÜLLER ÇİVİ UYGULAMALARINDA TUZAKLAR

Hasan Ulaş OGUR, Osman ÇİLOĞLU, Fırat SEYFETTİNOĞLU, Ümit TUHANİOĞLU, Hakan USLU, Burç ÖZCANYÜZ
Adana City Training and Research Hospital. Orthopaedi and Traumatology Department, Adana, TURKEY

Cite this article as: Ogur HU, Çiloğlu O, Seyfettinoğlu F, Tuhanoğlu Ü, Uslu H, Özyanyüz B. Pitfall In Femoral Intramedullar Nail Applications In Elderly Patients. Med J SDU 2020; 27(1): 31-38.

Öz

Amaç

Yaşlı osteoporotik hastalarda kalça bölgesi kırıkları kadar sık görülmesinde femur cisim kırıklarıyla da karşılaşmakta ve tedavi konusunda sorunlar yaşanabilmektedir. Çalışmanın amacı yaşlılarda düşük enerjili travma ile meydana gelen femur cisim kırıklarında kaynama problemlerini incelemek fiksasyon yönteminin yetersizliklerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

2012- 2016 yılları arası femur cisim kırığı nedeniyle opere edilen 65 yaş üstü osteopenik ve osteoporotik (BMD \leq -2) 34 hasta çalışmaya dahil edildi. 26 hastaya kapalı yöntemle kilitli intramedüller çivi (İMN), 8 hastaya açık cerrahi yöntemle kilitli İMN uygulandı, bunlardan 2'si plak yetmezliği sonrası sekonder çivi uygulaması yapılan hastalar idi. 28 kadın 6 erkek çalışmaya dahil edildi. Kırık sınıflamasında AO/OTA sınıflaması kullanıldı. 6 hasta 1/3 proksimal-orta birleşim, 20 hasta orta bölge, 8 hasta 1/3 distal-orta birleşim kesimde idi. Klinik, fonksiyonel skorlar, kaynama zamanı, desteksiz mobilizasyon süreleri ve komplikasyonlar değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan 34 hastanın yaş ortalaması 73.8, ortalama takip süresi 26 ay (12-36) idi. Erken dönem klinik sonuçlar, kan kaybı (187 \pm 35 ml) ve kırık bölgesinde kallus görülmesi açısından kapalı uygu-

lanın intramedüller çivilerle daha iyi sonuçlar elde edildi ($p < 0.001$). 6. ayın sonunda açık cerrahi ile İMN uygulanan 1 hastada kaynamama, 1 hastada kaynama gecikmesi görülürken, Primer kapalı İMN yapılan hastaların 4'ünde kaynamama ve revizyon gerekliliği oluştu. 2 hastada çivinin distalde anterior kortekse dayanması sonucu diz bölgesi ağrısı ve 1 hastada o bölgede fissür kırığı oluştu.

Sonuç

Yaşlı hastalarda osteoporozla bağlı kortekste incelleme, medullada genişleme, kırık tespitinde zorluğa sebep olmaktadır. Artmış sagittal ve koronal plan eğrilikleri dolayısıyla intramedüller çivi uygulaması sırasında kırık riski artmakta, artmış sagittal eğimde distalde anterior kortekse dayanma, kırık oluşturabilme ve kaynamama problemleri içerebilmektedir. Biyomekanik üstünlüklerine rağmen günümüzde mevcut olan yük paylaşıcı materyallerin (intramedüller çivi) hiçbirinin geriatrik femur diafiz kırıkları için optimum seviyede uygun olmadığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Femur intramedüller çivi, yaşlı hasta, tuzaklar

Abstract

Objective

Femoral shaft fractures are not seen in older patients with osteoporosis as often as fractures in the hip region, and problems may be experienced in treatment.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: hasanulas@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 15.03.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 10.05.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

The aim of this study was to examine union problems in femoral shaft fractures which occurred with low-energy trauma in the elderly and to evaluate deficiencies in the fixation method.

Material and Methods

The study included 34 patients with osteopenia and osteoporosis (bone mineral density ≤ -2), aged >65 years who underwent surgery for a femoral shaft fracture between 2012 and 2016. Locking intramedullary nailing (IMN) was applied to 26 patients with the closed method and to 8 patients with open surgery, and secondary nailing was applied in 2 of these patients, after plate failure. The patients comprised 28 females and 6 males. The fractures were classified according to the AO/OTA classification. In 6 patients, the fracture was in the proximal third -mid region, in 20 patients in the mid region, and in 8 patients in the distal third-mid region. The clinical and functional scores, time to union, time to unassisted mobilization, and complications were evaluated.

Results

The mean age of the 34 patients was 73.8 years, and the mean follow-up time was 26 months (range, 12-36) months. Better results were obtained from the patients who underwent closed IMN in respect of early

stage clinical results, blood loss (187 ± 35 ml) and visualization of callus in the fracture site ($p<0.001$). At the end of 6 months, non-union was seen in 1 patient and delayed union in 1 patient in the open surgery group. Non-union and revision was necessary in 4 patients of the primary closed surgery IMN group. Knee region pain developed in 2 patients as a result of the nail leaning on the anterior cortex and a fissure fracture formed in that area in 1 patient.

Conclusion

In elderly patients, difficulties in fracture fixation may be caused by thinning of the cortex and widening of the medulla, associated with osteoporosis. The risk of fracture during the application of IMN is increased because of increased sagittal and coronal plane inclines. In the increased sagittal slope, problems can include leaning on the anterior cortex, the development of fracture, and non-union. Despite the biomechanical superiority, none of the currently available load-distributing materials (IMN) can be considered appropriate at an optimum level for geriatric femoral diaphyseal fractures.

Keywords: Femoral intramedullary nail, elderly, pitfall,

Introduction

In elderly patients, proximal trochanteric region and distal femoral region fractures are seen more frequently and shaft fractures are relatively uncommon. However, in recent years, because of the increasing elderly population, the use of bisphosphonates, and various other reasons, the number of geriatric femur diaphysis fractures has increased (1-3). Stable internal fixation and a rapid start to rehabilitation are very important to avoid complications associated with immobilization in the elderly (4). There are some changes in the femur anatomy that occur together with ageing. In particular, widening is seen in the femoral medullary canal, thinning of the cortex, increased anterolateral bowing and changes in the medial femoral incline and the anatomic axis. The treatment of femur diaphysis fractures is made more difficult by these factors and they can create serious technical problems in intramedullary nailing (IMN). It should be noted that there may be insufficient fixation due to an enlarged medullary canal and femur may be broken due to increased inclination. In spite of the technical difficulties, IMN is the most stable fixation method biomechanically, and it is applied with indirect reduction (5, 6).

The aim of this study was to investigate the complications that can be seen in elderly patients undergoing femoral IMN and to determine the ideal fixation method for this population.

Material and Methods

A retrospective evaluation was made of 34 patients (age >65 years) who underwent IMN nailing for a femoral shaft fracture between 2012 and 2016. The patients comprised 28 females (mean age: 74 years) and 6 males (mean age: 73.2 years) with a mean age 73.8 (range, 65-84) years. The patients were evaluated for osteoporosis because of fractures due to low energy trauma. The degree of osteopenia and osteoporosis was determined according to the bone mineral density (BMD) value calculated from the dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) measurements. According to the AO classification, fracture type, localization, and injury mechanism is shown in Table 1. Anteroposterior (AP) and lateral radiographs were taken of all patients and the knee and hip joints were evaluated. Patients who had to wait more than 2 days for surgery were treated with skeletal traction from the proximal tibia. The surgeries were performed by 2 different surgeons. Preoperative 1 gr cefamezin(ce-

fazolin sodium) prophylaxis was administered to all patients and completed at 24 hours in 4x1gr IV posology. Preoperative enoxaparin sodium 40 mg (clexane 0.4 mL subcutaneous, 1x1) was given and completed at 2 postoperative weeks. The clinical evaluation was made according to the Thoresen criteria (7) (Table 2). The BMD data, blood loss values, and pre-operative comorbidities of patients were recorded (Table 2, 3) and the Injury Severity Score (ISS) values were evaluated. The reasons for nonunion were investigated, and medullar expansion and increased inclination problems were evaluated.

Surgical Technique

All the patients underwent surgery in the lateral decubitus position and received a reamed antegrade intramedullary nail with trochanteric type access (Sanat Metal, Hungary). In 26 patients, IMN nailing was applied with closed fracture reduction, whereas in 8 patients IM nailing was applied with open reduction by opening the fracture line; closed reduction could not be achieved in 6 patients because of obesity, and fracture type, and in 2 patients in whom secondary nailing was applied because of plate failure. Distal and proximal locking was provided by 2 screws.

Statistical Analysis

Data obtained in the study were analyzed statistically using the SPSS Ver. 21.0 software. Conformity of continuous variables to normal distribution was assessed using the Shapiro Wilk test. Mean differences between the groups were evaluated using Student's t-test. In the analysis of categorical data, the Chi-square test was applied, and the Fisher's exact test was used when <5 observations formed $>20\%$. In all analyses, a value of $p<0.05$ was accepted as statistically significant.

Results

The mean follow-up time of the 34 patients was 26 months (range, 12-36). All the patients had osteopenia or osteoporosis ($BMD \leq -2$). There was a history of bisphosphonate use of only 1 year in 4 patients. No lateral cortex thickening and relative narrowing of the femur diaphysis diameter associated with long-term alendronate use was seen in any patients. All patients were mobilized with a walker on postoperative day one. When patients were mobilized independently with walkers, they were discharged with recommendations for home exercises. The Injury Severity Score (ISS) values were minor (1-8) in 30 patients and moderate (9-15) in 4. The mean length of hospital stay was 3 (range, 2-6) days. Better results were obtained in patients who underwent closed IMN in respect of early stage clinical results, blood loss and visualization of callus in the fracture site ($p<0.001$) (Table3). According to the Thoresen criteria, the results obtained at the final follow-up examination were evaluated as excellent in 12 of 26 patients (46%), good in 7 (27%), fair in 4 (15%), and poor in 3 (11%).

In the patients who underwent revision and open surgery ($n=8$), the mean blood loss value was high and callus was observed to take longer to form (Table 3). According to the Thoresen criteria, the results were evaluated as excellent in 4 of 8 patients, good in 1, fair in 2, and poor in 1. callus in the 3 cortex

Fracture union was evaluated according to the appearance of the callus at least in the 3 cortices. At the end of 6 months, non-union and, the need for revision was determined in 4 patients of the closed surgery IMN group (loosening and reversing in the distal locking screw in one patient: successful results were ob-

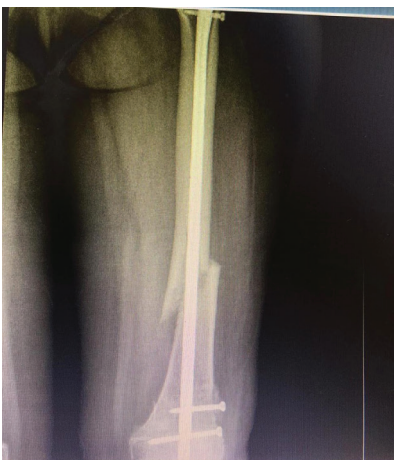


Figure 1A :
65 years old F, nonunion of fracture site

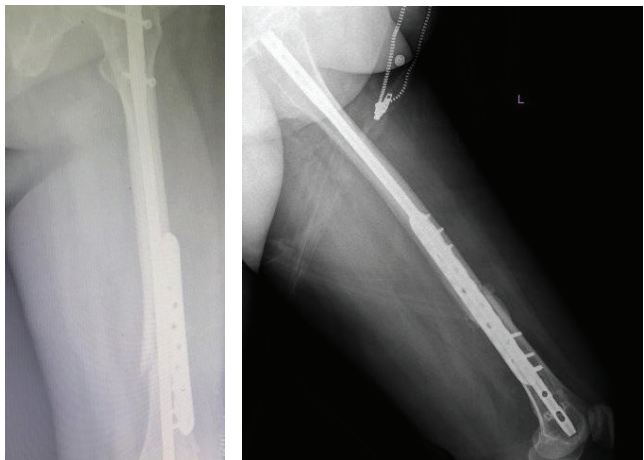


Figure 1B,C :
AP and lateral graphy after 3 month of plate augmentation

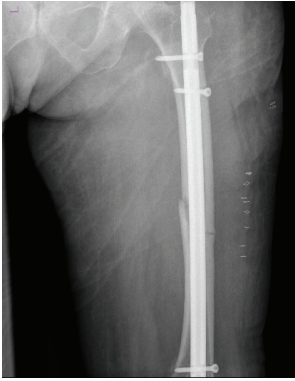


Figure 2A :
78 yr old M, femur mid-region fracture early postoperative AP radiograph after IMN



Figure 2B :
Lateral radiograph showing IMN leaning on the anterior cortex



Figure 3A :
82 yr old F, Early postoperative radiograph showing failure of plate application in femur mid-region fracture

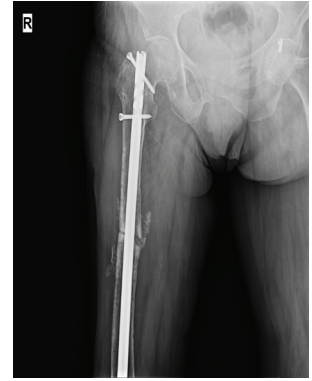


Figure 3B :
N on-union at 6 months postoperatively of IMN

tained by applying the plate without removing the nail (Figure 1A, 1B, 1C). In 2 patients, the distal tip of the nail was leaning on the anterior cortex (Figure 2A, 2B) and in 1 of these patients, a fissure fracture formed in that area. In the open surgery IMN group, delayed union was seen at the end of the 4th month in 1 patient (loosening in the distal locking screw) and non-union requiring revision was seen in 1 patient following plate failure (Figures 3A, 3B).

No statistically significant difference was determined between the patients who developed failure in respect of preoperative comorbidities (e.g. diabetes mellitus), degree of osteoporosis, history of steroid use, and smoking status ($p > 0.05$) (Table 4).

Discussion

Osteoporosis is a systemic disease characterized by low bone quality and impaired bone micro-architecture. Although femoral shaft fractures are formed as a result of low-energy trauma in the elderly population, care must be taken in respect of neurovascular injury and hemodynamic instability (7-9). Moreover, the possibility of an overlooked femoral neck fracture has been reported at 5%-10% (10). The tubular structure of the femur makes intramedullary nailing the ideal method and biomechanical studies have shown the practical application and superiority of IMN in resistance to axial and torsional forces (8-12).

Before deciding on how an intramedullary implant can be used in elderly patients, the increased width of the femur, anterolateral bowing, medial femoral slope, and reasons for decreased bone density must be carefully examined on femur AP and lateral radiographs. In our patients, we observed increased femoral inclination,

widened femur medullary canals, and high BMD values. Bisphosphonate and glucocorticoid-group drugs diminish the bone cycle, leading to reduced bone strength, causing the bone to be fragile and without resistance (13-16). Fractures occurring after alendronate use are known as alendronate fractures and a period of longer than 4 years' use is required for these (17). In these patients, transverse AO type 32 A3 fractures are seen more often (17-20). In the current study, as there were no patients with long-term (> 1 year) bisphosphonate use, the changes in the bone associated with these drugs (unicortical beak in the bone, thickening in the lateral cortex, narrowing of the femur diameter) were not seen and no fracture was identified as a bisphosphonate fracture.

Short oblique and transverse fractures have been seen to occur as a consequence of low-energy trauma associated with osteopenia and osteoporosis. In the current study, there was determined to be no sufficient callus in the fracture site in 4 patients who underwent locking IMN with the closed method, at the 16th week. It was seen that the bone which had not provided sufficient stability, had low union potential. Re-operation can be considered appropriate with a wider diameter intramedullary nail, taking into consideration the risk of fracture of the widened medullar canal, and with shortening and impaction if there is a medial defect.

In our study, although the alignment of the fracture was ensured, it was considered that there was a discrepancy between the nail and the sagittal slope of the femur because the intramedullary nail in the 2 patients leaned against the distal anterior cortex. Before making a decision about a medullar implant in elderly patients, evidence can be obtained from a careful pre-

operative evaluation of the femur anatomy taking AP and lateral images of the healthy contralateral side as reference.

Without taking age differentiations into account, previous studies have reported non-union rates of 0%-18% following locked IMN, and this rate is increased

in unreamed nails (21, 22). In our study, we obtained a 15% (5/34) rate of non-union, similar to the literature. It can be predicted that more union problems will be encountered associated with changes in the bone metabolism in atypical femur fractures and osteoporotic bone fractures. As has been shown in experimental studies, even if the fracture healing and union of

Table 1 Fracture type, clasification and ethiology

AOFracture type	Localization of Femur Fracture	Etiology
32A1	Proximal1/3- mid region	Simple fall
32A3	Proximal1/3- mid region	Simple fall
32A3	Proximal1/3- mid region	Simple fall
32A2	Proximal1/3- mid region	Simple fall
32A3	Proximal1/3- mid region	Simple fall
32A2	Proximal1/3- mid region	Simple fall
32A3	Femur mid region	Simple fall
32A3	femur mid region	Simple fall
32A2	femur mid region	Simple fall
32A3	femur mid region	Simple fall
32A3	femur mid region	Simple fall
32A1	femur mid region	Simple fall
32A2	femur mid region	Simple fall
32A3	femur mid region	Simple fall
32B1	femur mid region	Mild severity trauma
32A2	femur mid region	Simple fall
32A1	femur mid region	Simple fall
32A3	femur mid region	Simple fall
32A1	femur mid region	Simple fall
32A3	femur mid region	Simple fall
32A2	femur mid region	Simple fall
32A3	femur mid region	Simple fall
32B1	femur mid region	Simple fall
32B2	femur mid region	Simple fall
32B1	femur mid region	Simple fall
32B1	femur mid region	Simple fall
32B1	Distal1/3-mid region	Simple fall
32B2	Distal1/3-mid region	Traffic accident
32B2	Distal1/3-mid region	Mild severity trauma
32A3	Distal1/3-mid region	
32B1	Distal1/3-mid region	Simple fall
32B2	Distal1/3-mid region	Trafic accident
32B1	Distal1/3-mid region	Simple fall
32B1	Distal1/3-mid region	Simple fall

Table 2 Classification system for the result of treatment by Thoresen B.O. et al.,¹

Particulars	Excellent	Good	Fair	Poor
Malalignment of femur				
Valgus or varus	5	5	10	>10
Ante-curvatum or Recurvatum	5	10	15	>15
Internal rotation	5	10	15	>15
External rotation	10	15	20	>20
Shortening of femur (cm)	1	2	3	>3
Range of motion				
Flexion	>120	120	90	<90
Extension deficit	5	10	15	>15
Pain or swelling	None	minor	significant	severe

Table 3 Demographic and operating data for the different surgical methods

	Closed IMN		Open IMN		Total		p
	Mean±SD	Min-Max	Mean±SD	Min-Max	Mean±SD	Min-Max	
Age (years)	73.42±5.91	65.00-84.00	75.00±4.50	69.00-81.00	73.79±5.59	65.00-84.00	0.494
Blood loss (ml)	187.69±35.81	100.00-250.00	373.75±59.99	300.00-450.00	231.47±90.29	100.00-450.00	<0.001
Fracture callus observed	11.62±3.92	8.00-24.00	15.00±4.28	12.00-24.00	12.41±4.20	8.00-24.00	0.044
Osteoporosis	-2.63±0.43	-3.60-(-2.00)	-2.76±0.28	-3.20-(-2.40)	-2.51±0.97	-3.60-(-2.00)	0.411

p: Student's t Test

Table 4 Preoperative disease and risk factors for non-union of both groups

	Closed IMN		Open IMN		Total		p
	n	%	n	%	n	%	
Steroid							
Present	1	3.8	1	12.5	2	5.9	0.421
absent	25	96.2	7	87.5	32	94.1	
DM							
Present	12	46.2	3	37.5	15	44.1	1.00
Absent	14	53.8	5	62.5	19	55.9	
Smoking							
Present	7	26.9	2	25.0	9	26.5	1.00
Absent	19	73.1	6	75.0	25	73.5	
GIS disease							
Present	2	7.7	1	12.5	3	8.8	1.00
Absent	24	92.3	7	87.5	31	91.2	

p: Fisher Exact Test

osteoporotic bone are normal, the healing period is long (23).

While there are some studies that have reported non-unions treated with a thicker intramedullary nail (24), others have shown higher complication rates and low union rates in IMN compared with plating (25, 26). Other studies have reported high union rates with plate augmentation without removing the nail following the development of non-union after an IMN operation (27). Successful results were obtained with this method in 2 patients in this study. This method can be used in patients where a wide medullar canal is not sufficiently filled with IMN or in patients thought not to have sufficient stability after locking.

In a study of 46 patients who developed femoral non-union and a control group (n=92) with union, Taitsman et al. showed the reasons for non-union to be cigarette smoking, late weight-bearing, and open fractures (28). In the current study, even though non-union was seen more frequently in smokers, no statistically significant relationship was determined between smoking or use of medications and the development of non-union.

Conclusion

As a general principle in geriatric fractures, the weight-bearing material selected should be one with high load distribution properties. Coronal and sagittal plane deformities must be taken into consideration preoperatively and radiographs of the contralateral femur must be taken. Unfortunately, none of the currently available load-distributing materials are suitable for geriatric femur diaphysis fractures at an optimum level. In this respect, the development of specifically designed intramedullary nails could be a significant advance in the success of these types of fractures.

Study limitations: The limitations of this study were the retrospective design, the low number of patients, and the follow-up period of the patients was not sufficiently long. In addition, the grading of osteoporosis of the patients with non-union was made using BMD and other reasons were not investigated.

References

- Court-Brown CM, Rimmer S, Prakash U, McQueen MM. The epidemiology of open long bone fractures. *Injury* 1998;29(7):529-534
- Bengner U, Ekblom T, Johnell O, Nilsson BE. Incidence of femoral and tibial shaft fractures. *Epidemiology* 1950-1983 in Malmö, Sweden. *Acta Orthop Scand* 1990;61(3):251-254
- Salminen ST, Pihlajamäki HK, Avikainen VJ, Böstman OM. Population based epidemiologic and morphologic study of femoral shaft fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2000;(372):241-249.
- Helfet DL, Haas NP, Schatzker J, Matter P, Moser R, Hanson B. AO philosophy and principles of fracture management-its evolution and evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 2003 85-A(6): 1156-1160
- Heiney JP, Barnett MD, Vrabec GA, Schoenfeld AJ, Bajj A, Njus GO. Distal femoral fixation: a biomechanical comparison of trigen retrograde intramedullary (i.m.) nail, dynamic condylar screw (DCS), and locking compression plate (LCP) condylar plate. *J Trauma* 2009;66:443-449
- Giannoudis PV, Kanakaris NK, Tsiridis E. Principles of internal fixation and selection of implants for periprosthetic femoral fractures. *Injury* 2007;38:669-687
- Thoresen BO, Alho A, Ekeland A, Stromsoe K, Folleras G, Haukebo A. Interlocking intramedullary nailing in femoral shaft fractures. A report of forty-eight cases. *J Bone Joint Surg [Am]* 1985; 67 : 1313-20
- Ostrum RF, Verghese GB, Santner TJ. The lack of association between femoral shaft fractures and hypotensive shock. *J Orthop Trauma*. 1993;7(4):338-42
- Sartoretti C, Sartoretti-Schefer S, Ruckert R, Buchmann P. Comorbid conditions in old patients with femur fractures. *J Trauma*. 1997 Oct;43(4):570-7
- Tornetta P 3rd, Kain MS, Creevy WR. Diagnosis of femoral neck fractures in patients with a femoral shaft fracture. Improvement with a standard protocol. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 Jan;89(1):39-43
- Lampropoulou-Adamidou K, Karampinas PK, Chronopoulos E, Vlamis J, Korres DS. Currents of plate osteosynthesis in osteoporotic bone. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014;24:427-33
- Koseoglu E, Durak K, Bilgen MS, Kuçukkalp A, Bayyurt S. Comparison of two biological internal fixation techniques in the treatment of adult femur shaft fractures (plate-screws and locked intramedullary nail). *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2011 Mar;17(2):159-65
- Davis C, Stall A, Knutsen E, Whitney A, Becker E, Hsieh AH, O'Toole RV. Locking plates in osteoporosis: a biomechanical cadaveric study of diaphyseal humerus fractures. *J Orthop Trauma* 2012 26(4):216-221
- Kim JH, Park YS, Oh KJ, Choi HS. Surgical treatment of severe osteoporosis including new concept of advanced severe osteoporosis. *Osteoporos Sarcopenia*. 2017 Dec;3(4):164-169
- Martelli S, Pivonka P, Ebeling PR. Femoral shaft strains during daily activities: Implications for atypical femoral fractures. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2014 Sep; 29(8):869-76
- Sasaki S, Miyakoshi N, Hongo M, Kasukawa Y, Shimada Y. Low-energy diaphyseal femoral fractures associated with bisphosphonate use and severe curved femur: a case series. *J Bone Miner Metab*. 2012 Sep;30(5):561-7
- Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorich DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma*. 2008 May-Jun;22(5):346-50
- Einhorn TA, Bogdan Y, Tornetta P 3rd. Bisphosphonate associated fractures of the femur: pathophysiology and treatment. *J Orthop Trauma* 2014;28:433-8
- Graham J, Irgit K, Smith WR, Bowen TR. Diaphyseal femur fractures associated with bisphosphonate use. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2013;47:255-60
- Weil YA, Rivkin G, Safran O, Liebergall M, Foldes AJ. The outcome of surgically treated femur fractures associated with long-term bisphosphonate use. *J Trauma* 2011;71:186-90.
- Clatworthy MG, Clark DI, Gray DH, Hardy AE. Reamed versus unreamed femoral nails. A randomised, prospective trial. *J Bone Joint Surg Br*. 1998;80:485-489
- Wu CC, Shih CH, Ueng WN, Chen YJ. Treatment of segmental femoral shaft fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 1993;287:224-230
- Namkung-Matthai H, Appleyard R, Jansen J, Hao Lin J, Maastrecht S, Swain M, Mason RS, Murrell GA, Diwan AD, Diamond

- T (2001) Osteoporosis influences the early period of fracture healing in a rat osteoporotic model. *Bone* 28(1):80–86
24. Yu CW, Wu CC, Chen WJ Aseptic nonunion of a femoral shaft treated using exchange nailing. *Chang Gung Med J* 200225(9):591–598
 25. Webb LX, Winqvist RA, Hansen ST Intramedullary nailing and reaming for delayed union or non-union of the femoral shaft: a report of 105 consecutive cases. *Clin Orthop* 1986 212:133–141
 26. Banaszkiwicz PA, Sabboubeh A, McLeod I, Maffulli N Femoral exchange nailing for aseptic non-union: not the end to all problems. *Injury* 2003 34(5):349–356
 27. Choi YS, Kim KS Plate augmentation leaving the nail in situ and bone grafting for non-union of femoral shaft fractures. *Int Orthop* 2005 29(5):287–290
 28. Taitsman LA, Lynch JR, Agel J, Barei DP, Nork SE. Risk factors for femoral nonunion after femoral shaft fracture. *J Trauma*. 2009 Dec;67(6):1389-92



AKUT KORONER SENDROM HASTALARINDA, OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Mevlüt Serdar KUYUMCU¹, Fatih ÖKSÜZ²

¹ Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Kardiyoloji Kliniği

² Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

Cite this article as: Kuyumcu MS, Öksüz F. Evaluation Of Obstructive Sleep Apnea Syndrome In Patients With Acute Coronary Syndrome. Med J SDU 2020; 27(1): 39-44.

Öz

Amaç

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) kardiyovasküler hastalıklar ile yakın ilişki içindedir. Basitleştirilmiş OSAS diyagnostik metodolojilerinin değerlendirilmesi halen yenidir ve kardiyoloji alanında derinlemesine araştırılmamıştır. Bu çalışmada, ülkemizdeki akut koroner sendrom (AKS) hastalarında OSAS ilişkisini ve koroner arter hastalığı ciddiyeti ilişkisini, SYNTAX skoru, Berlin Uyku Anketi (BUA) ve Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ) kullanarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Akut koroner sendrom ile başvuran ve koroner anjiyografi yapılan 160 hasta çalışmaya dahil edildi [n=80 ST segment yükselmeli myokard infarktüsü (STEMİ) ve n=80 ST segment yükselmez myokard infarktüsü (NSTEMİ)]. Hastaların SYNTAX skorları hesaplandı. Hastalara taburculuk öncesi (BUA) ve (EUÖ) uygulandı. Ölçekler iki grup arasında ve hastaların SYNTAX skoru ile kıyaslandı.

Bulgular

NSTEMİ hastalarında BUA ve EUÖ'ye göre yüksek riskli hasta oranı STEMİ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p<0.001, p=0.023). BUA ve EUÖ'de saptanan toplam puan miktarları NSTEMİ hastalarında STEMİ grubuna göre istatistiksel olarak

anlamlı saptanmıştır (p<0.001). Pearson korelasyon analizinde SYNTAX skoru ile BUA'da saptanan toplam puan arasında ve SYNTAX skoru ile EUÖ arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (r = 0.865, p <0.001 ve r = 0.761, p <0.001)

Sonuç

Bu çalışmada, OSAS ve AKS arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. BUA ve EUÖ ölçeği sonuçları literatüre göre yüksek saptanmıştır ve SYNTAX skoru ve OSAS riski arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu, akut koroner sendrom, SYNTAX skoru.

Abstract

Objective

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is closely associated with cardiovascular diseases. Evaluation of simplified OSAS diagnostic methodologies is still new and has not been deeply investigated in the field of cardiology. In this study, we aimed to evaluate the relationship between OSAS and the severity of coronary artery disease in our patients with acute coronary syndrome (ACS), using the SYNTAX score, the Berlin Sleep Questionnaire (BUA) and the Epworth Sleepiness Scale (EUÖ).

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: kuyumcuserdar@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 26.09.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 19.10.2018

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Material and Methods

200 patients with acute coronary syndrome who underwent coronary angiography were enrolled in the study. SYNTAX scores of the patients were calculated. Patients were administered BUA and EUÖ before discharge. The scales were compared between the two groups and with SYNTAX scores of patients.

Results

In NSTEMI patients, the rate of high-risk patients in the BUA and ACL was statistically significant compared to the STEMI group ($p < 0.001$, $p = 0.023$). The total score of the BUA and the total score in the EUÖ was statistically significant in NSTEMI patients compared to the STEMI group ($p < 0.001$). Pearson correlation

analysis revealed a significant positive correlation between the SYNTAX score and the total score in the BUA and between the SYNTAX score and the EUÖ ($r = 0.865$, $p < 0.001$ ve $r = 0.761$, $p < 0.001$)

Conclusions

In this study, the relationship between OSAS and ACS was evaluated. The results of the BUA and EUÖ scale were higher than those of other countries and a positive correlation was found between SYNTAX score and OSAS risk.

Keywords: Obstructive sleep apnea syndrome, acute coronary syndrome, SYNTAX score.

Giriş

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) kardiyovasküler hastalıklar ile yakın ilişki içindedir(1). Uyku Apnesi'nin; Hipertansiyon, Kalp Yetmezliği, İnme/Felç ve Atriyal Fibrilasyon risklerinin artışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır(1, 2).

Polisomnografi, uyku apnesi tanısı için altın standarttır(3). Tıp III portatif polisomnografi monitörleriyle portatif ev izlemi yapmak, farklı klinik durumlarda OSAS teşhisini daha kolay erişilebilir kılmak için bir alternatiftir(4). Ayrıca OSAS tanısı için daha basit bir alternatif, doğrulanmış ve valide edilmiş anketlerin kullanılmasıdır(5, 6). Berlin Uyku Anketi (BUA) ve Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ) bu anketlerden en yaygın kullanılan ikisidir(5, 6). Bu anketlerdeki sorular, uyku apnesinin varlığını tutarlı bir şekilde öngören risk faktörleri veya davranışları çalışmalarından seçilmiştir(5). Çeşitli popülasyonlarda yapılan çalışmalarda OSAS' in akut koroner sendrom (AKS) ile yakın ilişki olduğu saptanmıştır(7, 8).

Basitleştirilmiş OSAS diyagnostik metodolojilerinin değerlendirilmesi halen yenidir ve kardiyoloji alanında derinlemesine araştırılmamıştır(5, 6). Bu çalışmada, ülkemizdeki AKS hastalarında OSAS ilişkisini ve koroner arter hastalığı ciddiyeti ilişkisini, SYNTAX skoru ve bu iki anketi kullanarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Mart 2016 - Temmuz 2016 tarihleri arasında Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi'ne AKS ile başvuran ve koroner anjiyografi yapılan 80 ST segment yükselmesiz myokard infarktüsü (NSTEMİ) ve ST segment yükselmesiz myokard infarktüsü (STEMİ) olmak üzere topla 160 hasta ça-

alışmaya dahil edildi. Hastaların tedavileri tamamlandıktan sonra taburcu olacakları gün literatürde en çok kullanılan BUA ve EUÖ kullanıldı(5, 6). EUÖ, gündüz uyku halini göstermek için kullanılan bir testtir (Şekil 1). Sekiz sorudan oluşur. Her soruya hasta tarafından 0-3 puan vererek doldurulur. Tüm sorularda uykuya dalma olasılığı hiç yoksa 0, düşük ise 1, orta ise 2 ve yüksek ise 3 puan alır. Toplam puan 10 ve üzerinde ise gündüz aşırı uyku halinin varlığına işaret eder. BUA, OSAS toplum taramaları için düzenlenmiş bir ankettir (Şekil). Toplam 3 kategoride 10 soru bulunmaktadır. Kategori 1 ve 2'de ≥ 2 puan ve kategori 3'te ≥ 1 puan anlamlı kabul edilir. Her kategori kendi içerisinde değerlendirilerek 2 veya daha fazla kategori pozitif çıkarsa OSAS riski yüksek kabul edilir. Hasta kayıtları ve hastanenin otomasyon sistemi kullanılarak hastaların yaş, kilo, boy, boyun çevresi, bel çevresi öğrenildi. Hipertansiyon en az iki ölçümle sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg saptanması veya aktif olarak antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Diabetes mellitus, açlık plazma glukoz düzeyi 6.9mmol/l üzerinde veya herhangi bir ölçümde 11.1 mmol/l üzerinde glikoz seviyesi saptanması veya antidiyabetik ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Hiperlipidemi, 11.1 mmol/l veya daha yüksek total kolesterol düzeyleri veya statin kullanımı öyküsü olarak tanımlandı. Hastaneye yatmadan önce sigara içen hastalar sigara içen olarak kabul edildi. Ciddi kalp kapak hastalığı, akut romatizmal ateş öyküsü, prostetik kapağı, dekompanse kalp yetmezliği, malignitesi, böbrek veya karaciğer disfonksiyonu, akut veya kronik inflamatuvar hastalığı, hematolojik hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen ilkelere uygundur ve yerel kurumsal etik komitesi tarafından onaylanmıştır.

Hastaların koroner anjiyografisi femoral yada radial arter yolu kullanılarak Judkins tekniği (Siemens Axion Artis Zee 2011; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) ile yapılmıştır. Her koroner arter en az 2 pozisyonda değerlendirilmiştir. Bu koroner anjiyografi sonucuna göre SYNTAX skoru, hastaların klinik veya laboratuvar sonuçlarından habersiz deneyimli girişimsel kardiyolog tarafından tüm hastalar için hesaplandı. SYNTAX skoru, SYNTAX skor hesaplayıcısı 2.1'e (www.syntaxscore.com) göre > 1.5 mm'lik bir damarda > % 50 çap darlığı olan tüm koroner lezyonlar için belirlendi.

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 (Statistical Package for Windows, Chicago, Illinois, USA) programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılımını incelemek amacıyla Kolmogorov- Smirnov testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler (parametrik) ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler (non-parametrik) ise ortanca medyan değer olarak (beraberinde çeyrekler arası aralık ile) ve kategorik değişkenler yüzde olarak belirtildi. Sayısal değişkenler için Student-t testi veya Mann-Whitney U-testi, kategorik değişkenlerin analizi için ki-kare testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ olan değişkenler için anlamlı kabul edilmiştir.

Şekil 1: Berlin Anketi Soruları ve Değerlendirilmesi

Kategori 1

1. Horlamanız var mı?

a. Evet (1 puan)

b. Hayır

c. Bilmiyorum

2. Horlamanızın şiddeti ne kadardır?

a. Nefes alma sesinden biraz fazladır

b. Konuşma sesi gibidir

c. Konuşma sesinden daha şiddetlidir (1 puan)

d. Çok şiddetlidir, yan odadan duyulabilir (1 puan)

3. Horlama sıklığınız nedir?

a. Hemen her gece (1 puan)

b. Haftada 3-4 gece (1 puan)

c. Haftada 1-2 gece

d. Ayda 1-2 gece

e. Hemen hemen hiçbir zaman

4. Horlamanızdan diğer insanlar rahatsız olur mu?

a. Evet (1 puan)

b. Hayır

c. Bilmiyorum

5. Uyku sırasında nefesinizin durduğunu söyleyen oldu mu?

a. Hemen her gece (1 puan)

b. Haftada 3-4 gece (1 puan)

c. Haftada 1-2 gece d. Ayda 1-2 gece

e. Hemen hemen hiçbir zaman

Kategori 2

6. Uykudan uyanışınızda kendinizi ne kadar sıklıkla yorgun ve halsiz hissedersiniz?

a. Hemen her sabah (1 puan)

b. Haftada 3-4 sabah (1 puan)

c. Haftada 1-2 sabah

d. Ayda 1-2 sabah

e. Hemen hemen hiçbir zaman

7. Gündüz saatlerinde kendinizi ne kadar sıklıkla yorgun ve halsiz hissedersiniz?

a. Hemen her gün (1 puan)

b. Haftada 3-4 gün (1 puan)

c. Haftada 1-2 gün

d. Ayda 1-2 gün

e. Hemen hemen hiçbir zaman

8. Hiç araç kullanırken uyuyakaldığınız veya uyumak üzere iken fark ettiğiniz oldu mu?

a. Evet (1 puan)

b. Hayır c. Bilmiyorum

9. Araç kullanırken aşırı uykululuk veya uyuyakalma ne kadar sıklıkla olur?

a. Hemen her gün (1 puan)

b. Haftada 3-4 gün (1 puan)

c. Haftada 1-2 gün

d. Ayda 1-2 gün

e. Hemen hemen hiçbir zaman

Kategori 3

10. Hipertansiyon veya obezite (beden kitle indeksi > 30 kg/m²)

a. Evet (1 puan)

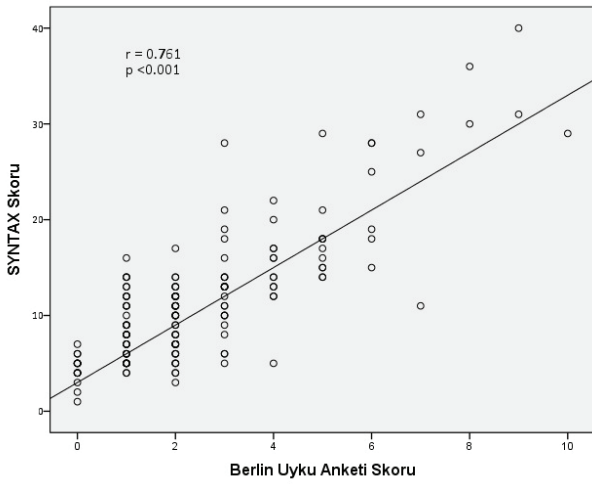
b. Hayır

Berlin Anketi Puanlama Yöntemi

	Anlamlı Puan	Sonuç
Kategori 1	≥2	3 Kategoriden 2 veya daha fazlası (+) ise yüksek risk
Kategori 2	≥2	
Kategori 3	≥1	

Şekil 2: Epworth Uykululuk Ölçeği.

Gündüz uyku halini göstermekte kullanılan bir testtir. Toplam 8 sorudan oluşur. Her soru hastanın kendisi tarafından 0-3 puan verilecek şekilde doldurulur. Bu ankette hastanın aşırı yorgun olmadığı sıradan bir günde, belli durumlarda uykuya dalma olasılığı sorgulanır. Tüm sorularda puanlama yöntemi aynı olup, uykuya dalma olasılığı hiç yoksa 0, uykuya dalması düşük olasılıklı ise 1, orta olasılıklı ise 2 ve yüksek olasılıklı ise 3 puan alır. Toplam puan 10 ve üzerinde ise gündüz aşırı uyku halinin varlığına işaret eder.

Şekil 3: Berlin Uyku Anketi ve SYNTAX Skoru korelasyon analizi**Sonuç**

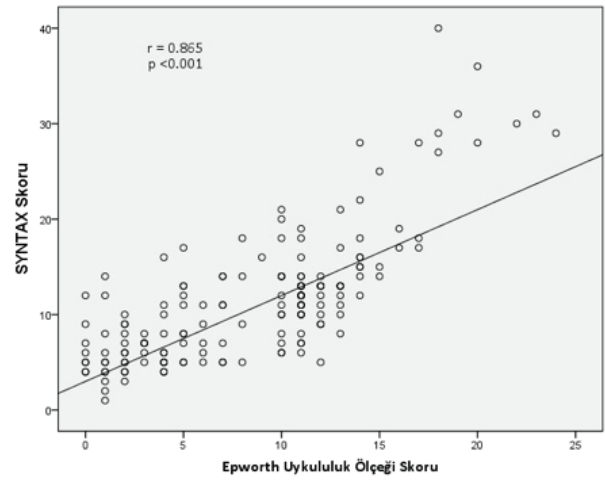
Çalışma gruplarının bazal özellikleri ve laboratuvar parametreleri Tablo 1'de gösterilmiştir. ST segment yükselmez miyokard infarktüsü (NSTEMİ) grubunda, ST segment yükselmez miyokard infarktüsü (STEMİ) grubuna göre diabetes mellitus, hipertansiyon ve ailede kalp hastalığı öyküsü oranları daha yüksek saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. NSTEMİ grubunda, STEMİ grubuna göre beden kitle indeksi, boyun ve bel çevre seviyeleri daha yüksek saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. NSTEMİ grubunda, STEMİ grubuna göre ortalama SYNTAX skoru ve ejeksiyon fraksiyonu oranları daha yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$).

NSTEMİ hastalarında EUÖ'ye göre yüksek riskli hasta oranı STEMİ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p = 0.023$). EUÖ'de saptanan toplam puan miktarında NSTEMİ hastalarında STEMİ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0.001$). NSTEMİ hastalarında BUA'ya göre yüksek riskli hasta oranı STEMİ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı

Sorular

Aşırı yorgun olmadığınız bir günde aşağıdaki durumlarda uykuya dalma olasılığınız nedir?

1. Oturur durumda gazete veya kitap okurken
2. Televizyon seyredirken
3. Pasif olarak toplum içinde otururken (tiyatro, toplantı,...)
4. Aralıksız 1 saatlik araç yolculuğu yaparken
5. Öğleden sonra uzanınca
6. Alkolsüz bir öğle yemeğinden sonra otururken
7. Birisi ile konuşurken
8. Araç kullanırken birkaç dakika trafik durduğu

Şekil 4: Epworth Uykululuk Ölçeği ve SYNTAX Skoru korelasyon analizi

lı saptanmıştır ($p < 0.001$). BUA'da saptanan toplam puan miktarında NSTEMİ hastalarında STEMİ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0.001$).

Pearson korelasyon analizinde SYNTAX skoru ile BUA'da saptanan toplam puan arasında ve SYNTAX skoru ile EUÖ arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = 0.644$, $p < 0.001$ ve)

Tartışma

Çalışmamızda NSTEMİ grubunda OSAS'a yatkınlığın yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürde ilk defa SYNTAX skoru ve OSAS riski arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Kardiyovasküler hastalıklarda en önemli risk faktörlerinden biri artmış sempatik aktivitedir(9). Hayvan modellerinden ve insan çalışmalarından elde edilen bulgular, OSAS'ın artmış sempatik aktivasyonla ilişkili olduğuna dair birçok kant bulunmaktadır. Ratlarda yapılan bir deneyde, deneklerin 14-30 gün boyunca aralıklı hipoksiye maruz kalması, katekolaminlerin artmış üretimi ve kan basıncının önemli ölçüde yükselmesi

Table 10

Independent Samples t-Test parameters, according to the comparison of active (doing exercises), and inactive (not doing exercises) participants

Değişkenler	NSTEMİ (n=80)	STEMİ (n=80)	p değeri
Yaş	60.1 ± 4.5	59.5 ± 4.4	0.733
BKİ, kg/m ²	29.2 ± 12.0	28.5 ± 12.0	0.355
Bel çevresi, cm	90.31 ± 8.63	87.13 ± 5.24	0.401
Boyun çevresi, cm	37.36 ± 3.08	35.91 ± 3.20	0.658
Erkek cinsiyet, n (%)	50 (62.5)	54 (67.5)	0.507
Diabetes mellitus, n (%)	31 (38.8)	22 (27.5)	0.131
Hipertansiyon, n (%)	37 (46.3)	27 (33.8)	0.107
Hipelipidemi, n (%)	30 (37.5)	25 (31.3)	0.405
Sigara, n (%)	34 (42.5)	38 (47.5)	0.525
Ailede kalp hastalığı öyküsü	34 (42.5)	24 (30.0)	0.100
EUÖ toplam puan	10.9 ± 5.3	6.2 ± 4.6	<0.001
EUÖ yüksek riskli hasta oranı	38 (47.5)	24 (33.8)	0.023
BUA toplam puan	3.1 ± 1.6	1.8 ± 1.3	<0.001
BUA yüksek riskli hasta oranı	37 (46.3)	22 (27.5)	<0.001
SYNTAX skoru	14.7 ± 7.8	7.7 ± 4.2	<0.001
Ejeksiyon Fraksiyonu	52 ± 6.8	43 ± 10.8	<0.001

ile ilişkili bulunmuştur(10). Ayrıca ratlarda, kronik aralıklı hipoksinin, renin-anjiyotensin sistemi aracılığıyla kemoreflaks ile uyarılmış sempatik çıkış akımını arttırdığı izlenmiştir(11).DeneySEL bir randomize kontrollü çalışma, aralıklı hipoksinin vasküler sistem üzerindeki etkilerine ilişkin veri sağlamıştır. Bu çalışmada, 10 sağlıklı erkek, aralıklı hipoksiye veya günde 6 saat süreyle sahte bir prosedüre maruz kalmıştır; 4 gün aralıklı hipoksiden sonra ortalama kan basıncı 4 mmHg artmıştır ve nitrik oksit türevleri% 55 oranında azalmıştır, bu da baskıda artış ve hipoksiye serebral vasküler direnç cevabı ile ilişkili bulunmuştur(12). Artmış sempatik aktivite ile tutarlı olarak, OSAS hastalarında yapılan bir çalışmada, hastalarda yüksek seviyelerde periferik sinir aktivitesi, plazma norepinefrin ve idrar katekolaminleri gözlenmiştir(13).

Endotel disfonksiyonu AKS patofizyolojisinde kilit noktalardan biridir(14).OSAS'ın endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğuna ve azalmış endotel onarım kapasitesine sebebiyet verdiğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada OSAS'lı hastalarda, asetilkolinin intra-arteriyel infüzyonu sonrasında önkol kan akımı ile ölçülen endotel bağımlı vazodilatasyon, normal kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bozulmuştur(15). Ayrıca, endotel onarım kapasitesini korumak için gerekli olan dolaşımdaki nitrik oksit ve endotelyal proge-

nitör hücrelerin seviyeleri OSAS'lı hastalarda azalmıştır(16).

Koroner arter hastalığı ciddiyeti derecesi ve inflamasyon arasında da yakın ilişki bulunmaktadır(17). Yapılan in-vitro çalışmalarda aralıklı hipoksinin hücre kültürü modellerinde, sürekli hipoksinin aksine, nükleer faktör kappa-B'nin (nF-κB) aracılı inflamatuvar yolların, hipoksi-indüklenebilir faktör (HiF) -1-bağımlı yollar üzerinde tercihen aktive edildiğini göstermiştir(18). Ayrıca çok sayıda kesitsel, vaka kontrol ve randomize olmayan girişimsel çalışmaların bulguları, proinflamatuvar sitokin IL-6 ve C-reaktif proteinin düzeylerinin osaslı hastalarda yükseldiğini ve OSAS tedavisi ile azaldığını ortaya koymuştur(19, 20). Dolayısı ile OSAS'ın koroner arter hastalığı patofizyolojisinde inflamasyon yolu ile rol oynama potansiyeli bulunmaktadır.

Çalışmamız sonunda bulunan BUA ve EUÖ ölçeği sonuçları Polonya ve Çin'de yapılan çalışmalara göre daha yüksek sonuçlarda çıkmıştır(7, 8). Bu popülasyonlarla çalışma grubumuz kıyaslandığında ortalama BKİ ve eşlik eden diabetes mellitus gibi komorbiditeler bizim çalışma grubumuzda daha fazla saptanmıştır dolayısı ile bizim çalışma grubumuzda BUA ve EUÖ ölçeği sonuçlarının daha yüksek çıkması bu şekilde

açıklanabilir. Çalışmamızda NSTEMİ hastalarında, STEMI hastalarına göre BUA ve EUÖ ölçeği sonuçları daha yüksek saptanmıştır. NSTEMİ hastalarında, STEMI hastalarına göre diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite gibi komorbiditeler daha sık saptanmaktadır ve bu komorbiditeler OSAS ile yakın ilişki içindedir(21).

Çalışmamızda bulunan başka önemli bir bulgu BUA ve EUÖ ölçeği sorularına verilen, OSAS lehine olan toplam cevap sayısı, SYNTAX skoru ile pozitif korelasyon göstermiştir. SYNTAX skoru, koroner arter hastalığı ciddiyeti saptanmasında altın standarttır(22). Koroner arter hastalarında SYNTAX skoru arttıkça total mortalite ve morbiditenin arttığı izlenmiştir. Bu bulgu literatürde ilk defa gösterilmiştir.

Çalışmamızın bulguları bazı sınırlamalar ile yorumlanmalıdır. Örneklem büyüklüğü göreceli olarak kısıtlıdır ve OSAS ön tanısı altın standart olan uyku testleri kullanılmadan değerlendirilmiştir. Ayrıca hastaların uzun süre takibi yapılmamış ve kardiyovasküler sonlanım noktaları tayin edilmemiştir

Bu çalışmada, OSAS ve AKS arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. BUA ve EUÖ ölçeği sonuçları diğer ülke popülasyonlarına göre yüksek saptanmıştır ve SYNTAX skoru ve OSAS riski arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışma sonuçları AKS ile tedavisi düzenlenen ya da koroner arter hastalığı ile takip edilen hastalarda OSAS riskinin göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir. Ancak bu hipotezi açıklığa kavuşturmak için çok merkezli, geniş ölçekli, randomize ve prospektif çalışmalar gereklidir.

Kaynaklar

- Speir WA, Jr., Chaudhary BA. Cardiovascular consequences of sleep apnea. *Journal of the Medical Association of Georgia*. 1982;71(10):721-2.
- Lyons OD, Bradley TD. Heart Failure and Sleep Apnea. *The Canadian journal of cardiology*. 2015;31(7):898-908.
- Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Jr., et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;28(4):499-521.
- de Oliveira ACT, Martinez D, Vasconcelos LFT, Cadaval Gonçalves S, do Carmo Lenz M, Costa Fuchs S, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*. 2009;135(2):330-6.
- Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Annals of internal medicine*. 1999;131(7):485-91.
- Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2008;12(2):161-8.
- Jia S, Zhou YJ, Yu Y, Wu SJ, Sun Y, Wang ZJ, et al. Obstructive sleep apnea is associated with severity and long-term prognosis of acute coronary syndrome. *Journal of geriatric cardiology : JGC*. 2018;15(2):146-52.
- Szymanski FM, Filipiak KJ, Hryniewicz-Szymanska A, Karpinski G, Opolski G. Clinical characteristics of patients with acute coronary syndrome at high clinical suspicion for obstructive sleep apnea syndrome. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*. 2013;54(5):348-54.
- Manfrini O, Pizzi C, Trere D, Fontana F, Bugiardini R. Parasympathetic failure and risk of subsequent coronary events in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *European heart journal*. 2003;24(17):1560-6.
- Dematteis M, Julien C, Guillermet C, Sturm N, Lantuejoul S, Mallaret M, et al. Intermittent hypoxia induces early functional cardiovascular remodeling in mice. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;177(2):227-35.
- Prabhakar NR, Kumar GK, Nanduri J. Intermittent hypoxia-mediated plasticity of acute O2 sensing requires altered red-ox regulation by HIF-1 and HIF-2. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1177:162-8.
- Foster GE, Brugniaux JV, Pialoux V, Duggan CT, Hanly PJ, Ahmed SB, et al. Cardiovascular and cerebrovascular responses to acute hypoxia following exposure to intermittent hypoxia in healthy humans. *The Journal of physiology*. 2009;587(Pt 13):3287-99.
- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96(4):1897-904.
- Veerasingam M, Bagnall A, Neely D, Allen J, Sinclair H, Kunadian V. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: a state of the art review. *Cardiology in review*. 2015;23(3):119-29.
- Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000;102(21):2607-10.
- El Solh AA, Akinnusi ME, Baddoura FH, Mankowski CR. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(11):1186-91.
- Kundi H. Syntax score and inflammation. *Herz*. 2016;41(6):535-6.
- Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005;112(17):2660-7.
- Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003;107(8):1129-34.
- Kokturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, Ciftci B. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *International heart journal*. 2005;46(5):801-9.
- Prejean SP, Din M, Reyes E, Hage FG. Guidelines in review: Comparison of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes and the 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2018;25(3):769-76.
- Farooq V, Serruys PW, Bourantas C, Vranckx P, Diletti R, Garcia Garcia HM, et al. Incidence and multivariable correlates of long-term mortality in patients treated with surgical or percutaneous revascularization in the Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *European heart journal*. 2012;33(24):3105-13.

EV EGZERSİZ PROGRAMININ PARKİNSON HASTALARINDAKİ HASTALIK ŞİDDETİ VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE KISA DÖNEMDEKİ ETKİSİ

SHORT TERM EFFECTS OF HOME EXERCISE PROGRAM ON SEVERITY OF DISEASE AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Elif Esen ÖZDEMİR¹, Serpil SAVAŞ²

¹Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Cite this article as: Özdemir EE, Savaş S. Short Term Effects Of Home Exercise Program On Severity Of Disease And Quality Of Life In Patients With Parkinson's Disease. Med J SDU 2020; 27(1): 45-53.

Öz

Amaç

Parkinson hastalığı, kronik nörodejeneratif bir hastalık olup hastaların yaşam kalitesini ciddi biçimde bozmaktadır. Bu çalışmada ev egzersiz programının Parkinson hastalarının yaşam kalitesi üzerine kısa dönemdeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya toplam 30 Parkinson hastası alınmıştır. Tüm hastaların demografik ve klinik verileri kaydedilmiş, hastalık şiddetini değerlendirmek için Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (BPHDÖ), yaşam kalitesini değerlendirmek için Parkinson Hastalığı Anketi (PDQ-39), doldurulmuştur. Hastalar randomize olarak olarak iki gruba ayrılmıştır. Gruplardan birine bir aylık ev egzersiz programı verilmiştir (grup1). Diğer gruba mevcut farmakolojik tedavileri dışında ek girişim veya öneride bulunulmamıştır (grup2). Grup 1'deki hastalar bir ay sonra PDQ-39 ve BPHDÖ ile tekrar değerlendirilmiştir.

Bulgular

İlk değerlendirmede gruplar arasında demografik ve klinik özellikler, hastalık şiddeti ve yaşam kalitesi skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Ev egzersiz programı alan hastaların PDQ-39 ve BPHDÖ skorlarının hem egzersiz öncesi durumla-

ıyla karşılaştırıldığında, hem de ev egzersiz programı almayan Parkinson hastalarıyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha iyi olduğu belirlendi. Ev egzersiz programı alan hastaların egzersiz sonrası değerlendirmelerinde PDQ-39 mobilite, günlük yaşam aktiviteleri, kognitif durum, iletişim, beden konforsuzluğu ve total skorları ve BPHDÖ düşünce-davranış-ruhsal durum, günlük yaşam aktiviteleri, motor muayene ve total skorları anlamlı olarak iyileşmiş bulundu. (p<0.05)

Sonuç

Parkinson hastalarında, ev egzersiz programı sonrasında, yaşam kalitesi ve hastalık şiddetinde anlamlı iyileşme olmaktadır. Ev egzersiz programlarının Parkinson hastalarının tedavi planının bir parçası haline getirilmesinin, hastaların yaşam kalitesini arttıracakı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, egzersiz, yaşam kalitesi

Abstract

Objective

Parkinson's disease is a chronic neurodegenerative disease that seriously deteriorates of quality of life of the patients. In this study we aimed to investigate short term effects of home exercise program on quality of life in patients with Parkinson's disease.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: elifesensari@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 04.10.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 14.02.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Materials and Methods

Thirty patients with Parkinson's disease were included in this study. Demographical and clinical data of all patients were recorded, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) was filled to evaluate severity of illness and Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) was filled to evaluate quality of life. Patients were randomly allocated into two groups as group 1 (n=15) and group 2 (n=15). One month duration home exercise program were given to one group (group1). No extra intervention or advice other than their pharmacological treatment were given to the other group (group2). One month later, patients in group 1 were reevaluated by PDQ-39 and UPDRS.

Results

There was no statistically significant difference between groups in relation to demographical and clinical features, severity of disease and quality of life scores at the initial evaluation. The PDQ-39 and UPDRS scores of the patients who have taken home exercise prog-

rams were found to be significantly better compared to both their own pre-exercise status and to the patients who did not get any exercise program. In the post-exercise evaluation, mobility, activities of daily living, emotional well-being, cognitions, communication, bodily discomfort and total scores of PDQ-39 and mentation, behavior and mood, activities of daily living, motor examination and total scores of UPDRS of the patients who have taken home exercise programs were found to get significantly better. (p<0.05)

Conclusion

In patients with Parkinson's disease, severity of disease and quality of life gets significantly better after taking a home exercise program. In our opinion, making home exercise programs a part of the treatment plan of patients with Parkinson's disease will increase their quality of life.

Keywords: Parkinson's disease, exercise, quality of life

Giriş

Toplumda en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan birisi olan Parkinson Hastalığı, multisistemik, progresif seyirli bir hastalıktır(1-4). Genellikle sinsi başlangıçlıdır ve yavaş ilerler. Altmış yaşın üstündeki kişilerde görülme sıklığı yaklaşık %1'dir ve bu oran ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır (5). Sebebi tam olarak bilinmese de, oluşumunda çevresel ve genetik faktörlerin ortaklaşa rol oynadığı düşünülmektedir.

Parkinson hastalığı, hareket bozuklukları arasında sayılmakla birlikte, hem motor ve hem de motor olmayan semptom ve bulgularla karakterizedir. Temel motor bulguları bradikinezi, istirahat tremoru, rijidite ve postüral bozukluktur. Motor olmayan özellikleri çok çeşitli biçimlerde görülebilir. Anksiyete, depresyon, yorgunluk, uyku bozukluğu ve demans gibi bilişsel ve nöropsikiyatrik durumlar sıktır. Konstipasyon, ortostatik hipotansiyon, seksüel disfonksiyon ve üriner disfonksiyon gibi otonomik semptomlar, ağrı ve parestezi gibi sensoriyel semptomlar, bunların yanı sıra dizatri, disfaji, siyalore ve olfaktor disfonksiyon da görülebilir (1,4).

Parkinson hastalığında görülen bütün bu semptom ve bulgular, ciddi dizabiliteye yol açmakta ve hastanın yaşam kalitesini belirgin biçimde bozmaktadır. Hastanın günlük aktivitelerdeki bağımsızlığındaki ilerleyici kayıp, ailesinin, bakım verenlerin ve toplumun üzerinde de ağır bir yük oluşturmaktadır (6).

Parkinson hastalığından etkilenen kişilerin sıklığı,

hastalığın ilerleyici özelliği, hastaların tanıdan sonraki uzun yaşam süresi ve ilaçların sınırlı fayda sağlıyor oluşu göz önüne alındığında, farmakolojik tedaviye ek girişimlerin gerekli olduğu açıktır (7-9). Semptom kontrolü ve sakatlığın azaltılması için optimal tedavi stratejisi ilaç tedavisinin rehabilitasyonla kombinasyonu olmalıdır (10-13). Hastalık şiddeti hafif olanlar rehabilitasyon uygulamalarına daha iyi yanıt verdiği için, fizik tedavi ve rehabilitasyon programlarına erken dönemde başlamak faydalı olabilir (10,11). Ev içinde ve toplumda bağımsızlıklarını sürdüren hastalar ev rehabilitasyon programlarından fayda görebilmektedir (7,10,14-16). Parkinson hastalarında egzersizin faydalı olduğu yaygın bir görüş olmakla birlikte genel olarak kabul görmüş ve tutarlı olarak kullanılan spesifik bir egzersiz protokolü bulunmamakta, rehabilitasyon programları genellikle her hekimin kendi tecrübesine bağlı olarak oluşturulmaktadır (7,10). Literatürde Parkinson hastalarında ev egzersiz programının etkinliğini araştıran az sayıda çalışma vardır, konu hakkındaki veriler sınırlı ve yetersizdir.

Bu çalışmanın amacı, Parkinson hastalığı ile izlenmekte olan ve daha önce bir rehabilitasyon programına alınmamış hastalarda ev egzersiz programının hastalık şiddeti ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Araştırmamızda, daha önce bildirilen benzer çalışmalardaki egzersiz programlarının birçoğuna göre daha kapsamlı bir ev egzersiz programı verilerek, bu programın hem motor fonksiyonlar hem de dizabilite ve yaşam kalitesi üzerine etkileri bütüncül olarak değerlendirilmiştir.

Materyal ve Metod

Bu prospektif deneysel klinik çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Nöroloji polikliniğinden kliniğimize refere edilen ve dâhil edilme kriterlerine uyan 30 Parkinson hastası çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların tanıları nöroloji uzmanı tarafından United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank klinik tanı kriterleri kullanılarak konulmuştu. Daha önce Parkinson Hastalığı ile ilgili egzersiz programına alınmış olanlar, ileri derecede işitme ve görme yetersizliği olanlar, ciddi sistemik hastalığı olanlar, egzersiz yapmaya engel olacak ortopedik veya başka nörolojik hastalığı olanlar ve okuma yazma bilmeyenler çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı onamları alındı. Çalışma öncesinde SDÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yapılmıştır.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, vücut ağırlığı (kg), boyu (m), medeni durumu, eğitim durumu, hastalık süresi, varsa ek sistemik hastalıkları ve kullanmakta oldukları ilaçlar kaydedildi. Hastaların eğitim durumları kaydedilirken ilkökul ve ortaokul mezunları düşük eğitimli olarak, lise, üniversite ve lisansüstü eğitim mezunları yüksek eğitimli olarak kaydedildi. Hastalık evresi, Parkinson hastalığının evresinin belirlenme-

sinde sıklıkla kullanılan Hoehn ve Yahr (HY) Evrelemesi ile belirlendi (17).

Çalışmaya 18'i (%60) erkek, 12'si (%40) kadın toplam 30 Parkinson hastası alındı. Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalaması $65,36 \pm 10,39$ (39-81) yıl idi. Grup 1'de yaş ortalaması $63,53 \pm 11,69$ (39-81) olan 10'u (%67) erkek, 5'i kadın (%33) 15 hasta bulunmaktaydı. Grup 2'de yaş ortalaması $67,20 \pm 8,93$ (50-80) olan 8'i (%53) erkek, 7'si kadın (%47) 15 hasta bulunmaktaydı. Gruplar, yaş, cinsiyet, kullandıkları ilaçlar ve diğer demografik veriler açısından benzerdi. Grupların demografik ve klinik verileri tablo1'de gösterilmiştir (Tablo1).

Hastalık şiddetini, yani klinik semptom ve bulgular ile özürüllük düzeyini değerlendirmek için Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (BPHDÖ) kullanıldı (18). Ölçek, 4 bölüm ve 42 maddeden oluşmaktadır. Birinci bölümde, düşünce davranış ve duygulanım, ikinci bölümde günlük yaşam etkinlikleri, üçüncü bölümde motor muayene, dördüncü bölümde tedavi komplikasyonları değerlendirilmektedir. Her bir maddede 0 (semptom ya da bulgu yok) ile 4 (semptom ya da bulgu olabilecek en şiddetli halinde) arasında değerlendirilir. Düşünce-davranış-ruhsal durum için 16 puan, günlük yaşam aktiviteleri için 52 puan, motor muayene için 92 puan, tedavi komplikasyonları için 23 puan olmak üzere totalde 183 puan üzerinden değerlendirme yapılmaktadır.

Tablo 1

Ev egzersizi alan ve almayan Parkinson hasta gruplarının demografik ve klinik verileri

	Ev egzersizi alan (Grup 1) (n=15)	Ev egzersizi almayan (Grup 2) (n=15)	p
Yaş (ortalama \pm SS)	63.53 \pm 11,69	67.20 \pm 8,93	0,319
Cinsiyet n(%) (kadın/erkek)	5 (%33)/10 (%67)	7 (%47)/8 (%53)	0,464
Medeni durum n(%) (evli/dul)	14 (%93)/1 (%7)	14 (%93)/1 (%7)	1.000
Eğitim düzeyi İlk-orta okul/ Lise-yüksek) n(%)	11 (%73)/4 (%27)	12(%80)/3 (%20)	0,670
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²) (ortalama \pm SS)	26,39 \pm 3,73	25,81 \pm 4,57	0,663
Hastalık süresi (yıl) (ortalama \pm SS)	6,33 \pm 5,05	6,26 \pm 5,21	0,707
Hoehn Yahr evresi evre2/evre3 n(%)	4 (%27)/11 (%73)	7 (%47)/8 (%53)	0,264
İlaç tedavisi L-dopa (tek ilaç)/ L-dopa+dopamin agonisti veya KOMT inhibitörü (çoklu ilaç) n(%)	6 (%40)/9 (%60)	7 (%47)/8 (%53)	0,712

Hastaların yaşam kalitelerini değerlendirmek için Parkinson Hastalığı Anketi-39 (PDQ-39) uygulandı (19). PDQ-39, mobilite, günlük yaşam aktiviteleri, duygudurum, stigma, sosyal destek algısı, iletişim ve beden konforsuzluğunu değerlendiren sekiz bölümden oluşur. Her bölüm için 0 ile 100 arasında ayrı skora yapılır. Düşük skorlar yaşam kalitesinin daha iyi olduğunu gösterir. Yaşam kalitesinin genel değerlendirilmesi için bölüm skorları toplanarak toplam PDQ indeksi hesaplanabilir. Bu skor da 0 ile 100 arasında bir değere standardize edilebilir. Yine düşük skorlar yaşam kalitesinin daha iyi olduğunu göstermektedir.

Hastalar, zarf usulü randomizasyon yapılarak her biri 15 kişiden oluşan iki gruba ayrıldı. Ev egzersizi verilen hastalar grup1, verilmeyen hastalar ise grup 2 olarak kabul edildi. Grup 1'deki hastalara bir ay boyunca evde yapmaları önerilen ev egzersiz programı verildi. Egzersizler hastalara uygulamalı olarak öğretildi ve ardından tüm egzersizlerin yazılı olarak açıklandığı bir form verildi. Egzersizleri günde bir kez yapmaları ve her egzersizi 10 kez tekrarlamaları önerildi. Ev egzersiz formu gevşeme pozisyonları ve egzersizleri, beden eğilme gerilme ve dönme egzersizleri, solunum egzersizleri, nefes almayı kolaylaştırıcı egzersizler ve yüz kasları egzersizleri, boyun ve omuz hareketlerini arttırıcı egzersizler, el hareketlerini arttırıcı egzersizler, vücudun hareket yeteneğini geliştirmeye yönelik egzersizler, ayağa kalkmayı kolaylaştırıcı egzersizler ve yürüme egzersizlerinden oluşmaktaydı. Ev egzersiz programı verilen 15 hastaya bir ay sonrası için randevu verilerek kontrole çağırıldı, randevu gününden bir gün önce hastalar telefonla aranarak hatırlatıldı. Ev egzersizi verilen hastaların tamamı kontrol değerlendirmesi için polikliniğimize tekrar geldi. Çalışmadan herhangi bir sebeple ayrılan veya çıkartılan hasta yoktu. Hastalar BPDHÖ ve PDQ-39 ölçekleriyle tekrar değerlendirildi. Hastaların ev egzersiz programına uyumları ve memnuniyetleri sorgulanarak kaydedildi. Egzersiz alan tüm hastalar egzersiz programını bir ay boyunca düzenli olarak uyguladıklarını ve programdan memnun olduklarını belirtti.

Grup 1'deki hastaların ev egzersiz programı öncesi ve sonrasındaki BPHDÖ ve PDQ-39 skorları karşılaştırıldı. Grup 2'deki hastaların BPHDÖ ve PDQ-39 skorları ile grup 1'deki hastaların ev egzersiz programı öncesi ve sonrasındaki BPHDÖ ve PDQ-39 skorları karşılaştırıldı.

Çalışmanın istatistiksel analizi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Veriler, ortalama artı veya eksi ortalamanın standart sapması (ortalama \pm SS) olarak gösterildi. Grup 1 ve grup 2'nin karşılaştırılmasında bağımsız

iki grup ortalaması için Mann Whitney-U testi kullanıldı. Hasta grubunda tedavi öncesinin ve sonrasının karşılaştırılmasında bağımsız iki grup ortalaması için Wilcoxon testi kullanıldı. Bu analizlerde p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bir aylık ev egzersiz programı sonunda, hastaların hastalık şiddeti skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma, yaşam kalitesi skorlarında ise anlamlı bir artış olduğu saptandı (Tablo 2). Ev egzersiz programı alan Parkinson hastalarının (grup 1) ilk değerlendirilmesindeki ve bir aylık ev egzersiz programını uyguladıktan sonra yapılan ikinci değerlendirilmesinde, hastalık şiddetini ölçmek için kullanılan BPHDÖ'nün düşünce-davranış-ruhsal durum, günlük yaşam aktiviteleri, motor muayene ve total skorları arasında anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.05$). Tedavi komplikasyonları skorları arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Grup 1'deki hastaların ilk değerlendirilmesindeki ve bir aylık ev egzersiz programını uyguladıktan sonra yapılan ikinci değerlendirilmesinde, yaşam kalitesini ölçmek için kullanılan PDQ-39'un mobilite, günlük yaşam aktiviteleri, kognitif durum, iletişim, beden konforsuzluğu ve total skorları arasında anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.05$). Stigma ve sosyal destek skorları arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

İlk değerlendirmede, hastalık şiddetinin değerlendirildiği BPHDÖ ölçeğinin tüm alt grup ve total skorları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. ($p > 0.05$) Yaşam kalitesinin değerlendirildiği PDQ-39 ölçeğinin tüm alt grup ve total skorları açısından ilk değerlendirmede gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Ev egzersiz programı almayan hastaların (grup 2) BPHDÖ düşünce-davranış-ruhsal durum, günlük yaşam aktiviteleri, motor muayene ve total skorları ile grup 1'deki hastaların bir aylık ev egzersiz programını uyguladıktan sonra yapılan ikinci değerlendirilmesindeki skorları arasında anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.05$). Tedavi komplikasyonları skorları arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Grup 2'deki hastaların PDQ-39 kognitif durum, iletişim, beden konforsuzluğu ve total skorları ile grup 1'deki hastaların bir aylık ev egzersiz programını uyguladıktan sonra yapılan ikinci değerlendirilmesindeki skorları arasında anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.05$). Mobilite, günlük yaşam aktiviteleri, duygudurum, stigma ve sosyal destek skorları arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 4).

Tablo 2

Ev egzersiz alan Parkinson hastalarının (Grup1) egzersiz öncesi ve sonrası BPHDÖ* ve PDQ-39** skorlarının karşılaştırılması

	Grup1 ev egzersiz öncesi (n=15)	Grup 1 ev egzersiz sonrası (n=15)	p
BPHDÖ Düşünce-davranış-ruhsal durum	5,20±2,14	2,73±2,34	0,001
BPHDÖ Günlük yaşam aktiviteleri	17,80±6,16	13,86±6,59	0,001
BPHDÖ Motor muayene	24,53±8,28	18,13±8,09	0,002
BPHDÖ Tedavi komplikasyonları	2,33±2,55	1,93±2,65	1,141
BPHDÖ Total	50,53±14,48	36,66±15,39	0,001
PDQ-39 Mobilite	52,83±27,61	35,33±26,84	0,001
PDQ-39 Günlük yaşam aktiviteleri	56,66±31,05	41,66±29,87	0,001
PDQ-39 Duygudurum	46,11±25,99	22,50±22,42	0,001
PDQ-39 Stigma	27,93±29,39	21,28±13,23	0,060
PDQ-39 Sosyal destek	13,88±24,72	5,55±21,91	0,066
PDQ-39 Kognitif durum	32,94±21,33	21,69±18,58	0,007
PDQ-39 İletişim	24,99±6,16	12,22±12,15	0,003
PDQ-39 Beden konforsuzluğu	50,56±27,90	27,77±15,94	0,002
PDQ-39 Total	42,73±19,59	26,70±16,00	0,001

* Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

**PDQ-39: Parkinson Hastalığı Anketi-39

Tablo 3

Ev egzersiz alan ve almayan Parkinson hasta gruplarının ilk değerlendirmedeki BPHDÖ* ve PDQ-39** skorları

	Ev egzersiz alan (Grup 1) (n=15)	Ev egzersiz almayan (Grup 2) (n=15)	p
BPHDÖ Düşünce-davranış-ruhsal durum	5,20±2,14	6,13±2,66	0,413
BPHDÖ Günlük yaşam aktiviteleri	17,80±6,16	18,46±5,86	0,724
BPHDÖ Motor muayene	24,53±8,28	25,13±8,20	0,803
BPHDÖ Tedavi komplikasyonları	2,33±2,55	2,26±2,14	0,609
BPHDÖ Total	50,53±14,48	52,00±15,06	0,740
PDQ-39 Mobilite	52,83±27,61	57,50±29,50	0,633
PDQ-39 Günlük yaşam aktiviteleri	56,66±31,05	56,38±21,92	0,950
PDQ-39 Duygudurum	46,11±25,99	38,05±22,42	0,506
PDQ-39 Stigma	27,93±29,39	24,18±27,85	0,613
PDQ-39 Sosyal destek	13,88±24,72	17,22±21,91	0,497
PDQ-39 Kognitif durum	32,94±21,33	43,77±22,42	0,210
PDQ-39 İletişim	24,99±6,16	31,10±19,52	0,420
PDQ-39 Beden konforsuzluğu	50,56±27,90	44,99±20,84	0,401
PDQ-39 Total	42,73±19,59	43,42±14,67	0,678

* Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

**PDQ-39: Parkinson Hastalığı Anketi-39

Tablo 4

Ev egzersiz alan Parkinson hastalarının egzersiz sonrası BPHDÖ* ve PDQ39** skorları ile ev egzersiz almayan Parkinson hastalarının skorlarının karşılaştırılması

	Ev egzersiz alan (grup1)- egzersiz sonrası (n=15)	Ev egzersiz almayan (grup 2) (n=15)	p
BPHDÖ Düşünce-davranış-ruhsal durum	2,73±2,34	6,13±6,16	0,002
BPHDÖ Günlük yaşam aktiviteleri	13,86±6,59	18,46±5,86	0,022
BPHDÖ Motor muayene	25,13±8,20	25,13±8,20	0,030
BPHDÖ Tedavi komplikasyonları	2,26±2,14	2,26±1,48	1,175
BPHDÖ Total	36,66±15,39	52,00±15,06	0,006
PDQ-39 Mobilite	35,33±26,84	57,50±29,50	0,056
PDQ-39 Günlük yaşam aktiviteleri	41,66±29,87	56,38±21,92	0,114
PDQ-39 Duygudurum	22,50±22,42	38,05±22,42	0,061
PDQ-39 Stigma	21,28±13,23	24,18±27,85	0,933
PDQ-39 Sosyal destek	5,55±21,91	17,22±21,91	0,136
PDQ-39 Kognitif durum	21,69±18,58	43,77±22,42	0,009
PDQ-39 İletişim	12,22±12,15	31,10±19,52	0,002
PDQ-39 Beden konforsuzluğu	27,77±15,94	44,99±20,84	0,015
PDQ-39 Total	26,70±16,00	43,42±14,67	0,009

* Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

**PDQ-39: Parkinson Hastalığı Anketi-39

Tartışma

Parkinson hastalığı, hastaların fonksiyonel durumunda ve bağımsızlığında ilerleyici kayıp ile seyreden ve hastaların yaşam kalitesini belirgin olarak bozan bir hastalıktır. Fiziksel egzersizlerin, dizabiliteye yol açan birçok durumda fonksiyonel durumu iyileştirdiği ve yaşam kalitesini arttırdığı, bilinmektedir. Bu çalışmada, ev egzersiz programı alan Parkinson hastalarının yaşam kalitesi ve hastalık şiddeti skorlarının, hem egzersiz öncesi durumlarıyla karşılaştırıldığında, hem de ev egzersiz programı almayan Parkinson hastalarıyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha iyi olduğunu belirledik.

Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, Parkinson hastalarının yaşam kalitesinin daha düşük olduğu ve yaşam kalitesindeki kaybın zaman içerisinde ilerlediğini bildiren çeşitli klinik çalışmalar mevcuttur (20-29). Parkinson hastalarının yaşam kalitesini PDQ-39 ile değerlendirdiğimiz bu çalışmada da hastaların yaşam kalitesi düzeylerinin düşük olduğu görüldü.

Çeşitli nörolojik hastalıklarda fiziksel egzersizlerin yaşam kalitesini arttırdığı, fizyolojik ve emosyonel faydaları olduğu bilinmektedir (30,31). Parkinson hastalarında da egzersiz programlarının aerobik kapasite,

kas gücü, postür, denge ve yürüyüş üzerine olumlu etkileri olduğunu ve hastaların yaşam kalitesini arttırdığını bildiren çeşitli çalışmalar mevcuttur (10,13-15,32-42). Farklı çalışmalarda, egzersiz programlarının Parkinson hastalarının hastalık şiddeti ve yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirmek için birbirinden farklı ölçekler kullanılmış, hastalık şiddetinin ve yaşam kalitesinin çeşitli alt boyutlarında iyileşme saptanmıştır (15,36-40).

Çalışmamızda, yaşam kalitesini değerlendirmek için PDQ-39'u kullandık ve ev egzersiz programı sonrasında ölçeğin mobilite, günlük yaşam aktiviteleri, kognitif durum, beden konforsuzluğu alt boyut skorlarında ve total skorunda belirgin iyileşme olduğunu saptadık. Bu sonuçlar, Parkinson hastalarında egzersizin yaşam kalitesi üzerine etkisini araştıran çeşitli çalışmaların sonuçlarıyla benzerdir (15,36,38). PDQ-39 ölçeğinin stigma ve sosyal destek alt boyut skorlarında ise anlamlı değişiklik olmadığını saptadık. Bunun nedeninin, hastalarımızın egzersiz programı öncesinde de adı geçen skorlarda tama yakın yüksek yaşam kalitesine sahip olmaları olduğunu düşünmekteyiz.

Egzersiz programı uygulanan Parkinson hastalarında hastalık şiddetini değerlendirmek için çok sayıda

çalışmada BPHDÖ kullanılmıştır. Lun ve ark (34) ve Carne ve ark (42) çalışmalarında egzersiz programı sonrası BPHDÖ motor skorunda iyileşme saptarken Pellicchia ve ark (41), motor skor ve günlük yaşam aktiviteleri skorlarında, Baatile ve ark (36) ve Reuter ve ark (39), total skorda ve düşünce-davranışruhsal durum, günlük yaşam aktiviteleri ve motor muayene skorlarında anlamlı iyileşme saptamışlardır. Biz de çalışmamızda hastalık şiddetini değerlendirmek BPHDÖ'yü kullandık ve diğer çalışmalarla uyumlu olarak hastaların BPHDÖ total skorunda ve düşünce-davranış-ruhsal durum, günlük yaşam aktiviteleri ve motor skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptadık.

Egzersizin Parkinson hastaları üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde, uygulanan programların içerdikleri egzersiz tipleri, seans süresi ve seans sayısı açısından birbirinden farklı olduğu, bu konuda standart bir yaklaşımın olmadığı dikkati çekmektedir. Çeşitli çalışmalarda gevşeme, germe, esneklik, güçlendirme, denge, yürüme egzersizlerinin tamamı veya bir kısmından oluşan programlar uygulanmıştır (10,13-15,32-35,43). Çağlar ve ark (10) 30 Parkinson hastasına, gevşeme ve germe egzersizleri, solunum egzersizleri, yüz mimik egzersizleri, gövde ekstremitelerin hareketlerini arttırıcı egzersizler, ayağa kalkmayı kolaylaştırıcı egzersizler, denge egzersizleri ve yürüme egzersizlerinden oluşan bir ev egzersiz programı vermişler ve egzersizleri iki ay boyunca günde üç kez yapmalarını önermişlerdir. İki aylık ev egzersiz programı sonunda hastaların motor performansında iyileşme saptamışlardır. Carroll ve ark (40), 21 Parkinson hastasına altı haftalık su içi egzersiz programı vermiş ve tedavinin sonunda hastaların motor fonksiyonlarında iyileşme, dizabilitede azalma saptamışlardır. Ashburn ve ark (33) 142 Parkinson hastası ile yaptıkları çalışmada hastalara kas güçlendirici egzersizler, eklem hareket açıklığı egzersizleri, denge egzersizleri ve yürüme egzersizlerinden oluşan bir ev egzersiz programı vermişler ve 12 aylık ev egzersiz programı sonunda hastaların motor fonksiyonlarında ve yaşam kalitelerinde iyileşme saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda hastalara, gevşeme, solunum, eklem hareket açıklığı, esneklik, denge ve yürüme egzersizlerinden oluşan kapsamlı bir ev egzersiz programı verilmiştir. Uyguladığımız bu program, daha önce yapılan çalışmalarda uygulanan egzersiz tiplerinin birçoğunu içermekte ve Parkinson hastalarının ihtiyaçlarını karşılamakta yeterli görünmektedir. Diğer çalışmaların bazılarında, egzersizler hastane ortamında gözetimli olarak uygulanmış, bazılarında ise ev egzersiz programı şeklinde düzenlenmiştir.

King ve ark (35), 58 Parkinson hastası ile yaptıkları çalışmada hastaları üç gruba ayırarak gruplardan birine ev egzersizi, ikincisine fizyoterapist eşliğinde grup egzersizi, üçüncü gruba yine fizyoterapist eşliğinde bireysel egzersiz programı vermişlerdir. Her biri dört hafta süren programların sonunda hastaların fiziksel performanslarını ve fonksiyonel durumlarını değerlendirmişler, ölçtükleri çeşitli parametrelerde en belirgin iyileşmenin fizyoterapist eşliğinde bireysel egzersiz programı uygulanan grupta, en az iyileşmenin ev egzersizi verilen grupta olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte, Parkinson hastalarına verilen ev egzersiz programlarının da, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi üzerine, hastane ortamında yaptırılan egzersizlere benzer biçimde olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (10,14,15,33,34). Örneğin Lun ve ark (34) 19 Parkinson hastasını iki gruba ayırarak fizyoterapist eşliğinde yapılan egzersiz programı ile hastanın kendisinin yaptığı ev egzersiz programının motor semptomlar üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlardır. Ev egzersiz programının da hastaların motor fonksiyonlar üzerinde benzer şekilde olumlu etkileri olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda, Parkinson hastalarının hastanede uygulanacak düzenli bir egzersiz programına devam etmekte zorlanacağı ve böyle bir programın sınırlı bir süre için uygulanabilir olduğu göz önüne alınarak hastalara evde kendileri uygulayabilecekleri bir egzersiz programı verilmiştir. Ev egzersiz programı hastaların hastaneye ulaşım ve programa devam etme sorunlarını ortadan kaldıracak ve ömür boyu devam edilebilecek bir rehabilitasyon yöntemidir.

Ev egzersiz programlarının etkinliğini değerlendirmek için standart bir süre yoktur. Farklı çalışmalarda ev egzersiz programını kısa dönem etkinliğini değerlendirmek için hastaların tekrar değerlendirilmesi programın başlangıcından 1-3 ay sonra yapılmıştır (10,14,15,32). Çalışmamızda hastalar ev egzersiz programını bir ay süreyle uyguladıktan sonra değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonuçları göz önüne alındığında bir aylık sürenin ev egzersiz programının kısa dönemdeki etkinliği değerlendirmek için uygun olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamıza alınan hasta sayısının az olması ve takip süresinin kısa olması çalışmamızı sınırlayan en önemli faktörlerdir. Çalışmamızda hastaların fonksiyonel durumundaki ve yaşam kalitesindeki kazancın uzun dönemde korunup korunmadığı araştırılmamıştır. Ayrıca, hastaların bir aydan sonra egzersiz programına devam edip etmeyeceklerini kestirmek güçtür. Fonksiyonel durumlarında ve yaşam kalitelerinde belirgin iyileşmenin olması egzersizleri yapmaya müm-

kün olduğu sürece devam edeceklerini düşündürmektedir.

Konuyla ilgili yapılmış olan önceki çalışmaların birçoğunda hastalara verilen egzersiz programları, hastaların motor fonksiyonlarını iyileştirmek amacıyla planlanmış, bu amaçla belirli egzersiz tipleri önerilmiş ve sonuç ölçümlerinde genellikle motor fonksiyonlar değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda, Parkinson hastalarının rehabilitasyon gereksinimlerini karşılamak amacıyla kullanılan egzersiz tiplerinin pek çoğunu içerecek şekilde oluşturduğumuz kapsamlı bir egzersiz programı verilmiştir. Üstelik, herhangi bir ekipman veya özel donanım gerektirmeyen, evde kolaylıkla ve güvenle uygulanabilecek bir programdır. Ev egzersiz programı verdiğimiz hastaların egzersize uyumu ve egzersizden memnuniyetinin oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Sonuçları ölçerken, motor fonksiyonların ve hastalık şiddetinin değerlendirildiği BPHDÖ'ne ek olarak Parkinson hastalığına spesifik bir yaşam kalitesi ölçeği olan PDQ-39 da kullanılmış, hastaların biyopsikososyal durumunun bütüncül bir değerlendirmesini yapmak hedeflenmiştir. Çalışmanın sonucunda elde ettiğimiz bulgulara göre, uyguladığımız ev egzersiz programı, kısa dönemde Parkinson hastalarının motor fonksiyonlarının yanı sıra duygudurumlarında da iyileşme, bunlara ek olarak günlük aktivitelerdeki bağımsızlık düzeylerinde ve yaşam kalitelerinde belirgin artış sağlamaktadır.

Sonuç

Ev egzersiz programının, Parkinson hastalarının yaşam kalitesi ve hastalık şiddeti üzerine bir ay gibi kısa bir sürede dahi olumlu etkileri olduğu görülmektedir. Ev egzersiz programı, ucuz, kolay, etkili ve yaşam boyu sürdürülebilecek bir rehabilitasyon yöntemidir. Parkinson hastalığının yönetiminde, ev egzersiz programının yönetim planının bir parçası haline getirilmesinin, hem hastalar ve yakınları açısından, hem de hastalığın topluma getirdiği yükün hafifletilmesi açısından faydalı olacağı düşüncesindeyiz. Bu düşüncenin desteklenmesi için daha fazla sayıda hastanın uzun süreli izlendiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

*Bu makale, SDÜ Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak yapılmış ve 2007 yılında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiş olan "Ev egzersiz programının Parkinson hastalarının yaşam kalitesi üzerine kısa dönemdeki etkisi" adlı uzmanlık tezinden üretilmiştir. Bu çalışma, 2007 yılında, 21. Ulusal FTR Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuş ve özeti yayınlanmıştır.

Kaynaklar

1. DeMaagd G, Philip A. Parkinson's Disease and Its Management: Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis. P T. 2015 Aug;40(8):504-32.
2. Driver JA, Logroscino G, Gaziano JM, et al. Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. Neurology. 2009 Feb 3;72(5):432-8.
3. Calne D. A definition of Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2005 Jun;11 Suppl 1:S39-40.
4. Leung H, Mok V. Parkinson's disease: aetiology, diagnosis, and management. Hong Kong Med J. 2005 Dec;11(6):476-89.
5. Twelves D, Perkins KS, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. Mov Disord. 2003 Jan;18(1):19-31.
6. Yamabe K, Liebert R, Flores N, Pashos C. Health-related quality of life, work productivity, and economic burden among patients with Parkinson's disease in Japan. J Med Econ. 2018 Sep;11:1-14.
7. Fransisco GH, Kothari S, Schiess MC, Kaldis T. Rehabilitation of persons with Parkinson's disease and other movement disorders. In: DeLisa JA, Gans BM, eds. Physical Medicine and Rehabilitation (4th Ed) Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2005;809-28.
8. Jöbges M, Spittler-Schneiders H, Renner CI, Hummelsheim H. Clinical relevance of rehabilitation programs for Parkinson's disease. I: Non-symptom-specific therapeutic approaches. Parkinsonism Relat Disord. 2007 May;13(4):195-202.
9. Jöbges M, Spittler-Schneiders H, Renner CI, Hummelsheim H. Clinical relevance of rehabilitation programs for Parkinson's disease. II: Symptom-specific therapeutic approaches. Parkinsonism Relat Disord. 2007 May;13(4):203-13.
10. Caglar AT, Gurses HN, Mutluay FK, Kiziltan G. Effects of home exercises on motor performance in patients with Parkinson's disease. Clin Rehabil. 2005 Dec;19(8):870-7.
11. de Goede CJ, Keus SH, Kwakkel G, Wagenaar RC. The effects of physical therapy in Parkinson's disease: a research synthesis. Arch Phys Med Rehabil. 2001 Apr;82(4):509-15.
12. Hirsch MA, Toole T, Maitland CG, Rider RA. The effects of balance training and high-intensity resistance training on persons with idiopathic Parkinson's disease. Arch Phys Med Rehabil. 2003 Aug;84(8):1109-17.
13. Nieuwboer A, De Weerd W, Dom R, Bogaerts K. Prediction of outcome of physiotherapy in advanced Parkinson's disease. Clin Rehabil. 2002 Dec;16(8):886-93.
14. Keus SH. Cueing training in the home improves mobility in Parkinson's disease. Aust J Physiother 2007;53(4):285.
15. Canning CG, Allen NE, Dean CM, Goh L, Fung VS. Home-based treadmill training for individuals with Parkinson's disease: a randomized controlled pilot trial. Clin Rehabil. 2012;26(9):817-26.
16. Schenkman M, Hall DA, Barón AE, Schwartz RS, Mettler P, Kohrt WM. Exercise for people in early- or mid-stage Parkinson disease: a 16-month randomized controlled trial. Phys Ther. 2012;92(11):1395-410.
17. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology. 1967 May;17(5):427-42.
18. Fahn S, Elton RL. and Members of the UPDRS Development Committee. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB. and Goldstein M eds. Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol. 2, , Florham Park NJ, McMillan Health Care Information 1987;153-63.
19. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. Qual Life Res. 1995 Jun;4(3):241-8.
20. Karlsen KH, Larsen JP, Tandberg E, Maeland JG. Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients

- with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Apr;66(4):431-5.
21. Karlsen KH, Tandberg E, Arsland D, Larsen JP. Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Nov;69(5):584-9.
 22. Reuther M, Spottke EA, Klotsche J, Riedel O, Peter H, Berger K et al. Assessing health-related quality of life in patients with Parkinson's disease in a prospective longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007 Mar;13(2):108-14.
 23. Xia R, Mao ZH. Progression of motor symptoms in Parkinson's disease. *Neurosci Bull*. 2012 Feb;28(1):39-48.
 24. Antonini A, Barone P, Marconi R, Morgante L, Zappulla S, Pontieri FE et al. The progression of non-motor symptoms in Parkinson's disease and their contribution to motordisability and quality of life. *J Neurol*. 2012 Dec;259(12):2621-31.
 25. Hariz GM, Forsgren L. Activities of daily living and quality of life in persons with newly diagnosed Parkinson's disease according to subtype of disease, and in comparison to healthy controls. *Acta Neurol Scand*. 2011 Jan;123(1):20-7.
 26. Behari M, Srivastava AK, Pandey RM. Quality of life in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005 Jun;11(4):221-6.
 27. Slawek J, Derejko M, Lass P. Factors affecting the quality of life of patients with idiopathic Parkinson's disease--a cross-sectional study in an outpatient clinic attendees. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005 Nov;11(7):465-8. Epub 2005 Sep 9.
 28. Chrischilles EA, Rubenstein LM, Voelker MD, Wallace RB, Rodnitzky RL. Linking clinical variables to health-related quality of life in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2002 Jan;8(3):199-209.
 29. Quittenbaum BH, Grahn B. Quality of life and pain in Parkinson's disease: a controlled cross-sectional study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004 Mar;10(3):129-36.
 30. Segura APC, Fontes SV, Fukujima MM, Matas SLA. The impact evaluation of physical therapy on the quality of life of cerebrovascular stroke patients. *International Journal of Rehabilitation Research* 2006; 29:243-246.
 31. Taylor NF, Dodd KJ, Prasad D, Denisenko S. Progressive resistance exercise for people with multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation* 2006;28(18):1119-1126.
 32. Tickle-Degnen L, Ellis T, Saint-Hilaire MH, Thomas CA, Wagenaar RC. Self-management rehabilitation and health-related quality of life in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord*. 2010 Jan 30;25(2):194-204.
 33. Ashburn A, Fazakarley L, Ballinger C, Pickering R, McLellan LD, Fitton C. A randomised controlled trial of a home based exercise programme to reduce the risk of falling among people with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Jul;78(7):678-84.
 34. Lun V, Pullan N, Labelle N, Adams C, Suchowersky O. Comparison of the effects of a self-supervised home exercise program with a physiotherapist-supervised exercise program on the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005 Aug;20(8):971-5.
 35. King LA, Wilhelm J, Chen Y, Blehm R, Nutt J, Chen Z, Serdar A, Horak FB. Effects of Group, Individual, and Home Exercise in Persons With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *J Neurol Phys Ther*. 2015 Oct;39(4):204-12.
 36. Baatile J, Langbein WE, Weaver F, Maloney C, Jost MB. Effect of exercise on perceived quality of life of individuals with Parkinson's disease. *J Rehabil Res Dev*. 2000 Sep-Oct;37(5):529-34.
 37. Morberg BM, Jensen J, Bode M, Wermuth L. The impact of high intensity physical training on motor and non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease (PIP): a preliminary study. *NeuroRehabilitation*. 2014 Jan 1;35(2):291-8.
 38. Rodrigues de Paula F, Teixeira-Salmela LF, Coelho de Moraes Faria CD, Rocha de Brito P, Cardoso F. Impact of an exercise program on physical, emotional, and social aspects of quality of life of individuals with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Aug;21(8):1073-7.
 39. Reuter I, Engelhardt M, Stecker K, Baas H. Therapeutic value of exercise training in Parkinson's disease. *Med Sci Sports Exerc*. 1999 Nov;31(11):1544-9.
 40. Carroll LM, Volpe D, Morris ME, Saunders J, Clifford AM. Aquatic Exercise Therapy for People With Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017 Apr;98(4):631-638.
 41. Pellicchia MT, Grasso A, Biancardi LG, Squillante M, Bonavita V, Barone P. Physical therapy in Parkinson's disease: an open long-term rehabilitation trial. *J Neurol*. 2004 May;251(5):595-8.
 42. Carne W, Cifu D, Marcinko P, Pickett T, Baron M, Qutubudin A, Calabrese V, Roberge P, Holloway K, Mutchler B. Efficacy of a multidisciplinary treatment program on one-year outcomes of individuals with Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation*. 2005;20(3):161-7.
 43. Ellis T, de Goede CJT, Feldman RG, Wolters EC, Kwakkel G, Wagenaar RC. Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:626-32.

BİR GÖZ HASTALIKLARI UZMANINCA ASKERLİĞE ELVERİŞSİZ OLDUĞU KARARI VERİLEN YÜKÜMLÜLERİN ETİYOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ

ETIOLOGICAL EVALUATION OF "INCONVENIENT TO MILITARY SERVICE" DESICIONS GIVEN BY AN OPHTHALMOLOGIST TO DRAFT CANDIDATES

Umut KARACA, Gülşah USTA

Süleyman Demirel Üniversitesi Göz Hastalıkları AD. Isparta/Turkey

Cite this article as: Karaca U, Usta G. Etiological Evaluation of "Inconvenient to Military Service" Desicions Given By an Ophthalmologist to Draft Candidates. Med J SDU 2020; 27(1): 55-58.

Öz

Amaç

Bu çalışmada Askerlik çağında genç erkek hastalara verilmiş "Askerliğe Elverişli Değildir" kararlarının etiyo- lojik değerlendirilmesi ve hastalık gruplarının Türk Si- lahlı Kuvvetleri Sağlık Yeteneği Yönetmeliği'ne (TSK SYY) göre dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Isparta Asker Hastanesi'ne Ocak- 2012 – Ocak- 2014 tarihleri arasında askere alım muayenesi için başvu- ran 463 genç erkek hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalar TSK SYY maddelerine uy- gun olarak gruplandırıldı ve sonrasında gruplardaki hastalıklar alt bölümlere ayrılarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamızda askerliğe elverişsizlik kararı neden- leri içerisinde refraksiyon kusurları ve anizometropik ambliyopi ilk sırada yer almaktadır (236, %51.0). Ref- raksiyon kusurlarını sırası ile arka segment hastalık- ları ve anatomik bütünlüğün bozulduğu durumlar (fi- tizis bulbi – evisserasyon) (115, %24.8), ön segment hastalıkları (76, %16.4), ön ve arka segmentin birlikte tutulduğu hastalıklar (17, %3.7), strabismik ambliyopi ve nistagmus (14, %3.0) ve oküler albinizm (5, %1.1) takip etmektedir.

Sonuç

Askerlik muayenelerinin özellikle sivil aile hekimleri ve

göz hekimleri için yeni bir uygulama olması birtakım zorlukları ve hataları beraberinde getirmektedir. Göz hekimleri olarak muayene ettiğimiz asker adayların- da karar vermek ve TSK SYY'ne uygun olarak rapor yazabilmek için mevzuatlar ile birlikte asker alım mu- ayenelerinde sık karşılaşılan hastalıkları bilmek önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Askerlik, muayene, yönetmelik

Abstract

Objective

The aim of this study is to evaluate the etiologies of "inconvenient to military service" desicions given to young men at draft age and determine the distribution of diesases according to Turkish Army Forces Health Competence Regulations. (TAF HCR)

Material and Method

Medical records of 463 young male patients referred to Isparta Military Hospital between 2012 - 2014 for health examinations at draft age were examined ret- rospectively. The diseases were divided according to specifications of TAF HCR and all groups were evalu- ated in its subgroups.

Results

Refractive disorders and anisometropic ambliopia were the most common cause for "inconvenient to military service" desicions. (236, %51.0) Retinal di-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drumutkaraca@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 02.01.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 04.02.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

seases, phtsisis bulbi-evisceration (115, %24.8), and anterior segment diseases (76, %16.4) were the following. In 17 cases (%3.7) anterior and posterior segment of the eye was kept both. The other causes were strabismic amblyopia and nystagmus (14, %3.0) and ocular albinism (5, %1.1)

Discussion

Medical examinations at draft age can be difficult and mistakable because it is a new practice for civilian fa-

mily physicians and ophthalmologists. It is important to know how to make a decision; common diseases at this age and the specifications of TAF HCR as an ophthalmologist.

Keywords: military service, examination, regulations

Giriş

Ülkemizde halen yürürlükte olan Askerlik Kanunu gereği 20 yaşını geçen Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı her erkek askerlik hizmeti yapmakla yükümlüdür. (1) İlgili kanunun 10. Madde 8. Fıkrası gereği Türk Silahlı Kuvvetleri Sağlık Yeteneği Yönetmeliği'ne (TSK SYY) göre bedeni kabiliyeti askerliğe elverişli olmayanlar sağlık raporu verilerek askerlik hizmetinden muaf tutulurlar. (2) Askerlik hizmeti ile ilgili sağlık muayeneleri 2016 yılı Eylül ayına kadar Asker Hastaneleri'nde; bu tarih itibarıyla Asker Hastanelerinin Sağlık Bakanlığı'na devredilmesi ile birlikte yetkilendirilmiş Devlet Hastaneleri'nde yapılmaktadır.

Askerlik çağına gelmiş yükümlülerin sağlık yönünden askerliğe elverişli olup olmadıkları TSK SYY hükümlerine göre belirlenir. (2) Göz ile ilgili hastalıklar görme keskinliği seviyesini azaltan göz kapağı hastalıkları (2. Madde), Trahom ve diğer skatrizan hastalıklar (3. Madde), gözyaşı kesesi hastalıkları (4. Madde), şaşılık ve nistagmuslar (5. Madde), ön segment hastalıkları (6. Madde), refraksiyon kusurları ve anizometropik ambliyopi (7. Madde), renkli görme bozuklukları ve albinizm (8. Madde) ve arka segment hastalıkları, gözün anatomik bütünlüğünün bozulması ve glokom (9. Madde) olmak üzere gruplandırılmıştır.

Çalışmamızda Isparta Asker Hastanesi'ne başvuran askerlik çağındaki genç erkeklerde verilmiş "Askerliğe Elverişli Değildir" kararlarının etiyolojik değerlendirilmesi ve hastalık gruplarının TSK SYY'ne göre dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Tanımlayıcı tipte planlanan bu çalışmada Isparta Asker Hastanesi'ne Ocak- 2012 – Ocak- 2014 tarihleri arasında askere alım muayenesi için başvuran 463 genç erkek hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Tüm olguların demografik özellikleri, siklolejik refraksiyon değerleri, Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), biyomikroskopik ve fundoskopik muayeneleri ve hastalıkları kaydedildi.

Hereditör fundus distrofileri tanısı için fundus muayene bulguları değerlendirildi. Retinitis pigmentosa tanısı için kemik korpüskülü pigmentasyonlar ve balımmu optik disk görünümü tanı için yeterli kabul edildi. Durağan gece körlüğü, ambliyopi ve diğer fundus distrofisi hastalarında elektrofizyolojik tetkiklerden (PVEP - ERG - EOG) faydalanıldı.

Türk Silahlı Kuvvetleri Sağlık Yeteneği Yönetmeliği hükümlerine göre "Askerliğe Elverişli Değildir" kararı aşağıdaki durumlarda verilir; (2)

1. Diğer gözün görmesi ne olursa olsun bir gözde EİDGK'ni Snellen eşeli ile 0.2'nin altına düşürmüş sekel halinde bir göz hastalığı olanlar
2. Her iki gözde toplam EİDGK'ni Snellen eşeli ile 10/10'un altına düşürmüş sekel halinde bir göz hastalığı olanlar
3. Görmesi ne olursa olsun gece körlüğü olanlar
4. Her iki gözde toplam 14.00 diyoptri ve üstü refraksiyon kusurları
5. İki göz arası sferik eşdeğer (SE) farkı 6.25 diyoptri ve üstü miyopi ile 4.25 diyoptri ve üstü hipermetropi Hastalar TSK SYY maddelerine uygun olarak gruplandırıldı ve sonrasında gruplardaki hastalıklar alt bölümlere ayrılarak incelendi.

Bulgular

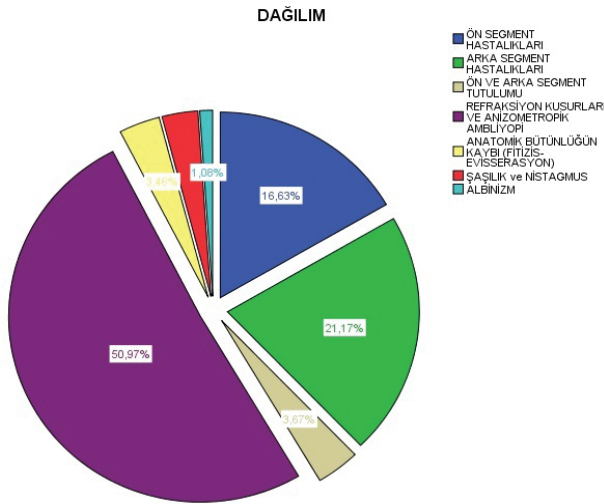
Ocak - 2012 - Ocak - 2014 tarihleri arasında Isparta Asker Hastanesi'nde muayene edilen ve yasal körlük tespit edilen 463 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tamamı erkek olup yaş ortalaması 22.14 ± 3.45 (19-39) yıldır.

Çalışmamızda askerliğe elverişsizlik kararı nedenleri içerisinde refraksiyon kusurları ve anizometropik

ambliyopi ilk sırada yer almaktadır (236, %51.0). Refraksiyon kusurlarını sırası ile arka segment hastalıkları (100, %21.6) ve anatomik bütünlüğün bozulduğu durumlar (fitizis bulbi – evisserasyon) (15, %3.2), ön segment hastalıkları (76, %16.4), ön ve arka segmentin birlikte tutulduğu hastalıklar (17, %3.7), şaşılık ve nistagmus (14, %3.0) ve oküler albinizm (5, %1.1) takip etmektedir. Etiyolojik dağılım şekil-1’de görülmektedir.

Refraksiyon kusurları içerisinde en sık miyopastigmatizma (119, %50.4) görülürken ardından sırası ile hipermetropik astigmatizma (63, %26.7), hipermetropi (36, %15.3) ve miyopi (18, %7.6) etiyolojik faktör olarak yer almaktadır. Bu hastaların %23.7’si (n=56) anizometropik ambliyopi ile askerlikten muaf tutulmuş olup 44 hastada (%78.6) hipermetropi ve hipermetropik astigmatizma (+4.25 ve üzeri SE farkı nedeniyle) 12 hasta (%21.4) miyopi ve miyopik astigmatizma (-6.25 ve üzeri SE farkı) saptanmıştır.

Arka segment hastalıkları refraksiyon kusurlarının ardından en sık ikinci askerlik muafiyeti sebebidir. Glom; TSK SYY’nde arka segment hastalıkları madde-sinde ele alınmış olunması sebebiyle çalışmamızda da arka segment hastalıkları içerisinde gruplandırılmıştır. Retinal hastalıklar içerisinde sırası ile hereditör fundus distrofilere (48, %41.4), retina dekolmanı (23, %19,8), makula dejenerasyonu ve makuler skar (22, %19.0), optik sinir atrofisi (16, %13.8), glom (6, %5.2) ve retinal vaskülit ve üveitler (1, %0.9) yer almaktadır.



Şekil 1: Askerliğe elverişsizlik nedeni olan hastalıkların gruplara göre dağılımı

Ön segment hastalıkları bir diğer etiolojik faktör olarak karşımıza çıkmakta olup konjenital katarakt ve katarakt cerrahisi sonrası düşük vizyon (40, %43.5) en sık görülen hastalıktı. Keratokonus (23, %25.0), nefelyon ve lökom (15, %16,3) ve keratoplasti ameliyatı komplikasyonları (9, %9,8) diğer muafiyet nedenleri olarak saptandı.

Oküler travmanın ön ya da arka segmentin tutulduğu hastaların %33.6’sında (n=95) hastalığa neden olan temel faktör olduğu görülürken bu hastaların 11’inin (%11.6) gözünde anatomik bütünlüğün bozulduğu görüldü. Hastaların 5’inde fitizis bulbi izlenirken 6 hastanın gözüne travma sonrası evisserasyon yapıldığı saptandı.

Şaşılık (şaşıllığa bağlı ambliyopi) ve nistagmus askerlikten muafiyet nedenlerinin %3’ünü oluştururken (n=14) ezotropyanın (8, %57.1) ekzotropyaya (4, %28.6) göre daha sık olduğu görüldü. İki hastada (%14.3) nistagmus tespit edildi.

Oküler albinizm nadir de olsa saptanırken (5, %1.1) TSK SYY’nin göz kapağı hastalıkları, trahom ve göz-yaşı yolları hastalıklarını ilgilendiren maddelerinin askerlikten muafiyete sebep olmadıkları görüldü.

Tartışma

Askerlik hizmeti 20 yaşını geçmiş Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı her erkek için zorunlu tutulmuş ve ilgili kanun ile askere alım öncesi askerlik hizmeti yapmaya sağlık açısından uygunluğunun bir hekim raporu ile belgelendirilmesi gerektiği hükme bağlanmıştır. (1) Askere alım muayeneleri 2016 öncesinde Askerlik şubeleri ve Asker Hastaneleri tarafından yapılırken 2016 yılında yayınlanan Kanun Hükmünde Kararname gereği Aile Hekimleri ve Sağlık Bakanlığı hastaneleri tarafından yapılmaya başlanmıştır. (3) Öncelikle bir aile hekimi tarafından değerlendirilen asker adayları gerekli görüldüğü takdirde yetkilendirilmiş Devlet Hastanesi’ne sevk edilmekte ve askerlik hizmeti yapamayacak sağlık problemi olanlar sağlık kurul raporları ile belgelendirilmektedir.

Çalışmamızda “Askerliğe Elverişli Değildir” kararı alan asker adaylarında görülen en önemli etiolojik etken refraksiyon kusurlarıdır (TSK SYY Hastalık ve Arızalar Listesi Madde 7). Refraksiyon kusurları içerisinde en sık miyopastigmatizma (119, %50.4) ve hipermetropik astigmatizma (63, %26.7) görülmektedir. Refraksiyon kusurları nedeniyle verilen kararlarda görme keskinliğinin önemi olmadığını akılda tutmak gerekir. Refraksiyon kusurlarına göre askerliğe elverişlilik halini belirleyen 7. madde ile karar verirken görme keskinli-

ği göz önünde bulundurulmaz. (Görme keskinliği her iki gözde ayrı ayrı 10/10 olabilir.) Hastaların refraktif ölçümlerinin tam siklopleji yapıldıktan sonra alınmış olmasına da özellikle dikkat edilmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde Durukan ve arkadaşlarının GATA Göz Hastalıkları AD bünyesinde askerliğe elverişsizlik sebeplerini inceledikleri çalışmalarında refraksiyon kusurları ilk sırada yer almış incelenen hastaların 510'u (%27.46) bu sebeple askerlik hizmetinden muaf tutulmuştur. Takiben retina hastalıkları (% 26.23), oküler travma (%22.56) ön segment hastalıkları (%12.49) ve şaşılık (%6.68) değer nedenler olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada gözün anatomik bölümlerine göre bir gruplandırma yapılmış ve travma ayrı bir grup olarak sunulmuştur. (4)

Refraksiyon kusurları ve gece körlüğü dışında asker adaylarında askerlik hizmetinden muaf tutulmayı gerektirecek doğumsal ya da sonradan gelişmiş sekel halini almış bütün göz hastalıkları için ya EİDGK'nin diğer gözün görmesine bakılmaksızın 0.1 ve altına düşmüş ya da iki gözde toplam EİDGK'nin 10/10 ve altında olması şartı aranır. Çalışmamızda hastaların %60.9'u (n=282) vizyon düşüklüğü nedeniyle; 181 hasta (%39.1) ise yüksek refraksiyon kusuru nedeniyle askerlik hizmetine alınmamıştır.

Arka segment hastalıkları, gözün anatomik bütünlüğünün bozulması ve glokom (TSK SYY Hastalık ve Arızalar Listesi Madde 9) refraksiyon kusurlarının ardından en sık ikinci askerlik muafiyeti sebebidir. Bu hastalıklar içerisinde herediter fundus distrofileri (48, %41.4) ön planda yer almaktadır. Herediter fundus distrofiler içerisinde en sık görülen hastalık retinitis pigmentosadır. Köylü ve arkadaşları çalışmalarında Bitlis ili ve çevresinde askerlik çağındaki genç erkeklerin yasal körlük ve şiddetli görme bozukluğu sebeplerini araştırmışlardır. Bu çalışmada her iki gözde tespit edilen yasal körlük ve şiddetli görme bozukluğunun en sık sebebi herediter fundus distrofileri iken tek taraflı yasal körlük ve şiddetli görme bozukluğuna ise penetran göz yaralanmalarının neden olduğu bildirilmiştir.(5)

Ön segment hastalıkları (TSK SYY Hastalık ve Arızalar Listesi Madde 6) üçüncü sıklıkta karşımıza çıkmakta olup özellikle katarakt ve cerrahisi sonrası görülen komplikasyonlar vizyonu düşürerek askerlik hizmetine engel olmaktadır. Şaşılık ve nistagmus (TSK SYY Hastalık ve Arızalar Listesi Madde 5) ile oküler albinizm (TSK SYY Hastalık ve Arızalar Listesi Madde 8) daha nadir görülen sebeplerdir. Diğer maddelerde yer alan göz kapağı hastalıkları (TSK SYY Hastalık ve Arızalar Listesi Madde 2) ve gözyaşı yolları hastalıkları (TSK SYY Hastalık ve Arızalar Listesi Madde

4) vizyon düşüklüğü yapmaması nedeniyle, trahom ve diğer skatrisyel hastalıklar (TSK SYY Hastalık ve Arızalar Listesi Madde 3) ise artık ülkemizde görülmemesi sebebiyle etiyojik faktör olarak sınıflandırılmamıştır. Erdoğan ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları bir diğer çalışmada askerliğe elverişsizlik nedenleri ön segment hastalıkları (%59.94), arka segment hastalıkları (%21.35), gözün anatomik bütünlüğünün bozulduğu durumlar (%11.86) ve diğerleri (%6.85) olarak gruplandırılmış, refraksiyon kusurlarının ön segment hastalıkları içerisinde en önemli faktör olduğu belirtilmiştir. (6) Gökmen tarafından 2017 yılında Van bölgesinde yapılan bir çalışmada askerliğe elverişli bulunmayan adayların görme engeli nedenleri incelenmiş ve hastaların %20.3'ünde anizometropik ambliyopi etken olarak gösterilmiştir. (7)

Askerlik muayenelerinin özellikle sivil aile hekimleri ve göz hekimleri için yeni bir uygulama olması birtakım zorlukları ve hataları beraberinde getirmektedir. Göz hekimleri olarak muayene ettiğimiz asker adaylarında karar vermek ve TSK SYY'ne uygun olarak rapor yazabilmek için mevzuatlar ile birlikte asker alım muayenelerinde sık karşılaşılan hastalıkları bilmek önem arz etmektedir. Çalışmamızda askerlik çağındaki genç erkek popülasyonda "Askerliğe Elverişsizlik" nedenleri TSK SYY maddelerine uygun olarak sınıflandırılmış ve alt gruplar halinde incelenmiştir. Bu yönü ile literatürde mevcut ilk çalışma olup göz hekimlerine yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar

- 1111 Sayılı Askerlik Kanunu . <http://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.3.1111.pdf> Erişim Tarihi: 01.09.2018.
- TSK Sağlık Yeteneği Yönetmeliği http://www.tsk.tr/Content/pdf/insan_kaynaklari/TSK_saglik_yetenegi_yonetmeli.pdf. Erişim Tarihi: 01.09.2018.
- 669 sayılı Kararname. <http://www.resmigazete.gov.tr/main.aspx?home=http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2016/08/20160817.htm&main=http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2016/08/20160817.htm>. Karar Sayısı : 2016/9109 Erişim Tarihi:23.08.2018.
- Durukan AH, Mumcuoğlu T, Hürmeriç V, Köksal S, Bayraktar MZ. Göz Hastalıkları nedeniyle askerliğe elverişli değildir kararı almış yükümlülerin tanısallı yönden değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2005;47:47-8.
- Köylü MT, Özge G, Mumcuoğlu T, Gökçe G. Bitlis ili ve çevresinde askerlik çağındaki genç erkeklerin yasal körlük ve şiddetli görme bozukluğu sebepleri. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2016;58:157-60.
- Erdoğan MG, Çelik Y, Durukan AH, Bayramlar H. Askerlik Yapmaya Engel Göz Hastalıklarının Gözün Anatomik Bölümlerine Göre Değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2006;48:157-61.
- Gökmen O. Sivil Hekimler Tarafından Askerliğe Elverişli Bulunmayan Adayların Görme Özür Nedenlerinin Araştırılması ve Sağlık Kurulu Raporu ile İlgili Bilinmesi Gereken Noktalar. *MN Oftalmoloji*. 2017;24(3):168-71.

ASSESSMENT OF LEFT VENTRICULAR FUNCTIONS WITH STRAIN AND STRAIN RATE ECHOCARDIOGRAPHY IN CHILDREN WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİLİ HASTALARDA SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ STRAIN-STRAIN RATE EKOKARDİYOĞRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Mahmut KESKİN¹, Özben CEYLAN², Senem ÖZGÜR², Utku Arman ÖRÜN², Vehbi DOĞAN², Osman YILMAZ², Filiz ŞENOCAK², Selmin KARADEMİR²

¹Department of Pediatric Cardiology, Süleyman Demirel University Faculty of Medicine, Isparta.

²Department of Pediatric Cardiology, Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Health and Diseases Training and Research Hospital, Ankara.

Cite this article as: Keskin M, Ceylan Ö, Özgür S, Örün UA, Doğan V, Yılmaz O, Şenocak F, Karademir S. Assessment of Left Ventricular Functions With Strain and Strain Rate Echocardiography in Children with Duchenne Muscular Dystrophy. Med J SDU 2020; 27(1): 59-66.

Öz

Amaç

Çalışmamızda konvansiyonel ekokardiyografi ile kalp fonksiyonları normal bulunan Duchenne Musküler Distrofi (DMD) hastaların miyokard fonksiyonlarının pulse wave doku doppler görüntüleme (PWDDG) ve strain/strain rate (S/SR) ekokardiyografi aracılığıyla ölçülmesi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada; ortalama yaşı 85.2 ± 38.4 ay olan 32 DMD'li erkek hasta ve 89 ± 38.9 ay olan 31 sağlıklı çocuk değerlendirildi. Demografik özellikler olgular ve kontrol grubunda değerlendirildi. Cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, konvansiyonel ekokardiyografi verileri, pulse wave doku Doppler görüntüleme (PW-TDI) verileri ve iki boyutlu (2D) longitudinal strain (LS) / longitudinal strain rate (LSR) ekokardiyografi değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular

Hasta ve kontrol grupları arasında kalp hızı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$) ve DMD'li grupta kalp hızı daha yüksekti. Ventriküler septumda bazal ölçümlerinde Em, S amplitüdü, izovolumetrik relaksasyon zamanı (İVRZ), miyokard performans indeksi (MPI) bakımından istatistiksel yönden anlamlı fark saptanırken ($p<0.05$), sol ventrikül serbest duvar bazalindeki ölçümlerde de Em, S amplitüdü ve İVRZ bakımından istatistiksel yönden anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Sol ventrikülün serbest duvar bazalindeki strain ve strain rate değerlerinde DMD'li grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel yönden anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Yapılan apikal dört boşluk pozisyonundaki global strain değerlerinde DMD'li grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel yönden anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Sonuç

Transtoraksik ekokardiyografide normal aralık içinde sol ventrikül sistolik fonksiyon saptanan DMD'li

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: mkeskinpc@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 17.04.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 09.06.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

asemptomatik hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sol ventrikül anterolateral duvarında LS ve LSR değerleri anlamlı olarak düşük bulundu.

Anahtar Kelimeler: Longitudinal strain, longitudinal strain rate, Duchenne musküler distrofi

Abstract

Objective

The goal of our study was to detect the left ventricular functions of duchenne muscular dystrophy (DMD) patients using, pulsed-wave tissue Doppler imaging (PW-TDI, longitudinal strain (LS) and longitudinal strain rate (LSR) echocardiography who had normal left ventricular functions in standart echocardiography before, and to match them with the results of the control group.

Material and Methods

In this study compared 32 male patients with DMD whose mean age was 85.2 ± 38.4 months were matched with 31 healthy males whose mean age was 89.0 ± 38.9 months. The following demographic features were evaluated in both DMD patients and controls: gender, age, body mass index, standart echocardiography parameters, pulsed-wave tissue Doppler imaging (PW-TDI) findings, and two-dimensional (2D) LS/LSR echocardiography measurements.

Results

Asymptomatic boys with DMD were established to have high heart rate ($p < 0.001$). In the calculations performed from the base of the ventricular septum, statistically significant differences were determined between the Em, S amplitude and isovolumetric relaxation time (IVRT), myocard performance index (MPI) values of the two groups ($p < 0.05$). In the measurements made from the base of the left ventricular free wall, Em, S amplitude and IVRT, MPI values were demonstrated to be more considerably different ($p < 0.05$). The results of the LS and LSR measurements done from the base of the left ventricular free wall were considerably different between DMD and control group ($p < 0.001$), and in the global strain measurement performed from the four chamber apical position, considerable distinction was noted between the two groups ($p < 0.001$).

Conclusion

In patients with DMD in whom standart echocardiography had assessed left ventricular systolic function within the normal range showed significantly lower LS and LSR values at the left ventricular anterolateral wall compared with the control group.

Keywords: Longitudinal strain, longitudinal strain rate, duchenne muscular dystrophy,

Introduction

Duchenne muscular dystrophy (DMD), the most common neuromuscular hereditary disease, affects all peoples and ethnic groups, and has a prevalence of 1 in 3600 live-born infants. Its mode of inheritance is X-linked recessive. The associated gene is located at the Xp21 locus on the X chromosome, and is one of the largest genes described so far (1).

In DMD patients, the most important cause of morbidity and mortality is the involvement of respiratory and heart muscles (1). Evaluation of left ventricular function in DMD with cardiac involvement is of critical importance for diagnosis, treatment, and prognosis. In spite of the presence of many related studies in the literature, the search for the most optimal assessment method still continues. The most commonly used imaging modality for the assesment of myocardial function is echocardiography, and the most commonly evaluated parameter is the ejection fraction (EF) (2). However, measurement of EF is subjective, and its value is limited due to poor reflection of the global characteristics of the heart by EF.

On the other hand, tissue Doppler imaging (TDI) is a more sensitive technique than EF measurement, but its inability to distinguish between active and passive movements of cardiac contraction may be problematic. However, some emerging techniques like longitudinal strain (LS) and longitudinal strain-rate (LSR) echocardiography may enable the evaluation of global and regional left ventricular myocardial systolic and diastolic functions (3,4). Our study purposed to asses the role LS and LSR echocardiography in the assessment of left ventricular functions in patients with DMD.

Material and Methods

A total of 32 patients (ages, 3–12 years) were selected from among the patients diagnosed with DMD who met the study criteria and were being followed in the Pediatric Cardiology and Neurology Departments of Dr. Sami Ulus Obstetrics, Gynecology, and Pediatric Health and Disease Training and Research Hospital, Ankara, Turkey. A total of 31 healthy children (ages, 3–12 years) who had been referred to our clinic for evaluation of a murmur and had no cardiac disease

were contained our study as controls. Control and DMD groups gave written informed consent and local Ethics Committee approved the study protocol. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Institutional Review Board (approval number: 29-27.03.2012).

The following demographic characteristics were evaluated in both patients and controls: gender, age, body mass index, standard echocardiography parameters, pulsed-wave tissue Doppler imaging (PW-TDI) findings, and two-dimensional (2D) LS/LSR echocardiography measurements.

All echocardiographic examinations were performed by the same investigator to prevent from interobserver variability. For all of the study patients, the echocardiographic recordings were participated by monitoring DII derivation with an IE 33 echocardiograph (S5-1 probe, IE33, Philips, Andover, MA, USA) in the back-to-top or left lateral decubitus position by the same pediatric cardiologist. The myocardial function of the patients was assessed using conventional echocardiography (m-Mode echocardiography parasternal long axis), PW-TDI, and LS and LSR echocardiography. Left ventricular dimensions and out flow tracts were evaluated in M-mode with 2D color Doppler echocardiography and LS/LSR echocardiography. Left ventricular assessments were done according to the suggestions of the American Society of Echocardiography (2).

The records that showed the best examples and highest amplitude signals with color tissue Doppler echocardiography were evaluated. Left ventricular images for color tissue Doppler were gained in the apical 4-chamber view. It was adjusted as the Nyquist limit is at interval of -20 cm/s to +20 cm/s, and high frame rates are bigger than 100 frames/s. The sample volumes were taken from the basal segments of the septum and the left ventricular free wall by color tissue Doppler echocardiography. The following parameters were evaluated with color-coded tissue Doppler: S, Am, and Em waves; ejection time (ET); isovolumetric contraction time (IVCT); and isovolumetric relaxation time (IVRT). The myocardial performance index (MPI) was calculated as follows: $MPI = IVCT + IVRT/ET$.

Apical four-chamber images were recorded, and the data were analyzed. Measurements were obtained for LS/LSR echocardiography. The electrocardiography records included five consecutive cardiac cycles. The 33 iE device and speckle-tracking echocardiography software (QLAB version 6.0, TMQ; Philips Medical Systems) automatically calculated the LS and LSR

of the myocardial tissue after the endocardial borders were manually identified. From the apical four-chamber view, the LS and LSR of the basal aspect of the anterolateral left ventricular wall and the left ventricular global strain were determined.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS (version 16.0 for Windows; SPSS, Inc., Chicago, IL). The data are given as means \pm standard deviation. Student's t-test was used to compare normally distributed parameters between groups. Values of $p < 0.05$ point out statistical significance.

Results

A group of 32 male patients with DMD (ages, 3–12 years) constituted the patient group, and 31 male controls with normal EF (ages, 3–12 years) constituted the control group. Demographic data, echocardiographic measurements, and heart rates are given in Table 1. The mean ages in the patient and control groups were 85.2 ± 38.4 months (range, 36–144 months) and 89 ± 38.9 months (range, 36–144 months). The EF, shortening fraction (SF), heart rate, and end-diastolic diameter of the left ventricular posterior wall differed significantly between the patient and control groups ($p < 0.05$). However, no statistically considerable differences were found in The interventricular septum end-diastolic diameter, left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), and left ventricular mass index were not considerably different between the two groups ($p > 0.05$).

Pulse-wave Tissue Doppler Measurements

Pulse-wave tissue Doppler imaging was performed in the apical 4-chamber view by placing the cursor at the baseline of the interventricular septum and left ventricular free wall with electrocardiography. Em, Am, E/A, S, ET, IVRT, IVCT, and MPI were measured. The PW-TDI measurements are given in Table 2. Among the measurements taken at the base of the interventricular septum, the following showed significant differences ($p < 0.05$) between the patient versus control groups: Em (10.7 ± 1.39 vs. 12.5 ± 1.8 cm/s), S (6.79 ± 0.84 vs. 7.6 ± 1 cm/s), amplitude and IVRT (55.6 ± 11.9 vs. 49 ± 8.57 m/s), and MPI (0.46 ± 0.08 vs. 0.42 ± 0.06). There was no significant difference in Am, ET, E/A, or IVCT ($p > 0.05$) between the groups. Among the measurements taken at the base of the left ventricular free wall, the following were significantly different between the patient versus control groups: E (14.2 ± 2.3 vs. 15.7 ± 2.2 cm/s), S (7 ± 1 vs. 7.8 ± 1.1 cm/s), and amplitude and IVRT (58.7 ± 11.5 vs. 50.9

± 9.8 m/s) (p < 0.05). Values for A, ET, E/A, IVCT, and MPI did not differ significantly between the two groups (p > 0.05).

LS and LSR Measurements

Five or more consecutive heart cycles were recorded by electrocardiography in the apical 4-chamber view. The global LS and LSR were measured at the base

of the left ventricular free wall. Values for LS (-14.5 ± 4.7 vs. -27.3 ± 6.5) and LSR (-0.24 ± 0.5 vs. -0.83 ± 0.27) at the base of the left ventricular free wall differed considerably between the patient versus control groups (p < 0.001) (Table III). Global strain in the apical four-chamber position (-13.7 ± 2.8 vs. -18.8 ± 2.3) also differed significantly between the two groups (p < 0.001) (Table 3).

Table 1 Demographic Data, Echocardiographic Measurements, And Heart Rates

		Patient (N=32)	Control (N=31)	P value
Demographic characteristics				
Mean age	months	85.2± 38.4	89± 38.9	0.69
Body weight	(kg)	24.4± 6.8	28.9± 13.3	0.06
Height	(cm)	116 ± 10,8	125±22.4	0.06
Echocardiographic measurements and heart rate				
EF	(%)	70.9 ±5,5	76.5± 5.85	0.0001
SF	(%)	39.7±5.2	44.8± 5.8	0.0001
EDDLVPW	(mm)	4.4± 0.8	5.5±1.2	0.06
IVSEDD	(mm)	4±0.8	5.9±1.4	0.01
LVESD	(mm)	20.9±3.7	19.7±4.1	0.21
LVEDD	(mm)	34.7±5	35±5.4	0.82
HR	/dk	99.1±8.6	86.1±7.6	0.0001
LVMI	Gr/m2	103.6±35.7	111.8±29.5	0.08

EF: ejection fraction, SF: shortening fraction, EDDLVPW: end-diastolic diameter of the left ventricular posterior wall, IVSEDD: interventricular septum end-diastolic diameter, LVESD: left ventricular end-systolic diameter, LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter, HR: Heart rate, LVMI: left ventricular mass index

Table 2 Comparison Of PW-TDI Results Between The Patient And Control Groups

PW-TDI	Patient (N = 32)	Control (N = 31)	P	Patient (N = 32)	Control (N = 31)	P
	SB	SB		LVB	LVB	
E (cm/sn)	10.7±1.39	12.5±1.8	0.0001	14.2±2.3	15.7±2.2	0.01
A (cm/sn)	5.7±1.3	6.3±1,6	0.09	7.0±1.2	7.3±1.37	0.36
ET (m/sn)	234.5±16,4	235.2±22	0.88	237.4±15.2	238.3±26	0.85
E/A	1.94±0.43	2.03±0.35	0.39	2.03±0.36	2.17±0.32	0.13
S (cm/sn)	6.79±0.84	7.6±1	0.001	7±1	7.8±1.1	0.001
IVRT (m/sn)	55.6±11.9	49±8.57	0.01	58.7±11.5	50.9±9.8	0.004
IVCT (m/sn)	55.9±10.2	51.6±8.7	0.07	58.7±12.7	54.2±9,8	0.12
MPI	0.46±0.08	0.42±0.06	0.03	0.48±0.1	0.44±0.08	0.10

PW-TDI: pulse-wave tissue Doppler imaging, IVRT: isovolumetric relaxation time, IVCT: isovolumetric contraction time, MPI: myocardial performance index, SB: septum basal, LVB: left ventricular basal

Table 3

Comparison Of S And SR Between The Patient And Control Groups

	Patient (N = 32)	Control (N = 31)	P
LVBLS	-14.5±4.7	-27.3±6,5	0.0001
GLOBS	-13.7±2.8	-18.8±2.3	0.0001
LVBLSR	-0.24±0.5	-0.83±0.27	0.0001

LVBLS: left ventricular basolateral of free wall strain, GLOBS: global strain, LVBLSR: left ventricular basolateral of free wall strain rate

Discussion

DMD, the most common neuromuscular hereditary disease, affects all peoples and ethnic groups, and is inherited as an X-linked recessive trait. The abnormal gene is located at the Xp21 locus on the X chromosome (1). In addition to skeletal muscle, this disease can involve the respiratory and heart muscles, accounting for the morbidity and mortality among patients with this illness. Although myocardial involvement can be subclinical, cardiomyopathy (CMP) and heart failure can develop.

Determination of myocardial function in DMD patients with heart involvement is critical for diagnosis, treatment, and prognosis, but the most appropriate method is still under debate. Measurement of the EF is not sufficient because it is subjective and of limited value, due to the global assessment of the heart. The EF is preserved in the early stages of DMD, and responses to treatment are better during this time. However, occult systolic dysfunction is reportedly present in this stage (5,6). Despite the preserved EF and SF in patients with DMD in this study, there were considerable differences in LS and LSR between patients and controls; thus, occult systolic dysfunction was thought to be present. Tissue Doppler imaging is a more sensitive method than EF measurement. However, the inability to distinguish between active and passive movements of heart contraction is problematic. LS and LSR echocardiography is an emerging technique that allows for the assessment of global and regional myocardial systolic and diastolic functions (3,4).

In the present study, the patient and control groups had similar ages, body weights, and heights, and the EF and SF were within the normal ranges in both groups. Nevertheless, these measurements differed significantly between the DMD and controls. In previous reports, patients with an SF >28% have been considered to be normal (5-7) In addition, significant

differences weren't found between patients and controls in terms of EF and SF in these studies (5-11). In a study by Mori et al.(10), PW-TDI was compared with the conventional method in 14 patients with DMD. Mertens et al. (8), studied 32 patients with DMD, aged 3–12 years, and compared the anterolateral left ventricular anterolateral wall LS and LSR obtained by PW-TDI with those obtained by the conventional method. This latter study was consistent with our study in terms of the number and ages of patients and the results.

In the literature, it was shown in only one study that significant differences were found in EF and SF between patients and controls (11). In the present study because the EF and SF were within the normal ranges in all groups, the significant differences between the patient and control groups were not considered to be important. Notably, we had already targeted the examination to patients with asymptomatic DMD and normal EF/SF values. LVESD and LVEDD did not differ considerably between the DMD and controls. These results indicate that dilated CMP had not yet developed in our patients. The posterobasal and lateral anterior walls of the left ventricle have been reported as the areas that are first affected and first to show the development of fibrosis in patients with DMD; however, these areas are not initially affected homogeneously (12-14). In our study, left ventricular end-diastolic diameter of the left ventricular posterior wall (EDDLVPW) did not differ considerably between the patient and control groups. This finding may be important in terms of showing that fibrosis had begun in the early stages, when patients were asymptomatic. In other studies comparing EDDLVPW between patient and control groups, lower values were measured in the patient group, but the differences were not significant (5-11).

Sinus tachycardia is the first electrocardiographic finding in patients with DMD. This is because fibrosis and

fat accumulation affect the transmission system of the heart, especially the sinoatrial node (15). In addition, autonomic dysfunction in these patients contributes to tachycardia (16). The elevation of circulating catecholamines and sympathetic hyperactivity in DMD patients are due to autonomic dysfunction (1-17). In the present study, heart rate differed significantly between the patient and control groups. No arrhythmia other than sinus tachycardia was detected in our study. The heart rate decreased with age in the control group but not in the patient group. One previous study demonstrated a correlation between heart rate and cardiac dysfunction, and the heart rates of patients who were followed for 5 years increased with the development of CMP (7). Left ventricular dysfunction is thought to be aggravated in this condition. Thus, beta-blockers have been used in treatment (18,19).

TDI is a more sensitive method than EF measurement, but the inability to distinguish between active and passive movements of heart contraction is problematic. Moreover, as in all Doppler methods, the PWDD method is dependent on the angle. In patients with DMD, TDI may indicate diastolic dysfunction but not systolic dysfunction. Markham et al. (5), studied 26 patients with DMD, aged 5–14 years, with no CMP and normal EF and SF values; they reported significant differences in the A wave, E wave, E/A ratio, IVRT, and S wave between the patient and control groups. In the present study, the E wave, S wave, and IVRT were measured from the basal septum and basal aspect of the left ventricular free wall, and MPI was measured from the base of the septum. All of these measurements differed significantly between the DMD and control groups. This is generally consistent with previous reports (7,12,16,20). The A wave, E/A ratio, ES, and MPI measured from the base of the left ventricular free wall showed no considerable differences between the two groups, in agreement with the findings of Mertens et al. (8) and Mori et al. (10), but incompatible with others' results.

Despite its broad range of applications, TDI has some limitations. The main limitation is that the measured rate of the target myocardial segment is affected by the movement of the adjacent myocardial segments and the rotational movement of the heart. New methods such as S and SR attempt to be overcome this limitation. TDI also has insufficient quality to evaluate the PWDD because the apex of the heart is partly still. Ultrasound waves are required for the adjustment parallel to myocardial motion, which sometimes makes it difficult to utilize this method. In addition, because of the dependence of this method on the angle, the evaluation of movements along the long and short axes

of the heart is not possible (4,17,20,21). Because conflicting results have been published, more reliable methods have been researched, and S and SR have been used for this purpose in recent years.

In recent years, cardiological treatment of patients with DMD has begun after the development of CMP. Treatment only slows the progression of CMP and cannot prolong the life of patients. CMP usually begins after the age of 12 years and affects more than 90% of patients with DMD after the age of 18 years (12). In recent years, it has been demonstrated that occult systolic and diastolic dysfunction in patients with DMD may develop in the early period and that early treatment can significantly delay the development of dilated CMP. Moreover, early treatment can extend the survival time of affected patients (22,24) Hitoko et al. (25), started treatment with beta-blockers and ACE inhibitors in 40 asymptomatic patients, and none had died by the end of a 10.9-year follow-up. For these reasons, new methods of treatment for occult systolic and diastolic dysfunction in the asymptomatic period of DMD have been explored. Based on the results obtained thus far, LS and LSR measurements have been determined to be one of the most reliable methods.

In the majority of studies on LS and LSR measurements in groups with DMD, the left ventricular posterior wall has been used. (6,8,11) Hitoko et al. (25), studied 13 patients with DMD, reported significant differences in S and SR between patients and controls. Giatrikos et al. (9), studied only SR. The present study used S and SR of the base of the left ventricular free wall and the apical four-chamber global strain values. Significant differences in LVBL, LVBLSR, and global strain were detected between the patient and control groups. Mertens et al. (8) reported significant differences in the values of the base of the left ventricular free wall, apical and midlateral strain, and strain rates between patient and controls. Different from our study, the midlateral and apical regions were also studied. Mertens et al. (8), and Spurney et al. (26), measured the midlateral left ventricular free wall S and SR in mice with DMD and found significant differences compared with the control group. Recent reports showed the importance of basal longitudinal strain in aortic stenosis and tachycardia induced cardiomyopathy. Decreased basal longitudinal strain is a considerable predictor of future aortic valve surgery, in asymptomatic patients with aortic stenosis. Decreased basal longitudinal strain is also a predictor of future recovery in groups with tachycardia. The basal function has an important role of left ventricular function (27).

Our patients were asymptomatic, with normal EF and SF values. An abnormal S/SR measurement is important to show occult myocardial damage. In this way, patients are presented the opportunity to start treatment early. LS and LSR echocardiography is more sensitive and specific than conventional echocardiography and TDI evaluation. However, few studies have been conducted in patients with DMD.

Limitations of our study included the limited case and the relatively wide age range of DMD group. Our study only one pediatric cardiologist studied the echocardiographic parameters but we did not measure intraobserver variabilities.

In summary, asymptomatic patients with DMD in whom conventional echocardiography had detected left ventricular systolic function within the normal range showed significantly lower LS and LSR values at the left ventricular anterolateral wall compared with the control group. Based on these results, we believe that the identification of subclinical dysfunction using echocardiographic methods such as LS/LSR measurements in addition to conventional methods will be beneficial in terms of treatment timing and follow-up in these patients.

Financial support

The authors received no financial support for the research or authorship of this article.

Conflicts of interest

MK, OC, SO, UAO, VD, OY, FS, SK declare that they have no conflict of interest.

Human rights statements and informed consent

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1964 and later revisions. Informed consent was obtained from all patients for being included in the study.

References

- Emery AEH. The Muscular Dystrophies. *Lancet* 2002 ;359:687-695.
- John SG, James B, Richard D, et al. Recommendations for use of echocardiography in clinical trials. A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the task force on echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;9:975-1014
- Nesbitt GC, Mankad S, Oh J K. Strain imaging echocardiography: methods and clinical applications. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009 ;25:9-22.
- Pellerin D, Sharma R, Elliott P, et al. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function. *Heart* 2003; 3:9-17.
- Markham LW, Michelfelder EC, Border WL, et al. Abnormalities of Diastolic Function Precede Dilated Cardiomyopathy Associated with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2006 ;7:865-871.
- Thomas TO, Morgan TM, Burnette WB, et al. Correlation of Heart Rate and Cardiac Dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol* 2012 ;33:1175-1179.
- Mori K, Edagawa T, Inoue M, et al. Peak negative myocardial velocity gradient and wall-thickening velocity during early diastole are noninvasive parameters of left ventricular diastolic function in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 4:322-329.
- Mertens L, Ganame J, Claus P, et al. Early regional myocardial dysfunction in young patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 9:1049-1054
- Giatrakos N, Kinali M, Stephens D, et al. Cardiac tissue velocities and strain rate in the early detection of myocardial dysfunction of asymptomatic boys with Duchenne's muscular dystrophy: relationship to clinical outcome. *Heart* 2006 ;6:840-842.
- Mori K, Hayabuchi Y, Inoue M, et al. Myocardial strain imaging for early detection of cardiac involvement in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Echocardiography* 2007; 6:598-608.
- Ogata H, Nakatani S, Ishikawa Y, et al. Myocardial strain changes in Duchenne muscular dystrophy without overt cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2007;2:190-195.
- Cox GF, Kunkel LM. Dystrophies and heart disease. *Curr Opin Cardiol.* 1997;3:329-43.
- Frankel KA, Rosser RJ. The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy: epimyocardial fibrosis. *Hum Pathol* 1976 ;4:375-386.
- Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1987 ;16:1340-1355.
- Nomura H, Hizawa K. Histopathological study of the conduction system of the heart in Duchenne progressive muscular dystrophy. *Acta Pathol Jpn* 1982;6:1027-1033.
- Miller G, D'Orsogna L, O'Shea JP. Autonomic function and the sinus tachycardia of Duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev* 1989;4:247-250.
- Rhodes J, Margossian R, Darras BT, et al. Safety and Efficacy of Carvedilol Therapy for Patients with Dilated Cardiomyopathy Secondary to Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol* 2008 ;2:343-351.
- Sarnat H.B. Muscular dystrophies. In Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB, (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed. Philadelphia, Saunders; 2012; 2060-2069.
- Kinali M, Manzur A.Y, Muntoni F. Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 2008;93:986-990.
- Khraiche D, Pellerin D. Tissue Doppler, Doppler strain, and non-Doppler strain: tips, limitations, and applications. In: Nihoyannopoulos P, Kisslo J (eds). *Echocardiography*, Springer-Verlag London Limited 2009;79-100.
- Eidem BW. Tissue Doppler echocardiography in children with acquired or congenital heart disease. *Pediatrics and Child Health* 2009;19:98-105.
- Kajimoto H, Ishigaki K, Okumura K, Tomimatsu H, Nakazawa M, Saito K. Beta-Blocker Therapy for Cardiac Dysfunction in Patients With Muscular Dystrophy. *Circ J* 2006; 8:991-994.
- Duboc D, Meune C, Lerebours G, et al. Effect of Perindopril on the Onset and Progression of Left Ventricular Dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2005 ;6:855-857.
- Duboc D, Meune C, Pierre B, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J* 2007; 3:596-602
- Ogata H, Ishikawa Y, Ishikawa Y, et al. Beneficial effects of beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors in

Duchenne muscular dystrophy. J Cardiol 2009 ;1:72-78.

26. Spurney C, Yu Q, Nagaraju K. Speckle tracking analysis of the left ventricular anterior wall shows significantly decreased relative radial strain patterns in dystrophin deficient mice after 9 months of age. Version 2. PLoS Curr 2011;19;3:1-5
27. Carstensen HG, Larsen LH, Hassager C, et al. Basal longitudinal strain predicts future aortic valve replacement in asymptomatic patients with aortic stenosis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016;17:283-292.



TIP FAKÜLTESİ SON SINIF ÖĞRENCİLERİNİN KARIYER TERCİHLERİ VE BU TERCİHLERİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

CAREER PREFERENCES OF SENIOR STUDENTS IN FACULTY OF MEDICINE AND FACTORS AFFECTING THESE PREFERENCES

Funda İfakat TENGİZ¹, Asya Banu BABAOĞLU²

¹ İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

² İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Cite this article as: Tengiz Fİ, Babaoğlu AB. Career Preferences of Senior Students in Faculty of Medicine and Factors Affecting These Preferences. Med J SDU 2020; 27(1): 67-78.

Öz

Amaç

Kariyer, genel anlamıyla seçilen bir iş hattında ilerlemek ve bunun sonucunda sorumluluk üstlenmek, statü kazanmak ve saygınlık elde etmek anlamını taşımaktadır. Bir kişinin iş yaşantısındaki aktivite, sorumluluk, tutum ve davranışlarının gelişimidir. Tıp fakültesi öğrencilerini mezuniyet sonrası temel, dâhili ve cerrahi bilimler alanlarında farklı düzey ve statüde kariyer olanakları beklemektedir. Bu çalışmada Tıp Fakültesi son sınıf öğrencilerinin kariyer tercihlerinin ne olduğu ve bu tercihlerini etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada karma araştırma yöntemi ve tamamlayıcılık deseni kullanılmıştır. Nicel ve nitel veriler eş zamanlı toplanmış ve bir yöntemden elde edilen bulguların detaylandırılması, sunulması, artırılması ve açıklığa kavuşturulmasında diğer yöntemin sonuçları kullanılmıştır. Veri toplama aracı olarak odak grup görüşmeleri ve kariyer tercih anketi kullanılmıştır. Yapılan odak grup görüşmeleri içerik çözümlemesi ile analiz edilmiştir. Transkriptleri çıkarıldıktan sonra kodlanıp, kategorize edilmiştir. Veri analizinde tanımlayıcı istatistikler ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya katılanların %60.9'u (n=28) kadın, genel yaş ortalaması 24.4 (±1.9) idi. Öğrencilerin %66.7'si (n=30) mezuniyet sonrasında dâhili, %28.9'u (n=13) cerrahi, %4.4'ü (n=2) temel tıp bilimlerini seçmeyi planlıyordu. Hiçbir öğrenci meslek hayatına pratisyen hekim olarak devam etmek istemiyordu. Öğrencilerin %84.8'i mezuniyet sonrasında "kamu hastanelerinde" çalışmak istediklerini ifade etti. "Yaşam tarzı esnekliği" ve "Kabul edilebilir çalışma saatleri" kariyer tercihi en çok etkilediği ifade edilen faktörlerdendi. Kariyer tercihi en az etkilediği ifade edilen faktörler ise "aile isteği" ve "sürekli mesleki gelişim için zaman ve para harcama zorunluluğu" ile "toplum tarafından algılanan statü" idi. Odak grup görüşmelerinden "ilgi, yetenek, para, saygınlık statü, kabul edilebilir ve yönetilebilir çalışma koşulları, dar ve odaklanmış ve genel uygulama alanı, Tıpta Uzmanlık Sınavı (TUS)'ndan alınan puan, mesleki tatmin, hastalar ve hasta yakınları ile ilişkiler, etik ilişkiler, yurtdışı olanaklar ve kariyer danışmanlığı" etkileyen faktörler olarak belirlenmiştir.

Sonuç

Öğrencilerin kariyer planlamalarını yetenek ve ilgi alanlarına göre yapabilmelerini desteklemek ve sağlık alanında dengeli bir hizmet dağılımı sağlamak için, çalışma koşullarının düzenlenmesi yanında, mezuniyet öncesi eğitimde olumlu rol modellerinin varlığı ve kariyer danışmanlığı önem kazanmaktadır.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: fundaiifakat.tengiz@ikc.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 03.05.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 21.08.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Anahtar Kelimeler: Tıp Eğitimi, Kariyer, Kariyer Tercihi

Abstract

Objective

A career, in general, is to show progress in a profession and, taking responsibility, gaining status and dignity. It is the development of activity, responsibility, attitude and behaviour of a person in professional life. Career opportunities at different levels in fundamental, internal and surgical sciences are awaiting Medical students after graduation. In this study, we aim to determine the career preferences of the last year students in the Faculty of Medicine and to determine the factors that affect these preferences.

Materials and Methods

Mixed research method and complementarity pattern were used in the study. Quantitative and qualitative data were collected simultaneously and the results of the other method were used to elaborate, present, increase and clarify the findings obtained from the other method. Focus group interviews and career preference questionnaire were used as data collection tools. The focus group interviews were analysed with content analysis. Interview transcripts were coded and categorised afterwards. Descriptive statistics and Fisher's Exact Test were used in data analysis.

Results

Of the participants, 60.9% (n = 28) were female and

the mean age was 24.4 (\pm 1.9). Of the students, 66.7% (n = 30) planned to study in internal medicine after graduation, 28.9% (n = 13) in surgical medicine sciences, and 4.4% (n = 2) in fundamental science. None of the students wanted to continue their career as a general practitioner. Eighty-four per cent of the students stated that they want to work in public hospitals after graduation. "Lifestyle flexibility" and "acceptable working hours" were the factors that affected the career preference most. The factors that had the least impact on career choice were "family influence", "necessity to spend time and money for continuous professional development" and "community perceived status". Interest, ability, money, dignity, status, acceptable and manageable working conditions, narrow and focused and general area of application, score from medical specialty exam (TUS), professional satisfaction, relationships with patients and their relatives, ethical relations, international opportunities and career counselling, were determined as factors from focus group interviews, affecting career choice.

Conclusions

In order to support students' ability to make career planning according to their abilities and interests, and to ensure a balanced service distribution in the health field, besides the regulation of working conditions, the presence of positive role models and career counselling are gaining importance.

Keywords: Medical education, Career, Career choice

Giriş

Kariyer, genel anlamıyla seçilen bir iş hattında ilerlemek ve bunun sonucunda sorumluluk üstlenmek, statü kazanmak ve saygınlık elde etmek anlamını taşımaktadır. Bir kişinin iş yaşantısındaki aktivite, sorumluluk, tutum ve davranışlarının gelişimidir (1). Kavram; bilgi, beceri ve yeteneğini geliştirmek ve aynı kademedeki farklı işlere yönelmek için yatay bir ilerleme gösteren çalışanları da kapsamaktadır (2, 3). Kariyer tercihleri bireyin kendi için öngördüğü olmazsa olmazları içeren ve başarılı bir kariyer için nelerin gerektiği yolundaki temel düşünceleridir. Yetenek, ihtiyaçlar ve kişisel değerlerin algılamasına bağlı olarak kariyer belirlenir (4). Kariyer, uzun soluklu bir yolculuktur ve seçimini yaparken aslında hayatımızı nasıl geçireceğimizin kararı verilmektedir. "Günümüzün en az üçte birini nerede, ne yaparak geçireceğiz? Bu bizi mutlu edecek mi? Kimlerle birlikte çalışacağız? Seyahatlerimiz olacak mı? Ailemiz ile ne kadar vakit geçirme şansımız olacak? Kalabalık bir aile istiyorsak, işimiz bu aileye bakacak

olanakları bize sunacak mı? Hatta işimizin şehir dışı, yurt dışı görevler gerektirdiği durumlarda nerede yaşayacağız?" gibi soruların cevapları kariyer tercihlerimizi etkileyen faktörler arasındadır.

Kariyer tercihi yaparken bireyin değer yargıları, ilgi ve inançları ve kişisel özelliklerinin de etkili olduğu alan yazında bildirilmektedir (5). Öte yandan sosyoekonomik durum ve aile etkisi gibi faktörlerin de ülkeler ve kültürler arası farklılık göstermekle birlikte etkili olduğu bildirilmektedir (6). Paa ve McWhirter (2000) kariyer seçiminde bireyin algılarının belirleyici olduğunu, "şans" faktörünü belirleyici olarak algılayan kimi öğrencilerin kariyer tercihini ciddi bir planlama ve mesleklere ilişkin kapsamlı bir araştırma yapmak yerine tamamen şansa bıraktıklarını ifade etmektedirler (7). Kariyer seçiminde etkili faktörler "içsel, dışsal ve kişilerarası faktörler" veya "geçmiş, kişisel ve çevresel değişkenler" olarak modellenenlerdir. İçsel faktörler bireyin kendi ile ilgili, dışsal faktörler kendi dışındaki etmenleri, kişiler arası faktörler ise aile, arkadaş çevresi gibi sosyal etkileşimleri ifade etmektedir. Bireyin geçmişi anlamında

cinsiyet, sosyoekonomik durum, yaş gibi değişkenler ifade edilmektedir. Kariyer tercihinin; bireyin geçmişi ile sahip olduğu kişisel ve çevresel değişkenler arasındaki karmaşık etkileşim sürecinin sonucu olduğu öne sürülmektedir (5).

Tıp Fakültesi altı yıllık bir eğitim sürecinin sonunda "tıp doktoru" ünvanı ile mezun olunan bir okuldur. Mezunlar; "pratisyen hekim/aile hekimi" olarak birinci veya ikinci basamak sağlık kurum ve kuruluşlarında mesleklerini sürdürebilecekleri gibi Tıpta Uzmanlık Sınavı (TUS), Doktora (PhD) programları sınavlarına girerek üst ihtisas, yan dal uzmanlığı gibi olanaklar ile kariyerlerine devam edebilirler (8). Bu sınavlara girerek kariyerlerine devam eden mezunlar temel, dâhili ve cerrahi tıp bilimleri alanlarında çalışmak üzere uzmanlaşma olanağına sahiptirler.

Sağlık İstatistikleri Yıllığı (SİY) 2017 verilerine göre Türkiye'de her 100.000 kişiye 186 hekim düşmekte ve ülkemiz Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD) ülkeleri arasında son sırada yer almaktadır. 2002 yılında 45.457 olan uzman hekim sayısı, 2017'de 80.951'e yükselirken, pratisyen hekim sayısı 30.900'den 44.649'a çıkmıştır (9).

Tıp fakültesi öğrencilerinin kariyer tercihlerini etkileyen faktörlerin anlaşılması, çalışma alanlarını özendirmek amacıyla yapılması gerekenlerin tespit edilmesine olanak sunar. Messinger ve arkadaşları çalışmalarında tıp öğrencilerinin ilgilerini ve kariyer tercihlerini belirledikleri sonuçları, politika yapıcılara yol gösterici olarak önermişlerdir (10).

Tıp fakültesi son sınıf öğrencileri, tamamladıkları stajlar sonrası çalışma koşulları ve olanakları hakkında kapsamlı bilgi ve deneyime sahip olarak gelecekteki yaşamlarını nasıl sürdürecekleri konusunda karar vermektedir. Bu çalışmanın konusu, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi (İKÇÜ) tıp fakültesi öğrencilerinin kariyer tercihlerinde rol oynayabileceği düşünülen etmenleri incelemektir. Çalışmada "Tıp Fakültesi son sınıf öğrencilerinin kariyer tercihleri nelerdir? Tıp Fakültesi son sınıf öğrencilerinin kariyer tercihlerini etkileyen faktörler nelerdir?" sorularının yanıtları sunulmaya çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma evrenini 2017-2018 eğitim öğretim yılında Tıp Fakültesi son sınıfına devam eden (N=95) öğrenciler (intörn) oluşturmaktadır.

Çalışmada karma araştırma yöntemi ve tamamlayıcılık deseni kullanılmıştır. Nicel ve nitel veriler eş zamanlı

toplanmıştır. Odak grup görüşmeleri tamamlandıktan sonra öğrenciler toplantı salonunu terk etmeden anketleri doldurmaları istenmiştir. Böylece bir yöntemden elde edilen bulguların detaylandırılması, sunulması, artırılması ve açıklığa kavuşturulmasında diğer yöntemin sonuçları kullanılmıştır. Tamamlayıcı karma yöntemde, nitel ve nicel veriler hem çakışmaların olduğu durumları, hem de olayı farklı açılardan ölçerek zengin ve ayrıntılı bir hale getirmek için kullanılır. Böylece her bir veri analizi türü bir diğerini tamamlar (11, 12).

Veri toplama aracı olarak odak grup görüşmeleri ve kariyer tercih anketi kullanılmıştır. Araştırmacılar tarafından hazırlanan anketin geliştirilmesi sürecinde, alan yazında ayrıntılı bir araştırma yapıldıktan sonra öğrencilerin kariyer seçiminde etkili olan içsel ve dışsal faktörler tespit edilmiştir. Ortaya çıkan 21 maddelik anket araştırmacılar tarafından bağımsız olarak yeniden değerlendirilmiş, pilot çalışma yapılmıştır. Anket, iki bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde sosyo-demografik değişkenlere ilişkin sorular; ikinci bölümde ise öğrencilerin mezuniyet sonrası kariyer tercihlerinde etkili olan faktörleri saptamaya yönelik sorular yer almaktadır. Cinsiyet, yaş ve aile bilgileri gibi bağımsız değişkenlerin yer aldığı ankette beş alt boyut bulunmaktadır (Tablo 1). Ankette katılımcılar kariyer seçimini etkileyebilecek 21 gerekçeyi, 5'li semantik anlam farklılığı ölçeği ile (-2= kesinlikle olumsuz etki, 0= etkisiz, +2= kesinlikle olumlu etki) değerlendirmişlerdir.

Öğrencilerle odak grup görüşmeleri yapılarak kariyer tercihlerini etkileyen faktörler belirlenmeye çalışılmıştır. Bir araştırmacı odak grup yönlendiricisi (FİT), diğer araştırmacı odak grup gözlemcisi (ABB) olmuşlardır. Odak grup yönlendiricisi olan araştırmacı; grup dinamikleri konusunda eğitim almış, grubu idare etmesini bilen ve grup psikolojisinden anlayan bir kişidir. Odak grup görüşmelerinde öğrencilere açık uçlu sorular yöneltilmiştir. Odak grup görüşmeleri öncesi "odak grubun ne olduğu", "görüşmeler sırasında ses kayıt cihazı kullanılacağı" ile ilgili açıklamalar yapılmış ve katılımcılardan sözlü onay alınmıştır. 01 Mart 2018 saat 13:30 – 15:30, 12 Mart 2018 saat 12:00 - 14:00 ve 03 Mayıs 2018 saat 15:00 - 16:30 tarihlerinde üç odak grup görüşmesi yapılmıştır. Her bir görüşmede benzer fikirler üretildiği için yeni bir odak grup görüşmesi planlanmamıştır. Yapılan odak grup görüşmeleri içerik çözümlemesi ile analiz edilmiştir. Transkriptler araştırmacılar tarafından ayrı ayrı çıkarıldıktan sonra tek bir transkript haline getirilmiştir. Yine araştırmacılar ayrı ayrı kodlama listesi hazırlamış ve tek bir kodlama listesi oluşturulmuş ve iki araştırmacı tarafından kategorize edilmiştir.

Veri analizinde tanımlayıcı istatistikler ve Fisher's Exa-

ct Test kullanılmıştır. Verilerin analizi SPSS for Windows 25.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

Uygulama için gerekli izin İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sosyal Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (03.04.2018 tarih, sayı: 2018/05-05) alınmıştır.

Bulgular

a. Nicel Bulgular

Ankete katılanların %60.9'u (n=28) kadın, genel yaş ortalaması 24.4 (± 1.9) idi (Tablo 2). Öğrencilerin %66.7'si (n=30) mezuniyet sonrasında dâhili, %28.9'u (n=13) cerrahi, %4.4'ü (n=2) temel tıp bilimlerini seçmeyi planlıyordu. Hiçbir öğrenci meslek hayatına pratisyen hekim olarak devam etmek istemiyordu. Cinsiyet ile tercih edilen tıp bilim alanı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0.27$).

Mezuniyet sonrasında hangi alan/kurumda çalışmayı planladıkları sorusunda %84.8 oranla en çok işaretlenen şık "kamu hastaneleri" idi (Tablo 3).

Mezuniyet sonrası kariyer tercihini etkileyebilecek etkenler arasında en çok işaretlenen faktör %97,8 (n=45) oranla "yaşam tarzı esnekliği (çalışma saatlerinin kontrolü, tatil günleri vs.)" idi. Bunu %93.5 (n=43) ile "kabul edilebilir çalışma saatlerinin olması", "acil durumlara çağrılma sıklığı", "yeteneğimin olması" ve "uzmanlık sonrası çalışma koşullarının rahat olması" takip etmekteydi. Kariyer tercihini en az etkilediği tespit edilen faktörler %43,5 (n=20) ile "aile isteği" ve %67.4 (n=31) ile "sürekli mesleki gelişim için zaman ve para harcama zorunluluğu" ile "toplum tarafından algılanan statü" idi.

'Sağlığı koruma ve geliştirmeye katkı sunması' ($p=0.004$), 'yüksek gelir imkânı' ($p=0.042$) ve 'sağlık personeline yönelik şiddet olaylarının görülme olasılığı' ($p=0.033$) faktörlerinin kariyer tercihinde etkili olduğunu ifade eden kız öğrencilerin oranı istatistiksel olarak anlamlı bir farkla erkeklerden yüksekti (Tablo 4).

Ailenin ekonomik durumu ve anne/baba eğitim düzeyi ile mezuniyet sonrası kariyer tercihini etkileyen faktörler arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktu.

b. Nitel Bulgular

Yapılan üç odak grup görüşmesine 46 intörn katılmıştır. İçerik analizi ile elde edilen transkriptten 201 kodlama başlığı oluşturulmuştur. Bu kodlamalardan on üç kategorizasyon başlığı saptanmıştır (Tablo 5).

Aşağıda, kategorize edilen başlıklar ile ilgili olumlu-olumsuz görüşler aktarıldıktan sonra başlığı en iyi anla-

tan ifadeler örnek olarak sunulmuştur.

1. İlgî

Öğrenciler kariyer planı yaparken ilgi duydukları bir alanda çalışmayı önemsediklerini belirtmişlerdir. İlgi duyulan alan henüz tıp fakültesine başlarken şekillendiğini belirtenler olduğu gibi, eğitim sürecindeki yaşantı ve deneyimlerden de etkilendiklerini belirten öğrenciler bulunmaktaydı.

"Psikiyatri'ye hep ilgi duydum."

"Dâhili alanlara da ilgim vardı."

"1. sınıfta beyin cerrahisi hoşuma gidiyordu."

"Halk sağlığı koruyucu hekimlik ilgimi çekti"

2. Yetenek

Öğrenciler meslek yaşamlarında yetenekli oldukları alanlarda çalışırlarsa başarılı ve mutlu olacaklarını ifade etmekteydiler.

"Bir de biraz o konuda yeteneğim olduğunu düşünüyorum."

"En başından cerrahiye ilgim vardı. Yetenekliydim de..."

"Cerrahi bilimlere yatkınlığım var."

3. Para

Kariyer planı yaparken para kazanmak öğrencilerin birincil düşündükleri şey olmasa da emeklerinin karşılığını almayı, rahat bir yaşam sürmeyi, hekim olarak nerede çalışırlarsa çalışsınlar ortalamanın üzerinde bir gelir kazanmayı istediklerini ifade etmişlerdir.

"Ekonomik gelir de önemli"

"Para, tercihim belirlemede önemli bir faktördür."

"Paraya göre bölüm seçmem. Zaten ortalamanın üstünde kazanırım."

"Para çok fazla etkiler. Hak ettiğimiz parayı kazanmak isterim. Hayat pahalıyor. O yüzden biraz para kazanmak isterim. %51 para %49 diğerleri"

"Uzmanlıkta maaş neredeyse iki katına çıkıyor"

Kamu kurumlarında çalışmanın verdiği düzenli gelir güvencesinin yanında, seçilen alanın muayenehane, özel hastane gibi alternatif çalışma olanağı sunması, kariyer tercihini etkileyen durumlar arasındaydı.

"Devletin eli garanti el"

"'Uzmanlıkta da özel sektör var' filan diyorlar."

"Özelde kendi kliniğimi açacağım"

Mezuniyet sonrasında ek eğitimler veya malzemeler için para harcama gerekliliğinin olması da tercihleri belirlemede rol oynamaktaydı.

"Hani psikiyatri ile ilgili konuşmuştuk. Hani hipnoz eğitimi vs. için ekstra para harcayacak olmak benim için etkili. Tam para kazanacakken para harcamak zorunda olmak."

Tablo 1 Kariyer Tercih Anketi Alt Boyut ve Anket Maddeleri

ALT BOYUTLARI	İLGİLİ ANKET MADDELERİ
1.İlgi duyma /yetenek	3-4-8-10-12-15-20-21
2.Saygınlık statü	1-16-17
3.Gelir düzeyi/para	9-11
4.Çalışma şartları/rahatlık/güvenlik	2-5-6-13-14-18-19
5.TUS sınavı	7

Tablo 2 Cinsiyete Göre Sosyodemografik Özelliklerin Dağılımı

	KADIN n (%)	ERKEK n (%)
Cinsiyet	28 (60.9)	18 (39.1)
Ortalama yaş (yıl ± SD)	24.46 ± 2,44	24.0 ± 0,76
Anne eğitim durumu		
Ortaokul ve altı	3 (10.7)	6 (33.3)
Lise ve Üstü	25 (89.3)	12 (66.7)
Baba eğitim durumu		
Ortaokul ve altı	3 (10.7)	5 (27.8)
Lise ve Üstü	25 (89.3)	13 (72.2)
Aile ekonomik durum		
İyi / çok iyi	14 (50.0)	8 (44.4)
Orta / kötü / çok kötü	14 (50.0)	10 (55.6)

Tablo 3 İntörnlerin Mezuniyet Sonrası Çalışmayı Planladıkları Kurumların Dağılımı

Kurum / Alan	n(%)
Kamu Hastaneleri	39 (84.8)
Özel Hastane	20 (43.5)
Muayenehane	19 (41.3)
Yurt Dışı Kariyer	18 (39.1)
Tıp Dışı Kariyer	9 (19.6)
Toplum Sağlığı Merkezi	7 (15.2)
İdari görev	6 (13.0)

Tablo 4

İntörnlerin Kariyer Tercihini Etkileyen Faktörlerin Cinsiyete Göre Dağılımı

	KADIN n (%)	ERKEK n (%)	p değeri
ETKİLEYEN FAKTÖRLER			
Yaşam tarzı esnekliği	28 (100)	17 (94.4)	0.39
Kabul edilebilir çalışma saatleri	26 (92.9)	17 (94.4)	1.0
Acil durumlara çağrı sıklığı	25 (89,3)	18 (100)	0.27
Alan konusunda yetenek	27 (96.4)	16 (88.9)	0.55
Uzmanlık sonrası çalışma koşulları	26 (92.9)	17 (94.4)	1.0
Uzmanlık eğitiminin koşulları	26 (92.9)	16 (88.9)	0.63
Mesleki olarak yapılan işin tatmin etmesi	25 (89.3)	17 (94.4)	1.0
Hasta çeşitliliğinin çok olması	26 (92.9)	14 (77.8)	0.19
TUS sınavı başarı durumu	23 (82.1)	16 (88.9)	0.68
Stajı / rotasyonu sevmiş olma	23 (82.1)	16 (88.9)	0.68
Nöbet tutma gerekliliği	24 (85.7)	14 (77.8)	0.69
Kamu dışı çalışmaya olasılıkları	24 (85.7)	14 (77.8)	0.69
Sağlığı koruma ve geliştirmeye katkı	27 (96.4)	11 (61.1)	0.004
Yüksek gelir imkanı	26 (92.9)	12 (66.7)	0.042
Tedavi sonucunu hızlı görebilme	23 (82.1)	15 (83.3)	1.0
Dar ve odaklanmış uygulama alanı	22 (78.6)	12 (66.7)	0.49
Sağlık personeline yönelik şiddet	25 (89.3)	11 (61.1)	0.33
Meslektaşlar arasında algılanan statünün	19 (67.9)	13 (72.2)	0.75
Sürekli mesleki gelişim için zaman ve para	19 (67.4)	12 (66.7)	0.93
Toplum tarafından algılanan statü	17 (60.7)	14 (77.8)	0.22
Aile isteği	13 (46.4)	7 (38.9)	0.61

4. Etkileyen Kişi

Öğrenciler gelecekle ilgili planlarını esas olarak kendilerinin yaptığını belirtmiş olsa da, verilen yanıtlardan kariyer tercihlerini kişi ya da kişilerin etkilediği gözlemlendi. Görüşmelerde en çok etkileyen kişilerin asistanlar ve öğretim üyeleri olduğu, ancak ailelerin beklentilerinin kariyer tercihinde etkili olduğu ifade edildi.

“Beni zaten direkt eşim etkiledi.”

“...Ama mezun olduktan sonra ailelerin beklentileri de oluyor illa ki...”

“Arkadaşlar, hocalar çok etkiliyor, asistanlar...”

“Şeker bir hocamız vardı ki yani o kadar sevdi ki”

“Benim annem ebe, “kadın doğum yazarsan seni evlatlıktan reddederim” diyor”

“Ama en çok asistanlar etkiliyor”

5. Saygınlık Statü

Öğrenciler toplumun hekime duyduğu saygıyı önemsediklerini ve kariyer tercihlerinde bunun önemli olduğunu ifade etti.

“Hastaların sana böyle çok bir güveni yok. ‘Nasıl aile hekimi’ yani. Sanki insanların hayatına pek dokunamıyormuşsun gibi hissediyorsun”

“İsimlerin önüne gelen unvanları her şeyi çok etkiliyor, imaj gibi bir şey. Uzmanla doçent arasında bence çok bir fark yok ama insanların gözünde öyle oluyor..... Hastanedeki çalışanlar bile “doçente muayene oldum” diyor.”

6. Çalışma Koşulları

Odak grup görüşmeleri sırasında, kabul edilebilir çalışma saatleri, hayatlarını rahatça planlama ve tıp dışı ilgi alanlarına yönelebileme ön plana çıkmaktaydı. Bunun yanında iş yükü, nöbetler, üstlenilen sorumluluk / risk de kariyer tercihlerinde etkiliydi.

“Biraz da saatlerim daha rahat olsun”

“Eğer o asistanların çektiği çileyi çekeceksem çok zor. Pek çekilir bir yaşam değil”

“Mesela hayalim Fransızca öğrenmek. Akşam nöbet olursa ben nasıl o kursa gideyim”

Tablo 5 Nitel Verilerden Elde Edilen Kategorizasyon Başlıkları

	Kategorizasyon Başlığı
1	İlgi
2	Yetenek
3	Para (garanti iş- iş güvencesi, yüksek gelir imkânı, masraflar)
4	Etkileyen kişi (aile-meslektaş)
5	Saygınlık statü
6	Kabul edilebilir ve yönetilebilir çalışma koşulları
7	Dar ve odaklanmış/genel uygulama alanı
8	Tus puanı-sınav
9	Mesleki tatmin
10	Hastalar ve hasta yakınları ile ilişkiler (şiddet)
11	Etik ilişkiler (mobbing)
12	Yurtdışı
13	Kariyer danışmanlığı

“Aile hekimliği istiyorum. Fiziksel olarak yorucu olmayan bir iş istiyorum.”

“Cerrahi düşünmüyorum çünkü hastane dışında da bir hayatım olsun istiyorum.”

“Amaç şu anda sadece mutlu olabileceğim, rahat edebileceğim bir branşımın olması”

“Bence asistanlıkta nöbet koşullarının düzeltilmesi, yani ayda 10 nöbet yerine 5-6 olup nöbet sonrası izin olsa çoğu arkadaşımın tercihi değişir. Çok etkiliyor bence”

“Ne kadar çok param olsa da zamanım olmazsa kıymeti yok. Zamanı satın alamıyorsun.”

“Bir de hani, ailem olacak. Aileme nasıl bakacağım, çocuğuma nasıl bakacağım? Bir kadın olarak bunları da düşünmem lazım”

7. Dar Ve Odaklanmış/Genel Uygulama Alanı

Kimi öğrenciler kendilerini özelleşmiş konulara yönelmek isterken, kimi öğrenci de bütüncül bir bakış açısıyla genel hekimlik uygulamaları yapmak istediğini belirtmiştir.

“Ben izole bölümleri sevmiyorum. Mesela göz tıptan çok uzaklaşıyor musun gibi geliyor.”

“Özelleşmiş hastalara bakmak isterim. Ortopedist olmak istiyorum her gelen kırığı değil de özel şeyler yapmak istiyorum.”

“Belli bir hasta grubuna bakmak istiyorum.”

“Tek bir alana kendimi yönlendiremiyorum. Bu gidişle pratisyen olacağım”.

“Hastaya bütüncül yaklaşmak çok hoşuma gidiyor”

8. TUS Puanı-Sınav

Ülkemizde uygulanan Tıpta Uzmanlık Sınavı (TUS) öğrenciler için geleceklerini şekillendirmekte önemli bir basamak olarak algılanmaktaydı. Bu sınavı çoğu öğrenci bir gereklilik olarak ve hayallerini gerçekleştirmede bir engel olarak görmekteydi. Hayal, ilgi ve yeteneklerinden ziyade alacağı puana göre kariyerini şekillendireceğini ifade etmekteydiler.

“Puanlarının düşük olduğundan dolayı”

“Puana göre şekillensin istiyorum”

“Bilmiyor ki puanları benim yapamayacağım kadar yüksek”

“TUS’a girmenin gerekmemesi; Turizm hekimliği, iş yeri hekimliği vb.”

“En istediğim dermatoloji ama önümde TUS olduğu için zaman zaman vazgeçiyorum”

“Yurtdışı seçeneği mesela TUS'suz”

9. Mesleki Tatmin

Öğrenciler hekimlik mesleğini insanlara faydalı olmak ve bilim üretmek amacıyla tercih ettiklerini ifade ettiler.

“Tatmin olma açısından hekimlik anlamında hasta da göreyim”

“İnsanlara faydam olsun”

“Hem öğrenmeye devam etmek hem öğretmek isterim. Bir yerden sonra hasta bakmak hep aynı şey”

“Herkesin yapabileceği şeyi yapmaktansa farklı bir tekniğim olsun, ilklerden olmak isterim. Mesleki tatmin hissedeyim”.

10. Hastalar Ve Hasta Yakınları İle İlişkiler

Öğrenciler, hastaların ve hasta yakınlarının hekimlik mesleğine bakış açıları, olumsuz ve şiddet eğilimli tutumları dolayısıyla hastayla doğrudan temasın daha az olduğu branşları tercih ettiklerini ifade ettiler.

“Hasta yakınları ile anlaşmak zor”

“Hasta yakınları ile de muhatap olmak istemiyorum”

“Hastaların muamelelerinin doktorlara karşı kötü olması”

“Hastalarla yüz göz olmak istemiyorum”

“Sürekli kapıda kavga çıkma ihtimali var. Hastadan soğuma sebeplerim bunlar”

11. Etik İlişkiler

Öğrenciler tercih için çalışma ortamındaki huzur ve barışın ön planda olduğunu ifade ettiler. Bazı branşlarda anlaşmazlık ve etik dışı davranışlar gözlemlediklerini söylediler. Olumsuz çalışma ortamının tercihlerini etkilediklerini ifade ettiler.

“Mobbing ortamı beni irrite etti o branştan”

“...gerçekten hiç etik olmayan davranışlar vardı”

“Orayı çok seversin, ortam iyidir, güzeldir.”

“Onların o kıdem telaşı...çok fazla rekabet ortamı olması...”

“kız erkek ayrımı var.”

12. Yurtdışı

Öğrencilerin yurtdışında eğitim alma ve yaşama isteği tercihlerini belirlemede etkili bir faktör olarak bulunmuştur.

“Amerika'ya gitmek istiyorum.”

“Sonuçta bu çok etkileyen bir şey, yurt dışı eğitimi.”

“Uzmanlık için Almanya'ya gideceğim. Almanca öğreniyorum.”

“Bir ayağım yurt dışında olsun. Yoğun iş yükü bir işe yarasin.”

13. Kariyer Danışmanlığı

Öğrenciler uzmanlık eğitimi dışındaki çalışma olanakları hakkında bilgi sahibi olmadıklarını ifade ettiler. Mezuniyet sonrası yapabilecekleri hakkında eğitim sürecinde bilgi verilmesini talep ettiler.

“TUS dışında yapılabilecek şeyler, iş yeri hekimliği, eğitim birimi gibi. Veya ilaç firmalarında çalışmak gibi. Bunlarla ilgili bize hiç bilgi verilmiyor.”

“TUS dışında bir doktor ne yapar bilmiyoruz. Bunlarla ilgili bize hiç bilgi verilmedi.”

Tartışma

Bu çalışma, tıp fakültesi öğrencilerinin mezuniyet sonrası kariyer tercihlerinin ne olacağını ve bu tercihleri

etkileyen faktörleri anlamayı amaçlamaktadır.

Çalışmalar, cerrahi branşlarda erkek hekim oranının kadınlara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (13-15). Çalışmamızda cinsiyet ile tercih edilen tıp bilim alanı (dâhili, cerrahi, temel) arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu durum, kız öğrencilerin cerrahi branşlara önyargılı yaklaşmadıklarını, düşünsel anlamda cinsiyet eşitliğinin sağlanmış olduğunu ve eğitim sırasında cinsiyet ayrımı yapılmadığına dair olumlu işaretlerdir. Ancak çalışma koşullarının rahat olması, az nöbet olması, ailesine ve kendine daha fazla zaman ayırabilecek olması kız öğrencilerin tercihlerini etkileyen faktörlerdi. Almanya'daki iki tıp fakültesinde 1098 öğrenci ile yürütülen bir çalışmada, öğrencilerin %64'ü cerrahi branşları ilgi çekici ve anlamlı bir branş olarak tanımladığı halde, kadınların %89'u ve erkeklerin %81'i cerrahi bir branşı seçme konusunda istekli olmadıklarını ifade etmiştir. Söz konusu çalışmada öğrenciler meslekleri için fedakârlık yapmaya hazır olduklarını, ancak aynı zamanda, iş-yaşam dengesinin de önemini vurgulamışlardır (16). Batı ülkelerinde cerrahi branşı tercih etme oranının azalma eğiliminde olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (17). Pediatri alanlarında uzmanlaşmanın kız öğrencilerde fazla olduğunu saptayan çalışmalar vardır (13, 18). Bu, kadınların doğalarında bulunan çocuk sevgisine ve aile içindeki rollerine yorumlanmıştır (13). Japonya'da tıp öğrencilerinin kariyer tercihini cinsiyetlere göre karşılaştıran bir çalışmada, kız öğrencilerin 'çocuk veya yaşlılar' gibi hedef gruplara eğilim gösterdiği ve bunun kariyer seçiminde etkili olduğu, ancak 'beklenen gelir düzeyinin' pek etkili olmadığı görülmüştür. Kız öğrenciler kapsamlı hasta bakımına erkeklere göre daha fazla değer verme eğilimindedir ve erkeklere göre rol modellerinden daha fazla etkilenebilir (19). Çalışmamızda 'sağlığı koruma ve geliştirmeye katkı sunması', 'yüksek gelir imkânı' ve 'sağlık personeline yönelik şiddet olaylarının görülme olasılığı' değişkenlerinin kariyer tercihinde etkili olma durumu kız öğrencilerde istatistiksel olarak yüksekti. Özellikle 'sağlığı koruma ve geliştirmeye katkı sunması' ve 'şiddet olayları' değişkenleri, kız öğrencilerin yine de cerrahi dışı branşlara yönelebileceğine dair bir gösterge olarak yorumlanabilir.

Öğrencilerin tamamı uzmanlaşmak istediklerini belirttiler. Çalışmamızda en çok dâhili branşlar tercih edilirken, Nigerya, Arabistan, Pakistan, Ürdün ve Kanada gibi ülkelerde cerrahi branşların tercih edildiği görülmektedir (13).

Çalışmamızda temel bilimler, aile hekimliği ve halk sağlığı az tercih edilen branşlar arasındadır. Benzer olarak Guraya ve arkadaşları da bu sonuca ulaşmış-

lardır (18). Bu durum öğrencilerin son sınıfa kadar aile hekimliği ve halk sağlığı alanlarında saha uygulama deneyimlerinin az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Klinik eğitim döneminde saha uygulamalarını yaygınlaştırmak öğrencilerin kariyer tercihlerinde değişime yol açabilir. Topluma dayalı ve yönelik tıp eğitiminin müfredat içine entegrasyonu bu uzmanlık alanlarına tercihi artırarak, öğrencilerin topluma hizmet etme motivasyonunu artırabilir.

Öğrenciler uzmanlık eğitimi dışındaki hekim çalışma alanları hakkında bilgi sahibi olmadıklarını ve mezuniyet sonrası yapabilecekleri hakkında eğitim sürecinde bilgi verilmesini talep ettiler. Gambia'da 106 tıp öğrencisi ile yapılan bir çalışmada, bütün öğrenciler kariyer danışmanlığını bir zorunluluk olarak kabul etmişlerdir (20).

Mezuniyet sonrasında kamu hastaneleri çalışmak için en çok tercih edilen alan/kurumdur. Benzer olarak Almanya'da yapılan çalışmada, maaşlı pozisyonda çalışmak özel olarak çalışmaya tercih edilmekteydi (21). Kleinert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada öğrencilerin çoğu, gelecek 10 yıllık kariyer planlarında bir hastanede çalışmayı tercih ettiklerini ifade etmişlerdir (16). Kamu kurumlarında çalışmanın verdiği düzenli gelir güvencesinin yanında, seçilen alanın muayenehane, özel hastane gibi alternatif çalışma imkanı sunması, kariyer tercihi etkileyen durumlar arasındaydı. Bizim çalışmamızda kamu dışında, özel sektörde (muayenehane, özel hastane) çalışma olasılıklarının olması değişkeni kız ve erkek öğrenciler arasında istatistiksel anlamlılık açısından farklı değildi. Benzer olarak Almanya'da yürütülen çalışmada da kendi muayenehanesinde uzman olma isteği, iki cinsiyette benzerdi (21).

Çalışmamızda, mezuniyet sonrası kariyer tercihi en az etkileyen faktörlerden biri "aile isteği" idi. Öğrenciler gelecekle ilgili planlarını esas olarak kendilerinin yaptığını ailelerinin isteğinin kariyer tercihinde daha az etkili olduğu ifade etti. Başka çalışmalarda da tıp fakültesi öğrencilerinin kariyer tercihi aile ve arkadaş çevresinin en az etkilediği saptanmıştır (13, 18). Görüşmeler sonucu öğrencilerin kariyer tercihi en çok etkileyen kişilerin asistanlar ve öğretim üyeleri olduğu saptanmıştır. Benzer olarak Kanada'da ve Japonya'da, öncelikleri belirleme ve bir uzmanlık alanı hakkında karar vermede en fazla etkiye sahip değişken, rol model ve mentorlardı (22, 23).

Öğrenciler kariyer planı yaparken ilgi duydukları ve yeteneklerinin olduğu bir alanda çalışmayı önemsettiklerini belirtmişlerdir. Benzer olarak farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda da kişisel ilgi ve yetenek, kariyer

tercihinde öncelikli faktör olarak öne çıkmaktaydı (20, 24).

Kariyer planı yaparken para kazanmak öğrencilerin birincil düşündükleri şey olmasa da emeklerinin karşılığını almayı, rahat bir yaşam sürmeyi, hekim olarak nerede çalışırlarsa çalışsınlar ortalamanın üzerinde bir geliri kazanmayı istediklerini ifade etmişlerdir. Nijerya'da doktor gelirlerinin düşük olmasına rağmen uzmanlık tercihi bizimle benzer olarak para tercih için anlamlı bir faktör olmamış (13), ancak diğer çalışmalarda önemli olarak not edilmiştir (25, 26). Mezuniyet sonrasında uzmanlık yapıldığı takdirde maaşın çok artacağı inancı, uzmanlaşma isteğini arttıran ve pratisyen olarak çalışma tercihi olumsuz etkileyen bir faktör olabilir.

Öğrenciler toplumun hekime duyduğu saygıyı önemsettiklerini ve kariyer tercihlerinde bunun önemli olduğunu ifade etmişlerdir. Çalışmamıza katılan öğrenciler, aile, arkadaş çevresi ve toplum tarafından saygın kabul edildiğini düşündükleri uzmanlaşmaya odaklanmış durumdadırlar. Aslında çalışma şartları ve maddi kazanç olarak aile hekimliğini ve birinci basamak çalışma koşullarını beğeniyor olsalar da hastaların ve toplumun statü olarak bakış açısını beğenmediklerinden farklı kariyer tercihlerine yöneldiklerini belirttiklerdir. Farklı ülkelerden bazı çalışmalar, aile hekimliğinin birçok tıp öğrencisinin öncelikli listesinde olmadığını göstermektedir. Bu ilgisizliğin nedenleri olarak öğrencinin konuyla ilgili bilgi eksikliği yanında bu branşı düşük prestijli, düşük geliri ve kişisel gelişime sahip olmayan bir uzmanlık alanı olduğu yönündeki algıları olarak açıklamaktadır (24, 27-29).

Tıp fakültesini tercih etme sebeplerinin araştırıldığı bir çalışmada "insanlara yardım isteği, tıbbı ilgi duyma, hekimliğin saygın meslek olduğunu düşünme ve tıbbı yeteneği olduğunu düşünme" gibi faktörlerin rol oynadığı tespit edilmiştir (5). Çalışmamızda kariyer tercihi en çok etkileyen faktörler yaşam tarzı esnekliği ve çalışma saatleri gibi kişisel konfor ile ilgili durumlarıdır. Mesleği seçerken var olan idealizm mezuniyete yakın öğrencilerde yerini, rahat yaşam koşulları isteğine bırakmaktadır. Bu durum öğrencilerin yoğun eğitim süreci sonucu yaşadıkları deneyimlerden kaynaklanıyor olabilir (30, 31) .

Son yıllarda, iş-yaşam dengesi gittikçe daha fazla önem kazanmaktadır. Bireyler kişisel hobilere, aile zamanına ve diğer eğlence etkinliklerini de önemsemekte, "iş" öncelikle boş zamanlarını finanse etmek ve aileyi desteklemek için para kazanmak anlamına gelmektedir (32). Odak grup görüşmeleri sırasında, kabul edilebilir çalışma saatleri, serbest zamana sahip

olma, hayatlarını rahatça planlama ve tıp dışı ilgi alanlarına da yönelebilmek konusu ön plana çıkmaktaydı. Bunun yanında iş yükü, nöbetler, üstlenilen sorumluluk / risk de kariyer tercihlerinde etkili olduğu görülmüştür. Almanya'da yürütülen bir çalışmada iş-yaşam dengesinin en az gelir kadar önemsendiği görülmüştür (16). Osborn ve arkadaşlarının çalışmasında öğrencileri aile hekimliği veya pediatri seçmeye yatkın hale getiren faktörler üç genel kategoriye ayrılmaktaydı: İş-yaşam dengesi, hekim-hasta ilişkileri ve asistanlık eğitiminin süresi (33).

Bizim çalışmamızda olduğu gibi, iş-yaşam dengesinin kontrol edilebilir olmasının her iki cinsiyet için de öncelikli olduğu başka çalışmalar da mevcuttur (19). Dorsey ve arkadaşları, kontrol edilebilir bir yaşam tarzı olan uzmanlık alanı seçen kadınların oranının 1996'da %18'den 2003'te %36'ya, erkeklerde ise %28'den %45'e çıktığını göstermiştir (34). İş-yaşam dengesinin çok fazla önemli olduğunu belirten öğrencilerin genel pratisyenliği tercih ettiğini gösteren çalışmalar vardır (35). Görüldüğü gibi, statü ve yaşam tarzına yönelik algılar öğrenciler arasında farklılık göstermektedir. Bu farklı bakış açılarını öngörerek tıp öğrencilerine uzmanlık seçimi konusunda tavsiyelerde bulunmak, hedef kitlenin tamamına ulaşabilme ve planlanacak olan kariyer danışmanlığının daha etkili olabilmesi için yararlı olabilir.

Yaşam tarzıyla ilgili düşünceler uzmanlık seçiminde o kadar merkezi hale gelmiştir ki, Amerika'daki tıp öğrencileri yaşam tarzı ile uyumlu olduğunu düşündükleri branşlar olan "acil tıp, radyoloji, oftalmoloji, anesteziyoloji ve dermatoloji"nin ilk harflerini kullanarak bir akronim oluşturmuşlardır; "E-ROAD"; emergency medicine, radiology, ophthalmology, anesthesiology, dermatology (34).

Kimi öğrenciler kendilerini özelleşmiş konulara yöneltmek isterken, kimi öğrenci de bütüncül bir bakış açısıyla daha genel hekimlik uygulamaları yapmak istediğini belirtmektedir. Kanada'da yapılan bir çalışmaya göre "dar ve odaklanmış konularda çalışmayı tercih etme" faktörü, özellikle uzmanlaşmayı planlayan öğrenciler için önemli bir değişkendir (33).

Ülkemizde uygulanan TUS öğrenciler için geleceklerini şekillendirmekte önemli bir basamak olarak algılanmaktadır. Bu sınavı çoğu öğrenci bir gereklilik olarak görmektedir. Hayal, ilgi ve yeteneklerinden ziyade alacağı puana göre kariyerini şekillendireceğini ifade etmektedirler.

Öğrenciler hekimlik mesleğini insanlara faydalı olmak ve bilim üretmek amacıyla tercih ettiklerini ifade ettiler.

Kanada'da yapılan çalışmada; bireylerin sağlığını geliştirme imkânı, hastalarla uzun vadeli ilişkiler kurma olanağı, kapsamlı bakım sağlama ve hastaları aileleri ile birlikte görme potansiyelinin, özellikle aile hekimliğini tercih eden öğrencilerde kariyer seçimini olumlu yönde etkileyen faktörler olduğu ortaya çıkmıştır (33).

Öğrenciler, hastaların ve hasta yakınlarının hekimlik mesleğine bakış açıları, olumsuz ve şiddet eğilimli tutumları dolayısıyla hastayla doğrudan temasın daha az olduğu branşları tercih ettiklerini ifade ettiler. Çin'de yapılan çalışmada da doktorlara yönelik şiddetin öğrencilerin kariyer tercihini ciddi şekilde etkilediği tespit edilmiştir (36).

Öğrenciler çalışma ortamındaki huzur ve barışın ön planda olduğunu, aslında her branşın ağır çalışma şartları olduğunu bildiklerini ifade ettiler. Bazı branşlardaki anlaşmazlık ve etik dışı davranışları gözlemlediklerini söylediler. Olumsuz çalışma ortamının tercihlerini etkilediklerini ifade ettiler. Eğitim sürecinde yaşanan deneyimler, öğrenciyi bir kariyer tercihine yakınlaştırmabileceği gibi, yeteneği ve ilgisi olduğu halde kişiyi tercihinden uzaklaştırabilir. Almanya'daki tıp fakültesi öğrencilerinde yürütülen çalışmada, tüm öğrencilerin saygılı iş ilişkilerini önemsediklerini ve bu beklentinin sınıf düzeyi / deneyim ilerledikçe, istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttığı gözlemlenmiştir (16).

Sonuç

Genç hekim adaylarının özel yaşam ve kariyer planlaması konusunda beklenti ve talepleri vardır. Mevcut öğrenci nesli için iş-yaşam dengesi, kariyer tercihini etkileyen öncelikli faktördür. Elbette iş-yaşam dengesi, öznel algılara dayanır ve bu nedenle bireysel değişkenlik gösterebilir. Ancak genel olarak "meslek ve özel hayatı dengeleyebilmek" olarak değerlendirilebilir. Yoğun iş yükü veya risk getirdiği düşünülen uzmanlık alanlarına daha az ilgi duyulması, özellikle cerrahi branşlarda veya daha uzun süreli eğitim gerektiren özellikli branşlarda kalifiye aday sıkıntısına yol açabilir. Benzer olarak düşük gelir ve statü algısı ise birinci basamak hekimliğinde açığa neden olabilir. Öğrencilerin kariyer planlamalarını yetenek ve ilgi alanlarına göre yapabilmelerini desteklemek ve sağlık alanında dengeli bir hizmet dağılımı sağlamak için, çalışma koşullarının düzenlenmesi yanında, mezuniyet öncesi eğitimde olumlu rol modellerinin varlığı ve kariyer danışmanlığı önem kazanmaktadır. Tıp eğitimi süresince öğrencilere kariyer danışmanlığı verilmesi ve eğitimcilerle olumlu rol model olmalarının öneminin hatırlatılması önerilmektedir.

Sınırlılık

Bu çalışma İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri ile sınırlıdır. Mesleki rehberlik konusunda ayrıntılı programların yapılabilmesi için yeterli bilgi edinilmesi amacıyla çalışma diğer üniversite öğrencileri ile tekrarlanabilir.

Kaynaklar

1. Türkay O, Eryılmaz B. "Kariyer Değerleri ve Kariyer Yolu Tercihleri İlişkisi: Türk Turizm Sektöründen Örnekler" Muğla Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi (İLKE) 2010, Sayı 24: 179-200.
2. Can H, Akgün A ve Kavuncubaşı S. Kamu ve Özel Kesimde İnsan Kaynakları Yönetimi, 4.Baskı, Siyasal Kitabevi, Ankara; 1998.
3. Baruch Y. Managing Careers Theory and Practice, Prentice Hall, London; 2004.
4. Mignonac K ve Herrbach O. "Managing Individual Career Aspirations and Corporate Needs: a Study of Software Engineers in France", Journal of Engineering and Technology Management, 2003; 20(3): 205–230.
5. Genç G, Kaya A, Genç M. "İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Meslek Seçimini Etkiyen Faktörler". İnönü Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi, 2007; 8(14): 49–63.
6. Brown, D. "The Role of Work and Cultural Values in Occupational Choice, Satisfaction, and Success: A Theoretical Statement". Journal of Counseling & Development, 2002; 80: 48-56.
7. Paa HK, ve McWhirter EH. "Perceived Influences on High School Students' Current Career Expectations". The Career Development Quarterly; 2000; 49 (1): 29-45.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı Atama ve Yer Değiştirme Yönetmeliği. Erişim tarihi 16.07.2019 <http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=7.5.17232&MevzuatIlski=0>
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2017. İVOGSAN Ankara, 2018. ISBN: 978-975-590-697-3
10. Messinger CJ, Hafler J, Khan MA, Long T. "Recent Trends in Primary Care Interest and Career Choices Among Medical Students at an Academic Medical Institution" Teaching and Learning in Medicine, 2017; 29:1: 42-51, DOI: 10.1080/10401334.2016.1206825.
11. Schoonenboom J, Johnson RB. "How to Construct a Mixed Methods Research Design". Köln Z Soziol. 2017; (Suppl 2) 69: 107–131.
12. Baki A, Gökçek T. "Karma Yöntem Araştırmalarına Genel Bir Bakış". Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi 2012; Cilt:11 Sayı: 42: 001-021.
13. Bisi-Onyemaechi A, Okwesili I, Odetunde O, C Onyemaechi N, Okwara B, & Omoke N. Specialty choices: Patterns and determinants among medical undergraduates in Enugu Southeast Nigeria. Nigerian Journal of Clinical Practice, 2018; 20(11): 1474.
14. Azizzadeh A, McCollum CH, Miller CC, Holliday KM, Shilstone HC, & Lucci A. Factors influencing career choice among medical students interested in surgery. Current Surgery, 2003; 60(2): 210–213.
15. Hashmi NR, Daud S, Manzoor I, Maqsood S, Aizaz S, Siddiqui D, & Baig S. Factors Affecting Medical Specialty Preferences and Associated Gender Differences in Fourth Year Mbbs Students. JPMI: Journal of Postgraduate Medical Institute, 2010; 24(2): 101–107.
16. Kleinert R, Fuchs C, Romotzky V, Knepper L, Wasilewski ML, Schröder W, Leers J. Generation Y and surgical residency - Passing the baton or the end of the world as we know it? Results from a survey among medical students in Germany. PLoS One, 2017; 12(11): e0188114.
17. Cockerham WT, Cofer JB, Biderman MD, Lewis PL, Roe SM. Is there declining interest in general surgery training? Current Surgery, 2004; 61(2): 231–235.
18. Guraya SY, Almaramhy HH. Mapping the factors that influence the career specialty preferences by the undergraduate medical students. Saudi Journal of Biological Sciences, 2018; 25(6): 1096–1101.
19. Kawamoto R, Ninomiya D, Kasai Y, Kusunoki T, Ohtsuka N, Kumagi T, Abe M. Gender difference in preference of specialty as a career choice among Japanese medical students. BMC Medical Education, 2016; 16(1): 1–8.
20. Bittaye M, Odukogbe ATA, Nyan O, Jallow B, Omigbodun AO. Medical students' choices of specialty in The Gambia: the need for career counseling. BMC Medical Education, 2012; 12(1): 72.
21. Gibis B, Heinz A, Jacob R, Müller CH. The career expectations of medical students: findings of a nationwide survey in Germany. Deutsches Arzteblatt International, 2012; 109(18): 327–332.
22. Blissett S, Law C, Morra D, Ginsburg S. The Relative Influence of Available Resources During the Residency Match: A National Survey of Canadian Medical Students. Journal of Graduate Medical Education, 2011; 3(4): 497–502.
23. Saigal P, Takemura Y, Nishiue T, Fetters MD. Factors considered by medical students when formulating their specialty preferences in Japan: findings from a qualitative study. BMC Medical Education, 2007; 7: 31.
24. Imran S, Kholi N, Nadia K, Riasat Al N, Kauser Aftab K, Farhan Muhammad Q. Reasons for Choosing Specialty After Graduation Among Students of a Private Medical College in Pakistan. Pakistan Journal of Public Health, 2018; 7(2): 90–94.
25. Al-Fouzan R, Al-Ajlan S, Marwan Y, Al-Saleh M. Factors affecting future specialty choice among medical students in Kuwait. Medical Education Online, 2012; 17(1): 19587.
26. Morra DJ, Regehr G, Ginsburg S. Medical students, money, and career selection: students' perception of financial factors and remuneration in family medicine. Family Medicine, 2009; 41(2): 105–110.
27. Dikici MF, Yaris F, Topsever P, Tuncay Muge F, Gurel FS, Cubukcu M, et al. Factors affecting choice of specialty among first-year medical students of four universities in different regions of Turkey. Croat Med J; 2008; 49: 415-20.
28. Mariolis A, Mihas C, Alevizos A, Gizlis V, Mariolis T, Marayianis K, Creatsas G. General Practice as a career choice among undergraduate medical students in Greece. BMC Medical Education, 2007; 7(1): 15.
29. Santos Suárez J, Santiago Alvarez M, Alonso Hernández P, Alonso Llamas M, Merladet Artiacha E, Corrales Fernández E. Family medicine: the Cinderella of undergraduate studies? Study of the views of medical students about the speciality of family and community medicine. Atencion Primaria, 2001; 27(5): 324–330.
30. O'Connor MI. Medical School Experiences Shape Women Students' Interest in Orthopaedic Surgery. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2016; 474(9): 1967–1972.
31. Durak HI, Avanoğlu A. Factors Influencing the Choice of Pediatric Surgery as a Medical Career Among Turkish Pediatric Surgeons and Residents. Türkiye Klinikleri J Med S Sci. 2011; 31(2): 450-4.
32. Combs SE, Kessel C, Berberat PO, Atkinson MJ. Students' expectations in an international Master of Science course in radiation biology. International Journal of Radiation Biology. 2019; 95(2): 233–237.
33. Osborn HA, Glicksman JT, Brandt MG, Doyle PC, Fung K. Primary care specialty career choice among Canadian medical students-understanding the factors that influence their decisions. Can Fam Physician; 2017; 63:e107-13.
34. Dorsey ER, Jarjoura D, Rutecki GW. The influence of controllable lifestyle and sex on the specialty choices of graduating U.S. medical students, 1996-2003. Academic Medicine : Jour-

- nal of the Association of American Medical Colleges, 2005; 80(9): 791–796.
35. Cleland J, Johnston PW, French FH, Needham G. Associations between medical school and career preferences in Year 1 medical students in Scotland. *Medical Education*, 2012; 46(5): 473–484.
 36. Han X, Wang Y, Zhao J, Pan H, Yu J. Examining influence of violence against physicians on Chinese medical students' career choice. *Chinese Medical Journal*, 2014; 127(24): 4287–4289.



DEVELOPING A MATHEMATICAL FORMULA TO ESTIMATE OCCLUSAL VERTICAL DIMENSION

OKLÜZAL DİKEY BOYUTUN TAHMİNİ İÇİN MATEMATİKSEL BİR FORMÜLÜN GELİŞTİRİLMESİ

Nurullah TÜRKER¹, Ulviye Şebnem BÜYÜKKAPLAN¹, Mehmet Mustafa ÖZARSLAN¹, Mutlu ÖZCAN².

¹Akdeniz University, Faculty of Dentistry, Department of Prosthodontics, Antalya, Türkiye.

²University of Zürich, Dental Materials Unit, Center for Dental and Oral Medicine, Clinic for Fixed and Removable Prosthodontics and Dental Materials Science, Zurich, Switzerland.

Cite this article as: Türker N, Büyükkaplan UŞ, Özarslan MM, Özcan M. Developing A Mathematical Formula To Estimate Occlusal Vertical Dimension. Med J SDU 2020; 27(1): 79-84.

Öz

Amaç

Bu çalışmanın amacı antropometrik noktalar arasındaki mesafeyi kullanarak oklüzal dikey boyutu yüksek hassasiyetle hesaplayabilen matematiksel bir formülün elde edilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya yüz kırk sekiz gönüllü (74 erkek, 74 kadın) dahil edildi. Subnasion-Menton ve yüzdeki diğer on altı mesafeyi ölçmek için dijital bir kumpas kullanıldı. Subnasion-Menton mesafesini tahmin etmek için korelasyon ve regresyon analizi yapıldı. Regresyon analizi ile elde edilen verilerle oklüzal dikey boyutu açıklayan matematiksel bir formül geliştirildi. Formülün doğruluğu bireylerden elde edilen veriler üzerinde test edildi.

Bulgular

Subnasion-Menton mesafesi Tragus-Tragus, Pupil-Pupil, Inner Canthus-Inner Canthus, Extra Canthus-Extra Canthus, Tragus-Chelion, Pupil-Nose Tip, Pupil-Subnasion, Pupil-Chelion, Tragus-Extra Canthus mesafeleri ile anlamlı korelasyon gösterdi. Toplam R², 0.5926 idi. Elde edilen formül ile katılımcıların SnMe uzaklıklarının hesaplanmasında % 54 doğruluk oranı gözlemlendi. Subnasion Menton mesafesi, 1 mm hata payıyla % 61, 2,5 mm hata payıyla % 73 oranında doğru olarak hesaplandı.

Sonuç

Yüzdeki antropometrik noktalar arasındaki mesafelerin bir kısmı oklüzal dikey boyutla anlamlı bir ilişkiye sahiptir. Bu mesafelerin uzunluk değerlerinin istatistiksel analizi ile oluşturulan matematiksel bir formül, oklüzal dikey boyutun hesaplanmasında kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Oklüzal dikey boyut, regresyon formülü, tam dişsizlik, antropometri.

Abstract

Objective

The aim of this study is to obtain a mathematical formula that can calculate occlusal vertical dimension with high accuracy, using the distance between the anthropometric points.

Material and Methods

One hundred and forty-eight subjects (74 males, 74 females) were included in the study. A digital calliper was used to measure the Subnasion-Menton (SnMe) and the sixteen other distances on the face. The correlation and regression analysis were performed to predict the SnMe distance. A mathematical formula was developed to explain the occlusal vertical dimension with the data obtained by the regression analysis. The accuracy of the formula was tested on data from individuals.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: nurullahturker@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 25.07.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 02.10.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Results

Tragus-Tragus, Pupil-Pupil, Inner Canthus-Inner Canthus, Extra Chantus-Extra Chantus, Tragus-Chelion, Pupil-Nose Tip, Pupil-Subnasion, Pupil-Chelion, Tragus-Extra Chantus Vertical distances had a significant correlation with SnMe. The Total R² was 0.5926. With this formula, 54% accuracy was observed in calculating participants' SnMe distances. The SnMe distance was estimated to be 61% with an error margin of 1 mm and 73% with an error margin of 2.5 mm.

Conclusions

Some of the distances between the anthropometric points on the face have a significant relation with the occlusal vertical dimension. A mathematical formula, to be generated by the statistical analysis of the length values of these distances, can be used to calculate the occlusal vertical dimension.

Keywords: Occlusal vertical dimension, regression formula, total edentulism, anthropometrics.

Introduction

Vertical dimension which occurs when the teeth in maxilla and mandible are in occlusion is called as occlusal vertical dimension (OVD) (1). Re-obtaining of this distance in individuals who lost their OVD due to tooth loss is one of the most important stages of prosthetic treatment. Several methods were reported for the detection of OVD (2). Additionally, none of these methods are sufficient when they are used separately so OVD determination is achieved via a combination of several techniques (2). Anthropometric methods are also used besides several methods in order to determine OVD. In these methods, OVD determination is achieved via numeric data which are obtained by measuring the distances between several parts of the head. Therefore, the possibility to experimentally verify the result is higher when compared to other methods. There is a number of studies which researched the relation between the distances of anthropometric points and OVD (3-7). Some researchers who studied different populations tried to obtain mathematical formulas which can explain OVD for the entire population (7-10). The relation between anthropometric distances can vary according to the races (11). Distances between soft tissue in face and head are measured via different methods in determination of OVD (3-5,12). Due to the differences in the methods used in obtaining the measurements and the anthropometric points taken into consideration, different results were obtained in the studies related to the subject (2). The aim of this study is to obtain a mathematical formula that can calculate OVD with high accuracy using the distance between anthropometric points.

Material and Methods

The study has been reviewed by independent reviewers and approved by Akdeniz University Faculty of Medicine Clinical Researches Ethics Committee. All individuals had given a written informed consent for taking their photographs and using them and other

demographic data. The research was conducted with full accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki.

The study was conducted in the Akdeniz University Faculty of Dentistry. Individuals with Class I occlusion who had no congenital or acquired defect on their faces and had no tooth loss or dental wear that could cause a loss of vertical dimension were included in the study. All the measurements between the anthropometric points were performed on the photographs taken from the individuals. Recommendations in previous studies were followed in the photo-shooting phase (5,13,14). In the study, a 24.2-megapixel camera and a macro lens with focal length between 90 and 120 mm, 1/50 shutter release speed and f/5 lens opening (Nikon D5200, Tokyo, Japan) were used. White light source (100485 HR Soft Box, Profoto, Italia) and white opaque background were used for lighting. In order to be a reference to the face measurements to be made in the computer, two standard millimetric rulers are provided in each photograph frame vertically and horizontally (Figure 1). The position of the rulers is at the level of the forehead of the individuals in the sagittal way, and the frontal positions are shown in figure 1 (Figure 1). Photos were taken to provide Frankfurt horizontal planes were parallel to the ground and midsagittal planes were vertical. Photographs were transferred to a computer and each was subjected to distance measurements in a photo editing software (Adobe Photoshop CS6, Adobe Systems Inc., San Jose, CA). The distances which were measured were Subnasion – Menton (SnMe), Tragus- Tragus (TT), Chelion – Chelion (ChCh), Alare – Alare (AIAI), Pupil – Pupil (PP), Inner Canthus – Inner Canthus (ICIC), Extra Chantus - Extra Chantus (ECEC), Tragus- Pupil (TrP), Tragus – Glabella (TrG), Tragus – Subnasion (TrSn), Tragus – Chelion (TrCh), Glabella – Subnasion (GSn), Pupil – Nose Tip (PTN), Pupil – Subnasion (PSn), Pupil – Chelion (P – Ch), Tragus – Extra Chantus Horizontal (TrECH) and Tragus – Extra Chantus Vertical (TrECV) distances (Table 1). SnMe distance which was selected to represent OVD was accepted

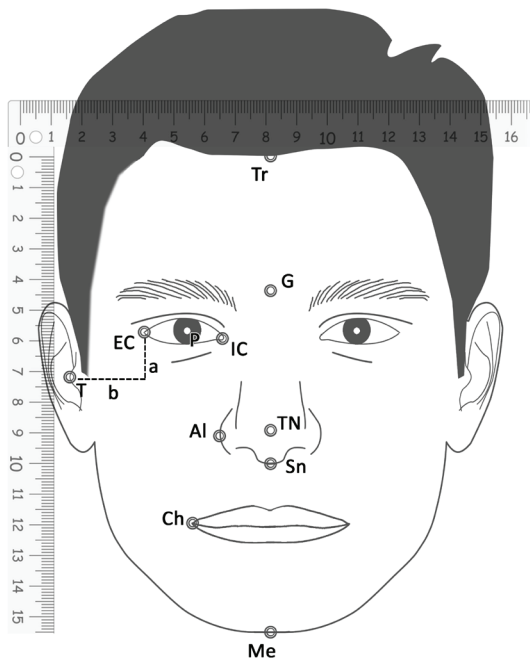


Figure 1: Measured anthropometric points in this study. ("a" represents the vertical distance between Tr and ECV and "b" represents the horizontal distance)

as independent variable whilst all the other distances were accepted as dependent variables. Data was

analyzed via SAS statistical program. Correlation coefficient (r) between all the dependent and independent variables were obtained. Multivariate regression analysis was applied to the variables that were found to be significant with the correlation analysis in order to examine the relationship between dependent and independent variables. The method can be given with the following formula in general:

$$y_i = b_0 + b_1x_{1i} + b_2x_{2i} + \dots + b_px_{pi} + e_i$$

$$i = (1, 2, \dots, n)$$

y_i is dependent variable, $x_{1i}, x_{2i}, \dots, x_{pi}$ are independent variables and b_0, b_1, b_2, b_p are regression coefficients. The obtained formula was tested on the data of the individuals and the degree of reliability and error margin of the formula were examined.

Results

The average and standard deviation of the age of the individuals involved in the study were found to be 20.01 ± 1.44 . Descriptive statistics of the measured variables (average, standard deviation, minimum and maximum) are shown in Table 1. Correlations between dependent variable SnMe and independent variables are shown in Table 2. Upon examining Table 2, it was

Table 1 Descriptive statistics of dependent and independent variables.

	n	Mean	Sd.	Min.	Max
SnMe	148	66.592	5.442	54.00	78.5
TT	148	146.969	7.63	132.00	169.00
ChCh	148	50.324	4.063	42.5	59.5
AlAl	148	37.193	2.941	30.5	45.00
PP	148	64.237	3.607	56.00	73.5
IC	148	32.898	3.114	25.00	41.5
ECEC	148	92.864	4.328	83.00	104.5
TrG	148	59.704	5.93	45.00	79.00
TrP	148	73.408	6.348	54.00	94.00
TrCh	148	142.68	8.51	117.00	167.00
TrSn	148	120.929	7.832	100.00	140.5
GSn	148	61.224	4.129	50.00	73.00
PTN	148	37.347	4.371	27.5	57.00
PSn	148	47.694	3.731	38.5	61.5
PCh	148	69.707	4.57	57.00	90.00
TrECH	148	24.143	5.808	6.00	41.00
TrECV	148	26.69	4.187	16.00	37.00

Table 2 Correlations between independent variables with dependent variable SnMe.

	SnMe
TT	0.58898**
ChCh	0.18300
AIAI	0.19220
PP	0.35485**
ICIC	0.24200*
ECEC	0.27201*
TrP	-0.03167
TrG	0.10528
TrSn	0.02285
TrCh	0.23646*
GSn	-0.10785
PTN	-0.26365*
PSn	0.51646**
PCh	0.44594**
TrECH	0.15351
TrECV	0.42033**

(*p<0.05, **p<0.01).

Table 3 Regression analysis results used to select independent variables that best describe the dependent variable SnMe.

	Parameter Estimation	Sd.	Partial R ²
Intercept	-6.28857	8.13830	
TT	0.50896	0.08526	0.3469
PP	0.51602	0.17709	0.0070
ICIC	-0.27914	0.14044	0.0113
ECEC	-0.21962	0.12941	0.0086
TrCh	-0.18705	0.09784	0.0148
PTN	-0.22814	0.14484	0.0068
PSn	-0.35808	0.17907	0.0960
PCh	0.63841	0.09536	0.0873
TrECV	0.09057	0.05901	0.0139
R ² Total	0.5926		

observed that TT, PP, ICIC, ECEC, TrCh, PTN, PSn, PCh, TrECV distances had a significant correlation with SnMe. The regression analysis results that were carried out with independent variables which explain dependent variable SnMe the best are shown in Table 3. According to the Table 3 total of R² is 0.5926 and when the data were placed in the above formula the

formula which describes SnMe the best is as follows:

$$\text{SnMe} = -6.28857 + 0.50896 \times \text{TT} + 0.51602 \times \text{PP} - 0.27914 \times \text{ICIC} - 0.21962 \times \text{ECEC} - 0.18705$$

$$* \text{TrCh} - 0.22814 * \text{PTN} - 0.35808 \times \text{PSn} + 0.63841 \times \text{PCh} + 0.09057 \times \text{TrECV}$$

When the formula is applied to the participants' data, 54% accuracy was observed in calculating participants' SnMe distances. Participants' SnMe distance was estimated 61% with an error margin of 1 mm and 73% with an error margin of 2.5 mm.

Discussion

In cases where dental treatment involves reorganization of the OVD, prosthetic treatment should reestablish the patient's natural OVD. In this case, the dentist will reestablish the patient's correct OVD by utilizing the patient's existing data. In the literature, several methods were reported for the detection of OVD (2). Some of these methods are based on restoration of proportional harmony of the facial features. In this study, the relationship between the distances determined on the face and the distance between the SnMe representing the OVD was investigated and this relationship was explained with a mathematical formula. Parameters which are found to have significant relations with SnMe distance are gathered via a formula that will be used to calculate SnMe. In the literature, there are several studies in which the relation between the distances of certain facial points and OVD were analysed (2-4,6). However; most of these studies failed to develop a detailed formula to estimate OVD. In a previous study, Domitti and Consani (8) developed a formula to calculate Subnasion - Gnathion distance by using Nasion and Subnasion and byzygomatic distances. In the study, measurements were taken directly from the faces of the individuals and no sufficient information was given about the validity of the formula in the study results. In a study which was carried out in 1979 based on the same measurement points, Darvell and Spralley (9) reported that the obtained formula did not provide clinically accepted results. Deliç et al. (7,10) developed two different formulas by using Euron-Euron distance in one formula and Zy - Zy distance in the other in order to calculate SnGn distance. In this study, measurements were taken directly from the individual by means of a caliper and no sufficient information was given about the validity of the formula.

Contrary to many studies, in the present study all measurements were taken from the standardized photos. This method enables more measurements from the individuals in an easier and more reliable way (5). Relation of 16 different parameters with SnMe distance were analyzed in the present study. The parameter count of the study is highly more than similar previous studies. Existence of more parameters is thought to help a stronger mathematical formula in predicting OVD. It was observed that TT, PP,

ICIC, ECEC, TrCh, PTN, PSn, PCh, TrECV distances had positive or negative correlation with SnMe. The above formula which was obtained via regression analysis of the measurements enabled accurate calculation of SnMe distances in more than half of the participants of the study. When SnMe values which were obtained via the formula were compared with participants' real SnMe values and the correct estimation are added to the results having 1 mm error margin, the formula was observed to have an accuracy rate of 61%. The rate was found as 73% in 2.5 error margin. The rates indicate that the formula which was obtained in the present study can be used as a supportive method in estimating vertical dimension. In addition to that, factors such as numerosity of the parameters to be involved in the calculation when the formula is applied and the necessity for precision of the measurements are obstacles for the routine implementation of the method.

There have been several technological developments in dentistry in the last 10 years. Nowadays, technologies such as obtaining dental impressions via digital methods and production of restoration with computer aided are involved in routine clinical use. In recent years, various steps have been taken regarding the production of complete dentures by digital methods (16,17). There are studies on the application of digital and virtual methods in the use of the face bows, which determines the position of the jaws in space (18,19). Determination of OVD accurately is of great significance in terms of carrying out a successful prosthetic treatment. The problems resulting from high or low OVD is reported in the literature in detail (20-23). From this point of view, determination of OVD via digital methods is thought to be a subject which is worth researching. In the studies which use the face arch are carried out virtually, participants' records are taken via transferring several anthropometric points in facial and dental arches to virtual platform (18,24). This shows that the correlations or mathematical formulas obtained by comparing the OVD with the distance between the anthropometric points can be processed by software that can detect anthropometric points.

In this study, a new mathematical formula which enables estimation of OVD by using facial measurement is developed. The formulas which will be used to estimate OVD provide a base for future digital studies. New formulas that calculate OVD with higher accuracy rates should be developed and software and devices that perform OVD calculations based on these formulas should be produced.

Conclusion

Some of the distances between anthropometric points on face have a significant relation with OVD. A mathematical formula to be generated by the statistical analysis of the length values of these distances can be used to calculate the OVD.

Acknowledgments

The authors would like to thank all the subjects who participated in this study and also Prof. Dr. Mehmet Z. Firat for his help to statistical analysis. The authors do not have any financial interest in the companies whose materials are included in this article. There is no conflict of interest between the authors. This study was funded by "The Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK)" with the number 114E653 under the "National New Ideas and Products Research Support Program".

References

- Glossary of Prosthodontics Terms. *J Prosthet Dent*, 2005; 94:10-85.
- Alhaji M, Khalifa N, Abduo J, et al. Determination of occlusal vertical dimension for complete dentures patients: an updated review. *J Oral Rehabil*, 2017; 44:896-907.
- Brar A, Mattoo KA, Singh Y, et al. Clinical reliability of different facial measurements in determining vertical dimension of occlusion in dentulous and edentulous subjects. *Int J Prosthodont*, 2014; 4:68.
- Nagpal A, Parkash H, Bhargava A, et al. Reliability of different facial measurements for determination of vertical dimension of occlusion in edentulous using accepted facial dimensions recorded from dentulous subjects. *J Indian Prosthodont Soc*, 2014; 14:233-242.
- Ladda R, Kasat VO, Bhandari AJ. A new technique to determine vertical dimension of occlusion from anthropometric measurement of interpupillary distance. *J Clin Exp Dent*, 2014; 6:e395.
- Basnet, BB, Singh, RK, Parajuli, PK, et al. Correlation between facial measurements and occlusal vertical dimension: An anthropometric study in two ethnic groups of Nepal. *Int J Dent Sci Res*, 2014; 2:171-174.
- Delić Z, Vukovojac S, Gržić R, et al. Evaluation of craniometric methods for determination of vertical dimension of occlusion—Part 2. *Coll Antropol*, 2003; 27:191-194.
- Domitti SS, Consani S. Regressive formula to determine vertical dimension in the edentulous. *Aust Dent J*, 1978; 23:196-198.
- Darvell B, Spratley M. The inapplicability of formulae to determine vertical dimension. *Aust Dent J*, 1979; 24:48-51.
- Delić Z, Šimunović-Šoškić M, Perinić-Gržić R, et al. Evaluation of craniometric methods for determination of vertical dimension of occlusion. *Coll Antropol*, 2000; 24:31-35.
- Miyajima K, Mcnamara Jr JA, Kimura T, et al. Craniofacial structure of Japanese and European-American adults with normal occlusions and well-balanced faces. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 1996; 110:431-438.
- AL-Huwaizi AF, Al-Dhaher HA. Determination of the vertical dimension by cranio-facial measurement using clinical and cephalometric analysis (comparative study). *J Baghdad College Dent*, 2009; 21:44-47.
- Haralur SB, Dibas AM, Almelhi NA, et al. The tooth and skin colour interrelationship across the different ethnic groups. *Int J Dent*, 2014; 2014.
- Khavkin J, Ellis DA. Standardized photography for skin surface. *Facial Plast Surg Clin*, 2011; 19:241-246.
- Van Noort R. The future of dental devices is digital. *Dent Mater*, 2012; 28:3-12.
- Chang C, Lee M, Wang S. Digital denture manufacturing—An integrated technologies of abrasive computer tomography, CNC machining and rapid prototyping. *Int J Adv Manuf Technol*, 2006; 31:41-49.
- Schwindling FS, Stober T. A comparison of two digital techniques for the fabrication of complete removable dental prostheses: A pilot clinical study. *J Prosthet Dent*, 2016; 116:756-763.
- Solaberrieta E, Garmendia A, Minguez R, et al. Virtual facebow technique. *J Prosthet Dent*, 2015; 114:751-755.
- Lam WY, Hsung RT, Choi WW, et al. A 2-part facebow for CAD-CAM dentistry. *J Prosthet Dent*, 2016; 116:843-847.
- Discacciati JAC, de Souza EL, Vasconcellos WA, et al. Increased vertical dimension of occlusion: signs, symptoms, diagnosis, treatment and options. *J Contemp Dent Pract*, 2013; 14:123.
- Matsuda R, Yoneyama Y, Morokuma M, et al. The influence of vertical dimension of occlusion changes on the electroencephalograms of complete denture wearers. *J Prosthodont Res*, 2014; 58:121-126.
- Urbanowicz M. Alteration of vertical dimension and its effect on head and neck posture. *CRANIO®*, 1991; 9:174-179.
- Gianelly AA, Ruben MP, Risinger R. Effect of experimentally altered occlusal vertical dimension on temporomandibular articulation. *J Prosthet Dent*, 1970; 24:629-635.
- Kalman L, Chrapka J, Joseph Y. Digitizing the Facebow: A Clinician/Technician Communication Tool. *Int J Prosthodont*, 2016; 29:35-37.

İSTANBUL UNIVERSITY İSTANBUL MEDICAL FACULTY DEFICIENCY AND SOLUTION PROPOSALS DETECTED IN FORENSIC PATIENTS ADMITTED TO A TRAUMA AND EMERGENCY SURGERY OUTPATIENT CLINIC

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ TRAVMA VE ACİL CERRAHİ POLİKLİNİĞİ'NE BAŞVURAN ADLİ OLGULARDA DÜZENLENEN RAPORLARDA SAPTANAN EKSİKLİKLER VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

Cüneyt Destan CENGER¹, Ali Fuat Kaan GÖK², Beslen GÖKSOY³, Mehmet İLHAN², Birgül TÜZÜN¹, Nadir ARICAN¹, Şebnem KORUR FİNCANCI¹, Cemalettin ERTEKİN²

¹ Department of Forensic Medicine, İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, İstanbul-Turkey

² Department of General Surgery, İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, İstanbul- Turkey

³ Department of General Surgery, Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Sancaktepe Training and Research Hospital, İstanbul-Turkey

Cite this article as: Cenger CD, Gök AFK, Göksoy B, İlhan M, Tüzün B, Arıcan N, Korur Fincancı Ş, Ertekin C. İstanbul University İstanbul Medical Faculty Deficiency And Solution Proposals Detected In Forensic Patients Admitted To A Trauma And Emergency Surgery Outpatient Clinic. Med J SDU 2020; 27(1):85-96.

Öz

Amaç

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 24 saat hizmet veren Travma ve Acil Cerrahi Polikliniği'nde düzenlenen adli raporların genelge, rehber, tıbbi yaklaşım ve tıp etiği çerçevesinde değerlendirilmesi ve bu kapsamda adli rapor standardizasyonunun tartışılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

01.07.2014-30.06.2017 tarihleri arasında çalışmacılar tarafından İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Travma ve Acil Cerrahi Polikliniği'nde başvuran erişkin ve çocuk olgulara ait adli raporlar ve adli raporların değerlendirilmesi yapıldı.

Bulgular

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Travma ve Acil Cerrahi Polikliniği'ne 01.07.2014-30.06.2017 tarihleri arasında başvuran 21500 hastanın 4964

adli raporu değerlendirildi. Adli raporlarda ilk sırada % 39.5 oranında trafik kazası, ikinci sırada % 31.2 oranla künt travmatik etkili eylem ve üçüncü sırada ise % 9 oranla kesici delici alet yaralanması olduğu görülmüştür. Başvuruya yönelik değerlendirmede ise; % 96.6'sında başvuru tarihi, % 95.2'sinde başvuru saatinin belirtilmekte fakat sadece % 5.5'unda başvuru şekli belirtilmişti. Çalışmaya dahil edilen adli raporların % 88.3'ünde olay tarihi, % 81.3'ünde olay saati belirtilmekle birlikte sadece %12.9'unda olay öyküsünün kayıtlı olduğu saptandı.

Sonuç

Adli raporun hukuki standartlara göre olması adalet sisteminin hızlı ve doğru bir şekilde işlemesine neden olmaktadır. Hekimlerin, bu alanda hizmet içi eğitim programlarına "Adli olgu, Adli Rapor Düzenlenmesi" konusunun yanı sıra temel kanun ve yönetmeliklerde yapılan değişikliklerin eklenmesi, bu eğitimlerin periyodik olarak yapılması ile Üniversitemiz Travma ve Acil Cerrahi Polikliniği'nde düzenlenen adli raporlar-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: dr.cenger@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 27.07.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 08.10.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

daki hataları azaltacağı ve standartlara daha uygun adli raporların düzenlenmesinin sağlanabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Adli rapor; adli tıp; hekim sorumluluğu; eğitim

Abstract

Objective

The aim of this study was to evaluate the forensic reports prepared in the 24-hour Trauma and Emergency Surgery Policlinic at Istanbul University Istanbul Medical Faculty Hospital within the framework of circulars, guidelines, medical approaches and medical ethics and to discuss the standardization of forensic reports in this context.

Material and Methods

Forensic cases and forensic reports of adult and pediatric patients admitted to Istanbul University, Istanbul Medical Faculty Trauma and Emergency Surgery Clinic between 01.07.2014-30.06.2017 were evaluated.

Results

4964 forensic reports of 21500 patients admitted to Istanbul University, Istanbul Medical Faculty Trauma

and Emergency Surgery Outpatient Clinic between 01.07.2014-30.06.2017 were evaluated. In the forensic reports, 39.5% traffic accident was the first, blunt traumatic action with 31.2% and stab wounds were the third with 9%. In the evaluation for the application; 96.6% stated the application date and 95.2% stated the application time, but only 5.5% stated the application. Although 88.3% of the forensic reports included in the study stated the date of the event and 81.3% of the time, only 12.9% of the cases had a history of the event.

Conclusion

The fact that the forensic report is in compliance with legal standards causes the justice system to function quickly and accurately. We believe that by adding the amendments made to the basic laws and regulations to the training programs of physicians in this field, and by conducting these trainings periodically, the forensic reports prepared in the Trauma and Emergency Surgery Policlinic of our University will reduce the errors and that the forensic reports can be arranged in accordance with the standards.

Keywords: Medicolegal report; forensic medicine; physician responsibility; education

Introduction

Forensic cases refer to all incidents that allegedly occur due to trauma and lead to the impairment of physical and mental health or the death of individuals (1). Primary responsibilities of physicians include examining forensic cases and preparing medicolegal reports, in addition to making a diagnosis, administering treatment, and conducting preventive medicine practices. All physicians prepare medicolegal reports during their professional life (2). From the aspect of medical ethics, although there are exceptions, the obligation to report a crime or a suspected crime is imposed on healthcare personnel, with the statement "Any health personnel noticing evidence regarding an offense while performing his/her duty, but neglects notifying or delays notifying this to the authorized bodies, is punished with imprisonment for up to one year" provided in article 280 of the Turkish Criminal Code numbered 5237 (3). Due to the importance of medicolegal reports in the prosecution process, these reports should be thoroughly elaborated in a timely manner and in accordance with the standards of preparing medicolegal reports, and must be reported to judicial authorities (4). Tüzün et al. determined that 75.8% of general practitioners, 69.3% of residents, and 37.2%

of specialists wanted to participate in postgraduate training programs due to their insufficient knowledge of forensic medicine (2). All sorts of allegations of assault and battery, abuse, negligence, accident and injuries either allegedly inflicted by one self or other person/s and/or animals are considered as forensic cases by physicians (1,5).

The circular on "Forensic Medicine and Preparation of Medicolegal Reports" no. 13292 dated 22.09.2005 issued by the Ministry of Health General Directorate of Basic Health Services is used in the evaluation of forensic cases (6).

Article 2.2.b of the circular states the following: "Forensic medicine services in cities and town centers, where units affiliated with the Council of Forensic Medicine and universities that have an in-house forensic medicine department, shall be executed entirely by these institutions or in collaboration with healthcare organizations affiliated with the Ministry and entirely by health organizations affiliated with the Ministry when these institutions are not present." (6).

Article 3.3 of the circular states the following: "Medicolegal report forms should be filled completely; incident history, personal background, physical exam-

ination findings, and examination and consultation date and time, if any, should be specified clearly. The medicolegal report should include, in detail, clinical findings, injuries, if any, and diagnostic test results, if performed. If the decision of a “life-threatening condition” is made in the forensic evaluation, findings that constitute the grounds for making the decision should definitely be specified in the conclusion section of the report. It should be taken into account if the examined person has consumed alcohol; this should be assessed duly if deemed necessary by the physician or requested by the judicial authority or the police, and the assessment should be included in the report. In light of ascertained findings, a definitive report should be prepared, if possible. However, in case the present examination and laboratory findings are not enough to prepare a definitive report about the person, then, a detailed preliminary-preliminary report/health status report should be elaborated, and the patient should be referred to a specialized healthcare organization for undergoing further examination and for preparing a definitive report.” (6).

Upon publication of this circular, guidelines for the evaluation of injuries defined in the Turkish Criminal Code with regard to medicolegal reports were prepared by the Ministry of Justice, Directorate of Forensic Medicine Institute, Forensic Medicine Specialists Association, and Forensic Medicine Association in 2005 and were updated in 2013 (7).

This study aimed to evaluate forensic cases and medicolegal reports elaborated by the Trauma and Emergency Surgery Outpatient Clinic that works 24/7 at Istanbul University Istanbul Faculty Hospital within the frame of the circular, guidelines, medical approach and medical ethics and to discuss the standardization of medicolegal reports within this scope.

Material and Methods

In this descriptive and retrospective study, forensic cases and medicolegal reports of adults and children who were admitted to the Istanbul Medical Faculty Trauma and Emergency Surgery Outpatient Clinic at Istanbul University between 07.01.2014 and 06.30.2017 were evaluated by researchers. On 09.22.2005, circular no. 13292 regulating the Principles of Conduct in Forensic Medicine Services was published by the Ministry of Health General Directorate of Basic Health Services; after the publication of this circular, considering the circular and the guidelines prepared for the evaluation of criminal injuries defined in the Turkish Criminal Code in terms of forensic medicine and preparation of medicolegal reports issued by the Directorate of

Forensic Medicine Institute, Forensic Medicine Specialists Association, and Forensic Medicine Association in 2005 and updated in 2013, the following were retrospectively investigated in terms of their presence in medicolegal reports: report date; report number; date and time of admission to the health unit; type of admission to the hospital; name, surname, father's name, date of birth or age, gender, and medical identity of the patient; whether the patient or his/her relative submitted informed consent forms; type, date, and time of the incident; complaint and history of the patient; history of the family; habits, general condition, state of consciousness, cooperation, vital signs, and laboratory and radiological test results of the patient; referrals to other departments and results; medical examination findings; alcohol level; characteristics of external traumatic lesions if any (size, color, margin characteristics, depth, localization); whether traumatic lesions are marked on the diagram; presence of a life-threatening condition; whether simple medical intervention would suffice; interpretation of findings with comments/results regarding the type of trauma; characteristics of the report; seal or name and signature of the physician issuing the report; information regarding the employee receiving the report; seal and relevant information of the institution issuing the report; and patient data.

Report results and patient characteristics were compared using statistical methods. Data were recorded and statistically analyzed using SPSS for windows ver. 23. Data are presented as median, minimum, maximum, standard deviation, and mean. Distribution of variables was analyzed by the Shapiro–Wilk test. The Mann–Whitney test was used to compare two groups. The Kruskal–Wallis test was used to compare more than two groups. Results were within 95% confidence interval, and the level of significance was set at $p < 0.05$.

Results

It was determined that 21,500 patients were admitted to Istanbul Medical Faculty Trauma and Emergency Surgery Outpatient Clinic at Istanbul University and 5,399 (25.1%) medicolegal reports were issued between 07.01.2014 and 06.30.2017. Totally, 4,989 of these reports were retrieved from the hospital archives and included in the evaluation. Twenty-five (0.5%) of these reports were not included in the study due to illegibility. The evaluation included 4,964 medicolegal reports.

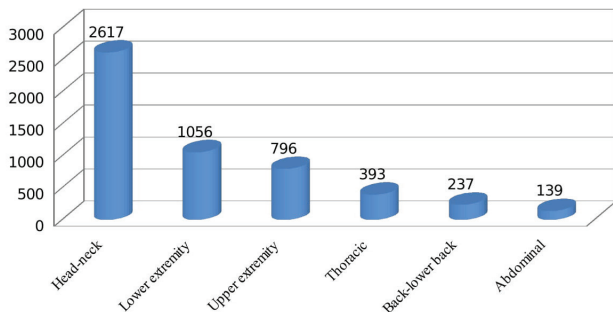
The distribution of medicolegal reports according to incident type is presented in Table 1, wherein traffic

accidents are leading incidents (39.5%), followed by blunt trauma (31.2%), and penetrating stab wounds (9%). physical injury was observed in 77.2% (n: 3834) of the reports. Localization of injuries is presented in Graph 1. Head–neck lesions were most common with a number of 2,617 patients, while lower extremity lesions in 1,056, upper extremity lesions in 796, thoracic lesions in 393, back/lower back lesions in 237, and traumatic abdominal lesions in 139 patients, whereas some patients had traumatic lesions in more than one body region.

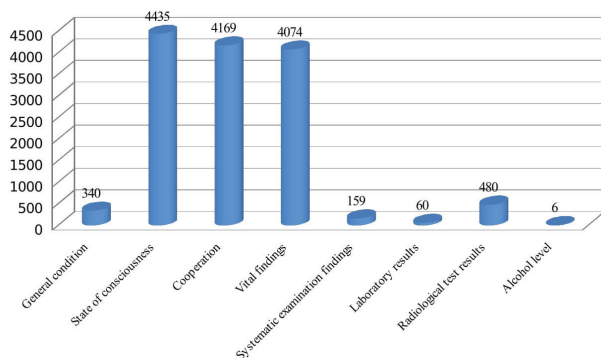
Admittance circumstances were not recorded in most of the reports while 474 patients were admitted to the hospital by calling the emergency line 112, and one patient was brought to the hospital by the police.

Findings regarding the identification in medicolegal reports that were included in the study are presented in Graph 2. From the aspect of admission, 4,795 (96.6%) reports contained the date of admission, 4,725 (95.2%) of them covered the time of admission, although only 275 (5.5%) included the type of admission.

Graph 1
Localization of Traumatic Lesions (N:3828)



Graph 3
Evaluation of findings obtained during examination



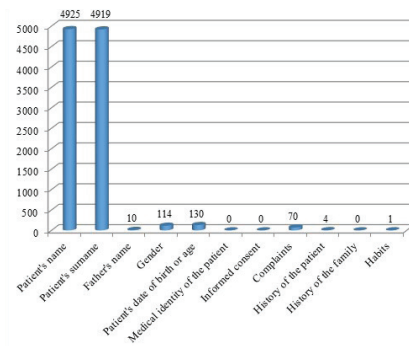
Of medicolegal reports included in the study, 88.3% contained the date of the incident, 81.3% covered also the time of the incident, and only 12.9% included the history of the incident. Medical examination and diagnostic tests conducted during medicolegal evaluation are presented in Graph 3.

Results regarding the description of injuries are presented in Table 2.

Results regarding the report are presented in Graph 4. Referrals were requested for 208 forensic patients, whereas reports belonging to 176 of these patients included the opinions of consulted departments. Nearly all 99.9% (n: 4,960) were preliminary reports preliminary but 0.0% (n: 1), whereas 0.1% (n: 3) of the reports did not specify the report characteristic.

Although the registration number, date and time of issue, reason for referral for undergoing an examination, identification of the person examined, history of the incident, date and time of the examination, localization and size of the lesions, and wound characteristics must be included in medicolegal reports, it was seen that some of these data were missing.

Graph 2
Identification



Graph 4
Evaluation concerning the report

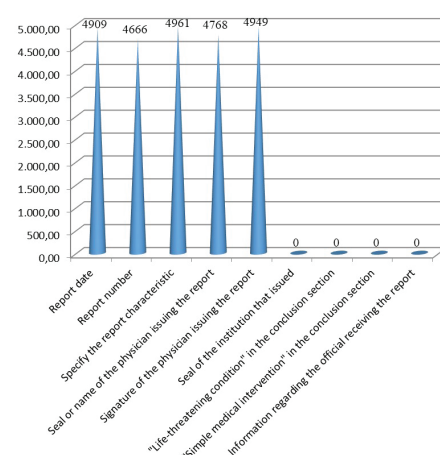


Table 1 Distribution of forensic cases according to the incident type

INCIDENT TYPE	AVK (+)	AVK (-)	Total	AVK (+) %	TAVK (+) %
	N(Number)	N(Number)	N (Number)	%	%
1. Blunt Trauma					
a) Blunt traumatic assault and battery	1505	21	1526	98.6	31.2
b) Pedestrian versus motor vehicle accident	1146	2	1148	99.8	23.8
c) Road traffic accident	757	8	765	99	15.7
d) Fall(s) from height	366	8709	9075	4	7.6
e) Hitting the head against something	63	3	66	95.5	1.3
f) Being hit by a falling object such as a TV or refrigerator	62	0	62	100	1.3
g) Being hit by a falling object such as a concrete block, machine, or cabinet	29	7	36	80.6	0.6
e) Occupational hazards	16	0	16	100	0.3
2. Penetrating Trauma					
a) Penetrating stab wound/sharp object injury	433	2	435	99.5	9
b) Gunshot wound	239	2	241	99.2	5
c) Sharp object injury	17	11	28	60.7	0.4
3. Injury secondary to explosion	39	0	39	100	0.8
4. Burns					
a) Burns due to electricity	8	5	13	61.5	0.2
b) Burns due to contact with hot water	8	0	8	100	0.2
c) Burns due to flame	2	0	2	100	0.0
5. Poisoning					
a) Ingesting bleach	10	0	10	100	0.2
b) Ingesting corrosive substances	2	2	4	50	0.0
c) Substance abuse	2	0	2	100	0.0
6. Multiple incidents					
a) Blunt traumatic assault and battery + penetrating stab wound/sharp object injury	74	0	74	100	0.2
b) Blunt traumatic assault and battery + gunshot wound	10	0	10	100	0.2
c) Blunt traumatic assault and battery + sharp object injury	6	0	6	100	0.1
d) Fall + sharp object injury	3	0	3	100	0.1
e) Gunshot wound + sharp object injury	3	0	3	100	0.1
f) Blunt traumatic assault and battery + sexual abuse	1	0	1	100	0.0
g) Blunt traumatic assault and battery + sexual violence	1	0	1	100	0.0
7. Sexual Violence					
a) Anal/genital trauma	2	0	2	100	0.0
b) Sexual abuse	1	0	1	100	0.0
8. Suicide by jumping from height	2	0	2	100	0.0
9. Other	12	12	24	50	0.2
Total	4819	8784	13603	35.4	100

AVK (+): Cases with a stamp as forensic cases.

AVK (-): Cases without a stamp as forensic cases, although registered as a forensic case.

AVK (+) %: Percentage of cases stamped as forensic cases among forensic cases in the row.

TAVK (+) %: Percentage of cases stamped as forensic cases among forensic cases in the column.

Table 2 Description of lesions secondary to injury

Description of lesion secondary to injury	N (number)	n (number)	% (percentage)
Lesion size	3834	1869	48.7
Lesion color	1890	247	13.1
Lesion margin properties	2441	50	2
Lesion depth	2419	121	5
Lesions checked on the diagram	3834	0	0
Comments/results regarding the characteristics of the injury	3834	7	0.2
Localization of traumatic lesions	3834	3828	99.8

N : Number of lesions that need to be described n : Number of described lesions

% : Percentage of described lesions among those that need to be described (n/N)

Table 3 Missing Information in Medicolegal Reports from Various Studies

	Serinkan (n:3219)	Çoltu (n:2204)	Kahya İ (n:464)	Bozkurt (n:1218)	Turla (n:351)	İ.T.F (n:4964)
Missing identifying information	%	%	%	%	%	%
a) Patient's name	0.3	0	0.9	0.9	0	0.8
b) Patient's surname	0.4	0	0.9	0.9	0	0.9
c) Father's name	84.9	22.41		35.9	2	99.8
d) Patient's date of birth or age	87.0	6.43		33.8	6	97.4
Missing information related to the incident						
a) Date of incident	0.1	0.63	100	37.1	9.7	11.7
b) Time of incident	52.1	4.85	100	49.3	14.5	19.7
c) History of incident			100	19.9		87.1
d) Type of incident	0	1.17		4		2.9
Missing information related to the examination and investigation						
a) General condition	17.4			35.5	61.5	93.2
b) State of consciousness	18.3			37.3	58.7	10.7
c) Cooperation	19.4				65.2	16.0
d) Systematic examination findings	25.3		59.9		16.8	96.8
e) Laboratory results			69.8	96.4	0.7	98.8
f) Radiological test results			69.8	61.7		90.3
g) Alcohol level	46.9	2.54		63		99.9
h) Consultation			53.7	84.6		96.5
Missing information related to the report						
a) Report date		0.68		56		1.1
b) Report number		4.58				6
c) Seal or name of the physician issuing the report	4.2	4.17	0		8	3.9
d) Signature of the physician issuing the report	0.9	2.13	0		0.3	0.3
e) "Life-threatening condition" in the conclusion section	0.06	2.67			2.6	100
f) Information regarding the official receiving the report	26.2	12.97			100	100

Conclusions

Besides providing emergency treatment and medical intervention for forensic patients, physicians working at emergency departments are also responsible for issuing medicolegal reports and notifying relevant departments, when necessary (1). The Law Concerning the Mode of Execution for Medicine and Medical Sciences No. 1219 states that “physicians with the right to practice are entitled to issue reports regarding the physical and mental status of individuals.” Therefore, all physicians with the right to practice medicine in Turkey are responsible for dealing with forensic cases and issuing medicolegal reports (8).

In the present study, it was assessed that 7.6% of 5,399 medicolegal reports issued within 3 years were not contained in the archive and that 25 (0.5%) of the available medicolegal reports were illegible. Medicolegal reports are prepared in four copies; one copy is hand-delivered to the person acting on behalf of the institution that requested the report upon signature and under seal, the second copy is delivered to the relevant Public Prosecution Office through official channels in a sealed envelope by the institution that issued the report, the third copy is sent to the Local Health Authority that encompasses the location of the institute that issued the report on a monthly basis to enable making evaluations at the provincial level, and the fourth copy will be stored in the institution that issued the report (6). Illegibility of medicolegal reports leads to significant problems in the preparation of a definitive report and in the judicial process.

According to the results of the study conducted by Canbaz (9), 10,443 patients were admitted to Istanbul Medical Faculty, Trauma and Emergency Surgery Outpatient Clinic at Istanbul University within one year between 01.01.1997 and 12.31.1997 and medicolegal reports were issued for 5,513 (52.8%) patients, whereas our study encompassing three years revealed that 21,500 patients were admitted and that 5,399 (25.1%) medicolegal reports were issued. Comparing these two studies, it was observed that there has been a decrease in both the number of patients admitted to the same outpatient clinic and the number of patients for whom medicolegal reports were issued. While the decrease in the number of patients can be explained by the increase in the number of centers, the decrease in the number of forensic cases among admissions implies a possible inadequacy in diagnosing and reporting forensic cases.

In the study conducted by Canbaz (9) where 541 forensic cases were reviewed according to the incident

type, traffic accidents were leading incidents (56.2%), while blunt traumatic assault and battery (13.5%), and penetrating stab wounds followed (11.8%). Our study also showed that traffic accidents were the most frequent of incidents (39.5%) followed by blunt traumatic assault and battery (31.2%), and penetrating stab wounds (9%). Considering the distribution of incident types that lead to the issuing of medicolegal reports, our study included traffic accidents in the first place (39.5%), which is consistent with the results of similar studies in the literature that indicate traffic accidents are most common (25.9–68.3%) (10-13). Although there is variability between regions, traffic accidents were in the first place. Similar results obtained in studies conducted in various regions also reveal the extent of traffic accidents in numbers.

Informed consent includes the detailed verbal and written permission granted by a patient after a physician is convinced that the patient is capable of making decisions about his/her treatment and after the physician answers the patient's questions regarding the patient's current health status, diagnosis, incident type, success rate, and duration of treatment modality that needs to be applied and requires interfering with physical integrity, risks of the treatment modality for the patient's health, dosage and possible side effects of the administered medication, consequences of the disease in case the patient refuses the recommended treatment, and possible treatment options and risks in a manner that the patient can comprehend and after the patient reaches the necessary and sufficient level of awareness. Therefore, allied health personnel in emergency departments having the informed consent form signed by patients or their relatives who even do not know the content constitutes a malpractice. The patient or his/her relative signing an informed consent form in this approach is not acceptable both legally and ethically. Obtaining informed consent can be of secondary importance due to the condition of patients in the emergency department, however informed consent must also be obtained from emergency cases (14).

Article 24 of Patient Rights Regulation amended on 05.08.2014 states the following: “Consent of the patient and parents or guardians of the patient, should the patient be minor or placed under guardianship, shall be received for medical interventions. This is not required in case the patient does not have a guardian or parents or if they are not present or in case the patient does not have the capacity to provide consent. Even in cases where the consent of the patient's legal representative would suffice, the participation of the patient in the informed consent process and decisions

regarding his/her treatment shall be ensured by listening to the minor or disabled patient to clarify that he/she can understand what is being explained. Health institutions and organizations shall take necessary precautions for informing and obtaining consent of the disabled by considering the nature of their disability. In cases where the legal representative does not consent, if the intervention is medically required, exercising the medical intervention on the patient, who is a minor or placed under guardianship, is subject to court decision as per articles 346 and 487 of the Turkish Civil Code. For a patient who is not able to express his/her requests during medical intervention, his/her previously declared requests regarding medical intervention shall be taken into account. In case of recurrent diseases during which the patient loses competency on occasion, the patient, when he/she is competent, may be requested to provide consent for receiving medical intervention that will be exercised when the patient is not competent. In emergency cases when the patient's consent cannot be obtained and the patient is in a life-threatening condition and unconscious or in cases that will lead to organ loss or to an organ becoming incapable of performing its function, exercising medical intervention on the patient is not subject to receiving consent from the patient. In this case, the required medical intervention is performed and recorded. However, in this case, the patient's relative or legal representative available at the setting shall be informed if possible; otherwise, the patient's relative or legal representative shall be informed after medical intervention. On the other hand, consent procedures for subsequent medical interventions are performed depending on the competency and capacity of the patient after he/she regains consciousness. After inpatient treatment in the health institution and organization is completed, healthcare personnel shall verbally explain to the patient the treatment plan after discharge, including information such as the patient's general health condition, medication, follow-up dates, diet, and what he/she needs to do. Then, a copy of the epicrisis that contains this treatment plan shall be handed over to the patient." (15).

Our study revealed that informed consent was not obtained from any patient; Kahya also reported that informed consent was not obtained from any patient for the reports issued in Emergency Departments of three training and research hospitals in 2005 (16).

Table 3 shows missing data regarding patients' identification in our study and other studies in the references, indicating that the results of our study are consistent with those of studies (10, 11, 17). According to our study, there were missing information regarding gen-

der in 97.7% of the cases, medical identity in 100% of the cases, medical complaints in 98.6% of the cases, medical history in 99.9% of the cases, and habits in 100% of the cases; Akıncı (18) et al. reported missing information regarding medical history in 33.3% of the cases and medical complaints in 10.6% of the cases, and Ocak (19) et al. reported missing information regarding patient complaints in 26.4% of the cases. In our study, it was determined that date of admission was missing in 96.6% of the cases, time of admission was missing in 95.2% of the cases, and type of admission was missing in 5.5% of the cases; Kahya reported that 100% of the reports included the date and time of the examination (16).

Missing information regarding the incident type in other studies and in our study is shown in Table 3. Güven (20) et al. reported that the date of the incident was not specified in 4.4% of the cases and that the type of incident was not specified in 7.6% of the cases, which are both in agreement with the results obtained in our study.

Missing information related to examination findings in other studies in the literature and in our study is provided in Table 3 (10,11,16,17,21). Bozkurt (11) et al. reported that information regarding vital signs was missing in 67% of the cases, whereas the same rate was found to be 17.9% in our study. It was also determined that opinions of the consultants were not recorded in 32 medicolegal reports. Consultation is the deliberation between the attending physician who is primarily responsible for the patient and another physician from another field of specialty who has the knowledge and experience regarding the disease/treatment/medical intervention and related issues. The consulting physician should be an expert in his/her own specialty, or the consultation should be carried out under the supervision of a specialist. The attending physician might request a consultation with the consulting physician verbally or in writing. In emergency cases, a request is made verbally, but the written request form should be filled. The consulting physician and primary physician are equally important for the patient; therefore, the consulting physician has an important role in malpractice suits.

Missing information related to the description of lesions secondary to injury in our study and in other studies is presented in Table 3. In the study conducted by Bozkurt (11) et al. and Kahya (16), the rates of missing data regarding the description of lesions secondary to injury were reported as 13.9% and 41.2%, respectively; missing data related to the description of lesions secondary to injury was elaborated in our

study, and it was seen that data regarding lesion size was missing in 51.3% of the cases, lesion color was missing in 86.9% of the cases, lesion margins were missing in 98% of the cases, and lesion depth was missing in 95% of the cases. In the study conducted by Ocak (19) et al., it was seen that data regarding examination findings was missing in 0.8% of the cases, wound localization was missing in 6.4% of the cases, wound size was missing in 24.8% of the cases, wound characteristics were missing in 19.9% of the cases, and ecchymosis/hematoma color was missing in 98.2% of the cases. In studies, the rate of missing data regarding the indication of lesions on the diagram was reported to be between 5.1% and 32.7%, whereas this rate was 100% in our study, a finding inconsistent with other studies (11,17). In our study, the localization of traumatic lesions was not specified in 0.2% of the cases, whereas in the study conducted by Güven, this rate was reported as 6.2% (20).

The review of medicolegal reports in our study revealed that properties of external traumatic lesions such as size, color, margin properties, and depth were not specified in most reports. Article 276 of the Turkish Criminal Code no. 5237 states the following regarding a wrong decision made by the expert, i.e., the physician, issuing the medicolegal report: "In case of declaration of opinion contrary to the truth by the expert, punishment with imprisonment from one year to three years is applicable." There are many examples of this with ongoing or pending investigations in local courts and the Disciplinary Committees of Chambers of Medicine (17, 22).

Conducting a complete, accurate, and proper examination; indicating the findings of an examination in an understandable manner; and preparing a medicolegal report in accordance with the legal standards in the course of identifying and reporting forensic cases lead to a rapidly and accurately executed judiciary system (16).

According to the Turkish law, judicial authorities postulate the evaluation of injuries in terms of life-threatening conditions and simple medical intervention in the preparation of medicolegal reports. It is stated that ignoring this evaluation leads to insufficient information in the reports as well as to obstruction of justice (23). In our study, it was determined that none of the medicolegal reports included information regarding life-threatening condition or simple medical intervention, whereas in the study conducted by Zeren et al., it was reported that simple intervention was not performed in 13.9% of the patients and life-threatening conditions were not evaluated in 0.4% of the patients

presenting to the emergency department (23). Keten et al. reported that there was no information regarding whether the condition could be alleviated by simple medical intervention in 87% of the cases (12). Ocak (19) et al. reported that the criterion of life-threatening condition was not specified in 37.9% of the cases, whereas Güven (20) et al. reported that the life-threatening condition was not written in 19.7% of the cases. Serinkan (10) et al. determined that information on the life-threatening condition was missing in 0.06% of the cases. Therefore, our study was not in line with the studies in the literature.

Medicolegal reports are classified as injury reports, sex crime reports, alcohol reports, reports of criminal liability for the child, reports of capacity to act, criminal liability reports, age determination reports, and other medicolegal reports in terms of their intended use. In terms of results, these reports are divided into three groups: preliminary-preliminary reports, definitive reports, and supplement reports (24).

The vast number of preliminary-preliminary reports and possible errors and missing data in these preliminary-reports lead to prolonged procedural acts, situations that are difficult to resolve, prolonged prosecution processes, and an increase in the number of applications to hospitals and forensic units for the preparation of definitive reports and therefore to increased work load in relevant units (25).

Eroğlu (26) et al. reported in their study conducted in the Emergency Department of a public hospital that 77.8% of physicians felt confident and that 36.4% of physicians habitually added "preliminary-preliminary report" to the conclusion section of their report.

Missing information in the reports according to our study and other studies is presented in Table 3. Keten (12) et al. reported that considering the type of issued reports, 79% of reports were preliminary-preliminary and 9% were definitive. Serinkan (10) et al. stated that nearly 20% of medicolegal reports were definitive and 79.87% thereof were preliminary, whereas Bozkurt (11) et al. stated that 0.7% of medicolegal reports were definitive and 93.4% were preliminary-preliminary, in addition to reports not indicated as either preliminary-preliminary or definitive (rate of 5.8%). In the study conducted by Kahya, definitive reports were not issued for any forensic case and preliminary-preliminary reports were issued for 95.5% of forensic cases (16). Akıncı (18) et al. stated that 65.7% of case reports were preliminary and 9.3% of case reports were definitive, whereas report characteristics were not specified in 24.9% of reports. Korkmaz (13) et al. re-

ported that preliminary reports were issued for 69.8% of forensic cases and definitive reports for 14.4% of forensic cases. In our study, 0.0% (n: 1) of medico-legal reports were definitive and 99.9% (n: 4,960) were preliminary, whereas 0.1% (n: 3) of reports had no specification of preliminary or definitive. According to a survey conducted by Tümer (27) et al. on surgeons, it was suggested that physicians refrain from issuing definitive reports and that most medicolegal reports are issued as preliminary reports. Demirci et al. conducted a study on physicians working at the Emergency Department and evaluated reports before and after a hands-on training program was conducted on medicolegal report writing for 3 days. According to this study, physicians added "preliminary report" to the conclusion section of 55.5% of the reports prepared before training, whereas they added the same to the conclusion section in only 0.5% of the reports after training. This on-the-job training has created an impact in terms of eliminating drawbacks (28).

Alcohol testing, which has a great importance in forensic cases and primarily in car accidents, should be used in conjunction with physical examination findings as well as biochemical analyses. The incapability of a notable trauma center to conduct blood alcohol analysis is a significant drawback. As seen in some studies involving emergency departments, laboratories that perform biochemical analyses do not perform alcohol analysis; it is important to note this as an important necessity that needs to be satisfied in trauma centers as soon as possible (12).

Studies in the literature have reported that blood samples were collected from 40% of patients determined to be the driver in car accidents (29); in a similar study, it was specified that no blood samples were collected from the patients for blood alcohol analysis. According to our study, laboratory evaluations related to blood alcohol level were not performed in Istanbul Medical Faculty Hospital, but blood alcohol levels were present in six reports as these patients were referred from another hospital.

Korkmaz (13) et al. reported that 20% of forensic patients did not have any signs of injury on their body, whereas this rate was found to be 22.8% in our study. Considering missing information related to the description of lesions secondary to injury reported by this study and the fact that almost all reports are issued as preliminary reports, a definitive report that will be prepared a long time after the incident will be incomplete and contain errors as lesions not specified in the preliminary report will have healed by then; this situation will lead to loss of rights for the individual.

Çoltu (21) et al. and Türkmen (1) et al. reported the rate of cases marked as forensic cases in emergency registration books as 43.6% and 76% between 1995 and 1997 and between 04.01.2002 and 03.31.2003, respectively, whereas in our study, this rate was found to be 35.4%. Lower rates reported in our study in comparison to those in the reports in the references reveal that physicians working at trauma and emergency surgery outpatient clinics do not know the concept of forensic cases.

According to the results of our study, the rate of marking falls/fall from height as forensic case in the registration book of the Trauma and Emergency Surgery Outpatient Clinic was 4%. These cases have to be carefully differentiated from cases that cannot be evaluated as forensic cases such as minor home accidents. In the studies conducted by Çoltu et al. and Türkmen et al., 17.05% and 55% of cases of falls/fall from height were marked as forensic cases, respectively (21,1).

In emergency units, factors such as patient overload, lack of knowledge in issuing medicolegal reports, and lack of in-service training after graduation lead to incomplete or erroneous medicolegal reports by physicians. Yavuz (30) et al. stated that although physicians take forensic medicine courses during their life as a student, 95% of them do not have sufficient knowledge and/or skills regarding forensic medicine and its applications.

In conclusion, while providing the necessary care to forensic patients, physicians working at emergency trauma departments are obliged to identify whether it is a forensic case, and after identifying it as a forensic case, examine, collect and keep all materials qualifying as medical evidence, perform a thorough examination under proper and suitable conditions, and inform judicial authorities (16).

After the Code of Criminal Procedure no. 5271 and the Turkish Criminal Code no. 5237 took effect on 06.01.2005, circular no. 13292 regulating the Principles of Conduct in Forensic Medicine Services was published by the Ministry of Health General Directorate of Basic Health Services on 09.22.2005. Upon the publication of this circular, guidelines for the evaluation of criminal injuries defined in the Turkish Criminal Code with regard to forensic medicine and the preparation of medicolegal reports were prepared by the Ministry of Justice, Directorate of Forensic Medicine Institute, Forensic Medicine Specialists Association, and Forensic Medicine Association in 2005 and were updated in 2013. Although report number, date

and time of issuing the report, reason for referral to undergo examination, identifying information of the patient examined, history of the incident, date and time of performing the examination, localization and size of the lesions, and characteristics of the wound must be mandatorily included in medicolegal reports, it was determined that some of these data were missing and erroneous (6,7).

Physicians will be legally liable for any mistake in and missing data in medicolegal reports, similar to malpractice cases, and they can be faced with criminal action and sued for damages (10).

As reported in various studies, on-the-job training programs make it possible to reduce missing data or errors (26).

In conclusion, physicians should conduct detailed evaluations as per articles related to forensic cases in the Turkish Criminal Code and issue medicolegal reports using standard practices. It was considered that the number of errors in medicolegal reports issued in trauma and emergency surgery outpatient clinics of our university can be reduced and that medicolegal reports can be prepared more in line with the standards of "Forensic case, Medicolegal Report Preparation"; amendments made in fundamental laws and regulations should be included in physicians' on-the-job training programs, and these training programs should be periodically provided. University hospitals are also auspiciously equipped with departments of forensic medicine whereas forensic cases might be referred to, and forensic physicians can get involved with an adequate evaluation process to decide whether cases have medicolegal aspects. Henceforth a team work with multidisciplinary approach might prevent evidence to be lost through work load.

Bu çalışma 11-15 Nisan 2018 tarihleri arasında Antalya'da düzenlenen 21. Ulusal Cerrahi kongresinde sözel sunum olarak sunulmuştur.

References

1. Türkmen N, Akgöz S, Çoltu A, Ergin N. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Başvuran Adli Olguların Değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;31 (1)25-9.
2. Tüzün B, Elmas İ, Akkay E. Adli rapor düzenleme zorunluluğuna hekimlerin yaklaşımı: Anket çalışması. *Adli Tıp Bülteni* 1998; 3(1)27-31.
3. Arıkan H. T.C. Anayasası- Türk Ceza Kanunu- Ceza Mahkemesi Kanunu: İstanbul 2005 1. Baskı. 322.
4. Özaslan A, Kulusayın Ö. Hekimin Yasal Sorumlulukları. *Adli Tıp Ders Kitabı*. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul 2011; s:13-40.
5. Adli Tıp Uzmanları Derneği. Birinci Basamak İçin Adli Tıp El Kitabı. Ankara. Polat Matbaası. 1999: 14-6. 90.s:114-5.
6. Adli tabiplik hizmetlerinin yürütülmesinde uyulacak esaslar. Sağlık Bakanlığı-Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Genel Tarihi: 22.09.2005, Sayı: B.10.0.TSH.013.003-13292. http://www.ttb.org.tr/mevzuat/index.php?option=com_content&task=view&id=95&Itemid=35. (Erişim tarihi: 06.05.2017).
7. Gündoğmuş ÜN, Balcı Y, Akın M. TC Adalet Bakanlığı, Adli Tıp Kurumu Türk Ceza Kanunu'nda tanımlanan yaralama suçlarının adli tıp açısından değerlendirilmesi. Haziran-2013
8. 1219 sayılı Tababet ve Şuabatı Sanatlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun <http://www.mevzuat.adalet.gov.tr/html/451.html>.
9. Canbaz K. İlk ve Acil Yardım Tedavi Basamağında Adli Olguların Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Uzmanlı Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi.1998.
10. Serinkan M, Türkçüer İ, Acar K, Özen M. Acil Servis hekimleri tarafından düzenlenen adli raporların eksiklikler ve yanlışlıklar yönünde değerlendirilmesi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2011;17 (1):23-8.
11. Bozkurt S, Daraoğlu V, Okumuş M, Savrun A, Karanfil R, Gök AA. Acil Serviste Düzenlenen Adli Raporların Uygunluğunun Değerlendirilmesi ve Tespit Edilen Eksiklikler. *J Clin Anal Med* 2015;(3):331-4.
12. Ketan A, İçme F, Eser M, Kılıncı İ, Tümer AR. Acil Serviste Düzenlenen Adli Raporların TCK Kapsamında Değerlendirilmesi, *Turkish Medical Journal* 2011; (5)3: 94-9.
13. Korkmaz T, Kahramansoy N, Erkol Z, Sarıçil F, Kılıç A. Acil Servise Başvuran Adli Olguların ve Düzenlenen Adli Olguların Değerlendirilmesi. *Haseki Tıp Bülteni* 2012; 50;1:14-20.
14. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No: 78, 2012 Ed: Prof. Dr. Gürsel ÇETİN, Uzm. Dr. Ahsen KAYA 2012, bölümü yazan Prof. Dr. Gürsel ÇETİN, s: 22-31.
15. Sağlık Bakanlığı Hasta Hakları Yönetmeliği Resmi Gazete tarihi: 01.08.1998 Resmi Gazete sayısı: 23420, Madde 24 (Değişik tarihi: 08.05.2014, Resmi Gazete sayısı: 28994).
16. Kahya İ.İstanbul ili üç büyük devlet hastanesi Acil servislerinde muayeneleri yapılan ve Adli raporları düzenlenen olgularda adli tıbbi yaklaşım ve kayıt sisteminin irdelenmesi. İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü Sosyal Bilimler Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi. 2005.
17. Turla A, Aydın B, Sataloğlu N. Acil Serviste düzenlenen adli raporlardaki hata ve eksiklikler *Ulus Travma Acil Cerrahi Dergisi* 2009;15(2):180-4.
18. Akıncı GE, Şahin E, Şimşek I, Çakmakçı G, Şener AE. Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Acil Servisi'nde 2013 yılında düzenlenen adli bildirim raporlarının Değerlendirilmesi. 14-16 Mayıs 2014. XVI. Öğrenci Sempozyumu Çalışma Grubu Sunumları (Sözel sunum 20)
19. Ocak S, İnanıcı M.A. Marmara Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'nde düzenlenen Adli raporların değerlendirilmesi. *Yıllık Adli Tıp Toplantıları-2002 kitabı Antalya 16-19 Mayıs 2002*; s:152-6.
20. Mutlu Kukul Güven F, Bütün C, Yücel Beyaztaş F, Eren ŞH, Korkmaz İ. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Başvuran Adli Olguların Değerlendirilmesi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2009;10(3):23-8.
21. Çoltu MA, Durak D, Fedakar R. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'nde Düzenlenen Adli Rapor Formlarının Değerlendirilmesi, *Adli Tıp Bülteni*, 5 (1): 36 - 40.
22. Türk Ceza Kanunu Madde 276 Resmi Gazetede kabul tarihi 26.09.2004.
23. Zeren C, Karakuş A, Çelikel A, Çalışkan K, Aydoğan A, Karanfil R et al. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Başvuran Adli Olguların Değerlendirilmesi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2011; cilt 2 sayı 7.
24. Özaslan A. Rapor Türleri ve Hazırlama Teknikleri. *Adli Tıp Ders Kitabı (içinde)*, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları Rektörlük No:4898, İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi Müdürlüğü, İstanbul, 2011; s.595-611.

25. Çolak B, Demirbaş İ, Albayrak Ü, Geçici Adli Raporların Önemi: Olgu Sunumu. STED Dergisi 2005;14: 161-4.
26. Eroğlu SE, Toprak SN, Karataş AD, Onur Ö, Özpolat Ç, Salçın E et al. Acil Hekimi için "Geçici" Adli Raporların Anlamı Nedir? Kendini Koruma ? Önyargı ? Alışkanlık ? Tr J Emerg Med 2013;13 (1):13-8.
27. Tümer AR, Hancı İH. Adli Raporlar ve Cerrahi Hekimleri. Ulusal Cerrahi Derg. 2002; 18(2) :112-7. Demirci Ş, Günaydın G, Doğan H, Aynacı Y, Deniz İ. Adli rapor düzenlemede uygulamalı eğitimin önemi. Adli Tıp Dergisi 2007;21 (1):10-4.
28. Demirci Ş, Günaydın G, Doğan H, Aynacı Y, Deniz İ. Adli rapor düzenlemede uygulamalı eğitimin önemi. Adli Tıp Dergisi 2007;21 (1):10-4.
29. Bilgin UE, Meral O, Koçak A, Aktaş EÖ, Kıyan S, Altuncü YA. 2011 yılında trafik kazası sonucu Ege Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine başvuran hastaların adli tıbbi boyutuyla incelenmesi. Ege Journal of Medicine 2013;52(2):93-9.
30. Yavuz Y, Yürümez Y, Küçük H, Demirel R, İkizceli İ, Akdur O. Acil Tıp Hekimlerinin Adli Rapor Düzenlenmesi ile İlgili Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi. Tr J Emerg Med 2004; 4(2), 64 - 7.



KARPAL TÜNEL SENDROMUNDA ULTRASONOGRAFİ VE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN TANIYA KATKILARI

CONTRIBUTION OF ULTRASONOGRAPHY AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING TO THE DIAGNOSIS OF CARPAL TUNNEL SYNDROME

Sinan DENİZ¹, Aylin ALTAN²

¹ Koç Üniversitesi Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Mehmet Ali Aydınlar Acıbadem Üniversitesi, Atakent Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Deniz S, Altan A. Contribution of Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging to the Diagnosis of Carpal Tunnel Syndrome. Med J SDU 2020; 27(1): 97-103.

Öz

Amaç

Çalışmada; klinik ve elektrodiagnostik inceleme sonucu karpal tünel sendromu (KTS) tanısı alan hastalarda ultrasonografi (US) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemenin tanıya katkısını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

KTS ön tanısı ile uygulanan elektromiyografi (EMG) incelemesi pozitif sonuçlanan 27 hastanın 41 el bileği, US ve MR ile tetkik edilmek üzere çalışmaya dahil edildi. El bileği bölgesini ilgilendiren geçirilmiş travma, operasyon ve steroid enjeksiyonu öyküsü olan vakalar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular

Olguların yaş ortalaması 46,1 yıl olup %92,6'sı kadındı. Tutulum olguların 6'sında sağ, 7'sinde sol ve 14'ünde bilateral idi. US ile 41 el bileğinin %90,2'sinde, MR ile %92,7'sinde KTS'yi destekleyecek primer ve sekonder bulgular saptandı. Ayrıca iki olguda karpal kemiklerde dejeneratif kistik rezorpsiyon, bir olguda ganglion kisti ve bir olguda bifid median sinir varlığı tespit edildi.

Sonuç

Klinik muayene ve/veya elektrodiagnostik tetkik ile

KTS tanısı alan hastalarda US ve MR değerlendirmeleri; öngörülecek medikal veya cerrahi tedavi öncesinde gerek median sinirin hasarı ile ilişkili bulguları ortaya koyması gerekse yandaş anatomik ve patolojik durumları ortaya çıkarması yönünden yararlıdır.

Anahtar Kelimeler: Karpal tünel sendromu, median sinir tuzak nöropatisi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme, elektromiyografi.

Abstract

Objective

The present study aimed to evaluate the contribution of ultrasonography (US) and magnetic resonance (MR) imaging to the diagnosis of patients diagnosed with carpal tunnel syndrome (CTS) based on clinical and electrodiagnostic studies.

Material and Methods

A total of 41 wrists of 27 patients with positive findings in electromyography (EMG) studies performed due to a pre-diagnosis of CTS were included in the study to be examined by US and MR imaging. Patients with a history of wrist trauma, surgery, and steroid injection were excluded.

Results

The mean age of the cases was 46.1 years and 92.6%

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: sinandr@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 23.05.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 15.11.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

of the cases were female. 6 patients had right-sided, 7 had left-sided and 14 patients had been proved to have bilateral CTS findings. Primary and secondary findings favouring CTS were detected by US and MR imaging in 90.2% and 92.7% of the 41 wrists, respectively. Moreover, degenerative cystic resorption of the carpal bones was detected in two, ganglion cyst was detected in one, and bifid median nerve was detected in one case.

Conclusion

US and MR imaging in patients with CTS are valuable both in terms of exhibiting the signs of median nerve injury and detecting concomitant anatomical and pathological conditions prior to treatment.

Keywords: Carpal tunnel syndrome, median nerve entrapment neuropathy, ultrasonography, magnetic resonance imaging, electromyography.

Giriş

Karpal tünel sendromu (KTS), el bileğinde median sinirin karpal tünel içerisinde geçerken basıya uğraması sonucu gelişen ve genel popülasyonda %3-5 prevalans ile en sık görülen tuzak nöropatisidir (1, 2). Kadınlarda erkeklere göre üç ila beş kat daha sık görülmektedir (1, 2). KTS sıklığı 50-59 yaş arası ve 80 yaş üzeri olmak üzere iki yaş döneminde pik yapar (2). Tutulum dominant elde daha sık olmakla beraber olguların yarısından fazlasında bilateral tutulum görülür (2).

Karpal tünel, el bileği volar yüzde, sınırlarını el bileği kemikleri ile fleksör retinakulumun oluşturduğu osteofibröz bir kanaldır. İçerisinde median sinirin yanısıra fleksör pollicis longus tendonu ve 4 adet fleksör digitorum profundus ile 4 adet fleksör digitorum süperfisiyalis tendonları yer alır. Karpal tünel sendromlu olguların çoğu idiyopatikdir. Karpal tüneli daraltan ya da içindeki basıncı artıran sistemik veya lokal nedenli her süreç median sinirin tuzaklanması için risk oluşturur. KTS ile ilişkili risk faktörleri arasında diyabet, gebelik, menopoz, obezite, renal yetmezlik, konjestif kalp yetmezliği, hipotiroidizm, oral kontraseptif kullanımı, alkolizm, vitamin eksikliği veya toksisitesi, tünel içi tümör ve tümör benzeri lezyonlar, el bileği kırıkları, radius distal uç malunionları ve artrit yer almaktadır (3).

Karpal tünel sendromu; el ve el bileğinde, median sinirin dağılım bölgesinde özellikle geceleri artan parestezi, ağrı, duyu kaybı ve güç kaybı ile ortaya çıkar ve ilerleyen olgularda tenar kas atrofisine neden olur (4). KTS tedavisinde çeşitli medikal ajanlar, fizik tedavi yöntemleri ve gerektiğinde cerrahi yöntemler kullanılır (4).

Karpal tünel sendromu tanısı karakteristik şikayetleri ve fiziksel muayene bulguları olan hastalarda klinik olarak konulabilmektedir. Tinel bulgusu ve Phalen manevrası pozitifliği, hastalığın ileri evrelerinde tenar kas atrofisi tanıda yardımcı bulgulardır (4). Elektrodagnostik çalışmalar [sinir iletim çalışmaları ve elekt-

romiyografi (EMG)] atipik olgularda tanı koymaya, olayın şiddetini anlamaya ve cerrahiye planlamaya yardımcı olur (4, 5). Elektrodagnostik çalışmaların spesifitesi yüksek (%97-99) olmakla beraber genel popülasyonda %20'lere ulaşan yalancı pozitiflikler bildirilmektedir (5). KTS tanısında görüntüleme yöntemlerinin kullanılması teknolojik gelişmelerle birlikte giderek artmaktadır. Kas-iskelet sistemi ve yumuşak dokuların değerlendirilmesinde önemli bir yöntem olan manyetik rezonans (MR) görüntüleme, karpal yapıların incelemelerinde de başarılı şekilde kullanılmaktadır (6). Ultrasonografi (US) de yüksek çözünürlük sağlayan proplar ve yazılımların geliştirilmesi sonucu KTS değerlendirilmesinde ucuz ve konforlu bir yöntem olarak yerini almıştır (7). Bu çalışmada; klinik ve elektrodagnostik inceleme sonucu KTS tanısı alan hastalarda US ve MR incelemesinin tanıya katkısını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

TCSB Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji polikliniğine Mart 2010 - Ocak 2011 arası başvuran ve KTS ön tanısı ile uygulanan EMG incelemesi pozitif sonuçlanan 27 hastanın 41 el bileği, US ve MR ile tetkik edilmek üzere çalışmaya dahil edildi. El bileği bölgesini ilgilendiren geçirilmiş travma, operasyon ve steroid enjeksiyonu öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu Onayı (tarih ve no: 6.1.2010 - 1792) ve tüm hastalardan ayrıntılı bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Olguların el bileğine yönelik yüksek rezolüsyonlu prob ile US yapılmasını takiben MR gerçekleştirildi. Hastaların el bilekleri General Electric Logiq-9 model tıbbi US cihazının (San, Jose, CA, ABD) 13 MHz'lik yüksek rezolüsyonlu matriks probu ile nötral (supin) pozisyonda incelendi. İncelemeye öncelikle el bileği düzeyinde aksiyal planda median sinir gösterilerek başlandı. Median sinir, ön kol 1/3 distal kesimi ile el ayasında izlenebildiği en distal seviyeye kadar kendi trasesi boyunca takip edildi. Sinir ve komşuluğundaki

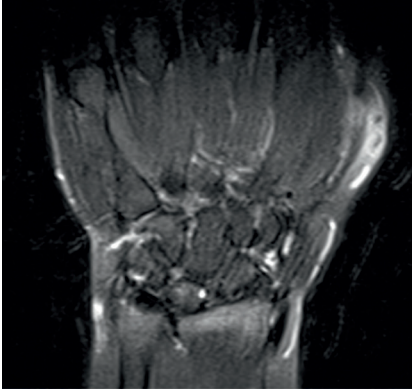
anatomik yapılar gözlemlendikten sonra trase boyunca median sinirin yapısı, konturları, internal ekojenitesi incelendi. Radiokarpal eklem ve proksimal karpal kemikler seviyesinde median sinirin AP ve transvers çapları incelendi. US ile değerlendirme işlemi; median sinir kesit alanında artış, yassılaşıma ve liflerde iki radyolog tarafından ardışık olarak gerçekleştirildi. MR incelemesi 1.5 Tesla magnet gücünde Siemens Avanto (2007) model cihazda (Erlangen, Almanya) ekstremite sargısı kullanılarak gerçekleştirildi. İncelemeler aksiyal ve koronal planda spin eko T1 ağırlıklı (TR: 500ms, TE: 10ms, [TR: "repetition time"; tekrar süresi, TE: "echo time"; eko süresi]) ve yağ baskılı T2 ağırlıklı (TR: 3600 ms, TE: 16 ms) sekansları takiben sagittal planda STIR ("short tau inversion recovery")-T2 ağırlıklı (TR: 3600 ms, TE: 45 ms, TI: 160 ms) sekans kullanılarak gerçekleştirildi. Kesit kalınlığı 4 mm, inceleme alanındaki FOV ("field-of-view") değeri

220x220 mm, matriks ise 182x256 olarak seçildi. MR işlemi iki radyolog tarafından hem bilgisayar hem de filmler üzerinde gerçekleştirildi. Değerlendirme; özellikle baskı median sinir trasesinde sinyal artışı, fleksör retinakulumda palmar yaylanma ve median sinirde yassılaşıma açısından yapıldı.

Bulgular

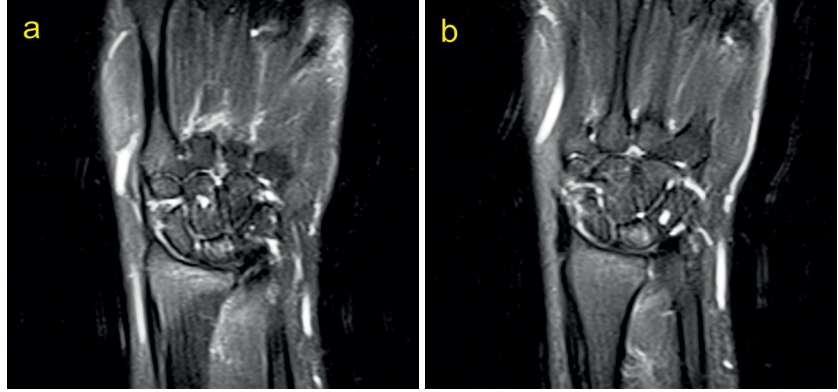
Olguların yaş ortalaması 46,1 yıl (32-67 yıl aralığında) olup 25'i (%92,6) kadın, 2'si (%7,4) erkekti. Tutulum olguların 6'sında (%22,2) sağ, 7'sinde (%25,9) sol ve 14'ünde bilateral (%51,9) idi.

Ultrasonografi ile değerlendirilen 41 el bileğinden 37'sinde (%90,2) KTS açısından pozitif olarak değerlendirilebilecek bir veya birden fazla bulgu (el bilek lokalizasyonunda median sinirde basıya bağlı oluşan



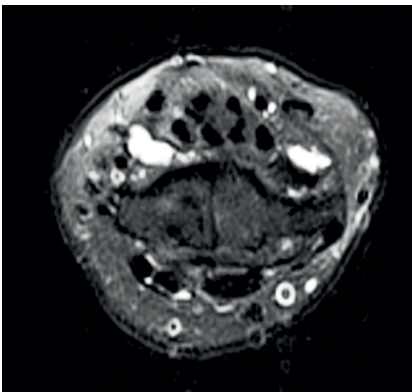
Şekil 1

37 yaşında kadın, sağ el bileği, koronal T2 ağırlıklı serilerde lunat kemik başında milimetrik dejeneratif kistik rezorpsiyon alanı ile uyumlu fokal sinyal artışı.



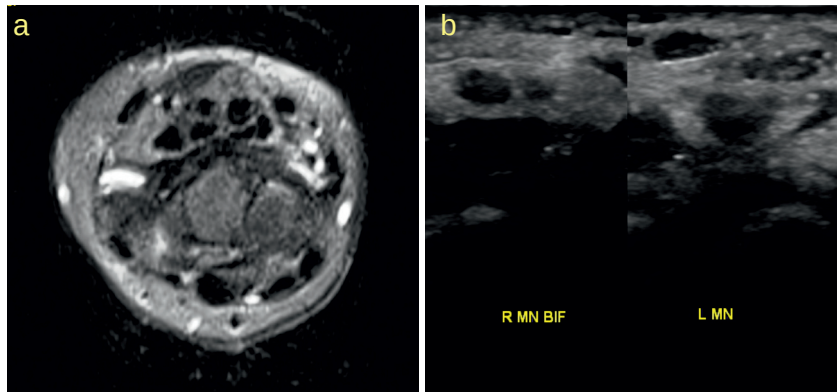
Şekil 2

39 yaşında kadın, sol el bileği, koronal yağ baskılı-T2 imajlar; a) kapitatum düzeyinde ve b) trikuetrum düzeyinde milimetrik kistik rezorpsiyon alanları.



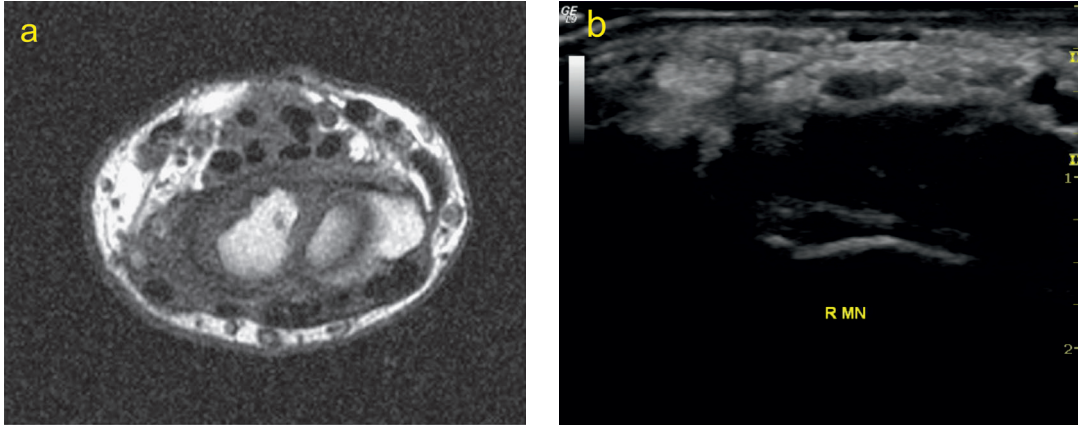
Şekil 3

37 yaşında kadın, sol el bileği, aksiyal T2, karpal kemikler seviyesinde, volar yüzde iyi sınırlı hiperintens iki adet ganglion kisti.



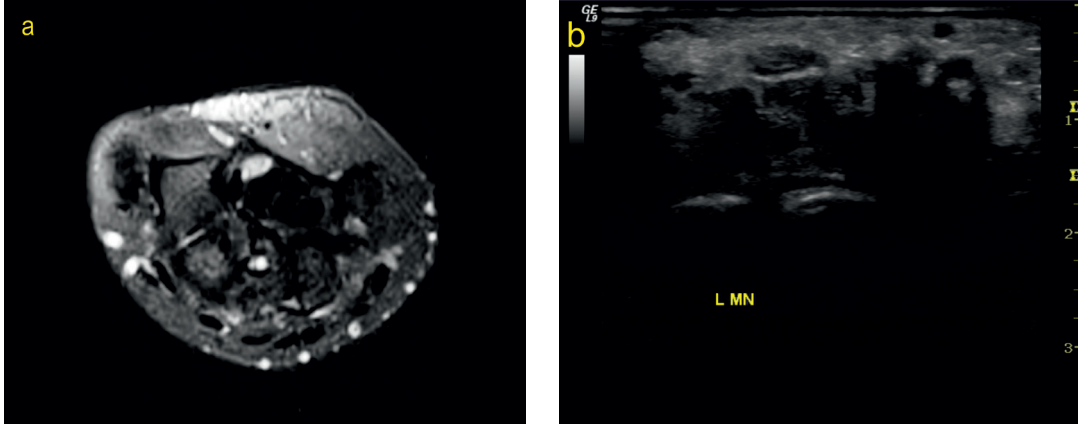
Şekil 4

46 yaşında kadın, sağ el bileğinde bifid median sinir görünümü a) manyetik rezonans (MR) ve b) ultrasonografi (US) görüntüleri.



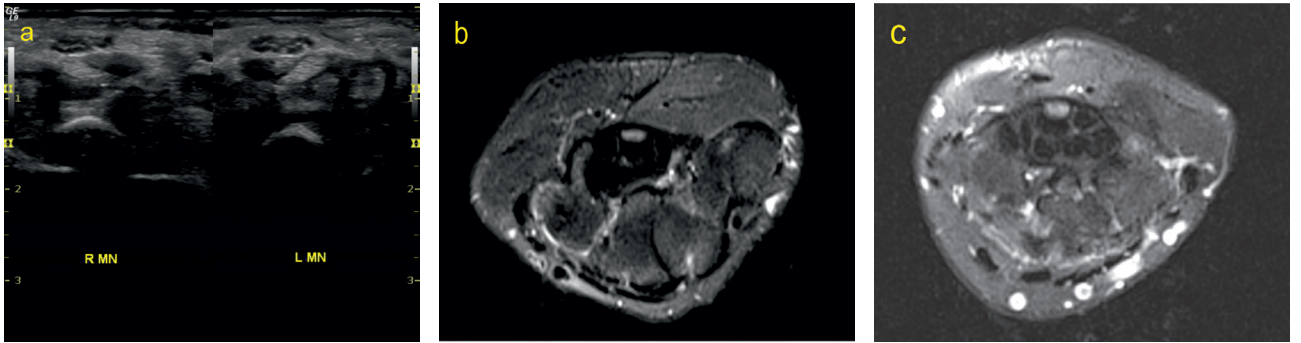
Şekil 5

67 yaşında erkek, sağ el bileği, a) aksiyal manyetik rezonans (MR) kesiti; fizyolojik görünümde hipointens median sinir, b) aksiyal ultrasonografi (US); oval konfigürasyonda homojen ekoda median sinir.



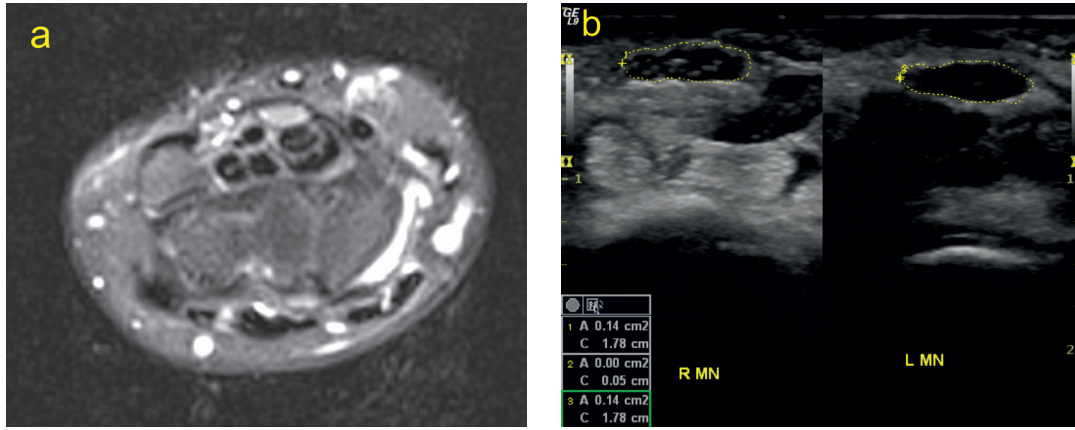
Şekil 6

38 yaşında kadın, yaklaşık aynı seviyeden alınan a) aksiyal manyetik rezonans (MR) ve b) ultrasonografi (US) görüntülerinde karpal tünel sendromu (KTS)'yi destekleyen bulgular.



Şekil 7

47 yaşında erkek, bilateral karpal tünel sendromu (KTS)'yi destekleyen a) ultrasonografi (US) ve b) ve c) aksiyal yağ baskılı T2 ağırlıklı kesitleri



Şekil 8

41 yaşında kadın, bilateral karpal tünel sendromu (KTS)'yi destekleyen a) aksiyal yağ baskılı T2 ağırlıklı imaj ve b) ultrasonografi (US)'de yassı ve hipoekojen median sinir.

ödem, hipoekoik görünüm, sinirde yassılaşıma, çapta artış vb.) mevcuttu. Ayrıca bu hastalarda sinirin iç yapısını oluşturan nöral fasiküllerin dışını kaplayan epinörium tabakalarının oluşturduğu ince retiküler ekojenitelerin kaybı da dikkati çekmekteydi.

Manyetik rezonans değerlendirmesinde 41 olgunun 38'inde (%92,7) median sinir trasesinde sinyal artışı, 34'ünde (%82,9) fleksör retinakulumda palmar yaylanma ve 33'ünde (%80,5) median sinirde yassılaşıma tespit edildi. MR bulguları içerisinde sinirde sinyal artışı ön planda dikkate değer alınıp EMG sonuçları ile kıyaslandığında, MR ile tanı koyma oranı %92,7 olarak saptandı.

İncelemelerimiz esnasında, iki olguda karpal kemiklerde dejeneratif kistik rezorpsiyon alanları ile uyumlu milimetrik T2 hiperintensiteler tespit edildi (Şekil 1 ve 2). Olgularımızdan bir hastada el bileği volar yüzde iki adet ganglion kisti (Şekil 3) dikkati çekti. Diğer bir olguda ise bifid median sinir varyasyonu izlendi (Şekil 4). Bazı hastalara ait US ve MR görüntüleri Şekil 5, 6, 7 ve 8'de sunulmuştur.

Tartışma

Karpal tünel sendromu en sık görülen periferik sinir tuzaklanmasıdır ancak tanısında güçlükler yaşanabilmektedir. KTS tanısında kullanılan iki fiziksel muayene bulgusunun (Tinel bulgusu ve Phalen manevrası) orta düzeyde duyarlılık (%20-70) ve özgüllük (%70-83) gösterdiği bildirilmektedir (8). Klinik olarak KTS şüphesi olan olgularda sıklıkla elektrodiagnostik çalışmalar yapılmaktadır. Bununla birlikte elektrodiagnostik testlerin yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuçlar verdiği bilinmektedir (9). Klinik bulguların KTS lehine pozitif, ancak elektrodiagnostik inceleme sonuçları-

nın negatif olduğu durumlarda cerrahi girişim yapıp yapmamanın tartışmalı olması, karpal tünelin görüntüleme metotları ile incelenmesi çalışmalarına hız vermiştir. Klinik ve elektrodiagnostik olarak kesin tanı konamayan hastalarda US ve MR gibi görüntüleme metotlarının güçlü bir tamamlayıcı rolü vardır (10-12).

Erken çalışmalarda Buchberger ve ark. (13) KTS'li hastalarda US ile tespit edilebilen bulguları şöyle tanımlamıştır: Karpal tünelin proksimal kısmında median sinir çapında belirgin artış, tünelin distal kısmında sinirde belirgin yassılaşıma, fleksör retinakulumda belirgin palmar yaylanma. Nakamichi ve ark. (14) US ile yapılan median sinir kesitsel alan ölçümü ve sinir ileti çalışmalarının birlikte değerlendirilmesi ile tanıda %84 duyarlılığa ve %94 özgüllüğe ulaştıklarını bildirmiştir. Kesitsel alan ölçümü median sinirin US ile ölçülen en önemli parametresi olarak bildirilmektedir (15). Lee ve ark. (16) klinik bulgusu olan ve elektrodiagnostik testleri negatif bulunan hastalarda US'nin tanıda yararlı olduğunu ve MR görüntülemeye kıyasla düşük maliyetli bir alternatif sağladığını bildirmiştir. Vahed ve ark. (17) KTS'li hastalarda median sinir alanı ölçümü için; hastaya az rahatsızlık veren, uygun maliyetli ve zaman kazandıran bir yöntem olan US'nin birinci basamak teknik olarak uygulanabileceğini ifade etmiştir. Çalışmamızda EMG ile KTS tanısı alan 41 el bileğinin 37'sine (%90,24) US ile doğru tanı konabildiği görülmüştür.

Ultrasonografinin avantajları ulaşılabilir; non-invaziv ve göreceli ucuz olması, taşınabilir cihazlarla yapılabilmesi, kolay ve hızlı değerlendirme sağlama ve hasta tarafından iyi tolere edilen bir metot olmasıdır (15). US, median sinirin görüntülenmesinin yanı sıra el bileği yapılarını ilgilendiren olası varyasyonları ve sinir sıkışmasının ekstremsel nedenlerini tespit et-

mek açısından da avantajlı bir yöntemdir. Tenosinovit, ganglion kisti, yumuşak doku tümörleri, vasküler tümörler, kemik ve eklem anormallikleri, anormal kaslar, persistan median arter ve amiloid depolanması gibi birçok konjenital veya kazanılmış durumun tanısında yararlıdır (18). Yukarıda tanımlanan KTS nedenlerini elektrodiagnostik çalışmalar ile tanımlamak mümkün değildir. Bu gibi durumların US ile önceden tespit edilmesi cerrahi tedavi düşünülen vakalarda olası komplikasyonların önlenmesi açısından çok önemlidir. Yakın zamanda KTS cerrahisinde US eşliğinde teknik ile minimal invaziv yaklaşım uygulandığı rapor edilmiştir (19). US'nin en büyük dezavantajı kullanıcıya bağımlı olmasıdır. Doğru tanı koymak tecrübe ve bilgi birikimi gerektirdiği gibi aynı zamanda kullanılan US cihazının da teknik açıdan yeterliliği önemlidir. Bir başka dezavantajı da sinirin fonksiyonu hakkında bilgi sağlamıyor olmasıdır (15).

Weiss ve ark. (20) 80'li yıllarda el ve el bileği MR görüntülerinin anatomik yapı hakkında iyi bilgi verdiğini rapor etmiştir. Middleton ve ark. (21) da MR ile, normal gönüllülerde ve KTS'li olgularda karpal tünelin anatomik yapılarını ve patolojik bulgularını tanımlayıp MR'nin doğasındaki yüksek kontrast rezolüsyonu ve yeteneği ile KTS'de diagnostik değere sahip en iyi görüntüleme yöntemi olduğunu belirtmişlerdir (21). MR görüntüleme, KTS'li hastalarda preoperatif planlamanın yanı sıra postoperatif dönemde karşılaşılan sorunların değerlendirilmesinde de yararlıdır. Semptomların postoperatif dönemde sebat etmesi durumunda MR görüntüleme ek bilgi verip yeniden cerrahi gereksinimi açısından yol gösterici olabilmektedir (22).

Manyetik rezonans ile aksiyal görüntülemelerde median sinirin ve komşu yapıların topografik anatomisinin, koronal görüntülerde ise fleksör tendonların daha iyi izlenmesi karpal tünel içindeki anatomik ve patolojik süreçleri anlaşılır hale getirmektedir (23). Karpal tünel MR'si için, aksiyal T1 ve T2 ağırlıklı sekansları içeren protokoller en sık tercih edilenlerdir. T1 ağırlıklı sekans median sinir çapı ve sinir şişmesini saptamaya yardımcı olmakla birlikte T2 ağırlıklı seriler karpal tünelde median sinir ödemi saptamada çok etkindir. Her iki sekans da fleksör retinakulumu görüntülemeye yararlıdır (24). MR ile saptanan sinyal intensitesi ve sinir boyutu değişikliklerinin sinirin kan desteğindeki ve venöz drenajındaki değişikliklere bağlı olduğu bildirilmiştir. Sinire bası sonucunda epinöral kan akımında erken dönemde azalma, sonra gelişen perinöral ödem ve nihayetinde aksonal kan akımında etkilenme ile ödemin eşlik ettiği intranöral kan akımında azalma meydana gelmektedir. İntrafasiküler ödem bu sürecin sonucunda oluşur ve daima MR imajlarında T2 ağırlıklı serilerde hiperintensite olarak görülür (25).

Britz ve ark. (26) MR uyguladıkları KTS tanılı 43 el bileğinin 41'inde (%95) artmış median sinir sinyali izlemişlerdir. Jarvik ve ark. (27) MR ile saptanan median sinir sinyal artışının KTS tanısındaki duyarlılığını yüksek (%88) özgüllüğünü düşük (%39) olarak bildirmiştir. Pasternack ve ark. (28) derleme çalışmalarında KTS'li hastalarda median sinirde artmış T2 sinyal yoğunluğunun ve fleksör retinakulum yaylanmasının en duyarlı MR bulguları olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte MR bulgularına ait duyarlılık ve özgüllük değerlendirmesinin çalışmaların heterojenitesi nedeniyle akılcı olmadığını, valide edilmiş tanısal kriterlerle belirlenmesine ihtiyaç olduğunu ifade etmişlerdir. Çalışmamızda EMG ile KTS tanısı alan 41 el bileğinin 38'ine (%92,7) MR ile doğru tanı konabildiği görülmüştür.

Karpal tünel sendromlu olgularda US ve MR sonuçlarını kıyaslayan çalışmalar mevcuttur. MR'nin zorlu vakaları tanımlamada US'ye üstün görüldüğü, sinir ödeminin ve kan perfüzyon anormalliklerinin neden olduğu değişiklikleri göstermede daha iyi olduğu bildirilmiştir (18). US ve MR'nin tanıdaki değerini araştıran çalışmalarda genellikle EMG altın standart olarak kabul edilmektedir. Deniz ve ark. (29) klinik bulguları altın standart olarak kabul ettikleri çalışmalarında EMG, MR, US ve bilgisayarlı tomografinin tanısal doğruluklarını değerlendirmiş ve tüm metotların tatminkar sonuç verdiğini ifade etmiştir. Çalışmada EMG'nin en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bununla beraber diğer testlerle arasında istatistiksel fark olmadığı bildirilmiştir (29). Hersh ve ark. (30) karpal tünel içindeki median sinirin kesitsel alan ölçümünü MR ve US ile yapmış, iki metot arasında sonuçlar mükemmel korelasyon göstermiştir. Keberle ve ark. (31) KTS tanısında US ve MR metotlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında iki metodun da benzer tanısal etkinliğe olduğunu, bununla birlikte US'nin objektif ve kesin bir tanısal metot olduğunu, kolay ve hızlı uygulandığını, daha ucuz olduğunu, MR'nin ise kemik deformatyonları ve ganglion kistleri gibi bazı patolojik bulguları saptamada daha üstün olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda MR ve US yöntemleri ile iki olguda karpal kemiklerde dejeneratif kistik rezorpsiyon alanları, bir olguda el bileğinde ganglion kisti ve bir olguda bifid median sinir varyasyonu saptanmıştır. Bifid median sinir KTS ile ilişkili bir anatomik varyasyondur ve operasyon planlanan hastalarda cerrahin bu varyasyondan haberdar olması önemlidir. Bifid median siniri hem US hem de MR ile doğru şekilde saptamak mümkündür (32).

Sonuç

Klinik muayene ve/veya elektrodiagnostik tetkik ile KTS tanısı alan hastalarda US ve MR değerlendirme-

leri; öngörülecek medikal veya cerrahi tedavi öncesinde gerek median sinirin hasarı ile ilişkili bulguları ortaya koyması gerekse yandaş anatomik ve patolojik durumları ortaya çıkarması yönünden yararlıdır.

Kaynaklar

- Middleton SD, Anakwe RE. Carpal tunnel syndrome. *BMJ* 2014;349:g6437.
- Dec P, Zyluk A. Bilateral carpal tunnel syndrome - A review. *Neurol Neurochir Pol* 2018;52(1):79-83.
- Ibrahim I, Khan WS, Goddard N, Smitham P. Carpal tunnel syndrome: a review of the recent literature. *Open Orthop J* 2012;6:69-76.
- Wipperman J, Goerl K. Carpal Tunnel Syndrome: Diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2016;94(12):993-9.
- Sonoo M, Menkes DL, Bland JDP, Burke D. Nerve conduction studies and EMG in carpal tunnel syndrome: Do they add value? *Clin Neurophysiol Pract* 2018;3:78-88.
- Steinbach LS, Smith DK. MRI of the wrist. *Clin Imaging* 2000;24(5):298-322.
- Beekman R, Visser LH. Sonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome: a critical review of the literature. *Muscle Nerve* 2003;27(1):26-33.
- Jarvik JG, Yuen E, Kliot M. Diagnosis of carpal tunnel syndrome: electrodiagnostic and MR imaging evaluation. *Neuroimaging Clin N Am* 2004;14(1):93-102, viii.
- Sears ED, Lu YT, Wood SM, Nasser JS, Hayward RA, Chung KC, Kerr EA. Diagnostic testing requested before surgical evaluation for carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am* 2017;42(8):623-9.e1.
- Kim S, Choi JY, Huh YM, Song HT, Lee SA, Kim SM, et al. Role of magnetic resonance imaging in entrapment and compressive neuropathy--what, where, and how to see the peripheral nerves on the musculoskeletal magnetic resonance image: part 2. Upper extremity. *Eur Radiol* 2007;17(2):509-22.
- Klauser AS, Faschingbauer R, Bauer T, Wick MC, Gabl M, Aroara R, et al. Entrapment neuropathies II: carpal tunnel syndrome. *Semin Musculoskelet Radiol* 2010;14(5):487-500.
- Wilson D, Allen GM. Imaging of the carpal tunnel. *Semin Musculoskelet Radiol* 2012;16(2):137-45.
- Buchberger W, Judmaier W, Birbamer G, Lener M, Schmidauer C. Carpal tunnel syndrome: diagnosis with high-resolution sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159(4):793-8.
- Nakamichi K, Tachibana S. Ultrasonographic measurement of median nerve cross-sectional area in idiopathic carpal tunnel syndrome: Diagnostic accuracy. *Muscle Nerve* 2002;26(6):798-803.
- Georgiev GP, Karabinov V, Kotov G, Iliev A. Medical ultrasound in the evaluation of the carpal tunnel: a critical review. *Cureus* 2018;10(10):e3487.
- Lee CH, Kim TK, Yoon ES, Dhong ES. Correlation of high-resolution ultrasonographic findings with the clinical symptoms and electrodiagnostic data in carpal tunnel syndrome. *Ann Plast Surg* 2005;54(1):20-3.
- Vahed LK, Arianpur A, Gharedaghi M, Rezaei H. Ultrasound as a diagnostic tool in the investigation of patients with carpal tunnel syndrome. *Eur J Transl Myol* 2018;28(2):7380.
- Martinoli C, Bianchi S, Gandolfo N, Valle M, Simonetti S, Derchi LE. US of nerve entrapments in osteofibrous tunnels of the upper and lower limbs. *Radiographics* 2000;20 Spec No:S199-213; discussion S213-7.
- Petrover D, Hakime A, Silvera J, Richette P, Nizard R. Ultrasound-guided surgery for carpal tunnel syndrome: a new interventional procedure. *Semin Intervent Radiol* 2018;35(4):248-254.
- Weiss KL, Beltran J, Shamam OM, Stilla RF, Levey M. High-field MR surface-coil imaging of the hand and wrist. Part I. Normal anatomy. *Radiology* 1986 160(1):143-6.
- Middleton WD, Kneeland JB, Kellman GM, Cates JD, Sanger JR, Jesmanowicz A, et al. MR imaging of the carpal tunnel: normal anatomy and preliminary findings in the carpal tunnel syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;148(2):307-16.
- Bordalo-Rodrigues M, Amin P, Rosenberg ZS. MR imaging of common entrapment neuropathies at the wrist. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2004;12(2):265-79, vi.
- Kanaan N, Sawaya RA. Carpal tunnel syndrome: modern diagnostic and management techniques. *Br J Gen Pract* 2001;51(465):311-4.
- Bonél HM, Heuck A, Frei KA, Herrmann K, Scheidler J, Srivastava S, et al. Carpal tunnel syndrome: assessment by turbo spin echo, spin echo, and magnetization transfer imaging applied in a low-field MR system. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25(1):137-45.
- Cudlip SA, Howe FA, Clifton A, Schwartz MS, Bell BA. Magnetic resonance neurography studies of the median nerve before and after carpal tunnel decompression. *J Neurosurg* 2002;96(6):1046-51.
- Britz GW, Haynor DR, Kuntz C, Goodkin R, Gitter A, Kliot M. Carpal tunnel syndrome: correlation of magnetic resonance imaging, clinical, electrodiagnostic, and intraoperative findings. *Neurosurgery* 1995;37(6):1097-103.
- Jarvik JG, Yuen E, Haynor DR, Bradley CM, Fulton-Kehoe D, Smith-Weller T, et al. MR nerve imaging in a prospective cohort of patients with suspected carpal tunnel syndrome. *Neurology* 2002;58(11):1597-602.
- Pasternack II, Malmivaara A, Tervahartiala P, Forsberg H, Vehmas T. Magnetic resonance imaging findings in respect to carpal tunnel syndrome. *Scand J Work Environ Health* 2003;29(3):189-96.
- Deniz FE, Oksüz E, Sarikaya B, Kurt S, Erkorkmaz U, Ulusoy H, et al. Comparison of the diagnostic utility of electromyography, ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in idiopathic carpal tunnel syndrome determined by clinical findings. *Neurosurgery* 2012;70(3):610-6.
- Hersh B, D'Auria J, Scott M, Fowler JR. A comparison of ultrasound and MRI measurements of the cross-sectional area of the median nerve at the wrist. *Hand (N Y)* 2018;1558944718777833.
- Keberle M, Jenett M, Kenn W, Reinert K, Peter M, Haerten R, et al. Technical advances in ultrasound and MR imaging of carpal tunnel syndrome. *Eur Radiol* 2000;10(7):1043-50.
- Iannicelli E, Chianta GA, Salvini V, Almerger M, Monacelli G, Passariello R. Evaluation of bifid median nerve with sonography and MR imaging. *J Ultrasound Med* 2000;19(7):481-5.

THE EFFECTS OF HUMAN AMNIOTIC FLUID AND MEMBRANE ON FRACTURE HEALING ON RAT FRACTURE MODEL

İNSAN AMNİYOTİK SIVISI VE MEMBRANININ SIÇAN KIRIK MODELİNDE KIRIK İYİLEŞMESİNE ETKİLERİ

Alper GÜLTEKİN¹, A. Meriç ÜNAL², Mehtap ÜNLÜ³, Safa SATOĞLU⁴,

¹Derince Research Hospital, Orthopaedics and Traumatology Department, Kocaeli, Turkey

²Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Sports Medicine Department, Isparta, Turkey

³Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Pathology Department, Izmir, Turkey

⁴Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Orthopaedics and Traumatology Department, Izmir, Turkey

Cite this article as: Gültekin A, Unal AM, Unlu M, Satoglu S. The Effects of Human Amniotic Fluid and Membrane on Fracture Healing on Rat Fracture Model. Med J SDU 2020; 27(1): 105-112.

Öz

Amaç

İnsan amniotik sıvısı çeşitli büyüme faktörleri ve hyaluronik asit içermektedir. Tendon, sinir ve kemik yaralanmalarının iyileşmesi üzerine pozitif etkiye sahiptir. İnsan amniotik membranı da tendon ve sinir iyileşmesi üzerine etkili olmakla birlikte yanık ve kompleks yaralarda deri iyileşmesi üzerine de pozitif etkiye sahiptir. Çalışmanın hipotezi insan amniotik sıvısı ve insan amniotik membranının kırık iyileşmesini pozitif yönde uyarmasıdır. Çalışmanın amacı, rat tibia kırık modelinde insan amniotik sıvı ve membranının kırık iyileşmesine etkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

36 erkek Wistar ratın her iki tibiaları kullanılarak 72 açık kırık modeli oluşturuldu ve üç gruba ayrıldı. Grup-1 kontrol grubu olarak alındı. Grup-2'de, seronegatif gebelerin ikinci trimesterde yapılan amniosentezlerinden alınan insan amniotik sıvısı kırık bölgesine enjekte edildi. Grup-3'te ise seronegatif term gebelerin sezaryanları sonrası alınan insan amniotik membranı kırık bölgesine sarıldı ve sonrasında insan amniotik sıvı enjeksiyonu yapıldı. Uygulamalar sonrası üçüncü ve altıncı haftalarda radyolojik kırık kaynama paternleri ve Modifiye Lane-Sandhu sınıflaması kullanılarak yapılan histopatolojik ölçümler değerlendirildi.

Bulgular

Üçüncü hafta sonunda, Grup-2 ve Grup-3'te Grup-1'e göre daha iyi histopatolojik sonuçlar elde edildi. Altıncı haftada ise Grup-2'nin sonuçları Grup-1'den daha iyi bulundu. Grup-3'ün de sonuçları Grup-1'den iyi olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Üçüncü ve altıncı haftalarda Grup-2'nin histopatolojik skoları Grup-3'ten anlamlı derecede daha iyi bulundu($p=0.021$, $p=0.019$).

Sonuç

Mevcut sonuçlara göre insan amniotik sıvısının kırık iyileşmesi üzerine pozitif etkisi olmakla birlikte insan amniotik membranının pozitif etkisi saptanamamıştır. Düşük immünitesi ve temin kolaylığı nedeni ile insan amniotik membranı da insan amniotik sıvısı ile birlikte bir şekilde kırık iyileşmesinde farklı uygulama teknikleri ile kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler : Tibia kırık modeli; insan amniotik sıvısı; insan amniotik membranı; hayvan çalışması; kırık iyileşmesi

Abstract

Objective

Human amniotic fluid contains several growth factors and hyaluronic acid. It has positive effect in healing

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: abdmunal@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 11.02.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 15.04.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

the tendon, nerve and bone injuries. Human amniotic membrane has positive effects on tendon, nerve healing and is also used for skin healing in burns and complex wounds. We hypothesized that human amniotic fluid and human amniotic membrane have positive stimulating effects on fracture healing. The aim of this study is to investigate the effects of human amniotic fluid and human amniotic membrane on bone healing in rat tibial bone fracture model.

Materials and Methods

A 72 open fracture model was created for both tibial bones of 36 male Wistar rats. They were divided into three groups. Group-1 was the control group. In Group-2, human amniotic fluid which was taken from amniocentesis of seronegative pregnant women in their second trimester was injected to the fracture site. In group-3, human amniotic membrane which was taken from normal seronegative term pregnant women after their caesarean sections was wrapped around fracture site and then human amniotic fluid was injected to the fracture site. Radiological fracture union patterns and histopathological evaluations with Modified Lane-Sandhu classification were performed with Modi-

fied Lane-Sandhu classification at the end of third and sixth weeks.

Results

At third week, Group-2 and Group-3 had better histopathological results than Group-1. At sixth week, Group-2 had significantly better results than Group-1. Group-3 had also better results than Group-1 although there was no statistical significance. At third and sixth weeks, histopathological scores of Group-2 were significantly better than Group-3 ($p=0.021$, $p=0.019$).

Conclusion

Our data suggested that human amniotic fluid had positive effect itself but with human amniotic membrane, it had no positive effect on bone healing. With its low immunity and easy delivery, human amniotic membrane can also be used to stimulate bone healing in combination with human amniotic fluid with different application techniques.

Keywords: Tibia fracture model, human amniotic fluid, human amniotic membrane, animal study, fracture healing

Introduction

Bone fractures are common conditions that can affect the whole population. Besides bony involvement, surrounded soft tissues are also affected from fracture. Fracture healing is a specialized type of wound healing and results in a complex condition with involvement of cellular and biochemical processes(1). These processes may be affected positively or negatively from many factors. Fracture healing occurs close to original anatomical and functional properties of bone without scar tissue with conservative or surgical treatment modalities. Besides these treatment methods, in up to 10% of all fractures, union problems may be seen(2). Factors that enhance bone healing and accelerate fracture union are still investigated.

It is known that human amniotic fluid (HAF) which is taken at second trimester has high levels of growth factors including fibroblast growth factor (FGF), insulin like growth factor I and II (IGF-I and IGF-II) and epidermal growth factor (EGF) and molecules like chondroitin 4- and 6-sulfate, dermatan sulfate and heparan sulfate(3). Besides these, it also contains high levels of hyaluronic acid (HA) and hyaluronic acid stimulating activators (HASA)(4,5,6). HASA stimulates HA release and provides bone healing with remodeling(7). HA, alone or with growth factors, was studied to enhance

bone healing on animal fracture models(8). It was demonstrated that human amniotic fluid lowers scar formation and enhances tissue healing by increasing the HA levels at wound tissue(9).

Human amniotic membrane (HAM) is the inner layer of fetal membranes and in contact with amniotic fluid. It is still used in treatment of resistant skin ulcers and it was shown experimentally that it has had positive effects on nerve and tendon healing(10,11). It may also be used for burns and complex wounds(12). HAM has found extensive application areas especially in ophthalmology(13,14). It also has very low immunity and may be used as a transportation matrix(12).

We hypothesized that HAF itself and with HAM have positive stimulating effects on fracture healing. The aim of this study is to investigate the effects of HAF and HAM on bone healing in rat tibia fracture model.

Materials and Methods

Animals

Ethical committee approval was taken from Dokuz Eylül University (DEU) Experimental Animal Research Ethical Committee. Study was made in DEU Experimental Animals Research Laboratory. Seventy-two tibial bones of 36 Wistar rats which had a

weight of 250 to 300 gr were included in the study. Before starting the experiment, the animals were kept at standard laboratory conditions (12-hour day - 12-hour night cycle, 20-22 0C room temperature and 50-60% humidity) for one week. Enough food and water was provided.

Amniotic Fluid Collection

DEU Clinical Studies Ethical Committee approval was taken. HAFs were collected from amniocentesis of seronegative pregnant women in their second trimester (16-24 weeks of pregnancy). Collected material was kept at -20 0C and used immediately(9,16,17).

Amniotic Membrane Preparation

HAMs were taken from normal seronegative term pregnant women after their caesarean sections. Amniotic epithelia was dissected from chorion layer. HAMs were washed with sterile isotonic saline solutions to remove all blood, kept in 10% gentamicin sulfate solution at +4 0C and used in four hours(10)(Figure-1).

Study Design

All 36 rats were operated bilaterally and both tibias of all rats were included in the study. All 72 tibial bones underwent the same standard surgical procedure. Three groups were created and 12 rats (24 tibias) were included in each group. In the first group, only surgical procedure was performed without any extra approach and named as control group(C group). For the second group, same surgical procedure and one 0,3ml single dose local HAF were applied to HAF group(3). Lastly for the third group, same surgical procedure, prepared HAM(wrapped 3600 over the fracture site and fixed with number 5,0 Vicryl sutures)

and 0,3ml single dose local HAF injection were applied to HAM+HAF group.

Operative Procedure

A dose of 80mg/kg intraperitoneal ketamine(Ketalar, Eczacıbaşı, Luleburgaz, Turkey) was administered to animals for general anesthesia. Anterior side of cruris from knee to ankle was shaved. Operative site was sterilized with Batticon. Skin and subcutaneous tissue of anterior cruris were passed through and muscles and periosteum was sharply dissected. A transverse fracture line was produced with a cutting motor. For intramedullary fixation of fracture, a 20G(0,9 mm) injector needle was used from knee to ankle. After the control of stability of fixation, fascia and skin was closed with 5,0 number Vicryl and 4,0 number Prolene, respectively(Figure-2).

Fifty mg/kg single dose of first generation cephalosporin (Cefazolin Sodium) were administered to all animals. Same antibiotherapy was sustained for postoperative two days at 50 mg/kg/day dose. Splints were not used postoperatively; all animals were allowed full weight bearing immediate.

Radiological Evaluation

Just after sacrifice, direct radiographies of all tibias were taken. Bone union rates and callus formations were observed. No quantitative method was used for radiological evaluation.

Histopathological Evaluation

Out of 66 tibial bones, 34 and 32 were evaluated histopathologically at the end of third week and sixth week, respectively.

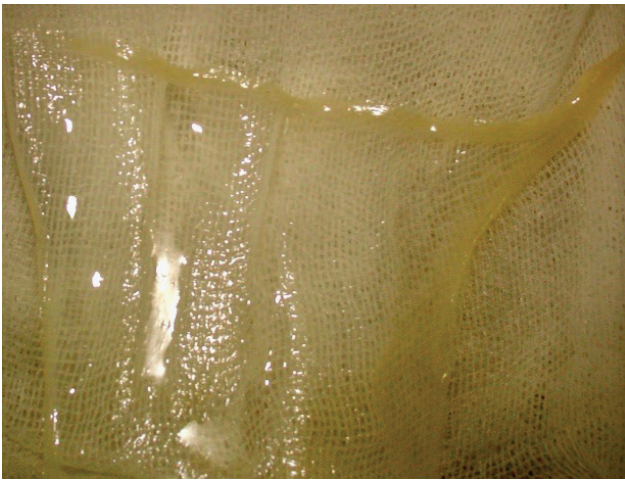


Figure 1. Prepared HAM, just before using

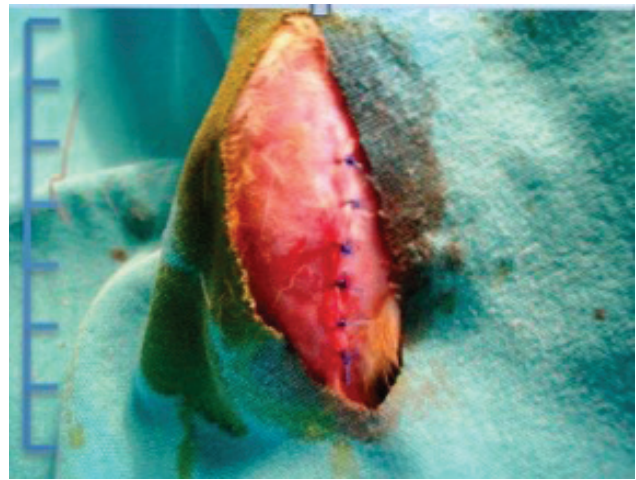


Figure 2. Early postoperative period

All bones were cleaned from soft tissues and only the tibial bones were kept in 10% formalin solution for 48 hours. Then, all tibial bones were decalcified at 10% formic acid solution for three days. Decalcified tibias were subjected to dehydration, translucency and parafinization processes in autotechnicone and embedded in paraffin for blocking. Five micrometer thick slices were prepared close to the center of callus perpendicular to fracture line. All slices were painted with hematoxylin-eosin dye and examined with a polarized light microscope on x4 and x10 magnifications(Figure-3 and Figure-4).

Modified Lane-Sandhu histological scoring scale was used for histological evaluation(18). In this scoring system, proximal union, distal union, spongy bone, cortex and bone marrow were examined separately(Table-1).

Statistical Analysis

SPSS (version 11.0 for Windows, Chicago, IL, USA) was used for data analysis. Comparison of histopathological scores between groups was performed with Mann Whitney U test. Comparison between third and sixth week data was made with Wilcoxon test.

Results

During the study period, one animal had wound site infection(in HAF group), one had loss of reduction of both tibias(in HAM+HAF group) and one found dead in his cage(in HAF group). These complications were considered as normal complications of the surgical procedure. All these three animals were excluded from the study. All animals were sacrificed at the end of third and sixth week with high dose ether(3).

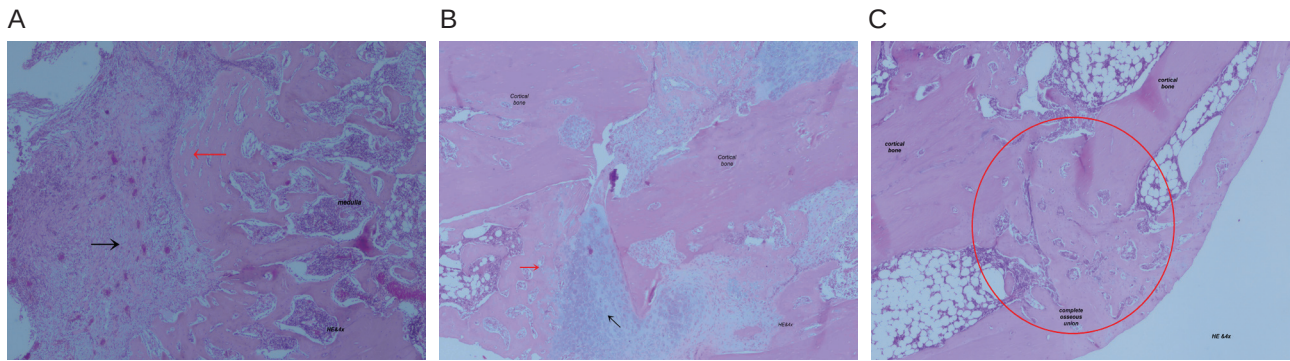


Figure 3. Histopathological samples.

A: x4 magnification of fibrous union sample. Red arrow: Cortical bone. Black arrow: Fibrous tissue

B: x4 magnification of osteochondral union sample. Red arrow: New bone formation. Black arrow: Chondral formation

C: x4 magnification of bone union sample

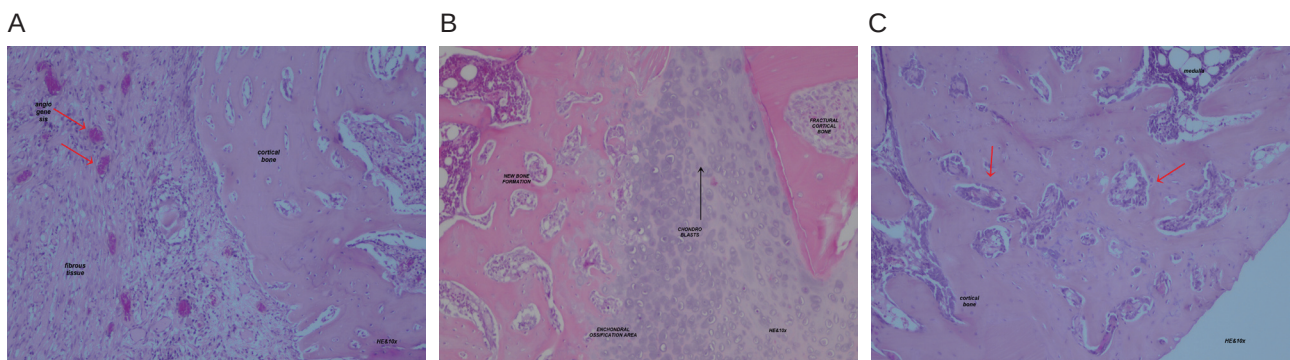


Figure 4. Histopathological samples.

A: x10 magnification of fibrous union sample,

B: x10 magnification of osteochondral union sample,

C: x10 magnification of bone union sample

In comparison of third and sixth week histopathological scores of C group, sixth week scores were better but there was no statistical significance($p=0.937$). Sixth week histopathological scores of HAF and HAF+HAM group were significantly better than third week scores($p=0.037$, $p=0.041$ respectively) (Table-2).

Third week histopathological scores of all groups were compared to each other. HAF group scores were better than C group but there was no statistical significance($p=0.63$). HAF+HAM group scores were also better than C group, there was also no statistical significance($p=0.123$). HAF group was found significantly better than HAF+HAM group(0.021)(Table-3).

Sixth week histopathological scores of all groups were compared to each other. HAF group scores were significantly better than C group($p=0.036$). HAF+HAM group scores were also better than C group, there

was also no statistical significance($p=0.418$). HAF group was found significantly better than HAF+HAM group(0.019) (Table-4).

Upon radiological evaluation at third week, partial bridging dominancy was observed. Only six tibias had full bridging (two were in C group, three and one were in HAF and HAF+HAM groups respectively). There was no bridging observed in four tibias(two were in C group, one in HAF group and one in HAF+HAM group). There was no remodeling seen in any of tibias at third week evaluation.

Upon radiological evaluation at sixth week, full bridging dominancy was found. There was no bridging seen in only two tibias(one was in C group, one in HAF+HAM group). Fracture lines disappeared in C and HAF groups; however, lines were apparent in HAF+HAM group.

Table 1

Modified Lane-Sandhu Histopathological Scoring Scale(Heiple et al.)

Union	No evidence of union	0
Proximal/Distal	Fibrous union	1
	Osteochondral union	2
	Bone union	3
	Complete organization of shaft	4
Cancellous bone	No osseous cellular activity	0
	Early apposition of new bone	1
	Active apposition of new bone	2
	Reorganizing cancellous bone	3
	Complete reorganization of cancellous bone	4
Cortical bone	Non	0
	Early appearance	1
	Formation under way	2
	Mostly reorganized	3
	Completely formed	4
Marrow	None in resected area	0
	Beginning to appear	1
	Present in more than half of the defect	2
	Complete colonization by red marrow	3
	Mature fatty marrow	4
Total points possible per category	Proximal union	4
	Distal union	4
	Cancellous bone	4
	Cortex	4
	Marrow	4
Maximum score		20

Table 2 Third and Sixth week comparisons of Modified Lane-Sandhu scores for each group

	Third week	Sixth week	p values
C Group	8,83±2,33	9,58±4,29	0,94
HAF Group	9,75±2,9	13,8±3,71	0,03
HAM+HAF Group	7,5±1,65	10,1±1,91	0,04

The relationship within the groups were assessed by Wilcoxon test.

Table 3 Third week comparison of histopathological scores(HPS) between groups

	C Group		HAF Group		HAM+HAF Group	
	mean	p value	mean	p value	mean	p value
HPS	8,83±2,33		9,75±2,9a	a: 0,63	7,5±1,65 ^{b,c}	b:0,12 c:0,02

a: HAF group compared to C group, b: HAM+HAF group compared to C group, c: HAM+HAF group compared to HAF group. Values are presented as means±SD. The relationship between groups was assessed by Mann Whitney U test.

Table 4 Sixth week comparison of histopathological scores(HPS) between groups

	C Group		HAF Group		HAM+HAF Group	
	mean	p value	mean	p value	mean	p value
HPS	9,58±4,29		13,8±3,71a	a: 0,03	10,1±1,91 ^{b,c}	b: 0,42 c: 0,01

a: HAF group compared to C group, b: HAM+HAF group compared to C group, c: HAM+HAF group compared to HAF group. Values are presented as means±SD. The relationship between groups was assessed by Mann Whitney U test.

Discussion

We prefer open osteotomy techniques to create the fracture model because there is a tendency to delayed or non-union in open fractures and this open model was thought to be a better model to show the effectivity of our treatment(15). Open technique also allowed to perform HAM to the fracture site. Intramedullary fixation was preferred to provide callus formation and secondary bone healing.

Human amniotic fluid was used as single dose local injection to fracture site as described in literature previously(3). HAF group had better results compared to control group both at third and sixth week evaluation. HAF application may have accelerated fracture union

according to these results. This positive effect of HAF was dependent to its high HA, HASA and growth factor content. It also increases endogenous and exogenous HA.

There are several studies that support positive effects of HAF application. Huang et al. found in their animal study that high molecular weight HA stimulates osteoblastic differentiation(8). Aslan et al. created a bone defect and filled this defect with graft, HA combination and found better results with graft, HA combination on bone healing at the end of six weeks(19). Radomsky et al. used HA and Fibroblast growth factor-2 with single dose local injection to fracture site in their animal fracture model and found a callus formation stimulation with this application(20). Eckardt et al. also used HA and rhBMP-2 with single dose local injection and

found positive results in fracture healing(21). Kerimoglu et al. used HAF that was obtained in two different weeks of gestation and found better results on bone healing with second trimester HAF(3).

Human amniotic membrane had successful results in medical usage, including growth factors and being used as transportation matrix(22,23,24,25). Due to these factors, a new group was created to include HAM and HAF together. Better results were expected with combined usage, but compared to single dose, local injection of HAF provided better results on bone healing.

Besides positive effects of HAM in the literature, HAF+HAM group also could not provide significantly better results on C group. In several studies it was found that surrounding soft tissues act as cell source for bone healing(26,27). It was thought that HAM acts as an effective mechanical barrier and blocks interaction of bone with surrounding soft tissues which may cause delayed healing. Utvag et al. used in their animal fracture model study a surgical mesh to investigate its effect on bone healing and found that surgical mesh negatively affects bone healing(27). HAM has also acted as mechanical barrier like surgical mesh in our study. Besides its high content of growth factors, HAM blocks cell migration from surrounding soft tissues and also blocks interaction of injected HAF. Its own growth factors were not enough to stimulate bone healing. Its mechanical barrier feature may positively affect tendon and nerve adhesions but not bone healing(9,10).

In radiological evaluation there was no gross difference between groups. No significant quantitative parameter was found in the literature so quantitative evaluation was not performed. Radiological evaluation was performed to support histopathological evaluation.

There are some limitations in our study. Quantitative radiological evaluation was not conducted. Quantitative analysis with microtomography or bone mineral density may be performed with planning their cost. For histopathological evaluation, only hematoxylin-eosin dye was used. Histomorphometric and immunohistochemical methods may be used in future studies. Polarized light microscope was used in our study, on the other hand electron microscope may give more detailed information about bone healing.

Conclusion

Different treatment methods to enhance bone healing

were studied. In our study, after single dose local injection of HAF, early bone healing stimulation was observed. No positive effect was determined with HAM on bone healing. Single dose HAF injection is a simple method to enhance healing of tibial bone in rats. Contrary to our results, with its low immunity and easy delivery, HAM may also still be used to stimulate bone healing in combination with HAF with different application techniques. Different application techniques of HAM and HAF are planned for future studies.

References

1. Rausch V, Seybold D, Königshausen M, Köller M, Schildhauer TA, Geßmann J. Basic principles of fracture healing. *Orthopade*. 2017 Aug;46(8):640-7
2. Zura R, Xiong Z, Einhorn T, Watson JT, Ostrum RF, Prayson MJ, Della Rocca GJ, Mehta S, McKinley T, Wang Z, Steen RG. Epidemiology of fracture nonunion in 18 human bones. *JAMA Surg*. 2016 Nov 16; 151(11): e162775
3. Kerimoglu S, Livaoglu M, Sonmez B, Yulug E, Aynacı O, Topbas M, Yazar S. Effects of Human Amniotic Fluid on Fracture Healing in Rat Tibia. *J. of Surg Res* 2008: 152, 281-7
4. Dahl LB, Kimpton WG, Cahill RNP, Brown TJ, Fraser JRE. The origin and fate of hyaluronan in amniotic fluid. *J Dev Physiol*. 1989; 12:209-18
5. Longaker MT, Adzick NS, Hall JL, Stair SE, Crombleholme TM, Duncan BW, Bradley SM, Harrison MR, Stern R: Studies in fetal wound healing. VII. Fetal wound healing may be modulated by hyaluronic acid stimulating activity in amniotic fluid. *J Pediatr Surg*. 1990 Apr;25(4):430-3.
6. Longaker MT, Adzick NS: The biology of fetal wound healing: a review. *Plast Reconstr Surg*. 1991 Apr;87(4):788-98.
7. Longaker MT, Chiu ES, Harrison MR, Crombleholme TM, Langer JC, Duncan BW, Adzick NS, Verrier ED, Stern R: Studies in fetal wound healing. IV. Hyaluronic acid-stimulating activity distinguishes fetal wound fluid from adult wound fluid. *Ann Surg*. 1989 Nov;210(5):667-72.
8. Huang L, Cheng YY, Koo PL, Lee KM, Qin L, Cheng JC, Kumta SM. The effect of hyaluronan on osteoblast proliferation and differentiation in rat calvarial-derived cell cultures. *Journal of Biomedical Materials Research* 2003;66(4):880-84
9. Ozgenel GY, Samli B, Ozcan M: Effects of human amniotic fluid on peritendinous adhesion formation and tendon healing after flexor tendon surgery in rabbits. *J Hand Surg [Am]*. 2001 Mar;26(2):332-9
10. Ozgenel GY, Filiz G: Combined application of human amniotic membrane wrapping and hyaluronic acid injection in epineurotomy rat sciatic nerve. *J Reconstr Microsurg*. 2004 Feb;20(2):153-7.
11. Ozgenel GY: The effects of a combination of hyaluronic and amniotic membrane on the formation of peritendinous adhesions after flexor tendon surgery in chickens. *J Bone Joint Surg Br*. 2004 Mar;86(2):301-7
12. Tenenhaus M. The Use of Human Amnion/Chorion Membranes in the Treatment of Burns and Complex Wounds. *Annals of Plastic Surgery*: 78, S11-S13
13. Tejwani S, Kolari RS, Sangwan VS, Rao GN: Role of amniotic membrane graft for ocular chemical and thermal injuries. *Cornea* 2007;26:21-26
14. Lee H, Ha SW, Kim JC: A novel application of amniotic membrane in patients with bullous keratopathy. *J Korean Med Sci*. 2006;21:324-28
15. Simpson AHRW, Mills L, Noble B: The role of growth factors and related agents in accelerating fracture healing. *J Bone Joint Surg* 2006;88B(6):701-05

16. Ozgenel GY, Filiz G: Effects of human amniotic fluid on peripheral nerve scarring and regeneration in rats. *J Neurosurg.* 2003 Feb;98(2):371-7
17. Ozgenel GY: The influence of human amniotic fluid on the potential of rabbit ear perichondrial flaps to form cartilage tissue. *Br J Plast Surg.* 2002 Apr;55(3):246-50.
18. Heiple KG, Goldberg VM, Powell AE, Bos GD, Zika JM: Biology of cancellous bone grafts. *Orthop Clin North Am.* 1987;18:179-85
19. Aslan M, Şimşek G, Dayı E: The effect of hyaluronic acid-supplemented bone graft in bone healing: Experimental study in rabbits. *Journal of Biomaterials Applications.* 2006;20:209-20
20. Radomsky ML, Aufdemorte TB, Swain LD, Fox CW: Novel formulation of fibroblast growth factor-2 and hyaluronan gel accelerates fracture healing in nonhuman primates. *J Orthop Res.* 1999;17:607-14
21. Eckardt H, Christensen KS, Lind M, Hansen ES, Hall DW, Hvid I. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 enhances bone healing in an experimental model of fractures at risk of nonunion. *Injury.* 2005;36:489-94
22. Vishwakarma GK, Khare AK: Amniotic arthroplasty for tuberculosis of the hip. A preliminary clinical study. *J Bone Joint Surg Br.* 1986 Jan;68(1):68-74
23. Nunamaker DM: Experimental models of fracture repair. *Clin Orthop Relat Res.* 1998 ;355Supp:56-65
24. Mencucci R, Menchini U, Dei R: Antimicrobial activity of antibiotic-treated amniotic membrane: An in vitro study. *Cornea* 2006;25:428-31
25. Burgos H: Angiogenic and growth factors in human amnio-chorion and placenta. *Eur J Clin Invest.* 1983;13(4):289-96
26. Jackson RA, McDonald MM, Nurcombe V, Little DG, Cool SM: The use of heparan sulfate to augment fracture repair in a rat fracture model. *J Orthop Res.* 2006;Apr:636-44
27. Utvag SE, Grundnes O, Reikeras O: Effects of lesion between bone, periosteum and muscle on fracture healing in rats. *Acta Orthop Scand.* 1998;69(2):177-80



FREQUENCY OF IRON DEFICIENCY AND IRON DEFICIENCY ANEMIA IN FIBROMYALGIA SYNDROME FİBROMİYALJİ SENDROMUNDA DEMİR EKSİKLİĞİ VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ GÖRÜLME SIKLIĞI

Fatih BAYGUTALP¹, Duygu ALTINTAŞ¹, Ayhan KUL¹

¹Department of Physical Therapy and Rehabilitation, School of Medicine, Ataturk University, Erzurum, Turkey

Cite this article as: Baygutalp F, Altıntaş D, Kul A. Frequency of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Fibromyalgia Syndrome. Med J SDU 2020; 27(1): 113-118.

Öz

Amaç

Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik bir ağrı durumu olan fibromiyalji sendromu (FMS) temel olarak yaygın ağrı, uyku bozuklukları, hafıza sorunları ve yaşam kalitesini ciddi şekilde bozan yorgunluk ile karakterizedir. Kandaki azalmış demir seviyelerinin bir sonucu olarak biyogenik amin nörotransmitterlerinin üretimindeki azalma FMS'nin patofizyolojisinde rol oynayabilir. Bu çalışmada FMS'li hastalarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin prevalansının araştırılması ve FMS'li hastalarda demir eksikliği prevalansına dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hastanemiz fiziksel tıp ve rehabilitasyon polikliniği'ne son beş yıl içinde müracaat eden hastalardan FMS tanısı alan ve serum ferritin, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), vitamin B12 konantrasyonları ile plazma hemoglobin konantrasyonları belirlenmiş olan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Veriler SPSS 23 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular

FMS'li kadın ve erkek hastalar arasındaki bağımsız grup karşılaştırmalarında, plazma hemoglobin ve serum demir düzeylerinin kadın hastalarda erkek hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla, $p = 0.009$ ve $p = 0.002$). FMS'li erkek

ve kadın hastalar arasında serum B12 düzeyleri ile serum ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (sırasıyla $p = 0.344$, $p = 0,093$). Ayrıca, tüm FMS hastalarının % 28'inde demir eksikliği ve % 12'sinde demir eksikliği anemisi olduğu belirlenmiştir.

Sonuç

FMS tedavisinde başarının artırılması için FMS hastalarında serum ferritin seviyelerinin ölçülmesi ve gerektiğinde demir eksikliğini tedavi edilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği, ferritin, fibromiyalji sendromu, sıklık

Abstract

Objective

Fibromyalgia syndrome (FMS), which is a chronic pain condition of unknown etiology, is mainly characterized by widespread pain, sleep disturbances, memory problems, and fatigue, which seriously impair quality of life. Decreased production of biogenic amine neurotransmitters as a result of decreased iron levels in the blood may play a role in the pathophysiology of FMS. This study aimed to investigate the prevalence of iron-deficiency and iron-deficiency anemia in patients with FMS and to draw attention to the prevalence of iron-deficiency in patients with FMS.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drbaygutalp@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 11.11.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 13.02.2020

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Material and Methods

The patients who applied to the physical medicine and rehabilitation outpatient clinic of our hospital in the last five years, who were diagnosed as FMS and whose serum ferritin, total iron-binding capacity (TIBC), vitamin B12 concentrations and plasma hemoglobin concentrations were determined were analyzed retrospectively. Data were analyzed by using SPSS 23 package program.

Results

In the independent group comparisons between female and male patients with FMS, both plasma hemoglobin and serum iron levels were significantly lower in female patients than in male patients ($p=0.009$ and p

$= 0.002$, respectively). There were no statistically significant differences between serum vitamin B12 levels and serum ferritin levels between male and female patients with FMS ($p= 0.344$, $p=0,093$ respectively). Besides, iron-deficiency and iron-deficiency anemia were observed in 28% and 12% of all FMS patients, respectively.

Conclusion

Measuring serum ferritin levels in FMS patients and treating iron-deficiency when necessary is recommended to increase the success of FMS treatment.

Keywords: ferritin, fibromyalgia syndrome, frequency, iron-deficiency

Introduction

Fibromyalgia syndrome (FMS), which is a chronic pain condition of unknown etiology, is mainly characterized by widespread pain, sleep disturbances, memory problems, and fatigue, which seriously impairs quality of life (1-3). The definition, diagnosis, pathogenesis, and treatment of FMS continue to be points of contention (4). Besides, the causes of FMS remain unclear, and unfortunately, quantitative research cannot explain the patient's individual narratives and perceptions. However, FMS is generally accepted as a syndrome with pathogenesis centered in the nervous system and abnormalities occurring in pain regulating mechanisms at various levels of peripheral and central nervous systems (5). In FMS, sometimes factors like surgery, infection, physical trauma or significant psychological stress trigger symptoms. In other cases, symptoms develop gradually over time without a single triggering event (6). FMS is present in 2-4% of the population and a costly condition due to delay in diagnosis (1,5,7). Health care costs are more than \$4000/year for patients with FMS (5). FMS may be considered a multi-systemic disease and thus, a multidisciplinary approach in the treatment of FMS is required. With a multimodal approach to the treatment of FMS, non-pharmacological strategies (exercise and psychoeducational approaches etc.) should be added to the treatment and avoid the simple prescription of a drug (5, 8, 9). Drug therapy only plays a supporting role in the management of symptoms (pain, sleep disorders, and psychological disorders). The drugs (duloxetine, and pregabalin, etc.) should be started at low doses and increased carefully (4).

Recently, it has been reported that there is a strong relationship between FMS and obesity due to the role of obesity in inflammation and chronic pain. This rela-

tionship will contribute to the understanding of the epidemiology and pathogenesis of FMS. Besides, obesity has negative effects on the course of FMS. Obese patients with FMS have more pain, reduced mobility and function and they are more depressive and use more medication. Furthermore, the applicability and effectiveness of treatment interventions are difficult, especially in terms of physical activity, which is severely reduced in obese patients and it is well known that physical activity is the mainstream of FMS treatment (10,11).

Other studies showed that the use of occupational therapy programs, such as a floristry course or the exercises such as Tai Chi have significantly greater effects on patients with FMS than in standard care; therefore, it is stated that therapy courses or exercises can be used as an alternative treatment to improve the quality of life patients with FMS (3,7). Kösehasanoğulları et al. (12) investigated whether FMS has a neuropathic pain component. The authors have concluded that FMS is a neuropathic pain syndrome and sensorial symptoms (paraesthesia, hyperalgesia, and allodynia) were more widespread and the scores of neuropathic pain scales in FMS patients were significantly higher than in the control group. In another study, perceived social support was displayed to be strongly related to anxiety, burnout, depression, and severity of pain in FMS patients (13).

Ferritin has a significant role in the storage of intracellular iron. Serum ferritin measurement, which was discovered in the 1930s and developed in the 1970s as a clinical test, is commonly used in diagnosing and monitoring many diseases associated with iron-deficiency or iron overload. Thus, determining serum ferritin levels is a clinically useful tool (14). In a study investigating the relationship between FMS and se-

rum ferritin levels in patients with primary FMS, it was found that the mean serum ferritin level of patients with FMS was lower than that in the control group (healthy females). It was expressed that there was a possible relationship between FMS and low serum ferritin levels (15).

In another study, the efficacy and safety of ferric carboxymaltose in iron-deficient patients with FMS after application of ferric carboxymaltose was evaluated against the placebo (the patients treated with normal saline). It was found that the application of ferric carboxymaltose improved measurement of fibromyalgia severity and ferric carboxymaltose was well tolerated. Thus, it has been stated that ferric carboxymaltose may be beneficial in the treatment of iron-deficient patients with FMS (16).

It is known that the concentrations of certain biogenic amine metabolites including dopamine, norepinephrine, and serotonin are reduced in the cerebrospinal fluid of patients with FMS (15). Decreased production of biogenic amine neurotransmitters as a result of decreased iron levels in the blood may play a role in the pathophysiology of FMS.

Study aimed to investigate the prevalence of iron-deficiency and iron-deficiency anemia in patients with FMS and to draw attention to the prevalence of iron-deficiency in patients with FMS.

Material and Methods

One hundred and twenty patients suffering from FMS admitted to Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinic of Buhara Hospital within the last five years (between January 1, 2014 and December 31, 2018) were analyzed retrospectively using hospital automation system and patient file archives.

The inclusion criteria were as follows:

1. Patients with FMS
2. Patients who have test results of serum ferritin, iron, vitamin B12 concentrations, total iron-binding capacity, and plasma hemoglobin levels.

The exclusion criteria were as follows:

1. Acute and chronic infections (since ferritin is an acute phase reactant)
2. Inflammatory diseases
3. Rheumatic diseases
4. Malignancies
5. Depression

6. Pathological fracture
7. Osteoporosis
8. Pregnancy and breastfeeding

All exclusion criteria were applied according to the patient history information using hospital automation system and patient file archives. Additionally, patients with erythrocyte sedimentation rate (ESR) level higher than 20mm/h and CRP level higher than 5 mg/dl were assumed with inflammation and excluded from the study. After the inclusion and exclusion criteria were applied, the study was completed with the data of the remaining 75 patients with FMS.

Demographic data and serum ferritin, iron, TIBC, vitamin B12 levels, and plasma hemoglobin levels of these patients were recorded.

Serum ferritin levels of less than 15 ng/dl were evaluated as iron-deficiency. In addition to iron-deficiency, patients with hemoglobin values below 12 g/dl in premenopausal women and 13 g/dl in postmenopausal women and men were evaluated as iron-deficiency anemia (17). B12 deficiency was evaluated serum total vitamin B12 concentrations of less than 300 pg/ml values were evaluated as vitamin B12 deficiency and less than 200 pg/ml values were evaluated as vitamin B12 deficiency (18). In our laboratory, the reference range of serum iron level is 37-145 ug/dl and the reference range of serum TIBC level is 127-450 (pg/dl). Classification was made by applying these criteria and patients were identified as follows: patients with iron-deficiency, patients with iron-deficiency anemia, patients with vitamin B12 deficiency, patients with vitamin B12 insufficiency, iron level under the reference range and TIBC level outside the reference range.

The results were evaluated in SPSS 23 package program. Descriptive statistics (mean, standard deviation, frequency) were made. To determine the difference of age and biochemical parameters according to gender, the t-test was performed in independent groups and $p < 0.05$ values were accepted as statistically significant in a 95% confidence interval.

The study was approved by the local Ethics Committee of Ataturk University School of Medicine (Approval number: 26.09.2019/424).

Results

The demographic characteristics and results of biochemical parameters of patients with FMS were demonstrated in Table 1.

The mean age of all patients was 41,43±15,52 years, and there was no statistically significant difference between the ages of male and female patients with FMS ($p=0,048$).

In the independent group comparisons between female and male patients with FMS, both plasma hemoglobin and serum iron levels were significantly lower in female patients than in male patients ($p=0.009$ and $p=0.002$, respectively).

There were no statistically significant differences between serum vitamin B12 levels and serum ferritin levels between male and female patients with FMS ($p=0.344$, $p=0,093$ respectively).

Percentages of patients with iron-deficiency, iron-deficiency anemia, vitamin B12 deficiency, vitamin B12 deficiency, the iron level below the reference range and TIBC level outside the reference range were determined patients with FMS (Table 2).

Discussion

In this study, we determined the plasma hemoglobin level and also vitamin B12, ferritin and iron levels in serum of female and male patients with FMS. It was found that the plasma hemoglobin and serum iron levels of female patients with FMS were found to be statistically lower compared to those of male patients with FMS. When evaluated in terms of vitamin B12 and ferritin levels in serum, their levels were lower in female patients with FMS, however, there was no significant difference between male and female patients with FMS. Besides, iron-deficiency and iron-deficiency anemia were observed in 28% and 12% of all FMS patients, respectively.

FMS is not a deforming, progressive and life-threatening syndrome. However, depression and anxiety are seen commonly in patients with FMS. Although its etiology remains unclear, the regulation in neuroendocrine and autonomic systems is understood based

Table 1 The demographic characteristics and results of biochemical parameters of patients with FMS

	All patients (n=75)	Female patients (n=62)	Male patients (n=13)
Age (year)	41,43±15,52	43,41±14,14	31,85±18,77
Hemoglobin (g/dl)	13,54±1,41	13,35±1,37	14,45±1,26
Iron (ug/dl)	75,46±33,46	69,96±30,87	102,10±33,85
Ferritin (ng/ml)	30,13±21,81	28,23±22,25	39,39±17,36
TIBC (ug/dl)	346,44 ± 74.70	347,36±76,83	339,70±70,00
Vitamin B12 (pg/ml)	383,21±162,52	375,02±161,49	422,31±168,27

TIBC: Total iron binding capacity, results are presented as mean±standard deviation.

Table 2 The frequency of clinical conditions in patients with FMS

Clinical condition	All patients (%)	Female patients (%)	Male patients (%)
Iron-deficiency	28,00	32,25	7,69
Iron-deficiency anemia	12,00	13,84	0,00
Vitamin B12 deficiency	36,00	35,48	38,46
Vitamin B12 insufficiency	8,00	9,67	0,00
Iron level under the reference range	10,66	12,90	0,00
TIBC level outside the reference range	1,33	1,61	0,00

TIBC: Total iron binding capacity

on FMS. For the diagnosis of FMS, various laboratory tests (complete blood count, the determination of creatinine phosphokinase, vitamin D and erythrocyte sedimentation rate and rheumatoid factor, etc.) are performed. These tests are important to rule out other possible disorders (19). Besides, in some studies, proinflammatory cytokines, oxidized low-density lipoprotein (Ox-LDL) and ferritin levels have been investigated in patients with FMS to better understand FM syndrome (15). Pamuk et al. (20) evaluated the prevalence of FMS in patients with iron-deficiency anemia and also prevalence of iron-deficiency anemia in outpatients with FMS. They studied on 205 patients iron-deficiency anemia and 100 healthy controls and found that the prevalences of FMS in patients with iron-deficiency anemia were 17.6% and higher than that (6%) in healthy controls. Compared to iron-deficiency anemia patients without FMS, the majority of iron-deficiency anemia patients with FMS were female, married and with a history of pica. On the other hand, there were no significant differences between the iron parameters and serum hemoglobin levels of iron-deficiency anemia patients with and without FMS. Besides, iron-deficiency anemia was detected in 24.5% of FMS patients.

Ortancil et al. (15) investigated the relationship between FMS and serum ferritin levels in patients with FMS and determined the mean serum ferritin levels of the patients with FMS and control group (healthy females) as 27.3 ± 20.9 and 43.8 ± 30.8 ng/mL, respectively. The researchers stated that there is a possible relationship between FMS and low serum ferritin levels, even if within normal limits, and iron, which is a cofactor in the production of serotonin and dopamine, may play a role in the etiology of FMS. Furthermore, Boomershine et al. (16) reported that intravenous administration of ferric carboxymaltose (15 mg/kg) to FMS patients with low ferritin and low transferrin saturation, which indicates depletion of total body iron stores, was useful to improve the fibromyalgia symptoms and that the use of ferric carboxymaltose was safe and well-tolerated in these patients. Soppi (21) stated that muscle and joint pain associated with iron deficiency are considered FMS, thus, it is more useful to listen to the descriptions of patients for their symptoms than to use the full blood count to eliminate iron deficiency. If the symptoms indicate iron-deficiency and the patients have <75 $\mu\text{g/L}$ of serum ferritin concentration, there is iron deficiency in the patients. The symptoms associated with iron deficiency may be caused by the metabolic systems in which many iron-containing proteins. Therefore, iron deficiency should always be treated.

Conclusion

Consequently, the investigation of iron-deficiency, the measurement of serum ferritin levels in patients with FMS, and treating iron-deficiency, if necessary, will be beneficial to improve the success of FMS treatment.

Previous presentation

This study was presented as an oral presentation at 5th International Eurasian Congress on Natural Nutrition, Healthy Life & Sport which was held on 2th-6th October 2019, in Ankara, Turkey.

Acknowledgment

The authors thank to Dr. Hulki Aşır, Head of Buhara Hospital, for his kind help on data sharing.

References

1. Clauw DJ. Fibromyalgia: A Clinical Review. *JAMA* 2014;311(15):1547–55.
2. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE et al. Fibromyalgia Syndrome: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Pain Research and Treatment* 2012; article ID 426130, doi:10.1155/2012/426130.
3. Yavne Y, Kabaha A, Rosen T, Avisar I, Orbach H, Amital D et al. The Powers of Flowers: Evaluating the Impact of Floral Therapy on Pain and Psychiatric Symptoms in Fibromyalgia. *Isr Med Assoc J* 2019;21(7):449-53.
4. Häuser W, Fitzcharles MA. Facts and myths pertaining to fibromyalgia. *Dialogues Clin Neurosci* 2018;20(1):53-62.
5. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Pereira JX; Canadian Fibromyalgia Guidelines Committee. Fibromyalgia: evolving concepts over the past 2 decades. *CMAJ* 2013;185(13):E645–E651.
6. Furness PJ, Vogt K, Ashe S, Taylor S, Haywood-Small S, Lawson K. What causes fibromyalgia? An online survey of patient perspectives. *Health Psychol Open*. 2018;5(2):2055102918802683.
7. Cheng CA, Chiu YW, Wu D, Kuan YC, Chen SN, Tam KW. Effectiveness of Tai Chi on fibromyalgia patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine* 2019; 46:1-8.
8. Pastor-Mira MA, López-Roig S, Martínez-Zaragoza F, León E, Abad E, Lledó A, et al. Goal Preferences, Affect, Activity Patterns and Health Outcomes in Women With Fibromyalgia. *Front Psychol* 2019;10:1912.
9. Pastor-Mira MA, López-Roig S, Peñacoba C, Sanz-Baños Y, Lledó A, Velasco L Predicting walking as exercise in women with fibromyalgia from the perspective of the theory of planned behavior. *Women Health* 2019:1-14.
10. Aloush V. Fibromyalgia, obesity and all that lies in between. *Harefuah* 2019;158(9):587-588.
11. Blokh Kerpel A, Tiosano S, Amital D, Comaneshter D, Cohen AD, Amital H. Association of obesity, smoking and socioeconomic strata with the fibromyalgia syndrome. *Harefuah* 2019;158(9):583-6.
12. Kösehasanoğullari M, Erdinç Gündüz N, Akalin E. Is Fibromyalgia Syndrome a Neuropathic Pain Syndrome? *Arch Rheumatol* 2018;34(2):196-203.
13. Gunduz N, Uşen A, Aydın Atar E. The Impact of Perceived Social Support on Anxiety, Depression and Severity of Pain and Burnout Among Turkish Females With Fibromyalgia. *Arch Rheumatol* 2018;34(2):186-95.
14. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta*.

- 2010;1800(8):760–769.
15. Ortancil O, Sanli A, Eryuksel R, Basaran A, Ankarali H. Association between serum ferritin level and fibromyalgia syndrome. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(3):308-12.
 16. Boomershine CS, Koch TA, Morris D. A Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose in Iron-Deficient Patients with Fibromyalgia. *Rheumatol Ther* 2018;5(1):271–281.
 17. WHO. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron-deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization 2011; WHO/NMH/NHD/MNM/11.2.
 18. Sukumar N, Saravanan P. Investigating vitamin B12 deficiency. *BMJ* 2019;365:l1865.
 19. Jahan F, Nanji K, Qidwai W, Qasim R. Fibromyalgia syndrome: an overview of pathophysiology, diagnosis and management. *Oman Med J* 2012;27(3):192–195.
 20. Pamuk GE, Pamuk ÖN, Set T, Harmandar O, Yesil N. An increased prevalence of fibromyalgia in iron-deficiency anemia and thalassemia minor and associated factors. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1103.
 21. Soppi ET. Iron-deficiency without anemia - a clinical challenge. *Clin Case Rep* 2018;6(6):1082-6.



JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ CERRAHİ SONRASI EYER (SADDLE) EMBOLİSİ DÜŞÜNDÜREN AKUT BİLATERAL ALT EKSTREMİTE İSKEMİSİ: OLGU SUNUMU

ACUTE BILATERAL LOWER EXTREMITY İSCHEMIA SUGGESTING SADDLE EMBOLISM, AFTER GYNECOLOGICAL ONCOLOGIC SURGERY : A CASE REPORT

Kadir Burhan KARADEM, Ahmet Rıfıkı ÇORA

Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Isparta Şehir Hastanesi, Isparta

Cite this article as: Karadem KB, Çora AR. Acute Bilateral Lower Extremity İschemia Suggesting Saddle Embolism, After Gynecological Oncologic Surgery : A Case Report. Med J SDU 2020; 27(1): 119-122.

Öz

Akut alt ekstremitte iskemilerinin en sık nedeni atero-embolilerdir. Nadir de olsa aorta-iliyak tıkaçıcı hastalık(Leriche Sendromu) daha proksimalden kaynaklanan embolizasyon sonucu akut bilateral alt ekstremitte iskemisi ile karşımıza gelebilir. Bu yazımızda jinekolojik onkoloji cerrahisi geçiren postoperatif dönemde akut bilateral alt ekstremitte iskemisi gelişen vakamızı sunmayı amaçladık.

50 yaşında bayan hasta endometrium kanseri nedeniyle jinekolojik onkoloji cerrahisi sonrası yirmi dördüncü saatte bilateral alt ekstremitte iskemisi nedeniyle danışıldı. Bilgisayarlı tomografik anjiyo sonrası abdominal aort total oklude idi ve acil cerrahi planlandı. Distal embolizasyonu ekarte etmek için bilateral ana femoral arterden proximale ve distale embolektomi uygulandı. İşlem sonrası yeterli akım gelmemesi üzerine batin açıldı. Bifurkasyon öncesi abdominal aort ve her iki ana iliak çapları normal çaplardan belirgin derecede küçüktü. Hastanemizde Y greft olmadığından dolayı her iki ana iliak artere greft ile baypas yapıldı.

Cerrahi sırasında vasküler yaralanması olan hastalarda postoperatif dönemde sık vasküler muayene geri dönüşü olmayan komplikasyonların önlenmesi açısından gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Leriche sendromu, alt ekstremitte iskemisi,

Abstract

Most common cause of acute lower extremity ischemia is atheroembolism. Although it is rare, aortic-iliac occlusive disease (Leriche Syndrome) may present with acute bilateral lower extremity ischemia resulting from proximal embolization.

A 50-year-old female patient was consulted for bilateral lower extremity ischemia at the twenty-fourth hour after gynecologic oncology surgery for endometrium cancer. Patient was evaluated at clinic and determined bilateral lower extremity ischemia. After performing radiologic evaluation no flow obtained from aorta to distal vascular bed and emergency surgery planned. Bilateral proximal and distal embolectomy was performed at the same time, after no satisfactory achievement of retrograde and antegrade flow, laparotomy was performed for further evaluation of proximal vasculature as a cause of ischemia. After the procedure did not come back enough backflow, laparotomy was performed. The distal abdominal aorta in the proximal of bifurcation and both major iliac diameters are significantly smaller than normal diameters. No flow was determined in small diametered distal abdominal aorta and bilateral iliac arteries and bilateral aorto-uni-iliac bypass was performed with 8mm ptfе-ringed graft because of, no Y graft in our hospital.

In patients with vascular injuries during surgery, frequent vascular examination postoperatively is necessary to prevent non-reversible complications.

Keywords: Leriche syndrome, saddle embolism

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: kbk.karadem@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 12.07.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 27.08.2018

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Giriş

Akut alt ekstremitte iskemilerinin en sık nedeni ateroembolilerdir ve bunların orjini %90-95 kardiyak kökenlidir(1). Non-kardiak nedenler arasında; ateromatöz emboli, arteryel anevrizmalar, iatrojenik travmalar sayılabilir. Bilateral alt ekstremitte iskemisi yapabilecek nedenler arasında Leriche sendromu bulunmaktadır. Bu sendrom daha ziyade kronik bacak iskemisi ve klasik triadı ile karşımıza çıkmaktadır. Nadir de olsa aorta-iliyak tıkaçıcı hastalık(Leriche Sendromu) daha proksimalden kaynaklanan embolizasyon sonucu akut bilateral alt ekstremitte iskemisi ile karşımıza gelebilir(2). Bu yazımızda jinekolojik onkoloji cerrahisi geçiren postoperatif dönemde ortaya çıkan akut bilateral alt ekstremitte iskemisi gelişen vakamızı sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

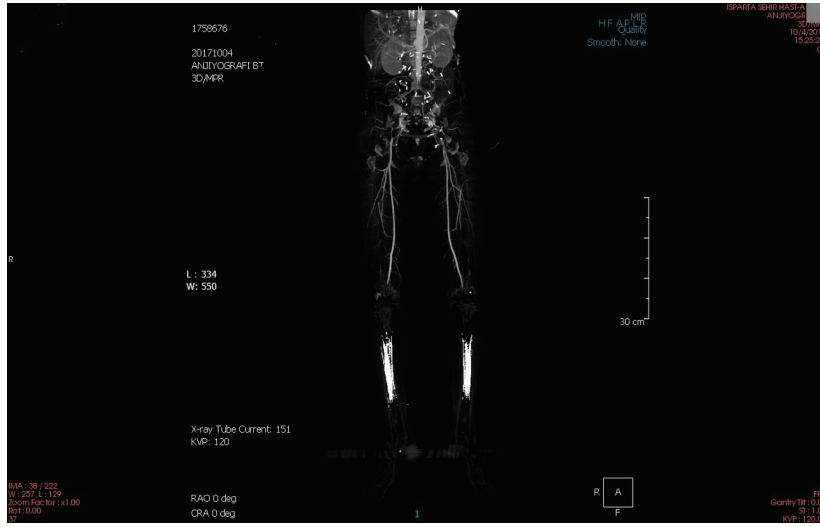
50 yaşında bayan hasta daha önceden bilinen hastalığı yok endometriyum kanseri nedeniyle jinekolojik onkoloji cerrahisi sonrasında antiemboli çorabı ile takip edilmeye başlanmış. Hastada postoperatif 12. saatte her iki alt ekstremitte parastezi gelişmiş. Hasta nöroloji ile konsülte edilerek emg planlanmış ve parastezinin nedeninin hastanın opere olduğu alçak litotomi pozisyonuna sekonder siyatik sinir basısı olabileceği düşünülmüş. Postoperatif 24. saatten sonra bacaklarda ağrı şikayeti olmuş ve antiemboli çorapları çıkarılınca, çorapların bilateral diz altı ulaştığı seviyeye kadar parmak ucundan başlayan siyanotik değişiklik olması üzerine tarafımızca değerlendirilmesi istendi. Hasta değerlendirildiğinde; anamnezde fiziksel aktivitesinin düşük olduğu öğrenildi ve klidkasyo tariflemiyordu. Boyu 160 cm kilosu 80 kg idi. Vitalleri stabil tansiyon 140/80 mmHg, nabız 100 atım/dk ve ritmikti, saturasyon %99, sağ-sol kol tansiyon farkı yoktu. Alt ekstremitte motor kayıp vardı. Bilateral femoral arter ve distal nabızlar palpe edilemedi. El doppleri ile sinyal alınamadı. Acil abdominal ve alt ekstremitte bilgisayarlı tomografik anjiyo (BT anjiyo) istendi ve acil cerrahi için ameliyathane salonu hazırlandı. Çekilen BT anjiyoda abdominal aortun superior mezenterik arter distalinden total oklüde olduğu ve kollateral dolaşım ile femoral arterlerin kontrastlanma gösterdiği fakat akımın zayıf olmasına bağlı varis çorabı kompresyonu sonucu diz altı arteryel sistemin dolum göstermediği izlendi. Preop tetkiklerinde bt anjiyo tetkiki yoktu. Hastanın cerrahına ulaşılarak hastanın geçirmiş olduğu operasyon bilgisine ulaşıldı. Hastanın endometriyum kanseri nedeniyle Wertheim operasyonu geçirdiği, uterus ve overlerin frozena gönderildiği ve frozen sonucunda invazyon geldiği öğrenildi. Total histereroktomi ve bilateral salpingo-ooferektomi,

apendektomi, omentektomi sonrası retroperitoneal eksplorasyonla bilateral pelvik ve paraortik lenf nodu diseksiyonlarının yapıldığı öğrenildi. Aortta ve vena kavada olan yaralanmaların 5/0 prolen ile onarıldığı ve inferior mesenterik arterin (İMA) ve küçük arteryel damarların bağlandığı öğrenildi.

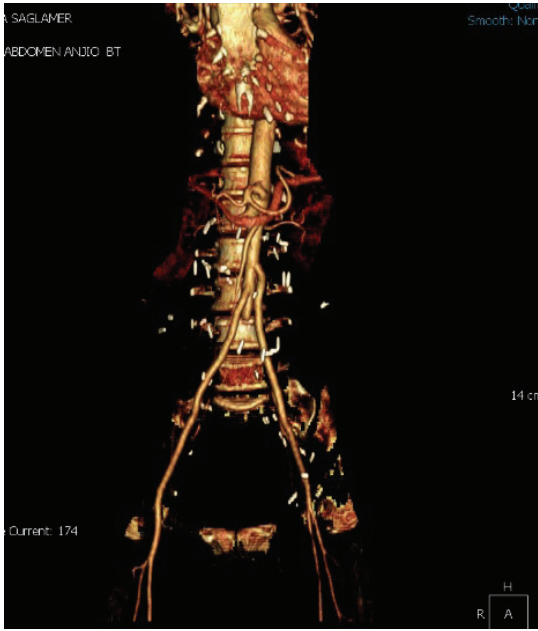
Hasta BT anjiyo sonrası akut abdominal aort trombozu nedeniyle cerrahiye alındı(Resim 1). Lokal anestezi ile her iki femoral bölge açıldı. Femoral arterlere bilateral ulaşıldı. İnspekiyonda her iki ana femoral arter çapları sağda 5mm ve solda 4mm olarak normalden düşük saptandı. Derin, yüzeysel ve ana femoral arterler askıya alındıktan sonra uygun heparinizasyonun ardından distale ve proksimale embolektomi yapıldı. Distalden emboli materyali gelmedi. Distalden yeterli geri akım(-backflow) gözlenmedi. Proksimalden emboli materyali gelmesine rağmen yeterli akım gelmedi. Hastanın mevcut şikayetini, düşünülen ateroembolinin aksine daha önceden Leriche Sendromu olabileceği ve geçirdiği malignite cerrahisi sonrası kolletaral arterlerin ve inferior mesenterik arterin bağlanmasına bağlı alt ekstremitte dolaşımının yetersiz kalmasına bağlı. Batının açılmasına karar verildi. Hasta anestezi tarafından entübe edilerek genel anestezi altında daha önceki göbük üstü ve altı median laparotomiden açıldı. Bağırsaklar ıslak kompreslerle ekarte edildikten sonra abdominal aortaya ulaşıldı. İnspekiyonda İMA'nın proksimalinden bağlanarak ligate edildiği görüldü. Ana iliyak arter çaplarının da sağ ve solda yaklaşık 6 mm olduğu görüldü. Palpe edilen her iki iliyak arterde nabız yoktu. Abdominal aort bifurkasyonunun 5 cm e proksimaline kadar elle nabız alınamadı. Her iki iliyak artere bypass planlandı. Ek doz heparin yapılarak aorta infrarenal seviyeden kleplendi. Hastanemizde Y greft olmadığı için 6mm ringli PTFE (politetrafloroetilen) greft ile aorta-iliyak (yan-uç anastomoz) 2 adet bypass yapıldı. Aortik klemp kaldırıldıktan sonra her iki femoral arterde nabız elle alındı. Katlar usulüne uygun kapatıldı. Operasyon sonrası her iki tibialis posteriorda ve dorsalis pedis arterinde el doppleri ile akım sinyali alındı. Hastanın sağ ayak parmaklarında distal falanklarda siyanotik görünüm devam etti. İki aylık medikal tedavi ve fizik tedavi sonrası ayaklardaki siyanotik görünüm geri döndü. Postoperatif BT anjiyo görüldü(resim 2). Hasta şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Akut alt ekstremitte iskemilerinin en sık nedeni ateroembolilerdir ve bunların orjini çok yüksek oranla kardiyaktır. Atrial fibrilasyon, mitral kapak hastalıkları, akut miyokard enfarktüsü, endokardit, kardiyomiyopati, kardiyak tümörler, prostetik kalp kapakları bazı nedenleridir. Non-kardiak nedenler arasında; ateromatöz



Resim 1: Preoperative BT anjiyo 3 boyutlu görüntüsü. Abdominal aort superior mezenterik arter distalinden total oklude (Siyah ok). Ana femoral arterler kolleteral ile doluyor. Diz altı bilateral kontrast geçişi izlenmiyor. (Varis çorabı kompresyonuna bağlı)



Resim 2: Postoperatif 3 Boyutlu BT anjiyo görüntüsü.

emboli, arteriyel anevrizmlar, tümörler, travmalar yabancı cisime bağlı ve iatrojenik nedenler sayılabilir. Klasik olarak "5P bulgusu" ile semptomatolojisi tarif edilir. Pain (ağrı), pulselessness-embolinin distalinde nabızların palpe edilememesi-(nabızsızlık), parastezi, paralizi, pallor (solukluk) ve ilave olarak altıncı "p" nin poikilotermi (ısı değişimi) hatırlatıcı olarak eklenir.

Leriche sendromu aorta-iliyak okluziv hastalık olarak da bilinir ve infrarenal aortanın veya aortik bifurkasyonun obliterasyonudur(3-4). Klasik triadı alt ekstre-

mitelerde kladikasyo, femoral nabızların alınmaması ve impotanstır(5). Kolleteral arteriyel sistemin tam gelişmediği hastalarda istirahat ağrısına neden olabilmektedir. Akut veya kronik formda olabilmektedir. Vakaların çoğu aterosklerozun ilerleyişine bağlı olarak kronik formda karşımıza gelmektedir. Nadir de olsa akut formları distal aortaya trombus oturmasıyla meydana gelir(3). Bazı vakalarda maligniteler bağlı olabileceği bildirilmiştir.(6) Tedavisinde sıklıkla kullanılan yöntem aortafemoral greft ile bypasstır. Daha az sıklıkta endovasküler tedavi yöntemleri ve endarterektomi uygulanmaktadır(7).

Bilateral alt ekstremitelerde iskemi oluşturabilecek aorta-iliyak bifurkasyona yerleşen emboliler de ("eyer embolisi") kollateral dolaşımın da embolilerle tıkanıdığı durumlarda daha derin iskemi oluşturabilir. Akut aort trombozu olarak adlandırılan bu olay mortalitesi yüksek ve acil müdahale gerektiren bir durumdur. Trombus kaynağı genellikle kardiyak kökenlidir(8). Hastalarda predispozan faktörler olarak diyabetes mellitus, hipertansiyon, sigara kullanımı gibi aterosklerotik durumlar mevcut olabilir.(9).

Tümör kaynaklı emboliler de mevcuttur. Malign tümörlerde özellikle akciğerin primer ve metastatik tümörlerinde tümör parçacıklarının arteriyel sisteme karışması ile arteriyel emboliler olabilmektedir(10). Malign tümörlerde paraneoplastik sendrom olarak da emboliler olabilmektedir(11). Ayrıca iatrojenik travmalara bağlı arteriyel duvar hasarında trombus o bölgeye yerleşebilmektedir. Ve yine tümör cerrahisinde İMA'nın bağlanması gereken durumlar olmaktadır(12).

Sandgren ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları çalışmada kadınlarda 42.5± 4.9 yaş grubunda ana femoral arter çapı 8.2±0.6mm olarak bulunmuş. Vücut yüzey alanına göre 1.9 metrekare 50 yaşında kadın kişilerde medyan 8.9 mm en düşük 7.3 mm ve 10.8 mm olarak saptanmıştır(13). Jin Hyun Joh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 50-59 yaş aralığında sağ iliak arter çapı 1.14±0.22 mm, sol iliak arter çapı 1.13± 0.21 mm olarak saptanmış. Hastamızda her iki ana femoral ve iliak arter çapları hipoplastik saptandı(14). Dolayısıyla vakının kronik zeminde aortik bir inflamasyon geçirdiğini desteklemektedir.

Hastamızda öncesinde anamnezde aterosklerotik süreci gösterecek herhangi bir semptom olmaması ve abdominal ve retroperitoneal bölgede geniş rezeksiyon gerektiren malignite cerrahisi geçirmesi ilk olarak akla arteriyel tümör embolizmini veya iatrojenik travmaya bağlı bir trombüsü akla getirmiştir. Fakat femoral arterlerin ve iliak arterlerin eksplorasyonun ardından yapılan inspeksiyon ve palpasyonda hastanın Leriche Sendromu olabileceği ve geçirdiği major cerrahi sonrası kollateral arteriyel sistemin destrüksiyonu ve İMA'nın ligate edilmesi sonucu alt ekstremitte iskemi bulgularının ortaya çıktığı kanaatine varılmıştır. İMA'nın Leriche sendromlu hastalarda alt ekstremitteyi kurtardığına dair yayınlar da mevcuttur.(15). Fogarty kateterlerimizin uzunluğu 80 cm olduğundan dolayı distal embolizasyonun ekartasyonu ve tedavisi için hastamızda femoral arterlerin eksplorasyonu zorunlu idi. Proksimalden emboli materyali gelmesi ise İMA'nın bağlanması sonucu distal aortada akımın yavaşlamasına bağlı trombüs oluşumu olarak düşünüldü. Klasik Virchow tiradındaki (Hiperkoagülasyon, staz, damar duvar hasarı) staza bağlandı(16).

Sonuç

Abdominal ve retroperitoneal malignite cerrahisinde inferior mesenterik arterin bağlanması gereken durumlarda ayrıntılı anamnez ve fizik muayenenin önemi büyüktür. Cerrahi öncesi kontrastlı BT anjiyonun çekilmesi ve ayrıntılı incelenmesinin, damar invazyonunu göstermesi açısından ve İMA'nın bağlanması gereken durumlarda komplikasyonların önüne geçilebileceği ve hayat kurtarıcı olabileceği kanaatindeyiz. Cerrahi sırasında vasküler yaralanması olan hastalarda postoperatif dönemde sık vasküler muayene geri dönüşü olmayan komplikasyonların önlenmesi açısından gereklidir.

Kaynaklar

1. Bozkurt K, ve ark. (2007) Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu. 1. Taslak.

2. Furrer M, Schüller M, Leutenegger AF, Rüedi T. (1994) Acute Leriche syndrome in a previously healthy woman: differential diagnosis of embolic occlusion *Helv Chir Acta.* Dec;60(6):887-91
3. Lee WJ, Cheng YZ, Lin HJ. (2008) Leriche's syndrome. *Int J Emerg Med*;1:223.
4. Kakkos SK, Shepard AD. (2008) Delayed presentation of aortic injury by pedicle screws: report of two cases and review of the literature. *J Vasc Surg*;47:1074-82.
5. Leriche R, Morel A. (1948) The syndrome of thrombotic obliteration of the aortic bifurcation. *Ann Surg* ; 127: 193–206.
6. G. Bruce Hopkins, MD (1968) Leriche Syndrome Associated With Leiomyosarcoma of the Right Common Iliac Artery *AMA*;206(8):1789-1790
7. Frederick M, Newman J, Kohlwes K, et al. (2010) Leriche syndrome. *J Gen Intern Med* ; 25(10): 1102–1104.
8. Lee WA. (2003) Acute aortic occlusion from a cardiac embolus. *J Vasc Surg*;38:197.
9. Babu SC, Shah PM, Nitahara J. (1995) Acute aortic occlusion-factors that influence outcome. *J Vasc Surg*;21:567-72.
10. Liggett C, Karchner M: (1979) Peripheral arterial tumor embolism by malignant tumor. *West J Med* 130:72-75,
11. Zerbino DD, Lukasevich LL, Servetnik MI. (1994) Thrombosis and embolism as paraneoplastic syndrome *Arkh Patol. Jul-Aug*;56(4):77-80.
12. Singh D et al (2017) The long-term survival benefits of high and low ligation of inferior mesenteric artery in colorectal cancer surgery: A review and meta-analysis *Medicine (Baltimore)*. Nov;96(47):e8520
13. Thomas Sandgren, MD, Björn Sonesson, MD ve ark (1999). The diameter of the common femoral artery in healthy human: Influence of sex, age, and body size *J Vasc Surg.* Mar;29(3):503-10.
14. Jin Hyun Joh, Hyung-Joon Ahn, and Ho-Chul Park (2013) Reference Diameters of the Abdominal Aorta and Iliac Arteries in the Korean Population *Yonsei Med J.* Jan 1; 54(1): 48–54.
15. Mahmoud Assaad, Sunit Tolia, and Marcel Zughuib (2017) Leriche syndrome: The inferior mesenteric artery saves the lower extremity *Open Med Case Rep.*; 5:
16. Howard A. Liebman and Ilene C. Weitz (2014) *Rutherford's Vascular Surgery, 2-Volume Set, 8th Edition Chapter 37 Hypercoagulable states*

FOLİKÜLER MÜSİNÖZ: OLGU SUNUMU FOLLICULAR MUCINOSIS: CASE REPORT

Gamze ERKİLİNÇ¹, Selma KORKMAZ², İbrahim Metin ÇİRİŞ¹, Nermin KARAHAN¹,
Sevda GEREK ÇELİKİDEN¹, İjjal ERTURAN², Mehmet YILDIRIM²

¹Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

²Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Cite this article as: Erkilinc G, Korkmaz S, Çiriş İM, Karahan N, Gerek Çelikden S, Erturan İ, Yıldırım M. Follicular Mucinosis: Case Report. Med J SDU 2020; 27(1): 123-126.

Öz

Foliküler müsinozis (FM) folikül epitelinde ve sebace glandlarda müsün adacıklarının gözleendiği bir durumdur. Müsün birikiminin gözleendiği mikozis fungoides ile histopatolojik olarak ayırımı çok zordur. Çocukluk çağında görülen FM olgularının çoğunda spontan regresyon görülse de Hodgkin Lenfoma ile ilişkili olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır. Bizde bu makalede çocukluk çağında nadir olarak rastlanan FM olgusunu sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Folikül, Müsün, Mikozis Fungoides, Foliküler Müsinozis

Abstract

Follicular mucinosis (FM) is a condition characterized by the presence of mucin islets in the follicular epithelium and sebaceous glands. Histopathologically it is very difficult to distinguish this lesion from mycosisfungoides with mucin accumulation. Although there are spontaneous regressions in the majority of FM cases seen in childhood, there are reports, which state that it is associated with Hodgkin's Lymphoma. We aimed to present a FM case which is rarely seen in childhood.

Keywords: Follicle, Mucin, Mycosis Fungoides, Follicular Mucinosis

Giriş

İlk kez 1957 yılında Pinkus tarafından "Alopesi müsinoza" olarak tanımlanmıştır. Daha sonra her olguda alopesi izlenmemesi nedeniyle yeniden isimlendirerek "Foliküler müsinoz" (FM) terimi kullanılmaya başlanmıştır (1). FM etiyojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (2). Folikül epitel ve sebasöz glandlarda müsün adacıklarının gözleendiği, lenfosit, histiyosit ve az miktarda eozinofil lökositin eşlik ettiği perivasküler, perifoliküler ve peridneksiyel alanlardaki inflamatuvar hücre infiltrasyonunu tariflemektedir (2). FM'in çeşitli hematolojik maligniteler ile ilişkili olduğu bilinmekte-

dir(2, 3). İki alt tipe ayrılan FM'nin primer yada idiyo-patik FM tipinde lezyonlar genellikle soliter olup yüz bölgesinde gözlenir ve birkaç ayda kendiliğinden giriler. Genç erişkin ve çocukluk çağında gözlenen bu tipte eşlik eden bir hastalık çoğunlukla gözlenmez (3). İkinci alt tip genellikle yaşlılarda gözlenir ve mikozis fungoides (MF) gibi maligniteler ile ilişkilidir. Klinik olarak FM saçlı deride foliküler projeksiyonlar ile birlikte eritematöz plak, papül ve alopesi bulguları gösterir ve birçok olguda histopatolojik olarak tanının doğrulanması gereklidir (3-5). Bu olgu sunumunda çocukluk çağında oldukça nadir görülen FM olgusunun klinik, histokimyasal ve immunhistokimyasal özelliklerini literatür bilgileri eşliğinde sunmayı amaçladık.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: gamzecirak@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 05.09.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 09.11.2018

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Olgu

On beş yaşında çocuk hasta polikliniğimize yüzde ve sırtta kızarıklık nedeniyle başvurdu. Mevcut şikayetlerinin 1 yıl önce sol burun kenarında başladığı, zamanla sol kaş üzeri ve sırtta yayıldığı öğrenildi. Bu şikayetlerinden önce herhangi bir kontakt madde teması olmayan hastanın öz ve soygeçmişinde özellik yoktu. Dermatolojik muayenede sol kaş orta kısımda alopesi, sol kaş üzeri frontal alanda, kaşların orta kısmında, bilateral burun kenarlarında ve sağ skapula üzerinde hafif eritemli perifoliküler belirginleşmenin olduğu plaklar gözlemlendi (Resim 1).

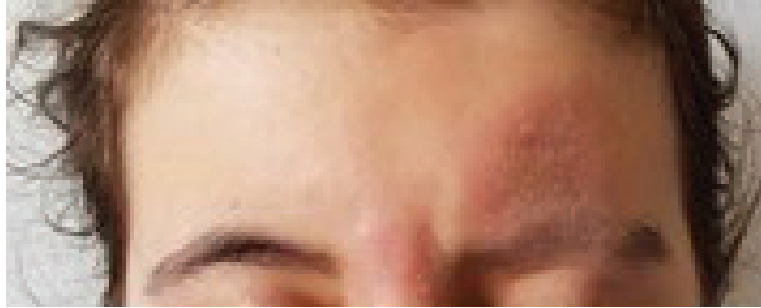
Saçlı deri, tırnak ve oral mukoza muayenesi olağan olarak değerlendirildi. Hemogram ve biyokimya tetkiklerinde patoloji saptanmadı. Sedimentasyon, CRP, tiroid fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki, tümör belirteçleri, VDRL, ANA düzeyi normal olarak değerlendirildi. Hastadan lenfositoma kutis, diskoid lupus eritematozus, lupus tumidus, granüloma anülare, Jessner'in lenfositik infiltrasyonu, FM ön tanıları ile biyopsi alındı. Mikroskopik incelemede yüzeyde lameller ortokeratoz,

irregüler akantoz gösteren epidermis altında dermiste folikül epitelinde hafif spongiöz, atipi içermeyen lenfositik hücre infiltrasyonu izlendi (Resim 2A-2C). Epidermiste lenfosit egzositozu gözlemlenmedi.

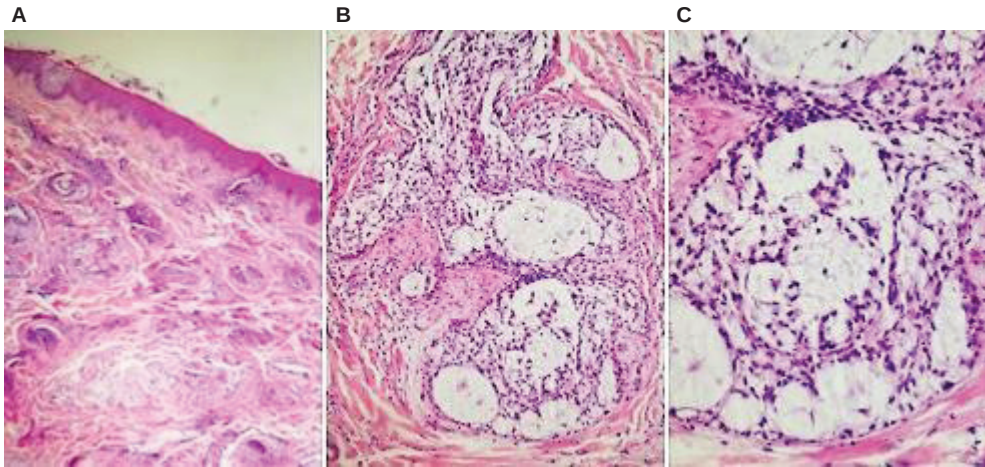
Histokimyasal çalışmada Alcian Blue Ph 2,5 ile kıl follikül epitelinde müsin birikimi dikkati çekti (Resim 3A-3B).

Yapılan immünohistokimyasal incelemede CD3 (Resim 4A), CD4 (Resim 4B), CD5, CD7 (Resim 4C), CD8 boyaması ile T lenfositlerde ekspresyon gözlemlendi. CD68 ile dermiste dağınık haldeki histiositlerde boyanma izlendi.

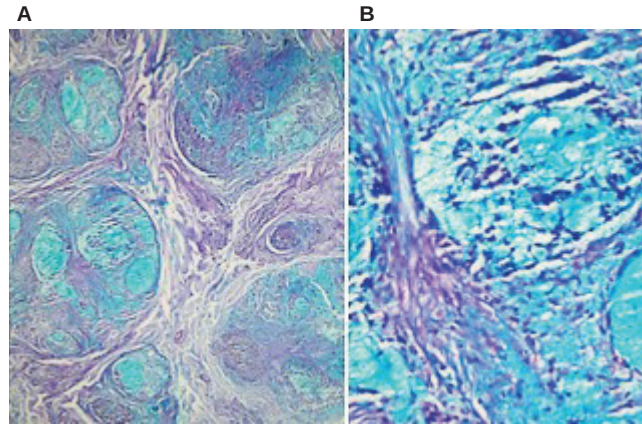
Mevcut morfolojik, histokimyasal ve immünohistokimyasal bulgular ile olgu FM olarak değerlendirildi. Pediatrik hematoloji tarafından yapılan değerlendirmede eşlik eden hematolojik bir malignite tespit edilmedi. Hastadan radyolojik olarak istenilen akciğer grafisi, boyun, batin ve yüzeysel lenf bezi ultrasonografik inceleme bulgularında herhangi bir patoloji saptanmadı. Hastaya topikal olarak takrolimus ve kortikosteroid tedavisi düzenlenerek klinik takibe alındı.



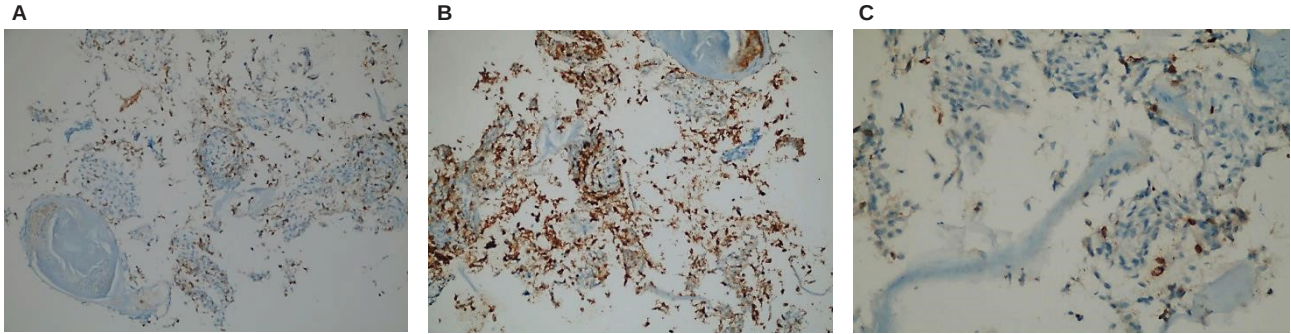
Resim 1: Sol kaş üzerinde ve burun lateralinde hafif eritemli plaklar



Resim 2: Deri eklerinin etrafında lenfositik hücre infiltrasyonu A:(HE x40), B:(HE x200) Deri ekleri etrafındaki lenfositlerde atipi izlenmedi C:(HE x400)



Resim 3: Deri ekleri etrafındaki belirgin müköz birikimi A:(Alcian Blue Ph2,5 x200), B: (Alcian Blue Ph 2,5 x400)



Resim 4: Deri eklerinin etrafında lenfositik hücre gruplarının sırasıyla T hücre belirteçleri ile ekspresyonları A:(CD3 x20), B: (CD4 x20), C: (CD7 x40)

Tartışma

FM idiyopatik gelişebilen, aynı zamanda benign deri lezyonları veya hematolojik maligniteler ile de ilişkili olabilen histolojik yanıtıdır (6).

Genellikle çocuklarda ve genç yetişkinlerde görülen ve çoğunlukla kendiliğinden gerileyen primer FM ve yaşlı hastalarda görülen MF ile ilişkili sekonder FM olmak üzere FM iki alt tipe ayrılır. Hastaların yaşı, lezyonların yerleşimi ve histopatolojik özelliklerin iki alt tipin ayırımında yardımcı olabileceği bildirilmiş olsa da kesin ayırım bazı olgularda zordur (7). MF'de FM'e göre periadneksiyel müköz birikimlerinin az yoğunlukta görülmesi, eşlik eden eozinofil lökositin ve periadneksiyel infiltratın yoğunluğunun daha az olması, epidermiste band şeklinde infiltrasyonun daha belirgin olması gibi ayırıcı kriterler önerilse de bu kriterlerin

MF ve FM'yi kesin olarak ayırabileceği konusunda net kanıt bulunmamaktadır (4). TCR β ve TCR γ moleküler analizinin de tanı da yardımcı olduğu bildirilmiştir (8). Bazı çalışmalarda primer tipin MF'in benign, lokal seyirli, mükemmel prognozlu bir varyantı olduğu savunulmuştur (9). FM'in çocukluk çağında görülmesi, baş, boyun bölgesinde yerleşimli olması, soliter lezyon olarak bulunması ve eşlik eden malignite bulunmaması iyi prognostik belirteçler olarak kabul edilmektedir (6). Olgumuz 15 yaşında çocuk hasta olup lezyonlarının baş, boyun bölgesinde ve sırtında yayılım gösterdiği, soliter nitelikte olmadığı izlendi.

Primer FM tanısı için histopatolojik tanı gereklidir. Histopatolojik olarak saç kökünde perifoliküler alanda ve sebace glandlarda folikülotropizm gösteren lenfositlerle birlikte nötrofil lökosit, makrofaj ve eozinofil lökositlerden oluşan inflamatuvar infiltrat ve müköz birikiminin gösterilmesi gerekir (1). Foliküllerde biriken

müsinin tipi belirtilmelidir. FM'da gözlenen müsinin hyalüronik asit içeren dermal tip müsin olduğu bildirilmiştir (10). Bu müsin Alcien Blue PH 2.5 ile boyanır. PAS ile de nadiren boyandığı bildirilmiştir (11). Alcien Blue PH 2.5 ile boyanma sonrasında deri ekleri ve folikül epitelinde müsin birikimi gözlenmesinin tanıya yardımcı olduğu bildirilmiştir (12). Bizim olgumuzda epidermis bazalinde belirgin lenfosit egzositozu izlenirken kıl folikülü çevresinde lenfosit infiltrasyonu görülmüştür. Yapılan histokimyasal çalışmada Alcien Blue PH 2,5 ile deri ekleri etrafında belirgin müsin birikimi izlenmiştir.

Sekonder FM olgularında % 9-67 oranında kutanöz lenfomaların görüldüğü bildirilmiştir (12). Bunların çoğu bir T hücreli lenfoma olan MF'dir. Nadir olarak FM'nin Hodgkin lenfoma, kronik lenfosit lösemi, kutanöz B hücreli lenfoma, Grawitz tümörü, kaposi sarkomu gibi malign hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (12).

FM'nin ayrıca ekzematöz dermatozlar, lupus eritematozus, familyal retikuloendotelyozis, vitiligo, büllöz pemfigoid, liken simpleks kronikus ve sarkoidozis gibi benign dermatozlar ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (13). FM'e eşlik edebilecek hematolojik malignite veya benign dermatozlar ile ilgili histomorfolojik ve sistemik bulguların olmaması ve olgunun çocukluk çağına olması nedeniyle olgumuz primer FM olarak değerlendirildi.

Sonuç

Histopatolojik olarak FM olgularında piloseböz ünite folikül epitelinde müsinöz dejenerasyon, mikst inflamatuvar hücreler ve müsin birikimi gözlenir. FM ve müsinözis ilişkili MF ayrımında klinik ve histopatolojik bulgular yardımcıdır. FM olguları gelişebilecek hematolojik maligniteler yönünden takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Pinkus H. Alopecia mucinosa. Arch Dermatol. 1957;76(419):1.
2. Lockshin BN, Khachemoune A, Cohen C. Follicular mucinosis in a 4-year-old boy. International journal of dermatology. 2004;43(12):950-2.
3. Brown HA, Gibson LE, Pujol RM, Lust JA, Pittelkow MR. Primary follicular mucinosis: long-term follow-up of patients younger than 40 years with and without clonal T-cell receptor gene rearrangement. Journal of the American Academy of Dermatology. 2002;47(6):856-62.
4. Kaya G, Augsburger E, Chavaz P, Saurat JH. CD44 and hyaluronate expression in follicular mucinosis. Journal of cutaneous pathology. 2006;33(3):227-30.
5. Bonta MD, Tannous ZS, Demierre M-F, Gonzalez E, Harris NL, Duncan LM. Rapidly progressing mycosis fungoides presenting as follicular mucinosis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2000;43(4):635-40.
6. Rongioletti F, De Lucchi S, Meyes D, Mora M, Rebora A, Zupo

S, et al. Follicular mucinosis: a clinicopathologic, histochemical, immunohistochemical and molecular study comparing the primary benign form and the mycosis fungoides-associated follicular mucinosis. J Cutan Pathol. 2010;37(1):15-9. Epub 2009/07/21.

7. MEHREGAN DA, GIBSON LE, MULLER SA, editors. Follicular mucinosis: histopathologic review of 33 cases. Mayo Clinic Proceedings; 1991: Elsevier.
8. Yang H, Xu C, Tang Y, Wan C, Liu W, Wang L. The significance of multiplex PCR/heteroduplex analysis-based TCR-gamma gene rearrangement combined with laser-capture microdissection in the diagnosis of early mycosis fungoides. J Cutan Pathol. 2012;39(3):337-46. Epub 2012/02/18.
9. Cerroni L. Follicular mucinosis: a reappraisal of clinicopathologic features and association with mycosis fungoides and Sézary syndrome. Am J Dermatopathol. 2000;22:358.
10. Rongioletti F, Rebora AM. In Bologna J, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. Dermatology, 2nd edn Elsevier Saunders, London. 2008.
11. Elder D. Inflammatory diseases of the epidermal appendages and of cartilage. Lever's Histopathology of the Skin. 1997:403-8.
12. Kontochristopoulos GJ, Exadaktylou D, Hatziolou E, Tassidou A, Zakopoulou N. Follicular mucinosis associated with early stage cutaneous T-cell lymphoma: successful treatment with interferon alpha-2b and acitretin. The Journal of dermatological treatment. 2001;12(2):117-21. Epub 2002/09/24.
13. Apisarnthanarax N, Ha CS, Duvic M. Mycosis fungoides with follicular mucinosis displaying aggressive tumor-stage transformation : successful treatment using radiation therapy plus oral bexarotene combination therapy. American journal of clinical dermatology. 2003;4(6):429-33. Epub 2003/05/24.

SAUNA KULLANIMI SONRASI GELİŞEN AKUT SOLUNUM YETMEZLİĞİ OLGUSU

A CASE DEVELOPING ACUTE RESPIRATORY INSUFFICIENCY AFTER A SAUNA BATH

Münire ÇAKIR¹, Şehnaz EVRİMLER²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Cite this article as: Çakır M, Evrimler Ş. A Case Developing Acute Respiratory Insufficiency After A Sauna Bath. Med J SDU 2020; 27(1): 127-131.

Öz

Sauna kullanımı çeşitli akut ve geçici, kardiyovasküler ve hormonal değişikliklere neden olsa da çoğu sağlıklı erişkin ve çocuk tarafından iyi tolere edilir. Ancak, akut respiratuvar enfeksiyon geçirenlerin sauna kullanmalarını önerilmektedir. Ayrıca, sempatomimetik ilaçlar saunada taşikardi ve aritmileri provoke edebilir. Sauna kullanımının kontrendikasyonları ise; stabil olmayan anjina pectoris, yakında geçirilen miyokard infarktüsü, ciddi aort stenozu, dekompanse kalp yetmezliği ve yaşlılarda görülen ciddi ortostatik hipotansiyondur.

Sauna veya jakuzi kullanımına bağlı olarak günümüze değin bildirilen olgulardaki en yaygın akciğer patolojileri hipersensitivite pnömonitleridir. Sağlıklı, genç bir erişkin olan olgumuz, sauna kullanımı ve özellikle saunada mentol buharı soluma sonrasında bayılmış ve ardından akut solunum yetmezliği tablosunda acilen hastaneye yatırılmıştır. Başvurusunda çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde her iki akciğer parankiminde simetrik, diffüz, alt loblarda daha belirgin olmak üzere sentrilobüler konsantrasyon ve peribronkovasküler dağılım gösteren buzlu cam opasiteleri görülmüştür. Olguya antibiyotik, antiviral, steroid, mukolitik ilaçlar, intravenöz hidrasyon ve oksijen tedavileri uygulanmış ve hasta birkaç gün içinde taburcu edilmiştir. Taburcu olduktan beş gün sonra çekilen kontrol grafisi ve solunum fonksiyon testleri normal bulunan hasta, bu klinik ve radyolojik bulgulara neden olabilecek hastalıklar literatür eşliğinde tartışılarak sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Sauna, solunum yetmezliği, hipersensitivite pnömoniti, pulmoner ödem, su aspirasyonu, mentol.

Bu olgu, Toraks Derneği 22. Yıllık Kongresinde E-Poster (EPS-329) olarak sunulmuştur.

Abstract

Although sauna bath causes various acute and transient, cardiovascular and hormonal changes, it is generally well tolerated by healthy adults and children. However, the sauna takers are recommended not to take a sauna during an acute respiratory infection. Additionally, sympathomimetic drugs may provoke tachycardias and arrhythmias during a sauna bath. The contraindications for a sauna bath are unstable angina pectoris, recent myocardial infarction, severe aortic stenosis, decompensated heart failure and severe orthostatic hypotension in the elderly.

The most commonly reported cases with a lung pathology due to sauna baths or hot hubs till now, are those cases with some form of hypersensitivity pneumonitis. Our case who was a healthy young adult, developed syncope immediately after a sauna bath, especially inhaling vaporized menthol during the bath and was admitted to a hospital with an acute respiratory insufficiency. A computerized tomography of the patient which was taken upon admission, revealed bilateral, diffuse ground-glass densities showing centrilobular

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: dr.munire@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 31.07.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 21.09.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

concentration and a bronchovascular distribution. The patient was treated with antibiotics, an antiviral drug, steroids, mucolytics, intravenous hydration and nasal oxygen and was discharged in a few days. The case, of whom a control chest X-ray and pulmonary function tests were found normal five days after the discharge, is reported with a review of literature, especially dis-

cussing conditions which may cause similar clinical and radiological findings.

Keywords: Sauna, respiratory insufficiency, hypersensitivity pneumonitis, pulmonary edema, water aspiration, menthol

Giriş

Sauna; sıcak taşlara su dökülmesiyle oluşan buharda yapılan Fin banyosudur. Sauna ortamında, kullanıcıların yüz seviyelerinde sıcaklık 80-90°C, bağıl nem %15-30 civarındadır. Sauna, ortam sıcaklığına, nemine ve ortamda bulunma süresine ve yine serinleme tipine göre değişen bir kardiyovasküler yük oluşturur. Kalp hızı istirahat düzeyinin yaklaşık iki katına kadar, kalp debisi %70 civarında artar; kalbin toplam işinde ise önemli bir artış olmamaktadır. Saunada sistolik kan basıncı pek değişmese de, diyastolik ve ortalama kan basınçları azalma eğilimindedir. Özellikle, saunada alkol alımı hipotansiyon riskini artırır (1).

Saunanın solunum sistemi üzerine etkileri ise genellikle hafif ve geçicidir. Sıcak odada solunum daha hızlı ve yüzeyseldir, solunum dakika volümü artar. Ancak, orta derecede bir sauna kullanımının solunum sistemine etkisinin hafif bir yürüyüş yapmanın etkisi kadar olduğu bildirilmiştir (1). Dolayısıyla sauna kullanımı çoğu sağlıklı erişkin ve çocuk tarafından iyi tolere edilir.

Sauna veya jakuzi kullanımına bağlı olarak günümüze değin bildirilen olgulardaki en yaygın akciğer patolojileri, aerosol halindeki kontamine suyun inhalasyonu sonucunda geliştiği düşünülen hipersensitivite pnömonitleridir (2-7). Sağlıklı, genç bir erişkin olan olgumuz, sauna kullanımı ve özellikle saunada mentol buharı soluma sonrasında bayılmış ve ardından akut solunum yetmezliği tablosunda acilen hastaneye yatırılmıştır. Olgu, bu klinik ve radyolojik bulgulara neden olabilecek hastalıklar literatür eşliğinde tartışılarak sunulmuştur.

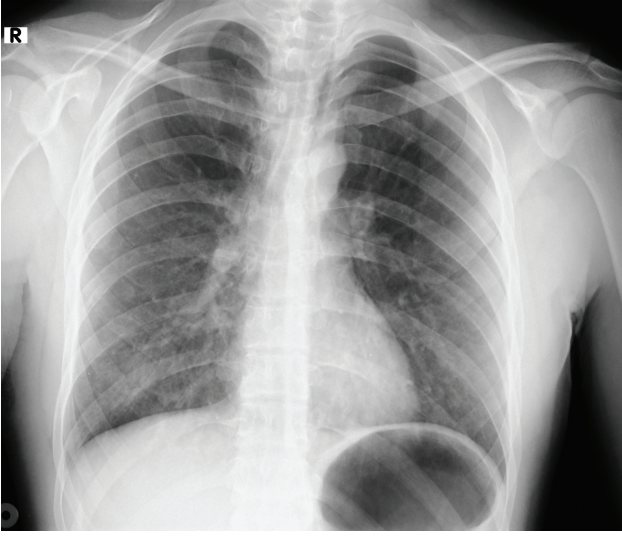
Olgu

Yirmi iki yaşında, erkek hasta yaklaşık 10 dakika saunada kaldıktan ve birkaç dakika buhar odasında mentol soluduktan sonra fenalaşarak bayılmış. Başına soğuk su döküldüğü sırada kendine gelen hasta; kusma, ileri derecede nefes darlığı, öksürük, kanlı balgam çıkarma şikayetleriyle özel bir sağlık merkezine ambulansla nakledilmiş. Daha önce herhangi bir hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü olmayan hastanın fizik muayenesinde bilateral sibilan-sonor ronküsleri ve

akciğer bazallerinde kaba ralleri mevcutmuş. Oksijen satürasyonu %80 olarak saptanan hastaya postero-anterior (PA) akciğer grafisi (Resim 1) ve ardından toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilmiş. Akciğer grafisinde bilateral lezyonlar tespit edilen hastanın toraks BT'sinde her iki akciğer parankiminde simetrik, diffüz, alt loblarda daha belirgin olmak üzere sentri-lobüler konsantrasyon ve peribronkovasküler dağılım gösteren buzlu cam opasiteleri saptanmış (Resim 2). Tam kan tetkikinde lökosit sayısı 17.380/µL, hemogloblin düzeyi 17,7 g/dL olan hastanın CRP değeri 0,3 mg/L olarak ölçülmüş, biyokimyasal analizleri normal olarak sonuçlanmış. Yapılan arter kan gazı analizinde pH: 7,42, PO₂: 68 mmHg, PCO₂: 31 mmHg, SaO₂: %93, HCO₃⁻: 22 mEq/L olarak saptanmış. Hasta akut inhalasyon hasarı ve solunum yetmezliği tanıları ile yoğun bakım ünitesine yatırılarak antibiyotik, antiviral, steroid, mukolitik ilaçlar, intravenöz hidrasyon ve oksijen tedavileri uygulanmış. Üç gün sonra genel durumu düzelen hasta kendi isteğiyle taburcu olmuş. Taburcu edildiği gün hastanın lökosit sayısı 11.160/µL, CRP değeri 39 mg/L olarak ölçülmüş, akciğer grafisindeki lezyonların gerilediği görülmüş.

Hasta, hastaneden taburcu olduktan dokuz gün sonra hastalığı konusunda bilgi almak ve kontrol olmak amacıyla Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvurdu. Aktif yakınması olmayan ve fizik muayenesi normal olan hastadan PA akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri istendi, getirmiş olduğu toraks BT kesitlerinin değerlendirilmesi için Radyoloji bölümüne konsülte edildi. Akciğer grafisi normal bulunan (Resim 3) hastanın solunum fonksiyon testlerinde FVC: %100,5, FEV₁: %90,6, FEV₁/FVC oranı: %75,72, MMF: %76 olarak saptandı. Toraks BT'de saptanan lezyonların pulmoner ödeme veya akut hipersensitivite pnömoniti ile uyumlu olabileceği belirtildi. Hasta bu bulgularla tedavisiz takibe alındı.

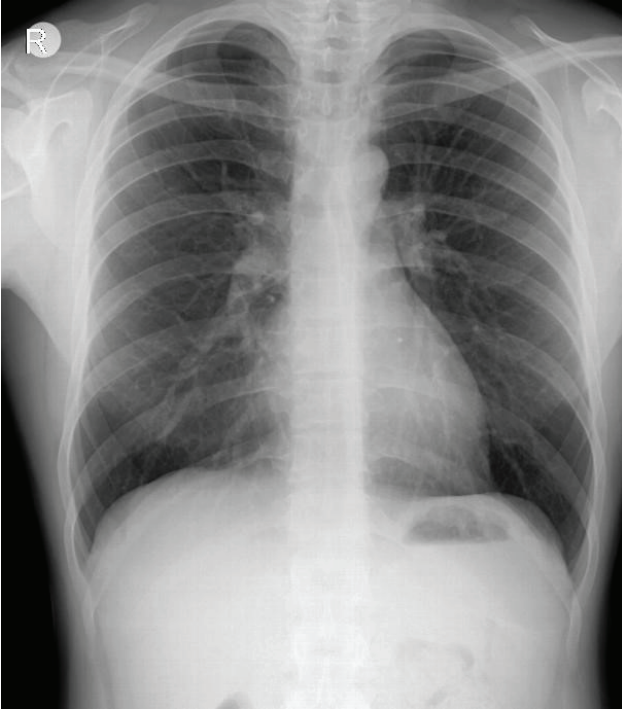
İlk kontrolden bir ay sonra yapılan ikinci kontrolde hastanın solunum fonksiyon testlerinde; FVC: %106, FEV₁: %110, FEV₁/FVC: %87,42, MMF: %106 olarak bulundu. Bu değerlerle, hastanın solunum fonksiyonlarının daha da düzelenerek normale döndüğü görüldü.



Resim 1: PA akciğer grafisinde bilateral orta ve alt zonlarda alveoler doluma bağlı heterojen dansite artımı izlenmektedir.



Resim 2: Aksiyel BT kesitinde, sentrilobüler konsantrasyon gösteren yaygın buzlu-cam opasiteleri görülmektedir.



Resim 3: Olgunun kontrol PA akciğer grafisinde lezyonların kaybolduğu görülmektedir.

Tartışma

Sauna kullanımı sonrasında bayılan ve kendine geldiğinde kusma, dispne ve hemoptizi yakınmalarıyla özel bir hastaneye yatırılan hastamızın toraks BT'sinde görülen lezyonların ön planda pulmoner ödemle uyumlu olması nedeniyle öncelikle sauna kullanımının akciğer üzerine etkileri araştırıldı. Literatürde sauna

kullanımına bağlı pulmoner ödem olgusu bildirilmediği görüldü. Buna karşın, sağlıklı 60 gönüllü üzerinde patofizyolojik etkilerin değerlendirildiği bir çalışmada, saunada geçirilen 20 dakika sonrasında ortalama kalp hızının 143 ± 25 /dk, ortalama sistolik kan basıncının 130.5 ± 26.6 olduğu ve olguların %17'sinde sistolik kan basıncının 160 mmHg'nin üzerinde ölçüldüğü bildirilmiş; sauna kullanımının aniden, öncesinde uyarıcı bulgular olmaksızın bazı tehlikelere yol açabileceği vurgulanmıştı. Bu çalışmada üç kişi senkop geçirirken bir olguda anjinal atak gelişmişti (8).

Sauna kullanımı çeşitli akut ve geçici, kardiyovasküler ve hormonal değişikliklere neden olsa da çoğu sağlıklı erişkin ve çocuk tarafından iyi tolere edildiği bildirilmektedir. Sauna kullanımının kontrendikasyonları; stabil olmayan anjina pectoris, yakında geçirilen miyokard infarktüsü, ciddi aort stenozu, dekompanze kalp yetmezliği ve yaşlılarda görülen ciddi ortostatik hipotansiyon olarak belirtilmektedir (1,9). Akut respiratuvar infeksiyonlar sırasında da sauna kullanılması önerilmektedir. Ayrıca sempatomimetik ilaçların saunada taşikardi ve aritmileri provoke edebileceği bildirilmiştir (10). Öte yandan literatürde, sauna kullanımının obstrüktif akciğer hastalığı ve astım tanısı olanlarda solunum fonksiyonları üzerine olumlu etkilerini ortaya koyan çalışmalar ve yakın zamanda benzer şekilde sonuçlanan prospektif bir kohort çalışması mevcuttur (11).

Olgumuzda, önceden almış olduğu herhangi bir hastalık tanısı olmaması, kullandığı bir ilacı ya da viral infeksiyon geçirdiğine ilişkin bir belirti olmaması nedeniyle saunada fenalaşmasının sıcaklığa bağlı hipo-

tansiyon gelişimi nedeniyle olduğu düşünüldü. Akut akciğer hasarına yol açabilecek tek maruziyet ise buhar odasında mentol soluması idi. Ancak literatürde mentol soluma ve pulmoner ödem/akut akciğer hasarı birlikteliği ile ilgili bir makaleye de rastlanmadı. Mentolün akciğer üzerine etkileri, intranasal olarak uygulanan mentollü burun damlaları veya mentollü yağların aspirasyonuna sekonder gelişen eksojen lipoid pnömoniler ile sınırlıydı (12, 13).

Sauna veya jakuzi kullanımına bağlı olarak günümüze değin bildirilen olgulardaki en yaygın akciğer patolojileri, hipersensitivite pnömonitleridir. Bu olguların çoğunda hastalığa yol açan etken *Mycobacterium avium* kompleksi olmakla birlikte, bir olguda antijenin *Pullularia* olduğu gösterilmiş, bir diğer olguda ise fungal bir ajan olan *Exophiala jeanselmei* hastalık etkeni olarak ortaya konulmuştur (2-7). Sauna akciğeri gelişen olgularda şikayetler genellikle progresif olarak artan dispne ve öksürüktür. Hastalık çoğu olguda subakut ya da kronik bir seyir gösterse de literatürde sempptomların akut olarak, saatler içinde ortaya çıktığı birkaç olgu da mevcuttur (14). Akut hipersensitivite pnömonitlerinde radyolojik bulgular akut pulmoner ödeme benzer. Yüksek rezolüsyonlu BT bulguları; bilateral, simetrik, bazen yamasal ve orta-bazal kesimlerde belirgin homojen buzlu cam opasiteleridir veya akut dönemde tipik olarak aniden ortaya çıkan buzlu cam opasiteleri, hava hapsi ve sentilobüler buzlu cam opasiteleridir. Bronşiler duvar kalınlaşması, hava kistleri de görülebilir. Bazı hastalarda ise organize pnömoni, süperimpoze aspirasyon pnömonisi veya enfeksiyöz pnömoniye bağlı fokal konsolidasyon izlenebilir (15, 16). Olgumuzun toraks BT parankim kesitlerinde gözlenen simetrik, diffüz, sentrilobüler konsantrasyon ve peribronkovasküler dağılım gösteren buzlu cam opasitelerinin akut hipersensitivite pnömoniti ile uyumlu olabileceği düşünülmüştür. Ancak olgunun şikayetlerinin gerilemesinden sonra başvurusu nedeniyle tanıya yönelik işlem yapılamamıştır.

Olguda öykünün derinleştirilmesiyle ilk yakınmasının fenalık hissi olduğu ve ardından bayıldığı, başına soğuk su dökülerek kendine geldiği sırada şiddetli nefes darlığı olduğu öğrenildiğinden ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir diğer durum ise su aspirasyonuna sekonder solunum yetmezliği tablosudur. Literatürde, olgumuzda olduğu şekilde su aspirasyonu olan bir olguya rastlanmamış ancak, tatlı veya tuzlu su aspirasyonu sonucu gelişen ölümcül veya ölümcül olmayan boğulma olguları tanımlanmıştır (17-19). Ölümcül olmayan boğulma olgularında, aspire edilen suyun niteliğinden bağımsız olarak, alveolokapiller membranın bütünlüğünde bozulmaya ve artmış geçirgenliğe bağlı olarak gelişen pulmoner ödem, değişen derecelerde

hipoksemiye ve hatta ARDS tablosuna yol açmaktadır (17, 20). Literatürde su aspirasyonuna yol açtığı bildirilen diğer bir durum ise, suda doğumdur. Suda doğum yapan annelerin bebeklerinde de su aspirasyonuna sekonder pulmoner ödem gelişebilmektedir (21, 22). Olgumuza, antibiyotik, steroid ve mukolitik ilaçlarla tedavi verilmiş olmakla birlikte, klinik tablonun verilen tedaviler sonucunda değil, aspire edilen suyun rezorbsiyonu sonucunda zaman içinde kendiliğinden düzelmiş olma olasılığı da mevcuttur.

Sauna kullanımına bağlı olarak bayılan ve sonrasında akut solunum yetmezliği gelişen olgumuzda olası tanıları tatlı su aspirasyonu ve akut hipersensitivite pnömoniti olarak düşünülmüş ve olgu, benzer olguların takibinde yararlı olabileceği düşüncesiyle irdelenerek sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Kauppinen K. Facts and fables about sauna. Ann N Y Acad Sci 1997; 813: 654-62.
2. Metzger WJ, Patterson R, Fink J, Semerdjian R, Roberts M. Sauna-takers disease. Hypersensitivity pneumonitis due to contaminated water in a home sauna. JAMA 1976; 236(19): 2209-11.
3. Rickman OB, Ryu JH, Fidler ME, Kalra S. Hypersensitivity pneumonitis associated with Mycobacterium avium complex and hot tub use. Mayo Clin Proc 2002; 77(11): 1233-7.
4. Cappelluti E, Fraire AE, Schaefer OP. A case of "hot tub lung" due to Mycobacterium avium complex in an immunocompetent host. Arch Intern Med 2003; 163(7): 845-8.
5. Marchetti N, Criner K, Criner GJ. Characterization of functional, radiologic and lung function recovery post-treatment of hot tub lung. A case report and review of the literature. Lung 2004; 182: 271-277.
6. Hanak V, Kalra S, Aksamit TR, Hartman TE, Tazelaar HD, Ryu JH. Hot tub lung: Presenting features and clinical course of 21 patients. Respir Med 2006; 100: 610-615.
7. Huang WC, Lu YH, Lin ZG, Su WL. Sauna lung: hypersensitivity pneumonitis due to Exophiala jeanselmei. Respirology 2010; 15(3): 573-6.
8. Sohar E, Shoenfeld Y, Shapiro Y, Ohry A, Cabili S. Effects of exposure to Finnish sauna. Isr J Med Sci 1976; 12(11): 1275-82.
9. Hannuksela ML, Ellahham S. Benefits and risks of sauna bathing. Am J Med 2001; 110(2): 118-26.
10. Laitinen LA, Lindqvist A, Heino M. Lungs and ventilation in sauna. Ann Clin Res 1988; 20(4): 244-8.
11. Kunutsor SK, Laukkanen T, Laukkanen JA. Sauna bathing reduces the risk of respiratory diseases: a long-term prospective cohort study. Eur J Epidemiol 2017; 32(12): 1107-1111.
12. Cabri AE, King A, Morrow L, Malesker MA. Pharmacists can help prevent lipoid pneumonia: Two case reports. J Am Pharm Assoc 2017; 57(5): 616-618.
13. Lu M, Yan W, Zhu X, Zhu H. [Exogenous lipoid pneumonia induced by long-term usage of compound menthol nasal drops: a case report]. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2019; 51(2): 359-361.
14. Embil J, Warren P, Yakrus M, Stark R, Corne S, Forrest D, et al. Pulmonary illness associated with exposure to Mycobacterium-avium complex in hot tub water. Hypersensitivity pneumonitis or infection? Chest 1997; 111(3): 813-6.
15. Hirschmann JV, Pipavath SN, Godwin JD. Hypersensitivity

- pneumonitis: a historical, clinical, and radiologic review. *Radiographics* 2009; 29(7): 1921-38.
16. Silva CIS, Churg A, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR* 2007; 188: 334-344.
 17. Gökırmak M, Avcı H, Kalkan Ş, Yıldırım Z. Tatlı su aspirasyonu-na bağlı olarak gelişen bir ARDS olgusu. *Yoğun Bakım Dergisi* 2006; 6(1): 52-57.
 18. Estella AA, Bello Fontaiña LP. Sea drowning: a case report and review of the literature. *Monaldi Arch Chest Dis* 2011; 75(2): 135-7.
 19. Sonoo T, Ohshima K, Kobayashi H, Asada T, Hiruma T, Doi K, et al. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) treated successfully by veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in a nearly drowned patient. *J Artif Organs* 2014;17(3): 281-4.
 20. Szpilman D, Bierens JJ, Handley AJ, Orłowski JP. Drowning. *N Engl J Med* 2012; 366(22): 2102-10.
 21. Mammas IN, Thiagarajan P. Water aspiration syndrome at birth – report of two cases. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22(4): 365-7.
 22. Sotiridou E, Mukhopadhyay S, Clarke P. Neonatal aspiration syndrome complicating a water birth. *J Obstet Gynaecol* 2010; 30(6): 631-3.

ÜÇ BOYUTLU (3D) LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİ; ISPARTA ŞEHİR HASTANESİ'NDEKİ BAŞLANGIÇ DENEYİMİMİZ

OUR THREE-DIMENSIONAL (3D) LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY EXPERIENCE AT ISPARTA CITY HOSPITAL

Girayhan ÇELİK
Isparta Şehir Hastanesi

Cite this article as: Çelik G. Our Three-Dimensional (3D) Laparoscopic Cholecystectomy Experience At Isparta City Hospital. Med J SDU 2020; 27(1): 133-135.

Öz

Laparoskopik cerrahi; cerrahi travmayı, hastanede kalış süresini, ameliyat sonrası ağrıyı azaltması gibi avantajlara sahiptir. Laparoskopik cerrahide gelişen teknolojiyle birlikte meydana gelen yenilikler laparoskopik prosedürlerin güvenliğini ve uygulanabilirliğini artırmıştır. İki boyutlu (2D) laparoskopinin kısıtlılıkları üç boyutlu (3D) laparoskopik sistemlerin gelişmesiyle azalmıştır. Geçmişte yapılan bazı çalışmalarda 3D sistemlerin çok fazla avantaj sağlamadığı yönünde çıkan sonuçlar o dönemdeki ve günümüzdeki 3D sistemler arasında ciddi teknolojik farklılıklar nedeniyle son dönemlerde yapılan çalışmaların sonuçlarıyla tam olarak karşılaştırılmamalıdır. 3D ve 2D laparoskopiyi karşılaştırarak yapılan araştırmalar komplike işlemlerde 3D sistemlerin işlem süresini ve hata oranını azalttığı gösterilmiştir. Çalışmamızdaki vakalarda 3D görüntünün derinlik hissinin verdiği anatomiye hakimiyet ve geniş çalışma alanı ameliyatın tüm aşamalarında daha güvenli ve daha kararlı hareket imkanı sağladı. Maliyete bağlı nedenlerden dolayı 3D sistemlerin yaygınlaşmaması bu konuda yeterli çalışma yapılmasına engel olmaktadır. 3D sistemlerin etkinliğinin daha iyi değerlendirilmesi için uzun süreli ve geniş vaka sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: 3D Laparoskopisi, Laparoskopik Cerrahi, Laparoskopik Kolesistektomi

Abstract

Laparoscopic surgery has advantages like lesser surgical trauma, hospitalisation and postoperative pain. The innovations that come with the technological developments in laparoscopic surgery have increased the safety and feasibility of laparoscopic procedures. Limitations of two-dimensional (2D) laparoscopy have been reduced by the development of three-dimensional (3D) laparoscopic systems. The results that 3D systems do not offer many advantages in some previous studies should not be compared exactly with the results of recent studies due to serious technological differences between the old and current 3D systems. Studies comparing 3D and 2D laparoscopy have shown that 3D systems reduce the operation time and error rate in complicated procedures. The sense of full control and visibility of the anatomical images given by the 3D view and wide working space enabled the safer and more stable movement at all stages of the operation. The inability of 3D systems to spread due to financial reasons is hindering adequate work in this regard. For better evaluation of the effectiveness of 3D system long-term case studies needed.

Keywords: 3D Laparoscopy, Laparoscopic Surgery, Laparoscopic Cholecystectomy

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: girayhan_celik@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 02.08.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 29.08.2018

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Giriş

Klinik uygulamada laparoskopik cerrahi başından beri, gerçek bir devrimi temsil etmektedir. Yüksek çözünürlüklü (HD) kameralar, özel ameliyat aletleri ve eklemli zımbalar gibi son zamanlardaki teknolojik gelişmeler, laparoskopik prosedürlerin güvenliğini ve uygulanabilirliğini arttırmıştır. Daha zor ve karmaşık ameliyatlarda laparoskopik cerrahinin yaygın kullanımını görmektedir (1). İki boyutlu(2D) laparoskopinin en önemli kısıtlılığı, derinlik algısının eksikliğidir, buda cerrahin zorlanma potansiyelini, hata riskini ve operasyon süresini uzatabilir. Üç boyutlu(3D) laparoskopisi, cerraha daha iyi alan derinliği ve el-göz koordinasyonu sunar laparoskopik cerrahiye yeni bir alan sunmuştur. Bu derinlik algısının, dikiş ve düğümleme gibi yüksek derecede mekânsal algı gerektiren zor faaliyetler için özellikle değerli olduğu görülmüştür (2). 3D görüntü, robotik cerrahi sırasında yararlı olarak lanse edilmiştir, ancak laparoskopide 3D'nin faydası konusundaki araştırmalar sınırlıdır (3). Bu yazıda Isparta Şehir Hastanesi'ndeki ilk iki 3D laparoskopik kolesistektomi vakamızı sunduk.

Olgu

İlk vakamız 64 yaşında erkek hastaydı. Karın ağrısı şikayetiyle polikliniğine başvuran hastanın fizik muayenesinde epigastrik alanda ve sağ üst kadranda hassasiyeti vardı. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Ultrasonografisinde safra kesesinde 18 mm'lik taş saptandı. Laboratuar bulguları WBC: 8,51 10³/µL, HGB:15,6 g/dL, BUN:12 mg/dl , Cr: 0,96 mg/dl, K: 4,3 mmol/L, AST:13,7 U/L, ALT:15 U/L,ALP:78,6 U/L, GGT:66,3 u/L, Total Bilirubin: 0,85 mg/dL, Direk Bilirubin: 0,32 mg/dL idi. İkinci vakamız 57 yaşında kadın hastaydı. Yemeklerden sonra olan şişkinlik ve bulantı şikayetiyle başvurdu. Fizik muayenesinde sağ üst kadranda hafif hassasiyeti vardı. Ultrasonografisinde safra kesesinde büyüğü 17 mm'lik çok sayıda taş saptandı. Laboratuar bulguları WBC: 6,97 10³/µL, HGB:13,8 g/dL, BUN:13 mg/dl , Cr: 0,71 mg/dl, K: 4,9 mmol/L, AST:21 U/L, ALT:19 U/L,ALP:91 U/L, GGT:37 u/L, Total Bilirubin: 0,61 mg/dL, Direk Bilirubin: 0,22 mg/dL idi. İki hastayada standart laparoskopisi prosedürleri ile 3D laparoskopik kolesistektomi uygulandı. 3D sistemle yaptığımız ilk vakalar olmasına rağmen intraoperatif ve postoperatif dönemde herhangi bir komplikasyon gelişmedi. İki hastamızda ameliyat sonrası 8. saatte oral alıma başlandı. Hastaların postoperatif laboratuar bulguları normaldi. İki hastamızda postoperatif birinci günde taburcu edildi.

Sonuç

Laparoskopik cerrahinin son 20 yıldaki gelişimi, cerrahi travmayı, hastanede kalış süresini, ameliyat sonrası ağrıyı azaltarak hastaların sonuçlarını iyileştirmiştir. Bununla birlikte, laparoskopinin, çoğunlukla iki boyutlu görme, sınırlı hareketler, aletlerle iş yapma ve dokunma hissindeki eksiklikten dolayı gerçekleştirilmesi ve anlaşılması daha zordur. Bu problemleri aşmak için araştırmalar 3D görüntüye yönelmiştir. Bugüne kadar maliyete bağlı nedenlerden dolayı 3D platformların yetersiz yaygınlığına bağlı olarak az sayıda klinik çalışma yapılmıştır (4).

Geçmişte yapılan bazı çalışmalarda 3D sistemlerin çok fazla avantaj sağlamadığı yönünde çıkan sonuçlar elde edilmiştir. Geçmişte ve günümüzde kullanılan 3D sistemler arasında teknolojik açıdan ciddi farklılıklar vardır, bu yüzden geçmişte 3D ile ilgili yapılan çalışmalarla son dönemlerde yapılan çalışmaların sonuçları tam olarak karşılaştırılmamalıdır (5).

3D teknolojisi son yıllarda laparoskopik görüşü büyük ölçüde geliştirmesine rağmen hala cerrahi yaklaşım için standart değildir. Küçük ve derin alanlar gibi belirli koşullarda 3D görünüm avantajlıdır (1).

Chad ve ark.'larının robotik laparoskopisi, 3D laparoskopisi ve standart 2D laparoskopiyi karşılaştırarak yaptıkları bir araştırmada komplike işlemlerde 3D sistemlerin işlem süresini ve hata oranını azalttığı gösterilmiştir (6).

Yaptığımız iki vakadada hem intraoperatif hem de postoperatif dönemde komplikasyon gözlenmedi. İlk deneyimlerimiz olması nedeniyle vaka sayısının azlığından dolayı ameliyat süreleriyle ilgili değerlendirme yapılmadı ancak derinlik hissinin verdiği anatomiye hakimiyet ve geniş çalışma alanı ameliyatın tüm aşamalarında daha güvenli ve daha kararlı hareket etmemizi sağladı. 3D sistemlerin etkinliğinin ve avantajlarının daha iyi değerlendirilebilmesi için daha geniş vaka sayıları olan kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Laparoskopisi son yıllardaki teknolojik gelişimle birlikte cerrahide önemli bir yer edinmiştir. 2D sistemlerdeki birtakım zorluklar 3D sistemlerin gelişmesiyle ortadan kalmaktadır. 3D sistemlerin küçük ve derin alanlardaki avantajı, derinlik hissi sayesinde cerraha daha güvenli hareket imkanı sağlaması gibi avantajları vardır. Ancak maliyete bağlı nedenler 3D sistemlerin yaygınlaşmasını ve bu konuda yeterli çalışma yapılmasını engellemektedir. Uzun süreli ve geniş vaka sayılı çalışmalar 3D sistemlerin etkinliğinin daha iyi değerlendirilmesini sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Agrusa, A., Di Buono, G., Buscemi, S., Cucinella, G., Romano, G., & Gulotta, G. (2018). 3D laparoscopic surgery: a prospective clinical trial. *Oncotarget*, 9(25), 17325.
2. Currò, G., La Malfa, G., Caizzone, A., Rampulla, V., & Navarra, G. (2015). Three-dimensional (3D) versus two-dimensional (2D) laparoscopic bariatric surgery: a single-surgeon prospective randomized comparative study. *Obesity surgery*, 25(11), 2120-2124.
3. Lusch A, Bucur PL, Menhadji AD, Okhunov Z, Liss MA, Perez-Lanzac A, McDougall EM, Landman J. Evaluation of the impact of three-dimensional vision on laparoscopic performance. *J Endourol*. 2014; 28:261–66. <https://doi.org/10.1089/end.2013.0344>.
4. Vettoretto, N., Foglia, E., Ferrario, L., Arezzo, A., Cirocchi, R., Cocorullo, G., ... & Nocco, U. (2018). Why laparoscopists may opt for three-dimensional view: a summary of the full HTA report on 3D versus 2D laparoscopy by SICE (Società Italiana di Chirurgia Endoscopica e Nuove Tecnologie). *Surgical endoscopy*, 1-8.
5. Storz, P., Buess, G. F., Kunert, W., & Kirschniak, A. (2012). 3D HD versus 2D HD: surgical task efficiency in standardised phantom tasks. *Surgical endoscopy*, 26(5), 1454-1460.
6. Chad A. Lagrande MD, Curtis J. Clarck, M.D., Eric W. Gerber, M.D., and Stephen E. Strup, M.D. Evaluation of Three Different Laparoscopic Modalities: Robotics versus Three-Dimensional Vision Laparoscopy versus Standard Laparoscopy. *Journal of Endourology*. 2008;22(3):6.

SAĞLIĞIN SOSYAL BİR BELİRLEYİCİSİ: SAĞLIK OKURYAZARLIĞI

A SOCIAL DETERMINANT OF HEALTH: HEALTH LITERACY

Kenan GÖZLÜ

Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Aşı İle Önlenebilir Hastalıklar Daire Başkanlığı

Cite this article as: Gözlü K. A Social Determinant Of Health: Health Literacy. Med J SDU 2020; 27(1): 137-144.

Öz

Sağlıklı olmak her bireyin en temel haklarından birisidir. Bunun için devletlere, sağlık kurumlarına ve bireylere önemli sorumluluklar düşmektedir. Bireylere düşen sorumluluk sağlık ve hastalıklarla ilgili bilgi sahibi olmak, sağlık sorunları ile karşılaşmalarını azaltacak bir yaşam tarzı benimsemektir. Bununla birlikte bireylerin sağlığını biyolojik, çevresel ve sosyal birçok faktör etkilemektedir. Sağlığı etkileyen sosyal faktörlerden birisi sağlık okuryazarlığıdır. Sağlık eşitsizliklerinin ve sağlık maliyetlerinin azaltılmasında önemli etkileri bulunan sağlık okuryazarlığı, sağlığın en güçlü sosyal belirleyicileri arasındadır. Yapılan araştırmalar bireylerin sağlık okuryazarlığı düzeyinin sağlık statüsü ile ilgili en güçlü göstergelerden birisi olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak bireylerin farklı sosyal imkanlara sahip olması, gelişen teknoloji ile birlikte sağlık sisteminden beklentilerin artması ve sağlık bilgisinin karmaşık bir yapıya bürünmesi bireylerin sağlık okuryazarlığı düzeyinin yükseltilmesini zorlaştırmaktadır. Dolayısıyla öncelikli olarak bireylerin sağlık okuryazarlığı düzeyinin belirlenmesi, sağlık ve eğitim başta olmak üzere multidisipliner çalışmaların yapılması, farkındalığın sağlanması, politik desteğin oluşturulması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sağlık, sosyal belirleyici, sağlık okuryazarlığı.

Abstract

Being healthy is one of the most basic rights of each individual. In order for this goal being achieved, states, health institutions and individuals have important responsibilities. The responsibility of individuals is to have knowledge about health and diseases and to adopt a lifestyle that will reduce their encounter with health problems. However, there are many biological, environmental and social factors affecting the health of individuals. Health literacy is one of the social factors affecting health. Health literacy, which has important effects on reducing health inequalities and health costs, is among the strongest social determinants of health. Researchs shows that health literacy level of individuals is one of the strongest indicators of health status. However, the fact that individuals have different social opportunities, the increase in the expectations from the health system along with the developing technology, and the complexity of health information make it difficult for individuals to increase the level of health literacy. Therefore, it is needed to determine the level of health literacy of individuals, to conduct multidisciplinary studies, especially in health and education, to ensure awareness and to establish political support.

Keywords: Health, social determinant, health literacy.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: kenan.gozlu@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 23.05.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 18.07.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Giriş

Sağlık, Dünya Sağlık Örgütü tarafından “sadece hastalık veya sakatlığın olmaması değil, aynı zamanda bedensel, ruhsal ve sosyal anlamda bir iyilik hali” olarak tanımlanmaktadır. Sağlıkla ilgili istatistikler incelendiğinde sağlığın sosyal bir eğilim izlediği görülmektedir (1). Tanımda geçen “sosyal anlamda iyilik hali” sağlığın sadece bireysel bir olgu olmadığını, toplumsal bir yönünün de bulunduğunu ifade etmektedir. Bireyin sosyal yönden iyilik halinde olmasının ön koşulu ise sosyal yaşantısının sağlıklı olmasıdır (2).

Sağlığın sosyal belirleyicileri bireylerin doğdukları, büyüdükleri, yaşadıkları, çalıştıkları ve yaşadıkları ortamlarda sağlık durumu üzerinde etkili olan sosyal koşulları ifade etmektedir. Bu koşullar küresel, ulusal ve yerel düzeylerde para, güç ve kaynakların dağılımı ile şekillenmektedir. Sağlığın sosyal belirleyicileri ülke içinde ve ülkeler arasında görülen sağlık durumundaki haksız ve önlenemez farklılıklardan (sağlık eşitsizliklerinden) sorumlu tutulmaktadır (3).

Sağlığın sosyal belirleyicileri son yıllarda halk sağlığı alanında önem kazanmıştır. Geçtiğimiz 15 yıl boyunca sağlığın sosyal belirleyicileri halk sağlığı alanında birçok lisans ve lisansüstü eğitim programının resmi bileşeni olarak evrimleşmiş, sağlığın sosyal belirleyicilerindeki ana temaları belirlemek gerektiği ifade edilmiştir (4). Sağlığın sosyal belirleyicileri birbiriyile oldukça ilişkili olduğundan bu belirleyicileri listelemek kolay değildir (5). Genel olarak sağlığın sosyal belirleyicileri sosyo-ekonomik durum, kültür, eğitim kalitesi, sosyal normlar ve tutumlar, dil/okuryazarlık ile sağlık hizmetlerine, eğitime, gelişen teknolojiye erişimdir (6).

“Yer temelli” bir örgütlenme çerçevesinde sağlığın sosyal belirleyicilerinin 5 ana temadan oluştuğu söylenebilir: Ekonomik denge, eğitim, sosyal bağlam, sağlık bakımı, komşuluk ilişkileri ve çevre. Eğitim temasında erken çocukluk eğitimi ve gelişimi, yüksek öğrenime kayıt, dil ve okuryazarlık bulunmaktadır (6). Bu temada öne çıkan kavramlardan birisi sağlık ve eğitim başta olmak üzere birçok farklı alanın kesişim kümesinde yer alan sağlık okuryazarlığıdır. Bu derleme çalışmasında sağlığın sosyal bir belirleyicisi olarak sağlık okuryazarlığı halk sağlığı açısından ele alınmış; sağlık okuryazarlığının tanımı, önemi, düzeyleri, değerlendirme yöntemleri, sağlık okuryazarlığını etkileyen faktörler ve sağlık okuryazarlığının sağlık sonuçlarıyla ilişkisine değinilmiştir.

Sağlık Okuryazarlığı Kavramı

Gelişen teknoloji sonucunda yeni bir boyuta taşınan modern sağlık sistemi, sağlık hizmeti sunanlar, sağlık

hizmetinden yararlananlar ve sağlık hizmetinden yararlanacak olanlar için geçen yüzyıla göre son derece karmaşık bir yapıdadır. Artık kişilerin hem bireysel, hem bölgesel, hem de küresel boyutta sağlık sorunları ve sağlık hizmetleri ile ilgili bilgi sahibi olmaları, sorumluluklarını bilmeleri gibi yeni rolleri vardır (7). Sağlıkla ilgili bilgi sahibi olmanın önemi ve sağlık bilgisinin bu özel niteliğinden dolayı “sağlık okuryazarlığı” kavramı ortaya çıkmış, sağlık okuryazarlığı başta sağlıkla ilgili kişi, kurum ve kuruluşlar olmak üzere birçok kesimin ilgi alanı olmuştur (8).

Sağlık okuryazarlığı hasta eğitimi ve hastalık yönetiminde önemli bir kavram olarak tanınmaktadır (9). Sağlık okuryazarlığı birçok sosyal, kişisel ve bilişsel yetenek ile birlikte sağlık sisteminde yer almak için gereken okuryazarlık becerilerinden doğmuştur (10). Sağlık okuryazarlığı kavramı ilk kez Simonds tarafından 1974 yılında “tüm okullardaki sınıf düzeyleri için asgari standartları karşılayan sağlık eğitimi” olarak tanımlanmıştır (11).

Bireylerin okuryazarlık becerileri ve yetenekleri ile sağlık bağlamı arasında bir köprü olan sağlık okuryazarlığı kısaca bireylerin uygun sağlık kararlarını almada ihtiyaç duydukları sağlıkla ilgili temel bilgileri okuma, anlama ve kullanma yeteneğini ifade etmektedir (12). Daha geniş anlamda ise sağlık okuryazarlığı “okuryazarlıkla bağlantılı, insanların günlük yaşamlarında sağlıkla ilgili kararlar almak, yaşam kalitelerini yükseltmek için gerekli olan sağlık bilgisine erişmeyi, sağlık bilgisine değer biçmeyi, bu bilgiyi anlamayı ve kullanmayı sağlayacak motivasyon ve yeterlilik” olarak tanımlanmaktadır (13).

Sağlık okuryazarlığı tıp, sağlık ve eğitim sektörlerinden oluşan bir temele sahiptir. Tıbbi perspektifin esası klinikdir ve sağlık okuryazarlığı için büyük ölçüde hasta okuryazarlığı, hastalık anlayışı, ilaç uyumu ve diğer biyomedikal yönlerle odaklanmaktadır. Sağlık perspektifi toplum temellidir, toplum gelişimi ve politika tasarımı bağlamında sağlık okuryazarlığını ele almaktadır. Eğitim perspektifi ise okul tabanlıdır. Bu nedenle hem bulaşıcı, hem de bulaşıcı olmayan hastalıklarla ilgili birçok farklı davranış için uygulanabilir bir yaklaşım olarak görülmektedir. Eğitimsel bakış açısından sağlıkla ilgili konuların okul müfredatına entegre edilmesi için sağlık okuryazarlığı önemsenmektedir (14).

Sağlık Okuryazarlığının Önemi

Sağlık okuryazarlığı üzerinde artan vurgu sağlık eğitiminin ve sağlığı geliştirmenin hem başarılı, hem de başarısız stratejilerinin uzun bir geçmişinden kaynaklanmaktadır (15). Sağlık okuryazarlığı kendi sağlıklarını yönetme ve karar alma kapasitelerini etkilediği

için tüketiciler, tüketiciler ile ilişkileri ve sağlık hizmeti sunumunu etkilediği için sağlık bakımı sunanlar, sağlık sistemlerinin karmaşıklığı ve tüketicilerin sağlık hizmetlerini etkili bir şekilde kullanabilmesi nedeniyle kanun yapanlar ve yöneticiler için önemlidir. Sağlık okuryazarlığı aynı zamanda toplumun genel sağlığına katkıda bulunması, dolayısıyla toplumun üretkenliğine katılması ve üretkenliğinde payı olması nedeniyle de önemlidir. Diğer taraftan sağlık okuryazarlığı belirlererek sağlık eşitsizliklerinin azaltılmasına katkı sağlamaktadır (16).

Mevcut literatürde sağlık okuryazarlığının toplum sağlığı için neden önemli olduğunu ortaya koyan 6 genel temadan bahsedilmektedir (17):

1. Çok sayıda kişiyi etkilemesi: Bazı ülkelerde yetişkin okuryazar oranı yüksek iken, bazı ülkelerde düşüktür. Dünya nüfusunun yaklaşık %16'sı temel okuryazarlık becerilerinden yoksundur. Bu nüfusun üçte ikisini kadınlar oluşturmaktadır. Farklı ülkelerde yapılan araştırmalar insanların sağlık bilgisini ve sağlık hizmetini elde etme, anlama, ona uygun davranma ve kendi sağlıkları için uygun karar almada yetersiz olduğunu göstermiştir.

2. Olumsuz sağlık sonuçları: Yapılan çalışmalar düşük sağlık okuryazarlığının hastalık ve tedavileri anlamadaki eksikliklerden dolayı sıklıkla kötü sağlığına bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.

3. Kronik hastalık oranlarının artması: Dünya Sağlık Örgütü dünya genelinde tüm yaşlar için ölümlerin çoğunun kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi kronik hastalıklardan kaynaklandığını belirtmektedir. Sağlık okuryazarlığı kronik hastalıkların bireylerin kendileri tarafından yönetilmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

4. Sağlık bakım maliyetleri: Düşük sağlık okuryazarlığı ile bağlantılı ekonomik maliyetleri değerlendirmek, düşük sağlık okuryazarlığının prevalansı hakkında verilerin eksik olması ve sağlık okuryazarlığının nelerden oluştuğuna yönelik önemli tartışmalardan dolayı zordur. Ancak düşük sağlık okuryazarlığının sağlık bakımına ek maliyetler getirdiğini ifade eden araştırmalar bulunmaktadır.

5. Sağlık bilgisi talepleri: Son 30 yılda bilgilendirilmiş onam formları ve ilaç prospektüsleri gibi sağlıkla ilgili çeşitli materyalleri değerlendiren sekiz yüzden fazla çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar hedef kitlenin okuma becerileri ile sağlıkla ilgili materyalleri okuma düzeyleri arasında bir uyumsuzluk olduğunu göstermiştir.

6. Eşitlik: En kötü sağlık sonuçlarına sahip bireylerin sağlık okuryazarlığının geliştirilmesi sağlık eşitsizliklerinin azaltılmasında önemli bir araçtır. Yetersiz sağlık okuryazarlığından kaynaklanan kötü sağlık sonuçları etik bir sorun olarak da görülebilmektedir.

Aşağıda sağlık okuryazarlığının önemini ortaya koyan bazı araştırmalara yer verilmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde on eyaletten 65 yaş üstü 7334 kişi ile yapılan ve 2017 yılında yayımlanan bir araştırmada yetersiz sağlık okuryazarlığı olanların hasta memnuniyetinin daha düşük olduğu, koruyucu hizmete daha az uyum gösterdiği, daha fazla sağlık hizmeti aldığı ve daha fazla sağlık harcaması yaptığı belirtilmiştir (18). 1980-2008 yılları arasında yayımlanan 2340 makale incelenerek yapılan retrospektif bir araştırmada sağlık sistemi düzeyinde sınırlı sağlık okuryazarlığının toplam sağlık bakımına yıllık %3 ila %5 oranında ek maliyet getirdiği, sınırlı sağlık okuryazarlığı olan kişi başına yıllık ek harcamaların 143 ila 7798 ABD Doları arasında değiştiği ifade edilmiştir (19).

2003-2010 yılları arasında sağlık okuryazarlığı ile sağlık sonuçları arasındaki bağlantıları inceleyen diğer bir retrospektif araştırmaya göre düşük sağlık okuryazarlığı olan yaşlılarda mortalite riski açık bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. Düşük sağlık okuryazarlığı ile tıbbi talimatların uygulanması, sağlık mesajlarının yorumlanması ve genel sağlık durumunun daha kötü olması arasında bağlantılar olduğu belirtilmiştir. Aynı araştırmada sağlık okuryazarlığının tedaviye uyum, öz yeterlik, sigara ve alkol kullanımı, reçete bilgilerinin incelenmesi, kronik hastalık prevalansı, astım şiddeti ve kontrolü, diyabet kontrolü ve ilgili belirtiler, hipertansiyon kontrolü, yaşam kalitesi ile maliyetler gibi diğer sağlık sonuçlarını da etkilediği ifade edilmiştir (20).

Yukarıdaki araştırmalarda görüldüğü gibi sağlık okuryazarlığı tedaviye uyum, sağlık bakımı kararlarının iyileştirilmesi, iletişim, sağlık sistemindeki maliyetlerin azaltılması, hasta memnuniyetinin artması açısından önemlidir (21). Sürdürülebilir bir sağlık sistemi ve sağlıklı bir toplum için sağlık okuryazarlığının geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle bir ülkenin sağlık politikalarının temel hedeflerinden biri sağlık okuryazarlığının geliştirilmesi olmalıdır (22). Sağlık okuryazarlığının önemi anlaşılmazsa sağlık eşitsizlikleri genişleyecek, kalitesiz sağlık bakımı sağlanacak, sağlık sonuçları etkilenecek ve sağlık hizmetlerinin maliyetleri artmaya devam edecektir (23).

Sağlık Okuryazarlığı Düzeyleri

Bireyler hasta olmamak, sağlığına tekrar kavuşmak, sağlığını geliştirmek ve aile ya da toplum sağlığını olumlu/olumsuz yönde nelerin etkilediğini bilmek için temel sağlık bilgisine ihtiyaç duymaktadır. Bu tür bilgilere sahip olma düzeyi, bireyin sağlık okuryazarlığı düzeyini belirlemektedir (8).

Sağlık okuryazarlığını fonksiyonel, interaktif ve kritik olmak üzere üç düzeyde ele almak mümkündür. Fonksiyonel (işlevsel) sağlık okuryazarlığı düzeyi, geleneksel sağlık eğitiminin sonucunu yansıtmaktadır. Temel okuma ve yazma becerilerinin söz konusu olduğu bu düzeyde birey pasiftir; sağlık riskleri, sağlık sistemi, uymaları beklenen eylemler hakkında sınırlı bilgiye sahiptir. Etkileşimli bir iletişim halinde değildir. Bu düzeydeki faaliyetler genellikle bireysel fayda ile sonuçlanmaktadır (24).

İnteraktif (iletişimsel) sağlık okuryazarlığı, son yıllarda değişiklik gösteren sağlık eğitiminin sonuçlarını yansıtmakta, destek verici bir çevrede kişisel becerilerin gelişimine odaklanmaktadır. Toplumsal faydadan ziyade bireysel faydanın söz konusu olduğu bu düzeyde birey aktiftir; sağlık mesajlarını anlamakta, sağlıklı ilgili aktivitelere katılmaktadır. Kritik (eleştirel) sağlık okuryazarlığı ise sosyal ve politik faaliyetleri destekleyen algı ve becerilerin gelişim sonuçlarını yansıtmaktadır. Gelişmiş bilişsel ve sosyal yetenekleri içeren bu düzeyde birey proaktiftir. Bu düzeydeki faaliyetlerde bireysel faydanın yanı sıra toplumsal fayda daha açık bir şekilde görülmektedir (24).

Sağlık Okuryazarlığını Etkileyen Faktörler

Bireylerin sağlık okuryazarlığı düzeyi sağlık sistemi, eğitim sistemine, kültür ve toplumsal bağlama ilişkin becerilerinin ve etkileşimlerinin bir ürünüdür (12). Bireyler, sağlık okuryazarlığını yaşadıkları sosyal ortamlara bağlı olarak edinmektedir. Sağlık sistemi, sağlık bilgilerinin elde edildiği ve kullanıldığı ortamlar, iletişim becerileri ile kültür bireylerin sağlık okuryazarlığı düzeyinde belirleyici olmaktadır (25).

Sağlık okuryazarlığı ile sosyo-ekonomik durum, iş, meslek, gelir, akranlar, aile, sosyal destek, medya kullanımı, dil, kültür, çevresel-politik ortam gibi sosyal ve çevresel faktörler arasında karşılıklı etkileşim bulunmaktadır (13). Sağlık okuryazarlığını etkileyen faktörler bireysel ve sistemsel faktörler olarak ikiye ayrılmaktadır. Sağlık sonuçlarına da etki eden bu faktörler arasındaki etkileşimlerden sağlık okuryazarlığı ortaya çıkmaktadır (26).

Bireysel faktörler;

- Yaş ve cinsiyet

- Okuryazarlık becerileri
- Bilişsel beceriler
- Motivasyon
- Fiziksel ve duygusal sağlık
- Sağlık bakımı deneyimi
- Özel sağlık koşulları
- Sağlık hakkındaki inançlar
- Sosyo-ekonomik statü
- Sosyal destekler

Sistemsel faktörler;

- Sağlık hizmeti sunanların iletişim becerileri
- Sağlık bilgisinin karmaşıklığı
- Sağlık bakım ortamının özellikleri
- Sağlık sisteminin hastalardan talepleri, beklentileri
- Sağlık bakım profesyonelleri üzerindeki zaman baskısıdır (26).

Sağlık okuryazarlığı perspektifinden birey ile sağlık bakım sisteminin ara yüzü oldukça karmaşıktır. Bu karmaşıklık parçalı sağlık bakımına, çeşitli sağlık hizmeti sunucuları arasında farklı iletişim stratejilerine ve kronik hastalıkları etkili bir şekilde yönetmek için yüksek düzeyde koordinasyon gerektiren karışık çabalara neden olabilmektedir. Bu problem iki katlıdır. Birincisi sağlık bilgisini anlamak için bireylerin yetenekleri farklıdır. İkincisi sağlık bakım süreci, dil ve sağlık konusu teknik olarak karmaşıktır (27). Bu problemlerin üstesinden gelmek için sağlık okuryazarlığının iyi bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sağlık Okuryazarlığının Değerlendirilmesi

Bir bireyin veya topluluğun sağlık okuryazarlığını tüm yönleriyle ölçmek mümkün değildir ancak sağlık okuryazarlığına ilişkin gelişme kaydedebilmek için sağlık okuryazarlığını temsil eden bir dizi ölçü geliştirmek mümkündür (28). Sağlık okuryazarlığı değerlendirileceği zaman mevcut yaklaşımların sağlık okuryazarlığını genel okuryazarlıktan ayırmada ne kadar başarılı olduğuna, bireylerin sağlık bilgisine erişimde ve sağlık bilgisini kullanmada ne kadar iyi olduğuna, bu ölçümlerin sağlık bakımını ve halk sağlığını iyileştirme çabalarına karşı duyarlı olup olmadığına, ölçümlerde farklılıkların dahil edilip edilmediğine dikkat edilmesi gerekmektedir (29).

Sağlık okuryazarlığının değerlendirilmesi için bir "altın standart" yoktur (30). Sağlık okuryazarlığının farklı tanımları mevcut durumda bir altın standart ölçüsünün eksikliğine katkıda bulunmaktadır (31). Genel olarak sağlık okuryazarlığı biçimsel ve biçimsel olmayan değerlendirmeler olmak üzere iki farklı yoldan belirlenmeye çalışılmaktadır.

Sağlık Okuryazarlığının Biçimsel Olmayan Değerlendirmesi

Hastaların sağlık okuryazarlığı becerilerinin hekimler tarafından değerlendirilmesi, hekim-hasta etkileşiminin gözlenmesi, okuma yeteneği ve yaşam koşulları ile ilgili bireylerin kendilerinin bildirimleri biçimsel olmayan (enformel) değerlendirmeler kapsamındadır. Hekimlerin hastalarının sağlık okuryazarlığı becerilerini yüksek olarak tahmin ettiğine yönelik birçok çalışma vardır. Bu nedenle hekimlerin değerlendirmeleri, hastalarının sağlık okuryazarlığı becerilerinin belirleyicileri için duyarlı değildir. Diğer taraftan hastalar sıklıkla bilgi ararken hekimlere başvurduğundan hekim değerlendirmelerinin muhtemelen doğru olduğunu ileri süren yazarlar da bulunmaktadır (32).

Sağlık okuryazarlığının değerlendirilmesine yönelik son araştırmalarda hastaların kendi kendine uygulayabildiği indekslerin geliştirilmesi önemli bir odak noktası olmuştur. Sağlık okuryazarlığının ölçülmesinde eğitilmiş bir araştırma görevlisi veya klinisyen gerektirmeyen bu yaklaşım, sağlık okuryazarlığının değerlendirilmesinde klinisyenlerin iş yükünün ve bu alana yönelik kaynakların azaltılması avantajlarını içermesine rağmen sağlık okuryazarlığının değerlendirilmesinde uygun olduğuna dair az sayıda çalışma bulunmaktadır (33). Ancak sağlık kuruluşlarında zaman çok önemli olduğundan sağlık okuryazarlığı değerlendirmelerinde genellikle bir veya birkaç maddeden oluşan biçimsel olmayan testler tercih edilmektedir (34).

Sağlık Okuryazarlığının Biçimsel Olarak Değerlendirilmesi

Sağlık okuryazarlığının çeşitli ve karmaşık tanımları olduğundan, sağlık okuryazarlığını değerlendiren çeşitli ve karmaşık araçlar bulunmaktadır. Sağlık okuryazarlığı hakkında pek çok kişi farklı tanımlar sunmuşlar ancak bu tanımlar henüz resmen veya tamamen test edilmemiştir. Sağlık okuryazarlığı değerlendirme araçları bir veya başka bir tanıma dayalı olarak ileri sürülmektedir. Önemli olan nokta, yöntem ileri sürmeden önce değerlendirme araçlarının bireylerin kullanımına uygun olmasıdır (35).

Sağlık okuryazarlığını değerlendirmek için kapsam, içerik ve psikometrik özellikler açısından farklılık gösteren bir dizi araç bulunmaktadır. Sağlık okuryazarlığı toplumun veya belirlenen hedef kitlenin geneli için ölçülebildiği gibi, belirli gruplar için de ölçülebilmektedir (36). Genel olarak sağlık ile ilgili sözel ve sayısal beceriler üzerinden bireylerin sağlık okuryazarlığı düzeyini biçimsel olarak belirlemeye çalışan araçlar şunlardır (35):

- Tıpta Yetişkin Okuryazarlığının Hızlı Tahmini

(REALM)

- Yetişkinlerde Fonksiyonel Sağlık Okuryazarlığı Testi (TOFHLA)
- En Yeni Hayati İşaret (NVS)
- Sağlık Okuryazarlığı Yönetim Ölçeği (HeLMS)
- Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Araştırması Anketi (HLS-EU-Q)
- Sağlık Okuryazarlığı Tarama Anketi (HLSQ)
- eSağlık Okuryazarlığı Ölçeği (eHEALS)

Yapılan biçimsel değerlendirmelerde kişilerin sağlık okuryazarlığı düzeyinin test edildiğinin farkında olmaları, çıkabilecek olumsuz sonuçlardan dolayı katılımda istekli olmamaları ya da dürüst cevap vermemeleri bu tür araçların sınırlılıklarındandır (37). Kullanım kolaylığı ve kısa sürede tamamlanabilmeleri ise avantaj olarak görülmektedir. Dolayısıyla sağlık okuryazarlığı değerlendirileceği zaman hedef kitle ile kullanılacak aracın avantaj ve dezavantajları göz önünde bulundurularak uygun araç seçimine dikkat etmek gerekmektedir.

Sağlık okuryazarlığının tanımı konusunda görüş birliği eksikliği potansiyel olarak sağlık okuryazarlığının değerlendirilmesinde veya önemli problemler için çözümler üretilmesinde gecikmelere neden olabilmektedir. Sağlık okuryazarlığı alanı hızla büyümekte, daha büyük ve daha disiplinler arası bir kitleyi dahil etmek için genişletilmektedir. Bundan dolayı sağlık okuryazarlığının doğasının karmaşık ve çok yönlü olduğu daha fazla kabul edilmektedir (38). Dünya Sağlık Örgütü sağlığın sosyal belirleyicilerine yönelik bilgiye erişilmesi, bilginin anlaşılması, bilginin değerlendirilmesi ve iletişimi de içerecek şekilde sağlık okuryazarlığının kapsamının genişletilmesi gerektiğini ifade etmektedir (39).

Toplumsal araştırmalar üzerinden sağlık okuryazarlığı düzeyinin izlenmesi politikaların geliştirilmesine destek vermektedir. Ancak uygulamaların başarısının değerlendirilmesinde sadece sağlık okuryazarlığı düzeyinin izlenmesi yeterli değildir. Tüm yaşam boyunca sağlık okuryazarlığının ne kadar sağlandığının, ne kadar kullanıldığının, nasıl değişimler gösterdiğinin de izlenmesi gerekmektedir (25).

Sağlık Okuryazarlığı ve Sağlık Sonuçları

Sağlık okuryazarlığı çoğu sağlık personeli için yeni bir kavram olmasına rağmen sağlık ve refah üzerindeki yaygın etkisinden dolayı araştırmacıların, politikacıların ve klinisyenlerin dikkatini hızla çekmektedir (40). Sağlık okuryazarlığı sağlıkla ilgili deneyimlerde önemli rol oynamakta, sağlık hizmetleri sunumunu ve sağlık sonuçlarını etkilemektedir (41).

Sağlıkla ilgili bilgileri okumada ve anlamadaki sınırlı yetenek genellikle kötü sağlık sonuçlarına neden olmaktadır. Çoğu klinisyen için okuryazarlığın sağlık statüsünün en güçlü belirleyicilerinden birisi olduğunu öğrenmek şaşırtıcıdır. Sağlık statüsüne yönelik yapılan birçok çalışma okuryazarlığın bireylerin sağlık statüsü için gelirden, istihdam durumundan, ırk veya etnik grubundan daha güçlü bir belirleyici olduğunu ifade etmektedir (42).

Sağlık okuryazarlığının sağlık sonuçları ile bağlantısına yönelik çalışmalarda iki yaklaşım kullanılmaktadır. Birinci ve en yaygın yaklaşım, farklı sonuç değişkenleri ile sağlık okuryazarlığı düzeyleri arasında anlamlı ilişkileri araştırmak için istatistiksel tekniklerin kullanılmasıdır. İkinci yaklaşım ise sağlık bilgisinin nasıl bir fark oluşturduğu ile ilgili kalitatif yöntemlere başvurulmasıdır (32). Sağlık okuryazarlığı ile ilgilenen araştırmacılar 1990'ların sonlarından bu yana bireylerin okuryazarlık becerileri ile sağlık sonuçları arasındaki bağlantıları kanıtlamaktadır (43). Düşük sağlık okuryazarlığına sahip hastalarda bulunan sağlık sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur.

Sağlık okuryazarlığının bireyin kendisine ve çevresine olan etkisi yanında sağlık sektörüne ve genel ekonomiye de etkileri vardır. Tedavi edici sağlık hizmetlerinin koruyucu sağlık hizmetlerinden çok daha büyük maliyetlere neden olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda

insanların hasta olmamaları diğer çevresel faktörlerle birlikte sağlık konusunda kendi bilgi ve hassasiyetleri ile de doğrudan ilgilidir. Bu iki realite birlikte düşünüldüğünde; sağlık okuryazarlığı düzeyinin başta hastane maliyetleri olmak üzere genel sağlık harcamalarını artırıcı bir etken ve bütçeden sağlığa ayrılan payın giderek artmasının önemli bir nedeni olduğu sonucuna varılabilir (8).

Sağlık okuryazarlığı çeşitlilikten güç almaktadır. Ailenin, sosyal ortamın, kültürün ve eğitimin rollerinin dikkate alınması gerekmektedir (25). Sağlık okuryazarlığının geliştirilmesinde üç müdahale alanı bulunmaktadır: Kültür ve toplum, sağlık sistemi, eğitim sistemi. Bu üç bileşen etrafında gerçekleştirilen çalışmalar sağlık sonuçlarının iyileşmesini ve maliyetlerin azalmasını sağlayabilecektir (12).

Sonuç

Sağlık okuryazarlığı istikrarlı bir şekilde bağımsız bir araştırma ve uygulama alanı olarak belirlemektedir ve politikaları etkilemektedir. İlk önce birçok kişi tarafından sağlık bağlamındaki temel okuryazarlık diye düşünülen sağlık okuryazarlığı günümüzde benzersiz bir sosyal yapı olarak tanımlanmaktadır. Sağlık okuryazarlığına ilişkin bu yaklaşım kritik bir öneme sahiptir. Sağlık okuryazarlığı sadece sağlık bağlamındaki okuryazarlık becerilerinin kullanımı değildir, bireylerin

Tablo 1

Düşük Sağlık Okuryazarlığına Sahip Hastalarda Bulunan Sağlık Sonuçları (23)

Sağlık Sonucu	Araştırmacı(lar) ve Araştırma Tarihi
Genel sağlık durumunun daha kötü olması	Institute of Medicine of the National Academies 2004; Adams vd 2009; Agency for Healthcare Research and Quality 2010; Berkman vd 2011; World Health Organization 2013
Daha yüksek oranda hastaneye yatma ve ölüm, daha uzun süre hastanede kalma	Baker vd 1996; Berkman vd 2011
Taburcu edildikten sonraki 30 gün içinde daha yüksek oranda hastaneye geri kabul edilme	Mitchell vd 2012
Kronik hastalığı yönetme kapasitesinde yetersizlik	Gazmararian 2003
Klinik bir vizitten sonra bilgileri daha az hatırlama	Kessels 2003
İlaçla ilgili hata yapma olasılığının daha yüksek olması	Berkman vd 2011; Lenahan vd 2013
Daha fazla hasta olma	Institute of Medicine of the National Academies 2004; Agency for Healthcare Research and Quality 2010; Berkman vd 2011
Hastalık yönetimi hakkında daha az bilgi sahibi olma	Williams vd 1998; Schillinger vd 2002
Koruyucu sağlık hizmetlerini daha az kullanma ve hasta maliyetlerini artırma	Baker vd. 2004; Institute of Medicine of the National Academies 2004; Howard vd. 2005

sahip oldukları beceriler ile ne yaptıklarını da kapsamaktadır (35).

Düşük sağlık okuryazarlığı seviyesinin insan sağlığına olumsuz etkileri artık bilinmektedir. Sağlık okuryazarlığının yaş, gelir, istihdam durumu, eğitim seviyesi ile birlikte sağlığın en güçlü göstergelerinden birisi olduğu ortaya konulmaktadır. Ancak halk sağlığı araştırmalarında sağlık okuryazarlığına yeterince önem verilmemektedir (25).

Sağlık okuryazarlığı toplum davranışına ve sosyal sermaye oluşumuna imkan tanıyan bir araçtır. Dünya genelinde sağlık okuryazarlığının düzeyi düşüktür. Gelişmekte olan ülkelerde ise sağlık okuryazarlığının düzeyi bilinmemektedir. İletişim ve eğitim alanları ile ilgili olarak halk ve sağlık profesyonelleri arasında eksiklikler vardır (36).

Sağlık okuryazarlığı sadece bireylerin, politikacıların veya sağlık sektöründeki profesyonellerin sorumluluğu değildir. Birden çok mesleğin ve sektörün kesişimi söz konusudur. Dolayısıyla çok paydaşlı bir katılıma ihtiyaç vardır. Bu paydaşlar toplum temelli ve inanç temelli kuruluşlar, sağlık kurumları, akademi ve iş toplulukları, resmi kurumlar, eğitimciler, sağlık iletişimcileri ve medyadır. Sağlık okuryazarlığını inşa etmek için bu paydaşların girişimleri günlük hayat içerisine entegre edilmelidir (25).

Bu bağlamda öncelikli olarak hedef kitlenin sağlık okuryazarlığı düzeyinin belirlenmesi ile başlayacak girişimler geliştirilmesi gereken alanları belirlemenin yanı sıra sağlık okuryazarlığına yönelik farkındalığı artırabilir. Sağlık okuryazarlığı değerlendirmeleri ile zaman içindeki kültürel değişim izlenebilir. Özellikle sağlık-eğitim-politika-medya dörtgeninde yer alan paydaşlar daha aktif roller üstlenerek sağlık okuryazarlığı düzeyini yükseltme çalışmalarına ivme kazandırabilir.

Kaynaklar

- Öner C. Sağlığın sosyal belirleyicileri ve yaşam kalitesi ile ilişkisi. Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics 2014;5(3):15-18.
- Fişek, N. Sağlık hizmetleri ve işçi sağlığı ailelerinin sağlık sorunları. Modern Yönetim Semineri 1982. Türk-İş Yayınları No:144. [Internet] [cited 26 June 2019]. Available from: http://www.ttb.org.tr/n_fisek/kitap_1/33.html
- World Health Organization. About social determinants of health. [Internet] [cited 17 March 2019]. Available from: https://www.who.int/social_determinants/sdh_definition/en/
- Lucyk K, McLaren L. Taking stock of the social determinants of health: A scoping review. PLoS One 2017;12(5):e0177306.
- Havranek EP, Mujahid MS, Barr DA, Blair IV, Cohen MS, Cruz-Flores S. (et al). Social determinants of risk and outcomes for cardiovascular disease. A Scientific Statement From the American Heart Association, Circulation 2015;132:873-898.
- Office of Disease Prevention and Health Promotion, Healthy People 2020. Social determinants of health. [Internet] [cited 12 April 2019]. Available from: <https://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/social-determinants-of-health>
- Tontuş H.Ö. Sınırlı sağlık okuryazarlığının sağlığa ve sağlık hizmetleri kullanımına etkileri. Sağlığa ve Sosyal Politikalara Bakış 2014;19:32-35.
- Örnek M. Sağlık okuryazarlığı. Sağlığa ve Sosyal Politikalara Bakış 2014;19:26-31.
- Ishikawa H, Takeuchi T, Yano E. Measuring functional, communicative and critical health literacy among diabetic patients. Diabetes Care 2008;31(5):874-879.
- Mancuso JM. Assesment and measurement of health literacy: an integrative review of the literature. Nursing and Health Sciences 2009;11:77-89.
- Ratzan SC. Health literacy: communication for public good. Health Promotion International 2001;16(2):207-214.
- Institute of Medicine. Health literacy: a prescription to end confusion. Washington, DC: The National Academies Press; 2004.
- Sørensen K, Broucke SV, Fullam J, Doyle G, Pelikan J, Slonska Z. (et al.) HLS-EU Consortium Health Literacy Project European. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. BMC Public Health 2012;12:80.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Transferability of health promotion and health education approaches between non-communicable and communicable diseases. Technical Report, Stockholm; 2014.
- Zarcadoolas C, Pleasant AF, Greer DS. Advancing health literacy: a framework for understanding and action. San Francisco, Jossey-Bass A Wiley Imprint; 2006.
- Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Consumers, the health system and health literacy: taking action to improve safety and quality. Consultation Paper. Sydney; 2013.
- Kanj M, Mitic W. Promoting health and development: closing the implementation gap. 7th Global Conference on Health Promotion working document [Internet]. 26-30 October 2009, Nairobi, Kenya. [cited 19 April 2019]. Available from: https://www.dors.it/documentazione/testo/201409/02_2009_OMS%20Nairobi_Health%20Literacy.pdf
- MacLeod S, Musich S, Gulyas S, Cheng Y, Tkatch R, Cempellin D. (et al.) The impact of inadequate health literacy on patient satisfaction, healthcare utilization, and expenditures among older adults. Geriatric Nursing 2017;38:334-341.
- Eichler K, Wieser S, Brügger U. The costs of limited health literacy: a systematic review. Int J Public Health 2009;54:313-324.
- Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Viera A, Crotty K, (et al.) Health literacy interventions and outcomes: an updated systematic review. Evidence Report/Technology Assessment 2011; No:199. AHRQ publication number 11-E006. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality.
- Chesser AK, Woods NK, Smothers K, Rogers N. Health literacy and older adults: a systematic review. Gerontology & Geriatric Medicine 2016;2:1-13.
- Durusu-Tanrıöver M, Yıldırım HH, Demiray-Ready FN, Çakır B, Akalın HE. Türkiye sağlık okuryazarlığı araştırması. Ankara: Sağlık-Sen Yayınları; 2014.
- Johnson A. Health literacy, does it make a difference? Australian Journal of Advanced Nursing 2014;31(3):39-45.
- Nutbeam D. Health literacy as a public health goal: a challenge for contemporary health education and communication strategies into the 21st century. Health Promotion International 2000;15(3):259-267.
- World Health Organization, Health literacy the solid facts. Regional Office for Europe Copenhagen; Denmark, 2013.
- Health Literacy Connection. What influences health literacy? [Internet] [cited 02 May 2019]. Available from: <http://www.healthliteracyconnection.ca/influences.aspx>

27. Institute of Medicine, Toward health equity and patient-centeredness: integrating health literacy, disparities reduction and quality improvement: Workshop Summary. Washington, DC: The National Academies Press; 2009.
28. Dodson S, Good S, Osborne RH. Health literacy toolkit for low and middle- income countries: a series of information sheets to empower communities and strengthen health systems. New Delhi: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2015.
29. Institute of Medicine. Measures of health literacy: workshop summary. Washington, DC: The National Academies Press; 2009.
30. Parker R. Health literacy: a challenge for American patients and their healthcare providers. *Health Promotion International* 2000;15(4):277-283.
31. McCormack L, Haun J, Sørensen K, Valerio M. Recommendations for advancing health literacy measurement. *Journal of Health Communication* 2013;18:9-14.
32. Kwan B, Frankish J, Rootman I. The development and validation of measures of "health literacy" in different populations. UBC Institute of Health Promotion Research and UVic Community Health Promotion Research, Final Report, Canada; 2006.
33. O'Neill B, Gonçalves D, Ricci-Cabello I, Ziebland S, Valderas J. An overview of self-administered health literacy instruments. *PLoS One* 2014;9(12):e109110.
34. Peiravian F, Rasekh HR, Hashemi HJ, Mohammadi N, Jafari N, Fardi K. Drug literacy in Iran: the experience of using "the single item health literacy screening (SILS) tool". *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 2014;13(supplement):217-224.
35. Pleasant A. Advancing health literacy measurement: a pathway to better health and health system performance. *Journal of Health Communication* 2014;19:1481-1496.
36. Institute of Medicine. Health literacy: improving health, health systems, and health policy around the world: workshop summary. Washington, DC: The National Academies Press; 2013.
37. Sezgin D. Sağlık okuryazarlığını anlamak. *Galatasaray Üniversitesi İletişim Dergisi* 2013; Özel Sayı 3 (Sağlık İletişimi):73-91.
38. Berkman ND, Davis TC, McCormack L. Health literacy: what is it? *Journal of Health Communication* 2010;(15):9-19.
39. World Health Organization. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Final Report of the Commission on Social Determinants of Health, Geneva; 2008.
40. Egbert N, Nanna KM. Health literacy: challenges and strategies. *OJIN: The Online Journal of Issues in Nursing* 2009;14(3):1-9.
41. Mancuso JM. Health literacy: a concept/dimensional analysis. *Nursing and Health Sciences*, 2008;10:248-255.
42. Weiss B.D. Health literacy and patient safety: help patients understand, manual for clinicians. 2nd ed. Chicago, American Medical Association Foundation and American Medical Association; 2007.
43. Rudd RE, Groene OR, Navarro-Rubio MD. On health literacy and health outcomes: background, impact and future direction. *Rev Calid Asist* 2013;28(3):188-192.

ANTİMİKROBİYAL PEPTİTLERİN PROİNFLAMATUVAR YANITTAKİ POTANSİYELLERİ

THE POTENTIALS OF ANTIMICROBIAL PEPTIDES IN PROINFLAMATORY RESPONSE

Sibel AKAR¹, Emel Öykü ÇETİN UYANIKGİL²

¹ Yüksek Biyomühendis

² Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji ABD/ Biyofarmasötik ve Farmakokinetik ABD

Cite this article as: Akar S, Çetin Uyanıkgil EÖ. The Potentials Of Antimicrobial Peptides In Proinflammatory Response. Med J SDU 2020; 27(1): 145-153.

Öz

Günümüzde yara iyileşmesi üzerine yapılan bir çok çalışma bulunmaktadır. Yara iyileşmesinde etkili olduğu kanıtlanan bir çok etken madde ve farmasötik dozaj şekli tanımlanmıştır. Antimikrobiyal peptitler (AMP) insanların, hayvanların ve bitkilerin bir çok doku ve organları tarafından üretilen peptitlerdir ve doğal immün sistemin yadsınamaz savaşçılarıdır. AMP'ler; antibakteriyel, antiviral, antifungal, antiparazitik, insektisidal, kemotaktik, yara iyileşmesi ve büyüme uyarıcı olarak pek çok etkiye sahip olabilmektedirler. AMP'lerin, proinflamatuvar yanıtta potansiyelleri üzerine yapılan pek çok çalışma bulunmaktadır. AMP'ler yara iyileşmesinde rol almalarının yanı sıra bir çok insan dermal hastalığında da önemli bir potansiyel taşımaktadırlar. Bu yazıda proinflamatuvar yanıtın bir parçası olan yara iyileşme sürecinde gerçekleşen birbiri ile bağlantılı basamaklar açıklanmış ve bu basamaklarda AMP'lerin aldıkları roller ve önemlerinden bahsedilmiştir; ayrıca insan dermal hastalıklarındaki potansiyellerinin araştırıldığı çalışmalara da değinilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal peptit, yara, proinflamatuvar, deri, dermal, LL-37, hBD-3, yara iyileşmesi.

Abstract

Nowadays, there are many studies on wound healing. A number of active agents, drugs and different pharmaceutical dosage forms have been described which have proven effective in wound healing. Antimicrobial peptides (AMPs) are small peptides produced by different tissues and organs of humans, animals and plants. AMPs are undeniable fighters of the innate immune system. They are multifunctional properties such as antibacterial, antiviral, antifungal, antiparasitic, insecticidal, chemotactic, wound healing and growth stimulants. There are many studies on the potential of AMPs in proinflammatory response. AMPs have an important potential for wound healing as well as many human dermal diseases. In this review, the wound healing process are explained and the roles and importance of AMPs are mentioned in these process; also the studies investigating their potential in human dermal diseases are mentioned.

Keywords: Antimicrobial peptide, wound, proinflammatory response, skin, dermal, LL-37, hBD-3, wound healing.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: emel.oyku.cetin@ege.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 31.10.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 20.12.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Giriş

Antimikrobiyal peptitlerin çeşitli terapötik amaçlar için başarılı bir şekilde geliştirilmesi uzun zamandır bu alanla ilgilenenlerin ana hedefi olmuştur. Başlangıçta, antimikrobiyal özelliklerine, özellikle de dirençli suşların direnç geliştirememesi özelliklerine odaklanılmıştır. Daha yakın zamanlarda, immün modülatörler, kanser tedavisi ve yara iyileşmesini destekleme potansiyellerine dikkat çekilmiştir. Proinflamatuvar süreçte doğal immün sistemin bir parçası olan antimikrobiyal peptitler, geniş antimikrobiyal etkileri ve immünomodülatör spektrumları ile öne çıkmaktadır. Antimikrobiyal peptitler, kompleks bir süreç olan proinflamatuvar yanıtın bir çok aşamasında; çeşitli özellikleri ile rol oynamakta ve araştırmacıların ilgi odağı olmayı sürdürmektedir.

1. Antimikrobiyal Peptitler

Antimikrobiyal peptitler (AMP) insan, bitki ve hayvan hücrelerinin çeşitli doku ve hücre tipleri tarafından üretilen ve doğal bağışıklığın bir parçası olup genlerle kodlanan küçük, katyonik peptitlerdir.(1)

1.1. Düünden Bugüne AMP'ler

AMP'lerin keşfi, Dubois V'nin 1939 yılında toprak basillerinden antimikrobiyal bir madde izole etmesine dayanmaktadır. Bu maddenin fareler üzerinde yapılan denemelerle pnömokok enfeksiyonundan koruduğu gösterilmiştir.(2)

1940 yılında Dubois ve Hotchkiss aynı madde üzerinde birlikte çalışarak Gramicidin olarak adlandırdıkları bir AMP'nin varlığını keşfettiler. Çalışmalarda bazı dozların toksisite ile ilişkilendirilmesi yanında yaraların ve ülserlerin topikal tedavisi için olumlu etkilerde bulunduğu gösterilmiştir.(3,4)

1941 yılında, AMP ailesine üye olan Tirozin keşfedilmiş ve yapılan çalışmalarla bu AMP'nin gram negatif ve gram pozitif bakterilere karşı etkili olduğu (5) fakat insan kan hücreleri üzerinde toksisite gösterdiği belirlenmiştir.(6) Aynı yıl *Triticum aestivum* bitkisinden izole edilerek keşfedilen (7) ve daha sonra Purotiyonin olarak adlandırılan başka bir AMP'nin de mantarlara ve bazı patojenik bakterilere karşı etkili olduğu belirlenmiştir.(8)

1956 yılında tavşan lökositlerinden izole edilen defensin, bildirilen ilk hayvansal kaynaklı AMP olmuştur (9) ve 1962 yılında epitel dokudan izole edilen bombinin; 1965 yılında inek sütünden izole edilen laktoferrin (10) hayvansal kaynaklı AMP'ler olarak tanımlanmıştır. 1963 yılında insan lökositlerinin lizozomlarında AMP varlığı kanıtlanmıştır.(11)

Doğal AMP'ler hem prokaryotlarda hem ökaryotlarda bulunabilir. Hayvansal AMP'ler genelde havadaki patojenlere maruz kalan doku ve organlarda yoğunlaşmıştır. Bunların bakterilere, virüslere ve mantarlara karşı doğuştan gelen immün savunmanın ilk basamağı olduğuna inanılmaktadır.(12–14) AMP'ler herhangi bir belirti vermeden önce çoğu enfeksiyonun durdurulmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu açıdan kurbağa derisi 300'den fazla farklı AMP'nin kaynağıdır. (15,16) Toplamda bugüne kadar 5000'den fazla AMP keşfedilmiş veya sentezlenmiştir.

1.2. Çeşitleri ve Yapısal Özellikleri

Antimikrobiyal peptitler, sentezlendikleri bölge, elde edildikleri biyolojik kaynak, hidrofobik karakterleri, moleküler hedefleri, sekonder yapıları ve net yüklerine göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilirler.(17) Sınıflandırılmalarına ait bir özet Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1 Antimikrobiyal peptitlerin çeşitli şekillerde sınıflandırılmaları

Sentezledikleri Bölge	Elde Edildikleri Biyolojik Kaynak	Biyolojik Fonksiyonlarına Göre
Ribozomal	Bakteriyel	Antibakteriyel
Non-ribozomal	Bitkisel	
Sekonder Yapıları	Hayvansal	Antiviral
α -helix yapılı	Hidrofobik Karakterleri	
β -helix yapılı	Hidrofobik	Antifungal
$\alpha\beta$ yapılı	Amfipatik	
Düzensiz	Hidrofilik	Antiparazitik
Moleküler Hedefleri	Net Yükleri	İnsektisidal
Hücre yüzeyi	Katyonik	Kemotaktik
Hücre içi moleküller	Nötral	Yara İyileştiren
	Anyonik	Büyümeyi Uyarıcı

Doğada AMP'ler, mRNA'nın ribozomal translasyonu veya ribozomal olmayan peptit sentezi ile üretilmektedir. Ribozomal olarak üretilen AMP'ler genetik olarak kodlanır ve bakteriler de dahil olmak üzere tüm yaşam türleri tarafından üretilebilirler.(18)

AMP'ler, memelilerde nötrofillerin granülleri içerisinde ve deri mukozal yüzeylerini örten epitel hücrelerinin salgılarında bulunur. Bazı durumlarda, AMP'ler genomdaki kümelerde kodlanır ve bir arada ifade edilebilirler, bu da tek bir bölgede biriken çoklu AMP'ler ile sonuçlanmaktadır.(19)

Antimikrobiyal peptitlerin önemli fizikokimyasal özellikleri şu şekilde sıralanmaktadır; uzunluk, net yük, sarmallık, hidrofobiklik, amfipatiklik, çözünebilirlik.

Uzunluk, AMP'nin etkinliği için önemlidir. En az 7-8 aminoasitten oluşması gerekmektedir. Membranı boydan boya geçebilmek için ise en az 22 aminoasit gereklidir.(20) Uzunluk aynı zamanda sitotoksisiteyi de değiştirebilir.

Net yük, negatif yüklü hücre membranları ile etkileşim için ana faktördür. Net yük değiştirilerek konakçı hücre üzerinde herhangi bir antimikrobiyal veya hemolitik etkiye sahip olmadan direk olarak mikroorganizmalar hedeflendirilebilir.(21)

Sarmallık, ökaryotik hücrelerde toksisitenin belirlenmesinde önemlidir. D-amino asitlerin primer sekansa katılması ile sarmallığın azaltılmasının hemolitik etkiyi azalttığı, antimikrobiyal aktivitede ise bir değişim yaratmadığı gösterilmiştir.(21)

Hidrofobiklik, AMP'lerin aktivitesini ve seçiciliğini etkilemektedir. Hidrofobiklik derecesindeki artış antimikrobiyal aktivite ile doğru orantılı olabilmektedir.(22)

Amfipatiklik, mikrobiyal membranlarla etkileşim sağlamak için önemli bir faktördür.(21) Amfipatiklik, mikrobiyal membranlara bağlanma açısından hidrofobiklikten daha önemlidir.(23)

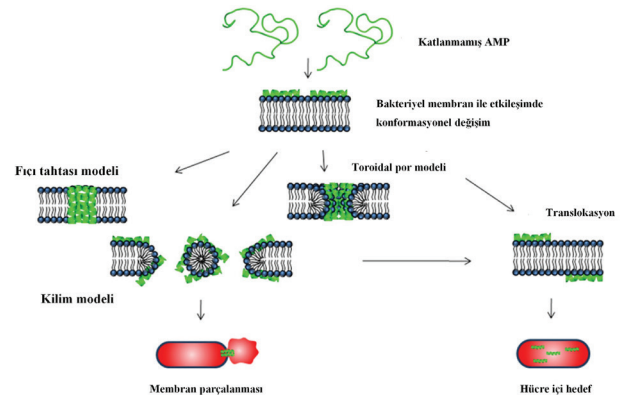
Çözünebilirlik, AMP'ler lipit membranlar üzerine etki eden veya bu membranlardan geçerek hücre içini hedefleyen peptitlerdir. Bu sebeple sulu ortamlarda çözünür olmaları gerekmektedir. Sulu ortamda çözünemeyen agregat oluşturan AMP'ler hücre membranı ile etkileşime girme özelliklerini kaybeder.(21)

Antimikrobiyal peptitlerin spesifik etki mekanizmaları, yapılarında bulunan birçok farklı aminoasitler ve bu aminoasitlerin birbirleri ile geliştirdikleri yapısal motifleri ile açıklanmaktadır. Antimikrobiyal peptitler,

antimikrobiyal etkilerinin yanında birçok biyolojik süreçte, sinyalleme, immün modülatör, mitojen gibi multifonksiyonel olarak yer alabilmektedirler.(17) Antimikrobiyal peptitlerin spesifik olarak etkilerini kazandıran en önemli faktörlerden biri sekonder yapılarıdır.

1.3. Antimikrobiyal Peptitlerin Etki Mekanizmaları
Bakteri zarlarının sulu ortamla temas eden yüzeyleri negatif yüke sahip fosfolipitler ile kaplıdır. AMP'ler pozitif (+) yükleri sayesinde bu fosfolipit yüzeye tutunurlar ve kendi yapılarındaki hidrofobik rezidülerini zar içerisine dikey olarak uzatırlar. Bu proses sonunda membranın yapı bütünlüğünün bozulmasına neden olurlar. Bu durum membranın seçici geçirgen özelliğini ortadan kaldırır ve hücre iç ve dış ortamı arasındaki denge bozulur.(24)

Antimikrobiyal peptitler temelde 2 etki mekanizmasına sahiptir; bunlardan birincisi hücrel membran yapısını bozmak, ikincisi ise hücre içindeki çeşitli biyosentezleri inhibe etmek olarak açıklanabilmektedir. Membran bütünlüğünü bozma yolu ile etki gösteren antimikrobiyal peptitler için 3 farklı etki modeli bulunmaktadır.(25) Etki mekanizmalarının şematik gösterimi Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1
AMP etki mekanizmalarının şematik görünümü

1.3.1. Kilim Modeli

Hedef membran üzerinde, membrana oranla yüksek konsantrasyonda AMP'ler birikir. Peptitler başta elektrostatik etkiler ile membrana bağlanır ve fosfolipit katmanını kilim gibi örter. Membran akışkanlığı değişir ve membran bariyer özelliklerinde düşüş meydana gelir. Membran bozulması gerçekleşir.(26)

1.3.2. Fıçık Tahtası Modeli

Değişken sayıda, kanal oluşturabilen peptit, sulu bir porda fıçık benzeri bir halkada konumlanırlar. α sarmal veya β katlanmamış peptitlerin hidrofobik yüzeyleri

membranın açıl uçlarına doğru dış yüzeye bakarken, hidrofilik yüzeyler porun iç yüzeyini oluşturur. Fıçı tahatası modelinde por oluşumunda ilk adım membran yüzeyindeki monomerlere peptit bağlanmasıdır. Bağlı peptit konsantrasyonu eşik değerine ulaştığında, peptitlerin hidrofobik tarafları membranın derinine iner. Peptit monomerlerinin sürekli birikmesi, membran gözeneklerinin genişlemesine sebep olur. Membran bütünlüğü bozulur. Hücre içi-hücre dışı dengesi sağlanamaz, membran seçici geçirgen özelliğini kaybeder. Hücre içine transloke olan peptitler hücre içi molekülleri hedefleyebilir.(27)

1.3.3. Toroidal Por Modeli

Toroidal por modelinin, fıçı tahatası modelinden ayrıldığı nokta toroidal por modelinde lipitlerin transmembran kanalındaki peptitler ile etkileşime giriyor olmasıdır. Bu yapı supramoleküler bir kompleks olarak adlandırılır. Ekstraselüler çevredeki peptitler, yüklü ve hidrofobik bakteriyel membran ile etkileşime girdiklerinde sarmal bir yapıya bürünürler. Bağlı peptitlerin hidrofobik rezidüleri, polar grupların yerini değiştirerek hidrofobik bölgede bir kırılma yaratır.(28) Bu kırılmalar membranda yüzey bütünlüğünü dengesizleştirir; AMP'ler peptit etkileşimlerine daha savunmasız hale gelen membrana dik olarak yönlendirilir. Sarmal uçlar kendiliğinden birleşmeye başlayabilir, dinamik peptit-lipit supramolekülleri veya toroidal por kompleksleri oluşur. Porların dağılmasından sonra bazı peptitler sitoplazmaya transloke olurlar.(27) Giderek artan por sayısı sonunda membran bütünlüğü yok olur ve hücre parçalanır. Bazı kesimlerce toroidal por modeli, hücre içini hedefleyen AMP'ler için bir ön proses olarak öne sürülmektedir.(27)

2. İmmün Yanıt ve Yara İyileşmesi

2.1. İmmün Yanıt

Doğal immün sistem, patojenik mikroorganizmaların, vücuda girişte geçmesi gereken ilk bariyeri oluşturmaktadır. Bu bariyer; epitel bütünlüğü, mukus salgı bezleri, silia hareketi, gastrointestinal sistemde ve dermal yüzeyde düşük pH'ın korunması, fagositlerin varlığı, spesifik olmayan humoral faktörler vb. gibi unsurların bütününden meydana gelmektedir.(29)

2.2. Yara İyileşmesi

Yara, genel anlamda, çeşitli çevresel ve fiziksel etkiler sonucunda canlı dokulardaki anatomik yapı ve fonksiyonunun bozulmasıdır.(30) Yaraların sınıflandırılması birçok farklı şekilde yapılabilmektedir. Klinik olarak yara iyileşmesi, akut yaralar veya kronik yaralar şeklinde sınıflandırılabilir.(31)

Kronik yaralar, genellikle kalıcı enfeksiyonlara ve mikrobiyal filmlere sahip, 1 ay sonunda iyileşme

göstermemiş yaralar olarak tanımlanır. Klinik olarak, bunlar venöz veya arteriyel ülserler, basınç yaraları veya diyabetik ülserler olarak sınıflandırılır.(32) Alternatif olarak, dermal fibrozis, ECM'nin artması ve yara bölgesinde keratinositlerin aşırı çoğalmasından kaynaklanır. Kronik yaralar ve skar oluşumu, dermal yaralanmaya karşı hemen hemen zıt düzensiz inflamasyon ve bağışıklık tepkisini temsil eder. İmmün sistem hücrelerinin yara iyileşme yanıtını düzenlemek için hareket ettiği mekanizmaların çoğu hala bilinmemektedir. Bu yolların aydınlatılması, yara rezolüsyonunu teşvik etmek ve skar oluşumunu önlemek için yeni rejeneratif stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olabilir.(33)

Yara onarımında art arda devreye giren süreçler; hücre-reseptör-proteinler ve aktif moleküllerin etkileşimi ile gerçekleşen kompleks bir süreçle yönetilir. Yara iyileşmesinde ana mekanizmalar genel olarak aynıdır; yara iyileşme süresi ve bu süreçte yer alan bileşenlerin aralarındaki farklılıklar akut yara ve kronik yara iyileşme süreçlerinde farklılık göstermektedir.(34)

2.3. Yara İyileşmesinde İmmün Sistemin Rolü

İmmün sistem, yara iyileşme süreci boyunca birden fazla mekanizma yoluyla doku hasarını takiben homeostaziye yeniden oluşturmak için aktif olarak rol oynayan kilit bir faktördür(35). Doku hasarına karşı bağışıklık tepkisi, dokuda yerleşik kök / progenitor hücreleri harekete geçirebilir, hücre farklılaşmasını teşvik edebilir, ekstraselüler matrisi (ECM) biriktirme ve neoanjyogenezin desteklenmesi için büyüme faktörü sekresyonunu teşvik eder. Bu süreçler koordineli bir immün olaylar dizisi gerektirdiğinden, bunların bozulması kronik yaralar ve skar oluşumu dahil olmak üzere çeşitli yara patolojilerine yol açabilir.(33)

Yaralanmanın ardından, inflamatuvar cevap doku homeostazının restorasyonunda kritiktir. Yara iyileşmesi tipik olarak dört evreye ayrılır. Bunlar; hemostaz, inflamasyon, çoğalma ve yeniden şekillenme olarak sıralanabilir. Bu fazlar, büyük ölçüde immün sistem hücreleri ve sinyal molekülleri tarafından aracılık edilen olaylar dizisinden kaynaklanmaktadır.(36) Hasarlı ECM ve sağlıklı dokuda yerleşik hücrelerden gelen sinyallere karşılık olarak, trombositler ve immün hücreler, yara bölgesinde kademeli bir şekilde birikir. Trombositler, yara bölgesine ilk ulaşan hücrelerdir; bu noktada, daha fazla kan kaybını önlemek ve daha fazla hücre infiltrasyonu için geçici bir ECM sağlamak için pıhtılaşma kademesini başlatmaya yardımcı olurlar. Dönüştürücü büyüme faktörü (transforming growth factor beta 1 - TGF- β 1) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörlerini (platelet-derived growth factor - PDGF) salgılayarak, fibroblastların ve mezenkimal hücrelerin

aktivasyonunda; ayrıca nötrofillerin ve makrofajların yaraya göçü ve aktivasyonunda kritik bir rol oynarlar. (34,37,38) Bazı hasta gruplarında yapılan çalışmalarda trombosit defektleri, bozulmuş yara iyileşmesiyle ilişkilendirilmiş ve otolog trombositen-zengin plazma (platelet rich plasma - PRP) verilmesi, yara rezolüsyonunu artırdığı saptanmıştır. (39)

Nötrofiller, hasarlı doku içine gelen ilk bağışıklık hücreleridir ve apoptoz geçirmeden önce yaklaşık 24 saat boyunca kalırlar. Hem yabancı mikroorganizmaların temizlenmesi hem de yara iyileşmesini sağlamada merkezi bir rol oynarlar.(40) Nötrofiller, çeşitli antimikrobiyal maddeleri - reaktif oksijen türlerini (ROS), antimikrobiyal peptitleri ve antimikrobiyal proteazları salgılayarak ve onları nötrofil ekstraselüler tuzaklarının (neutrophil extracellular traps - NETs) yardımı ile fagositoz yaparak istilacı patojenleri kontrol eder.(41) Nötrofiller ayrıca IL-17 (interleukin) ve vasküler endotel büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor - VEGF) dahil olmak üzere çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri salgırlar. Sitokinler ve büyüme faktörleri, hem inflamatuvar hücreler için kemotaktiktir, hem de fibroblastların, keratinositlerin ve endotel hücrelerinin çoğalmasını teşvik eder.(42)

Yaralanmadan 5-6 saat sonra, apoptoz sırasında nötrofiller tarafından salınan sitokinler, monositler için kemotaktiktir. Monositler, yara bölgesinde birkaç hafta kalabilen makrofajlara farklılaşır. Monosit türevli makrofajlar, yara iyileşmesi sürecinde en önemli immün hücre tipi olarak kabul edilir.(43) Monosit türevli makrofajlara ek olarak çoğu dokuda, yaralanma sırasında hızla proliferen olan yerleşik makrofaj popülasyonu vardır.(36) Farelerde oluşturulan deneysel yara modelinde dokuda yerleşen makrofajların, yaralanma sonrasında yara iyileşme sürecinin başlamasında veya doku iyileşmesi üzerindeki etkisinin çok az olduğu gösterilmiştir, fakat dermal yara iyileşmesindeki net rolleri hala belirsizdir.(44)

Makrofajlar iyileşme sürecinde fenotipik değişikliklere uğrar, bu da yara mikro-ortamının proinflamatuvar dan pro-çözünürlük durumuna geçmesine yardımcı olur. (36) En yaygın olarak incelenen fenotipler, "alternatif olarak aktive edilmiş" veya M2 "makrofajlar" olarak adlandırılan ve genellikle "klasik olarak aktifleştirilmiş" veya M1 olarak adlandırılan proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar dır.(45)

Leibovich-1975, Subramaniam-1997, Nagaoka-2000 ve Mori-2002 tarafından yapılan çalışmalarda makrofajların düzgün yara iyileşmesi için kritik olduğunu onaylamıştır. İlk infiltrasyon üzerine, proinflamatuvar makrofajlar (M1) hücre kalıntıları, hasarlı matris-

leri, yabancı mikroorganizmaları ve nötrofilleri temizler. Ayrıca proinflamatuvar sitokinler ve daha fazla immün hücreyi harekete geçiren ve keratinositlerin, fibroblastların ve epitel hücrelerinin proliferasyonunu destekleyen büyüme faktörlerini (IL-1, fibroblast büyüme faktörü -2 (FGF-2), PDGF ve VEGF) salgırlar. Yeni doku oluşumu sırasında mikro çevresel işaretler, makrofajları işlevsel ve fenotipik olarak antiinflamatuvar bir duruma geçmeye tetikler (M2 adı verilen makrofajlar). Bu noktada, ECM sentezini ve yara kalsmasını destekleyen TGF- β 1 gibi antiinflamatuvar sitokinleri salgılamaya başlarlar.(46) Yara iyileşmesinin son aşamasında, antiinflamatuvar makrofajlar, ECM'yi gerilme çizgileri ve fagositoz kalan enkaz boyunca yeniden düzenlemeye yardımcı olur.(33)

Ayrıca, antiinflamatuvar makrofajlar anjiyogenezde önemli bir rol oynamaktadır. ECM'yi endotel proliferasyonunu ve göçünü yönlendiren tüneller oluşturacak şekilde indirgeyerek anjiyogenez dolaylı olarak teşvik ederler; FGF ve plasental büyüme faktörü (placental growth factor - PIGF) gibi anjiyogenik faktörleri serbest bırakırlar.(47)

3. Proinflamatuvar Bir Yanıt Olan Yara İyileşme Sürecinde AMP'lerin Rolü

Epitel doku yabancı mikroorganizmalara karşı önemli bir engel teşkil eder. Epitel hücreleri böceklerden insanlara kadar bütün türlerde, antimikrobiyal peptitler ve polipeptitler, doğal immün tepkimede önemli efektör moleküller üretir.(13) Çoğu antimikrobiyal peptit, geniş bir bakteri spektrumuna, virüslere ve mantarlara karşı aktiftir. Doğal mikrofloranın düzenlenmesinde de rol oynayabilirler.(48) İnsan derisinde ve keratinositlerinde dört antimikrobiyal peptit tanımlanmıştır: insan-defensin (human beta defensin- hBD) ailesinden; hBD-1, hBD-2, hBD-3 (49) ve antimikrobiyal peptidlerin kat-selisidin ailesinin tek insan üyesi olan insan katyonik antimikrobiyal peptidi (human cationic antimicrobial peptide 18kDA - hCAP-18). hCAP-18, proteinin C terminalinden serbest bırakılan 37-aa aktif antimikrobiyal peptidi için LL-37 olarak da adlandırılmaktadır.(50)

Kronik yaraların iyileşmeye karşı direncinin, çoklu türde patojenik popülasyon içeren biyofilmlerin varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Biyofilm oluştuğu andan itibaren, azalan bakteriyel koloniler, immün sistem ve belirli antibiyotikler tarafından hedeflenebilir. Katelisidin ailesinin bir üyesi olan LL-37 AMP'si, bu fonksiyonların tümünü (anti-biyofilm, antimikrobiyal, immün-modüle edici) yerine getirme yeteneğine sahiptir ve topikal olarak uygulandığında, sistemik peptid salımındaki bir çok engeli önleyebilmektedir.(51)

LL-37'nin yara iyileşmesindeki rolü, keratinositlerle

olan etkileşiminin sonucu ortaya çıkmaktadır. Epidermiste öne çıkan baskın hücre tipi olan keratinositler, yara iyileşmesi sırasında mikrobiyal patojenlere karşı engeller oluşturur. Keratinositlerin yara bölgesine göçü dermal yara iyileşmesinde önemli bir adımdır. Yara iyileşmesi için önemli olan büyüme faktörleri (IGF-1 ve TGF- α), insan keratinositlerinde hCAP-18/LL-37 ekspresyonunu indüklemektedir (52) ve keratinositlerde de LL-37 tarafından P2*7SFK-Akt-CREB/ATF1 sinyal yolağı aktive edilmektedir.(53) LL-37'nin ayrıca, insan keratinositlerini, COX-2 yolağının aktivasyonu ile apoptozdan koruduğu bulunmuştur.(54) Adenovirüs aracılı LL-37 gen transferinin, re-epitelizasyon oranını ve granülasyon dokusu oluşumunu artırarak, diyabetik ob/ob farelerinde yara iyileşmesini desteklediği bulunmuştur.(55) *In vivo* olarak, *katetlisidin* eksikliği olan farelerin, normal farelere kıyasla *Streptococcus* enfeksiyonuna karşı daha duyarlı olduğu; konakçı immün savunmasının, epitelial hücre türevli *katetlisidin* varlığında desteklediği kaydedilmiştir.(56) Başka bir epidermal hücre çeşidi olan fibroblastlar doku onarımında önemli bir rol oynamaktadırlar. Yara iyileşmesinin geç safhalarında fenotiplerini değiştirerek yara rezolüsyonu için önem taşıyan ekstraselüler matrisi önemli ölçüde sentezlemeye başlamaktadırlar. LL-37, yara oluşumunun hemen ardından fibroblast proliferasyonunu indükleyebilmektedir.(57) İnsan akciğer epiteli ve farklılaşmamış primer solunum yolu epiteli üzerinde mekanik olarak indüklenen yaraların iyileşmelerini indüklediği kaydedilen LL-37'nin, bu etkiyi, epidermal büyüme faktörü reseptörü (adhesion-G protein-coupled receptor - aGPCR) ve MAP/ERK (mitogen activated protein / extracellular signal regulated kinase) aracılığı ile gerçekleştirdiği bulunmuştur.(58) MAP/ERK yolağının bir sinyalleme ürünü olan insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörünün (insulin-like growth factor 1 receptor - IGF-1R) fosforilasyonunun bir sonucu olarak LL-37'nin IGF1R reseptörüne bir affinitesi olduğu bulunmuştur.(59) Özet olarak, LL-37, yara iyileşmesini arttırmada rol oynayan hücresel süreçlere katkıda bulunabilecek konak hücrelerde sinyal iletimini indüklemektedir.

Sorensen et al. tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada büyüme faktörlerinin hBD ailesi peptitleri üzerindeki ekspresyonu nasıl etkilediği incelenmiştir: hBD-2'nin keratinositlerde IL-1'in indüklemesi ile eksprese edildiği bulunmuş; diğer büyüme faktörleri ve sitokinlerin hBD-2 ekspresyonu üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir. Aynı çalışmada hBD-3, TGF-a tarafından önemli ölçüde indüklenmiştir. Çalışmada IGF-1/TGF-a kombinasyonunun varlığı hBD-3 ekspresyonunu indüklememiştir fakat, yalnızca TGF-a ile indüklenen hBD-3 ekspresyonuna oranla 5 kat daha fazla mRNA seviyesine ulaşılmıştır.

Yaralar çok kolay enfekte olabilir ve patojen mikroorganizmaların proteazları ile kontamine olabilir. Sentetik bir AMP olan SHAP1, patojen proteazlarının varlığında ve yüksek tuz konsantrasyonlarında yüksek stabilite göstermiştir. Bu sayede *in vitro* olarak etkili bulunan düşük konsantrasyonlarında, *in vivo* olarak yara iyileşmesini destekleyebilmiştir.(60)

Sentetik olarak tasarlanmış bir AMP olan Novisprin G10, patojen proteazları ile inaktive edilmeden önce, *Pseudomonas aeruginosa* ile enfekte edilmiş bir yanık yara modeli içine intradermal enjeksiyondan sonra 4 saat içinde tüm patojen yükü ortadan kaldırmıştır.(61)

4. Farklı Dermal Hastalıklarda AMP'lerin Rolü

CRAMP (Cathelicidin-related Antimicrobial Peptide - Katelisinidin ilişkili antimikrobiyal peptit) kodlayan gen olan CNLP'nin bozundurulmuş olduğu farelerle yapılan çalışmada, farelerin dermal yaralanma ve dermal enfeksiyonlara karşı daha duyarlı oldukları kaydedilmiştir.(63)

Kronik ülser hastası bireylerde, LL-37 AMP'sinin sentez yolağının inhibe edilmesi sonucunda mukozal iyileşme süresinin arttığı kaydedilmiştir. Diyabetik ayak ülseri olan hastalarda, hBD-2, hBD-3 ve hBD-4 AMP'lerinin, normal koşullara oranla daha fazla eksprese edildiği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır.(64)

Psoriasis (sedef) hastası bireylerde LL-37 ve hBD-2 üretiminde artış gözlenmiştir. LL-37'nin self-RNA ile kompleks oluşturabilme kabiliyeti, plazmasitoid dendritik hücrelerdeki (plasmacytoid dendritic cells - pDC) TLR7'nin ve miyeloid dendritik hücrelerdeki (mDC) TLR8'in aktivasyonu, ardından pDC'lerin TLR9 sayesinde self-DNA'yı tanımalarının sağlanması ile sonuçlanır. Self-DNA'nın TLR9 sayesinde tanınmasının bir sonucu olarak, mDC'lerin ve keratinositlerin aktivasyonu, ve Th1/Th17 farklılaşması gibi prosesler sonucunda IFN-gama'nın indüklenmesi ile psoriasis patogenezinin katkıda bulunur.(65) Bu prosese benzer şekilde hBD-2 ve hBD-3 AMP'lerinin de psoriasis hastalığında pDC aktivasyonunu indüklediği kaydedilmiştir.(66)

Atopik dermatit hastası bireylerde, AMP miktarının ve ekspresyonunun düşmesi, AMP'lerin indüklenmesini baskılayan Th2'den türetilmiş sitokinlerin (IL-4, IL-10, IL-13) varlığı ile açıklanabilmektedir.(67) hBD-3 AMP'sinin atopik dermatit hastası bireylerde bozulmuş olan dermal bariyerin etkinliğini ve fonksiyonunu iyileştirici etkisinin bulunduğu gösterilmiştir.(68)

Tablo 2

Doğal ve sentetik bazı AMP'lerin yara iyileşme sürecindeki rolleri

AMP		Yara İyileşme Sürecindeki Rol			Kaynak
İsim	Türev	İnflamasyon	Çoğalma-doku oluşum fazı (Anjiyogenez-yeniden epitelizasyon)	Yeniden şekillenme fazı (kolajen sentezi)	
AH90 (doğal)	Kurbağa derisi	NF-kB ve JNK yoluyla makrofajlarda TGF-β artışı	Keratinosit göçü, yeniden epitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu, integrin proteinlerinin regülasyonu	TGF-β artışı, α-SMA artışı, fibroblast-miyofibroblast farklılaşması	Liu et al., 2014b
CW49 (doğal)	Kurbağa derisi	Diyabetik yaralarda makrofaj göçü, enfeksiyon önleyici sitokinler	HUVEC tüp oluşumu, pro-anjiyogenik proteinlerin regülasyonu	-	Liu et al., 2014a
DRGN1 (sentetik)	Komodo ejderlerinde bulunan VK25 AMP'si	-	Granülasyon dokusu oluşumu, yeniden epitelizasyon, EGFR ve STAT3 ile keratinosit göçü ve proliferasyonu	-	Chung et al., 2017
Epinecidin-1 (doğal)	Epinephelus coioides balıkları	-	Keratinosit göçü ve proliferasyonu	Kolajen oluşumu	Huang et al., 2017
Esculentin-1a(1-21)NH ₂ (doğal)	Kurbağa derisi	-	EGFR ve STAT3 ile keratinosit göçü ve proliferasyonu	-	Di Grazia et al., 2015b
Katestatin (doğal)	Kromogranin-A	-	GPCRs, PLC, EGFR, Akt/PI3K, MAPK ile keratinosit göçü ve proliferasyonu	-	Hoq et al., 2011
LL-37 (doğal)	İnsan derisi	-	ADAM aracılı EGFR transaktivasyonu ile keratinosit göçü, HUVEC proliferasyonu ve FPRL1 ile damar benzeri yapıların oluşumu	-	Koczulla et al., 2003; Tokumaru et al., 2005
Mellittin (doğal)	Bal arısı zehri	-	Purinerjik reseptör aktivasyonu ve ADAM aracılı EGFR transaktivasyonu ile keratinosit göçü	-	Sommer et al., 2012
Pep19-2.5, Pep19-4LF (sentetik)	-	-	Purinerjik reseptör aktivasyonu ve metaloproteaz aracılı EGFR transaktivasyonu ile keratinosit göçü	-	Pfalzgraff et al., 2016
SHAP1 (sentetik)	-	-	EGFR transaktivasyonu ve STAT3 ile keratinosit göçü, yeniden epitelizasyon	-	Kim et al., 2014
SPINK9 (doğal)	İnsan derisi	-	Purinerjik reseptör aktivasyonu ve ADAM aracılı EGFR transaktivasyonu ile keratinosit göçü	-	Sperrhacker et al., 2014
SR-0379 (sentetik)	-	-	Granülasyon dokusu oluşumu, HUVEC proliferasyonu ve tüp oluşumu, keratinosit göçü, PI3K/Akt/mTOR ile fibroblast proliferasyonu	Kolajen üretimi, fibroblast-kolajen matrisi kasılması	Tomioka et al., 2014
Tiger17 (sentetik)	-	JFK yoluyla makrofajlarda TGF-β artışı; <i>in vivo</i> TGF-β-ve IL-6 artışı; makrofaj göçü	Keratinosit göçü ve çoğalması, fibroblast çoğalması, yeniden epitelizasyon	α-SMA artışı	Tang et al., 2014
Tylotoxin (doğal)	Semender derisi	ERK ve JNK yoluyla makrofajlarda TGF-β ve IL-6 artışı; <i>in vivo</i> TGF-β artışı; makrofaj göçü	Keratinosit göçü ve çoğalması, fibroblast çoğalması, HUVEC çoğalması ve tüp oluşumu, yeniden epitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu	α-SMA artışı	Mu et al., 2014
WRL3	-	-	Yeniden epitelizasyon, VEGF üretimi ile yeni kan damarlarının oluşumu	-	Ma et al., 2017

NF-kB - Nuclear Factor kappa B – Nükleer faktör kappa B

α-SMA – alpha-smooth muscle actin – Alfa düz kas aktini

HUVEC – Human umbilical vein endothelial cells – İnsan umbilikal ven endotel hücreleri

EGFR – Epidermal growth factor receptor – Epidermal büyüme faktörü reseptörü

STAT3 – Signal transducer and activator of transcription 3 – Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3

PLC – Propionyl-L-Carnitine – Propionil-L-Karnitin

FPRL1 – Formyl peptide receptor like 1 – Formil peptid benzeri reseptör 1

ADAM – A disintegrin and metalloprotease

Sonuç

AMP'ler enfekte olmuş yara modellerinde, patojen yükünü ortadan kaldırarak steril bir yara ortamı sağlamakta ve bu sayede yara iyileşme sürecini hızlandırmaktadır. Enfekte olmamış bir yara modeli söz konusu olduğunda, dermal hücrelerin, proinflamatuvar hücrelerin yara bölgesine göçünü artırarak immünomodülatör ve kemotaktik bir etki göstererek yara iyileşme sürecini hızlandırmaktadır. Çok düşük konsantrasyonlarda etkili olabilmeleri, patojen proteinazları ile inaktive edilmeden önce çok hızlı şekilde etki gösterebilmeleri, bu hızlı etki sayesinde de yabancı mikroorganizmalar tarafından bir direnç geliştirilememesi gibi özellikleri sayesinde öne çıkmakta olan AMP'ler, günden güne artan bir popüleriteye sahip olmakla birlikte, günümüzde çalışılma alanları oldukça fazladır. Farmasötik olarak geliştirilen dozaj şekillerine uyumlu olarak AMP'lerin etken madde olarak kullanılmasına yönelik çalışmalar hızla devam etmektedir. Gelişen antibiyotik direnci de göz önüne alındığında AMP'ler sahip oldukları multifonksiyonel yapıları sayesinde pek çok konuda umut verici alternatifler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kaynaklar

- Aşkar Ş, Aşkar TK. Antimikrobiyal proteinler ve bağışıklıktaki önemi. *Balıkesir Sağlık Bilim Derg.* 2017;6(2):82-86. doi:10.5505/bsbd.2017.13002
- Dubois RJ. Studies on a bactericidal agent extracted from a soil *Bacillus*. *J Exp Med.* 1939;70(1):1-10. doi:10.1084/jem.70.3.249
- Galton F. Letters to the editors - Pangenesis. *Nature.* 1871;4(79):5-6.
- Van Epps HL. René Dubos: Unerstanding antibiotics. *J Exp Med.* 2006;203(2):259. doi:10.1084/jem.2032fta
- Dubos RJ, Hotchkiss RD. The Production Of Bactericidal Substances By Aerobic Sporulating Bacilli. 1941:629-640.
- Rammelkamp CH, Weinstein L. Toxic effects of tyrothricin, gramicidin and tyrocidine. *J Infect Dis.* 1942. doi:10.1093/infdis/71.2.166
- Balls AK., Hale WS, Harris TH. A crystalline protein obtained from a lipoprotein of wheat flour. *Cereal Chem.* 1942;19:279-288.
- Ohtani K, Okada T, Yoshizumi H, Kagamiyama H. Complete primary structures of two subunits of purothionin A, a lethal protein for brewer's yeast from wheat flour. *J Biochem.* 1977. doi:10.1093/oxfordjournals.jbchem.a131752
- Hirsch JG. Phagocytin: A bactericidal substance from polymorphonuclear leucocytes. *J Exp Med.* 2004. doi:10.1084/jem.103.5.589
- Groves ML, Peterson RF, Kiddy CA. Polymorphism in the red protein isolated from milk of individual cows. *Nature.* 1965. doi:10.1038/2071007a0
- Zeya HI, Spitznagel JK. Antibacterial and enzymic basic proteins from leukocyte lysosomes: Separation and identification. *Science (80-).* 1963;142(3595):1085-1087. doi:10.1126/science.142.3595.1085
- Schauber J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol.* 2008. doi:10.1016/j.jaci.2008.03.027
- Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature.* 2002;415(6870):389-395. doi:10.1038/415389a
- Radek K, Gallo R. Antimicrobial peptides: natural effectors of the innate immune system. *Semin Immunopathol.* 2007;29(1):27-43.
- Conlon JM, Sonnevend A. Antimicrobial peptides in frog skin secretions. *Methods Mol Biol.* 2010;618:3-14. doi:10.1007/978-1-60761-594-1_1
- Ma Y, Liu C, Liu X, et al. Peptidomics and genomics analysis of novel antimicrobial peptides from the frog, *Rana nigrovittata*. *Genomics.* 2010;95(1):66-71. doi:10.1016/j.ygeno.2009.09.004
- Akkaya A. Antimikrobiyal Peptitlerin Yapıları ve Etki Mekanizmaları. *Izmir;* 2017.
- Hancock REW, Chapple DS. Minireview Peptide antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(6):1317-1323.
- Lai Y, Gallo RL. AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol.* 2009;30(3):131-141. doi:10.1016/j.it.2008.12.003
- Westerhoff H V., Juretic D, Hendler RW, Zasloff M. Magainins and the disruption of membrane-linked free-energy transduction. *Proc Natl Acad Sci.* 1989;86(17):6597-6601. doi:10.1073/pnas.86.17.6597
- Bahar AA, Ren D. Antimicrobial Peptides. *Pharmaceuticals.* 2013;28(6):1543-1575. doi:10.3390/ph6121543
- Dong GL, Hee NK, Park Y, et al. Design of novel analogue peptides with potent antibiotic activity based on the antimicrobial peptide, HP (2-20), derived from N-terminus of *Helicobacter pylori* ribosomal protein L1. *Biochim Biophys Acta - Protein Struct Mol Enzymol.* 2002;1598(1-2):185-194. doi:10.1016/S0167-4838(02)00373-4
- Fernández-Vidal M, Jayasinghe S, Ladokhin AS, White SH. Folding Amphipathic Helices Into Membranes: Amphiphilicity Trumps Hydrophobicity. *J Mol Biol.* 2007;370(3):459-470. doi:10.1016/j.jmb.2007.05.016
- Mor A, Nicolas P. Isolation and structure of novel defensive peptides from frog skin. *Eur J Biochem.* 1994;219(1-2):145-154. doi:10.1111/j.1432-1033.1994.tb19924.x
- Mahlapuu M, Håkansson J, Ringstad L, Björn C. Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;6(194). doi:10.3389/fcimb.2016.00194
- Shai Y, Oren Z. From "carpet" mechanism to de-novo designed diastereomeric cell-selective antimicrobial peptides. *Peptides.* 2001;22(10):1629-1641. doi:10.1016/S0196-9781(01)00498-3
- Yeaman MR, Yount NY. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance. *Pharmacol Rev.* 2003;55(1):27-55. doi:10.1124/pr.55.1.2
- Hara T, Mitani Y, Tanaka K, et al. Heterodimer formation between the antimicrobial peptides magainin 2 and PGLa in lipid bilayers: A cross-linking study. *Biochemistry.* 2001;40(41):12395-12399. doi:10.1021/bi011413v
- Kamysz W, Okrój M, Łukasiak J. Novel properties of antimicrobial peptides. *Acta Biochim Pol.* 2003;50(2):461-469. doi:10.1016/j.jheatmasstransfer.2017.04.069
- Patton Jr. JH, Fabian TC. Complex pancreatic injuries. *Surg Clin North Am.* 1996.
- Robson MC, Steed DL, Franz MG. Wound healing: Biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Probl Surg.* 2001;38(2):72-140. doi:10.1067/msg.2001.111167
- Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med.* 2014;6. doi:10.1126/scitranslmed.3009337
- Larouche J, Sheoran S, Maruyama K, Martino MM. Immune regulation of skin wound healing: Mechanisms and novel therapeutic targets. *Adv Wound Care.* 2018;7(7):209-231. doi:10.1089/wound.2017.0761
- Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: An overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci.* 2004;9:283-289. doi:10.2741/1184

35. Julier Z, Park AJ, Briquez PS, Martino MM. Promoting tissue regeneration by modulating the immune system. *Acta Biomater.* 2017;53:13-28. doi:10.1016/j.actbio.2017.01.056
36. Delavary BM, van der Veer WM, van Egmond M, Niessen FB, Beelen RHJ. Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology.* 2011;216(7):753-762. doi:10.1016/j.imbio.2011.01.001
37. Szpaderska AM, Egozi EI, Gamelli RL, DiPietro LA. The effect of thrombocytopenia on dermal wound healing. *J Invest Dermatol.* 2003;120(6):1130-1137. doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12253.x
38. Martin P, Leibovich SJ. Inflammatory cells during wound repair: The good, the bad and the ugly. *Trends Cell Biol.* 2005;15(11):599-607. doi:10.1016/j.tcb.2005.09.002
39. Deppermann C, Cherpokova D, Nurden P, et al. Gray platelet syndrome and defective thrombo-inflammation in Nbeal2-deficient mice. *J Clin Invest.* 2013;123(8):3331-3342. doi:10.1172/JCI69210
40. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(3):159-175. doi:10.1038/nri3399
41. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532-1535. doi:10.1126/science.1092385
42. Wilgus TA, Roy S, McDaniel JC. Neutrophils and Wound Repair: Positive Actions and Negative Reactions. *Adv Wound Care.* 2013;2(7):379-388. doi:10.1089/wound.2012.0383
43. Willenborg S, Eming SA. Macrophages - sensors and effectors coordinating skin damage and repair. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft.* 2014;12(3):214-221. doi:10.1111/ddg.12290
44. MacDonald KPA, Palmer JS, Cronau S, et al. An antibody against the colony-stimulating factor 1 receptor depletes the resident subset of monocytes and tissue- and tumor-associated macrophages but does not inhibit inflammation. *Blood.* 2010;116(19):3955-3963. doi:10.1182/blood-2010-02-266296
45. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, et al. Macrophage Activation and Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines. *Immunity.* 2014;41(1):14-20. doi:10.1016/j.immuni.2014.06.008
46. DiPietro LA, Polverini PJ. Role of the macrophage in the positive and negative regulation of wound neovascularization. *Behring Inst Mitt.* 1993;Aug(92):238-247.
47. Jetten N, Verbruggen S, Gijbels MJ, Post MJ, De Winther MPJ, Donners MMPC. Anti-inflammatory M2, but not pro-inflammatory M1 macrophages promote angiogenesis in vivo. *Angiogenesis.* 2014;17(1):109-118. doi:10.1007/s10456-013-9381-6
48. Boman HG. Innate immunity and the normal microflora. *Immunol Rev.* 2000;Feb(173):5-16. doi:10.1034/j.1600-065X.2000.917301.x
49. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM. A peptide antibiotic from human skin. *Nature.* 1997;387(6636):861. doi:10.1038/43088
50. Frohm M, Agerberth B, Ahangari G, et al. The expression of the gene coding for the antibacterial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders. *J Biol Chem.* 1997;272(24):15258-15263. doi:10.1074/jbc.272.24.15258
51. Duplantier AJ, van Hoek ML. The human cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 as a potential treatment for polymicrobial infected wounds. *Front Immunol.* 2013;4(143). doi:10.3389/fimmu.2013.00143
52. Sorensen OE, Cowland JB, Theilgaard-Monch K, Liu L, Ganz T, Borregaard N. Wound Healing and Expression of Antimicrobial Peptides/Polypeptides in Human Keratinocytes, a Consequence of Common Growth Factors. *J Immunol.* 2014;170(11):5583-5589. doi:10.4049/jimmunol.170.11.5583
53. Nijnik A, Pistolic J, Filewod NCJ, Hancock REW. Signaling pathways mediating chemokine induction in keratinocytes by cathelicidin LL-37 and flagellin. *J Innate Immun.* 2012;4(4):377-386. doi:10.1159/000335901
54. Chamorro CI, Weber G, Grönberg A, Pivarcsi A, Stähle M. The human antimicrobial peptide LL-37 suppresses apoptosis in keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2009;129(4):937-944. doi:10.1038/jid.2008.321
55. Carretero M, Escámez MJ, García M, et al. In vitro and in vivo wound healing-promoting activities of human cathelicidin LL-37. *J Invest Dermatol.* 2008;128(1):223-236. doi:10.1038/sj.jid.5701043
56. Braff MH, Hawkins MA, Nardo A Di, et al. Structure-Function Relationships among Human Cathelicidin Peptides: Dissociation of Antimicrobial Properties from Host Immunostimulatory Activities. *J Immunol.* 2005;174(7):4271-4278. doi:10.4049/jimmunol.174.7.4271
57. Tomasinsig L, Pizzirani C, Skerlavaj B, et al. The human cathelicidin LL-37 modulates the activities of the P2X 7 receptor in a structure-dependent manner. *J Biol Chem.* 2008;283(45):30471-30481. doi:10.1074/jbc.M802185200
58. Shaykhiev R, Beißwenger C, Kändler K, et al. Human endogenous antibiotic LL-37 stimulates airway epithelial cell proliferation and wound closure. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol.* 2005;289(5):842-848. doi:10.1152/ajplung.00286.2004
59. Girnita A, Zheng H, Grönberg A, Girnita L, Sthle M. Identification of the cathelicidin peptide LL-37 as agonist for the type I insulin-like growth factor receptor. *Oncogene.* 2012;31(3):352-365. doi:10.1038/onc.2011.239
60. Jung Kim D, Lee YW, Park MK, et al. Efficacy of the designer antimicrobial peptide SHAP1 in wound healing and wound infection. *Amino Acids.* 2014;46(10):2333-2343. doi:10.1007/s00726-014-1780-5
61. Steinstraesser L, Hirsch T, Schulte M, et al. Innate defense regulator peptide 1018 in wound healing and wound infection. *PLoS One.* 2012. doi:10.1371/journal.pone.0039373
62. Pfalzgraff A, Brandenburg K, Weindl G. Antimicrobial peptides and their therapeutic potential for bacterial skin infections and wounds. *Front Pharmacol.* 2018;9(281). doi:10.3389/fphar.2018.00281
63. Ramos R, Silva JP, Rodrigues AC, et al. Wound healing activity of the human antimicrobial peptide LL37. *Peptides.* 2011;32(7):1469-1476. doi:10.1016/j.peptides.2011.06.005
64. Rivas-Santiago B, Trujillo V, Montoya A, et al. Expression of antimicrobial peptides in diabetic foot ulcer. *J Dermatol Sci.* 2012;65(1):19-26. doi:10.1016/j.jdermsci.2011.09.013
65. Takahashi T, Gallo RL. The Critical and Multifunctional Roles of Antimicrobial Peptides in Dermatology. *Dermatol Clin.* 2017;35(1):39-50. doi:10.1016/j.det.2016.07.006
66. Lande R, Chamilos G, Ganguly D, et al. Cationic antimicrobial peptides in psoriatic skin cooperate to break innate tolerance to self-DNA. *Eur J Immunol.* 2015;45(1):2013-2213. doi:10.1002/eji.201344277
67. Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Chieosilapatham P, Ogawa H. Friends or Foes? Host defense (antimicrobial) peptides and proteins in human skin diseases. *Exp Dermatol.* 2017;26(11):989-998. doi:10.1111/exd.13314
68. Kiatsurayanon C, Niyonsaba F, Smithrithee R, et al. Host defense (antimicrobial) peptide, human β -defensin-3, improves the function of the epithelial tight-junction barrier in human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2014;134(8):2163-2173. doi:10.1038/jid.2014.143

