



İSTANBUL  
ÜNİVERSİTESİ  
YAYINEVİ

[jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

# İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi



Journal of Istanbul  
Faculty of Medicine



# İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

## SAHİBİ VE SORUMLU MÜDÜR/OWNER AND RESPONSIBLE MANAGER

**Tufan TÜKEK**

İstanbul Tıp Fakültesi Dekanı  
Dean of Istanbul Faculty of Medicine

## EDİTÖR/EDITOR

**Birsen KARAMAN**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

## EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS

**Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Çiğdem KEKİK ÇINAR**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Ayşe KUBAT ÜZÜM**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**İsmail Cem SORMAZ**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Nermin Görkem ŞİRİN İNAN**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Deniz TUĞCU**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Halil YAZICI**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

## LANGUAGE EDITORS / DİL EDİTÖRLERİ

**Alan James NEWSON**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Elizabeth Mary EARL**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

## YAYIN KURULU/EDITORIAL BOARD

**Atilla ARINCI**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Nilgün BOZBUĞA**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Şükrü H. EMRE**

Yale Üniversitesi, ABD  
Yale University, USA

**Haluk ERAKSOY**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Hakan ERTİN**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Simin GÖRAL**

Pennsylvania Üniversitesi, ABD  
University of Pennsylvania, USA

**Nilüfer GÖZÜM**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Hülya GÜL**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Fahrettin KELEŞTEMUR**

Yeditepe Üniversitesi, TÜRKİYE  
Yeditepe University, TURKEY

**Abdullah KUTLAR**

Augusta Üniversitesi, ABD  
Augusta University, USA

**Sacit Bülent OMAV**

Yale Üniversitesi, ABD  
Yale University, USA

**Betigül ÖNGEN**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Beyza ÖZÇINAR**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Altay SENCER**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Yasemin ŞANLI**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**M. Öner ŞANLI**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**E. Murat TUZCU**

Cleveland Clinic, BAE  
Cleveland Clinic, UAE

**Pınar YAMANTÜRK ÇELİK**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

## İSTATİSTİK DANIŞMANI/STATISTICS ADVISOR

**Halim İŞSEVER**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY



# İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

## AMAÇ KAPSAM VE YAYIN STANDARTLARI

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg); bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'nin uluslararası ve açık erişimli bilimsel yayın organıdır. Dergi Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında olmak üzere üç ayda bir yayınlanır ve dört sayıda bir cildi tamamlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg), tıbbın tüm alanlarında klinik ve deneysel özgün araştırmalar, ender görülebilecek olgu sunumları, özel ve aktüel konularda literatür derlemeleri ve editöre mektuplar yayınlamaktadır. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlara da dergide yer verilmektedir.

Derginin hedef kitlesi; sağlık alanındaki tüm disiplinlerde çalışan hekimler ve akademisyenlerdir.

Derginin editörlük ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir ve Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg), Web of Science-Emerging Sources Citation Index ve TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin tarafından indekslenmektedir.

Makale değerlendirme ve yayın işlemleri için yazarlardan ücret talep edilmemektedir.

Derginin tüm masrafları İstanbul Üniversitesi tarafından karşılanmaktadır.

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen görüşler ve fikirler İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncısının değil, yazar(lar)ın bakış açılarını yansıtır. Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı bu gibi durumlar için hiç bir sorumluluk ya da yükümlülük kabul etmemektedir. Yayınlanan içerik ile ilgili tüm sorumluluk yazarlara aittir.

Yayınlanan tüm içeriğe ücretsiz olarak erişilebilir.

Editör: Birsen Karaman

Adres: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı, Turgut Özal Cad. 34093 Çapa, Fatih, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 414 21 61

E-posta: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Yayıncı: İstanbul Üniversitesi Yayınevi

Adres: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt, Fatih, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 440 00 00

Faks: +90 212 217 22 92



# Istanbul Tıp Fakültesi Dergisi

## AIMS SCOPE AND PUBLICATION STANDARDS

Journal of Istanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) an international, scientific, open access periodical published in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles. The journal is the official publication of Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine and it is published quarterly on January, April, July and October. The publication languages of the journal are Turkish and English.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) aims to contribute to the literature by publishing manuscripts at the highest scientific level on all fields of medicine. The journal publishes original experimental and clinical research articles, reports of rare cases, reviews that contain sufficient amount of source data conveying the experiences of experts in a particular field, and letters to the editors as well as brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries.

The journal's target audience includes researchers, physicians and healthcare professionals who are interested or working in all medical disciplines.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Journal of Istanbul Faculty of Medicine is currently indexed in Web of Science-Emerging Sources Citation Index and TUBITAK ULAKBIM TR Index.

Processing and publication are free of charge with the journal. No fees are requested from the authors at any point throughout the evaluation and publication process.

All expenses of the journal are covered by the Istanbul University.

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Journal of Istanbul Faculty of Medicine 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.

All published content is available online, free of charge.

Editor: Birsen Karaman

Address: Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine Deanery, Turgut Özal Cad. 34093, Çapa, Fatih, Istanbul, Turkey

Phone: +90 212 414 21 61

E-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Publisher: Istanbul University Press

Address: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt, Fatih / Istanbul - Turkey

Phone: +90 212 440 00 00

## YAZARLARA BİLGİ

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg); bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'nin uluslararası ve açık erişimli bilimsel yayın organıdır. Dergi Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında olmak üzere üç ayda bir yayınlanır ve dört sayıda bir cildi tamamlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg), tıbbın tüm alanlarında klinik ve deneysel özgün araştırmalar, ender görülebilecek olgu sunumları, özel ve aktüel konularda literatür derlemeleri ve editöre mektuplar yayınlamaktadır. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlara da dergide yer verilmektedir.

## EDİTÖRYAL POLİTİKALAR VE HAKEM SÜRECİ

Derginin editörlük ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir ve Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing ([doaj.org/bestpractice](http://doaj.org/bestpractice)) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.

Özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve atıf potansiyeli bir makalenin yayına kabulü için en önemli kriterlerdir. Gönderilen yazıların daha önce başka bir elektronik ya da basılı dergide, kitapta veya farklı bir mecrada sunulmamış ya da yayınlanmamış olması gerekir. Toplantılarda sunulan çalışmalar için, sunum yapılan organizasyonun tam adı, tarihi, şehri ve ülkesi belirtilmelidir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen tüm makaleler çift-kör hakem değerlendirme sürecinden geçmektedir. Tarafsız değerlendirme sürecini sağlamak için her makale alanlarında uzman en az iki dış-bağımsız hakem tarafından değerlendirilir. Dergi Yayın Kurulu üyeleri tarafından gönderilecek makalelerin değerlendirme süreçleri, davet edilecek dış bağımsız editörler tarafından yönetilecektir. Bütün makalelerin karar verme süreçlerinde nihai karar yetkisi Editördedir.

Klinik ve deneysel çalışmalar, ilaç araştırmaları ve bazı olgu sunumları için World Medical Association

Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013, [www.wma.net](http://www.wma.net)) çerçevesinde hazırlanmış Etik Komisyon raporu gerekmektedir. Gerekli görülmesi halinde Etik Komisyon raporu veya eşdeğeri olan resmi bir yazı yazarlardan talep edilebilir. İnsanlar üzerinde yapılmış deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, çalışmanın yapıldığı kişilere uygulanan prosedürlerin niteliği tümüyle açıklandıktan sonra, onaylarının alındığına ilişkin bir açıklamaya metin içinde yer verilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılmış olanlar açık olarak makalede belirtilmelidir. Hasta onamları, Etik Kurul raporunun alındığı kurumun adı, onay belgesinin numarası ve tarihi ana metin dosyasında yer alan Gereç ve Yöntem başlığı altında yazılmalıdır. Hastaların kimliklerinin gizliliğini korumak yazarların sorumluluğundadır. Hastaların kimliğini açığa çıkarabilecek fotoğraflar için hastadan ya da yasal temsilcilerinden alınan imzalı izinlerin de gönderilmesi gereklidir.

Bütün makalelerin benzerlik tespiti denetimi, iThenticate yazılımı aracılığıyla yapılmaktadır.

Yayın Kurulu, dergimize gönderilen çalışmalar hakkındaki intihal, atıf manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edecektir.

Yazar olarak listelenen herkesin ICMJE ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) tarafından önerilen yazarlık koşullarını karşılaması gerekmektedir.

ICMJE, yazarların aşağıdaki 4 koşulu karşılamasını önermektedir:

1. Çalışmanın konseptine/tasarımına; ya da çalışma için verilerin toplanmasına, analiz edilmesine ve yorumlanmasına önemli katkı sağlamış olmak;
2. Yazı taslağını hazırlamış ya da önemli fikrinsel içeriğin eleştirel incelemelerini yapmış olmak;
3. Yazının yayından önceki son halini gözden geçirmiş ve onaylamış olmak;
4. Çalışmanın herhangi bir bölümünün geçerliliği ve doğruluğuna ilişkin soruların uygun şekilde soruşturulduğunun ve çözümlendiğinin garantisini vermek amacıyla çalışmanın her yönünden sorumlu olmayı kabul etmek.

## YAZARLARA BİLGİ

Bir yazar, çalışmada katkı sağladığı kısımların sorumluluğunu almasına ek olarak, diğer yazarların çalışmanın hangi kısımlarından sorumlu olduğunu da tanımlayabilmelidir. Ayrıca, her yazar diğerlerinin katkı bütünlüğüne güven duymalıdır.

Yazar olarak belirtilen her kişi yazarlığın dört koşulunu karşılamalıdır ve bu dört koşulu karşılayan her kişi yazar olarak tanımlanmalıdır. Dört kriterin hepsini karşılamayan kişilere makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir.

Yazarlık haklarına uygun hareket etmek ve hayalet ya da lütf yazarlığın önlenmesini sağlamak amacıyla sorumlu yazarlar makale yükleme sürecinde <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> adresinden erişilebilen Yazar Katkı Formu'nu imzalamalı ve taranmış versiyonunu yazıyla birlikte göndermelidir. Yayın Kurulu'nun gönderilen bir makalede "lütf yazarlık" olduğundan şüphelenmesi durumunda söz konusu makale değerlendirme yapılmaksızın reddedilecektir. Makale gönderimi kapsamında; sorumlu yazar makale gönderim ve değerlendirme süreçleri boyunca yazarlık ile ilgili tüm sorumluluğu kabul ettiğini bildiren kısa bir ön yazı göndermelidir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, gönderilen makalelerin değerlendirme sürecine dahil olan yazarların ve bireylerin, potansiyel çıkar çatışmasına ya da önyargıya yol açabilecek finansal, kurumsal ve diğer ilişkiler dahil mevcut ya da potansiyel çıkar çatışmalarını beyan etmelerini talep ve teşvik eder.

Bir çalışma için bir birey ya da kurumdan alınan her türlü finansal destek ya da diğer destekler Yayın Kurulu'na beyan edilmeli ve potansiyel çıkar çatışmalarını beyan etmek amacıyla ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Formu katkı sağlayan tüm yazarlar tarafından ayrı ayrı doldurulmalıdır. Editör, yazarlar ve hakemler ile ilgili potansiyel çıkar çatışması vakaları derginin Yayın Kurulu tarafından COPE ve ICMJE rehberleri kapsamında çözülmektedir.

Derginin Yayın Kurulu, itiraz ve şikayet vakalarını, COPE rehberleri kapsamında işleme almaktadır. Yazarlar, itiraz ve şikayetleri için doğrudan Yayıncılık Birimi ile temasa geçebilirler. İhtiyaç duyulduğunda Yayın Ku-

ru'nun kendi içinde çözemediği konular için tarafsız bir temsilci atanmaktadır. İtiraz ve şikayetler için karar verme süreçlerinde nihai kararı Baş Editör verecektir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi her makalenin <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> adresinden erişebileceğiniz Telif Hakkı Devir Formu ile beraber gönderilmesini talep eder. Yazarlar, basılı ya da elektronik formatta yer alan resimler, tablolar ya da diğer her türlü içerik dahil daha önce yayınlanmış içeriği kullanırken telif hakkı sahibinden izin almalıdırlar. Bu konuda ki yasal, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen görüşler ve fikirler İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncısının değil, yazar(lar) ın bakış açılarını yansıtır. Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı bu gibi durumlar için hiç bir sorumluluk ya da yükümlülük kabul etmemektedir. Yayınlanan içerik ile ilgili tüm sorumluluk yazarlara aittir.

## MAKALE HAZIRLAMA

Makaleler, ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) ile uyumlu olarak hazırlanmalıdır. Randomize çalışmalar CONSORT, gözlemsel çalışmalar STROBE, tanısallık değerli çalışmalar STARD, sistematik derleme ve meta-analizler PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar ARRIVE ve randomize olmayan davranış ve halk sağlığıyla ilgili çalışmalar TREND kılavuzlarına uyumlu olmalıdır.

Makaleler sadece <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> adresinde yer alan derginin online makale yükleme ve değerlendirme sistemi üzerinden gönderilebilir. Diğer mecralardan gönderilen makaleler değerlendirilmeye alınmayacaktır.

Gönderilen makalelerin dergi yazım kurallarına uygunluğu ilk olarak Yayıncılık Birimi tarafından kontrol edilecek, dergi yazım kurallarına uygun hazırlanmamış makaleler teknik düzeltme talepleri ile birlikte yazarlarına geri gönderilecektir.

## YAZARLARA BİLGİ

Yazarların; Telif Hakkı Devir Formu, Yazar Formu ve IC-MJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Formu'nu (bu form, tüm yazarlar tarafından doldurulmalıdır) ilk gönderim sırasında online makale sistemine yüklemeleri gerekmektedir. Bu formlara <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> adresinden erişilebilmektedir.

**Kapak sayfası:** Gönderilen tüm makalelerle birlikte ayrı bir kapak sayfası da gönderilmelidir. Bu sayfa;

- Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığını ve 50 karakteri geçmeyen Türkçe ve İngilizce kısa başlığını,
- Yazarların isimlerini, kurumlarını, eğitim derecelerini ve ORCID numaralarını
- Finansal destek bilgisi ve diğer destek kaynakları hakkında detaylı bilgiyi,
- Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dahil), faks numarası ve e-posta adresini,
- Makale hazırlama sürecine katkıda bulunan ama yazarlık kriterlerini karşılamayan bireylerle ilgili bilgileri içermelidir.

**Özet:** Editöre Mektup türündeki yazılar dışında kalan tüm makalelerin Türkçe ve İngilizce özetleri olmalıdır. Özgün Araştırma makalelerinin özetleri "Amaç", "Gereç ve Yöntem", "Bulgular" ve "Sonuç" alt başlıklarını içerecek biçimde hazırlanmalıdır. Olgular sunumu ve derleme türündeki yazıların Özet bölümleri alt başlık içermemelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Tüm makaleler en az 3 en fazla 6 anahtar kelimeyle birlikte gönderilmeli, anahtar sözcükler özetin hemen altına yazılmalıdır. Kısaltmalar anahtar sözcük olarak kullanılmamalıdır. Anahtar söz-

cükler National Library of Medicine (NLM) tarafından hazırlanan Medical Subject Headings (MeSH) veritabanından seçilmelidir.

### Makale Türleri

**Özgün Araştırma:** Ana metin "Giriş", "Gereç ve Yöntem", "Bulgular" ve "Tartışma" alt başlıklarını içermelidir. Özgün Araştırmalarla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

Sonucu desteklemek için istatistiksel analiz genellikle gereklidir. İstatistiksel analiz, tıbbi dergilerdeki istatistik verilerini bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analiz ile ilgili bilgi, Yöntemler bölümü içinde ayrı bir alt başlık olarak yazılmalı ve kullanılan yazılım kesinlikle tanımlanmalıdır.

Birimler, uluslararası birim sistemi olan International System of Units (SI)'a uygun olarak hazırlanmalıdır.

**Editöryel Yorum:** Dergide yayınlanan bir araştırmanın, o konunun uzmanı olan veya üst düzeyde değerlendirme yapan bir hakemi tarafından kısaca yorumlanması amacını taşımaktadır. Yazarları, dergi tarafından seçilip davet edilir. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz.

**Derleme:** Yazının konusunda birikimi olan ve bu birikimleri uluslararası literatüre yayın ve atıf sayısı olarak yansımış uzmanlar tarafından hazırlanmış yazılar değerlendirmeye alınır. Yazarları dergi tarafından da davet edilebilir. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan,

**Tablo 1.** Makale türleri için kısıtlamalar

Makale türü	Sözcük limiti	Özet sözcük limiti	Kaynak limiti	Tablo limiti	Resim limiti
Özgün Araştırma	3500	250 (Alt başlıklı)	30	6	7 ya da toplamda 15 görsel
Derleme	5000	250	50	6	10 ya da toplamda 20 görsel
Olgular Sunumu	1000	200	15	Tablo yok	10 ya da toplamda 20 görsel
Editöre Mektup	500	Uygulanamaz	5	Tablo yok	Görsel yok

## YAZARLARA BİLGİ

değerlendiren ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır. Ana metin "Giriş", "Klinik ve Araştırma Etkileri" ve "Sonuç" bölümlerini içermelidir. Derleme türündeki yazılarla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

**Olgu Sunumu:** Olgu sunumları için sınırlı sayıda yer ayrılmakta ve sadece ender görülen, tanı ve tedavisi güç olan hastalıklarla ilgili, yeni bir yöntem öneren, kitaplarda yer verilmeyen bilgileri yansıtan, ilgi çekici ve öğretici özelliği olan olgular yayına kabul edilmektedir. Ana metin; "Giriş", "Olgu Sunumu", "Tartışma" ve "Sonuç" alt başlıklarını içermelidir. Olgu Sunumlarıyla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

**Editöre Mektup:** Dergide daha önce yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir ayrıntısını ya da eksik kısımlarını tartışabilir. Ayrıca derginin kapsamına giren alanlarda okurların ilgisini çekebilecek konular ve özellikle eğitici olgular hakkında da Editöre Mektup formatında yazılar yayınlanabilir. Okuyucular da yayınlanan yazılar hakkında yorum içeren Editöre Mektup formatında yazılarını sunabilirler. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz. Ana metin alt başlıksız olmalıdır. Hakkında mektup yazılan yayına ait cilt, yıl, sayı, sayfa numaraları, yazı başlığı ve yazarların adları açık bir şekilde belirtilmeli, kaynak listesinde yazılmalı ve metin içinde atıfta bulunulmalıdır.

### Tablolar

Tablolar ana dosyaya eklenmeli, kaynak listesi sonrasında sunulmalı, ana metin içerisindeki geçiş sıralarına uygun olarak numaralandırılmaz. Tabloların üzerinde tanımlayıcı bir başlık yer almalı ve tablo içerisinde geçen kısaltmaların açılımları tablo altına tanımlanmalıdır. Tablolar Microsoft Office Word dosyası içinde "Tablo Ekle" komutu kullanılarak hazırlanmalı ve kolay okunabilir şekilde düzenlenmelidir. Tablolarda sunulan veriler ana metinde sunulan verilerin tekrarı olmamalı; ana metindeki verileri destekleyici nitelikte olmalıdır.

### Resim ve Resim Altyazıları

Resimler, grafikler ve fotoğraflar (TIFF ya da JPEG formatında) ayrı dosyalar halinde sisteme yüklenmelidir. Görseller bir Word dosyası dokümanı ya da ana doküman içerisinde sunulmamalıdır. Alt birimlere ay-

rılan görseller olduğunda, alt birimler tek bir görsel içerisinde verilmemelidir. Her bir alt birim sisteme ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. Resimler alt birimleri belli etme amacıyla etiketlenmemelidir (a, b, c vb.). Resimlerde altyazıları desteklemek için kalın ve ince oklar, ok başları, yıldızlar, asteriksler ve benzer işaretler kullanılabilir. Makalenin geri kalanında olduğu gibi resimler de kör olmalıdır. Bu sebeple, resimlerde yer alan kişi ve kurum bilgileri de körleştirilmelidir. Görsellerin minimum çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır. Değerlendirme sürecindeki aksaklıkları önlemek için gönderilen bütün görsellerin çözünürlüğü net ve boyutu büyük (minimum boyutlar 100x100 mm) olmalıdır. Resim altyazıları ana metnin sonunda yer almalıdır.

Makale içerisinde geçen tüm kısaltmalar, ana metin ve özetle ayrı ayrı olmak üzere ilk kez kullanıldıkları yerde tanımlanarak kısaltma tanımının ardından parantez içerisinde verilmelidir.

Ana metin içerisinde cihaz, yazılım, ilaç vb. ürünlerden bahsedildiğinde ürünün ismi, üreticisi, üretildiği şehir ve ülke bilgisini içeren ürün bilgisi parantez içinde verilmelidir; "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)".

Tüm kaynaklar, tablolar ve resimlere ana metin içinde uygun olan yerlerde sırayla numara verilerek atıf yapılmalıdır.

Özgün araştırmaların kısıtlamaları, engelleri ve yetersizliklerinden Sonuç paragrafı öncesi "Tartışma" bölümünde bahsedilmelidir.

### REVİZYONLAR

Yazarlar makalelerinin revizyon dosyalarını gönderirken, ana metin üzerinde yaptıkları değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak, hakemler tarafından öne sürülen önerilerle ilgili notlarını "Hakemlere Cevap" dosyasında göndermelidir. Hakemlere Cevap dosyasında her hakemin yorumunun ardından yazarın cevabı gelmeli ve değişikliklerin yapıldığı satır numaraları da ayrıca belirtilmelidir. Revize makaleler karar mektubunu takip eden 30 gün içerisinde dergiye gönderilmelidir. Makalenin revize versiyonu belirtilen süre içerisinde yüklenmezse, revizyon seçeneği iptal olabilir. Yazarların revizyon için ek süreye ihtiyaç duymaları duru-



## YAZARLARA BİLGİ

munda uzatma taleplerini ilk 30 gün sona ermeden dergiye iletmeleri gerekmektedir.

Yayına kabul edilen makaleler dil bilgisi, noktalama ve biçim açısından kontrol edilir. Yayın süreci tamamlanan makaleler, yayın planına dahil edildikleri sayıyla birlikte yayınlanmadan önce erken çevrimiçi formatında dergi web sitesinde yayına alınır. Kabul edilen makalelerin baskıya hazır PDF dosyaları sorumlu yazarlara iletilir ve yayın onaylarının 2 gün içerisinde dergiye iletilmesi istenir.

## KAYNAKLAR

Atıf yapılırken en son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir. Atıf yapılan erken çevrimiçi makalelerin DOI numaraları mutlaka sağlanmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Dergi isimleri Index Medicus/Medline/PubMed'de yer alan dergi kısaltmaları ile uyumlu olarak kısaltılmalıdır. Altı ya da daha az yazar olduğunda tüm yazar isimleri listelenmelidir. Eğer 7 ya da daha fazla yazar varsa ilk 6 yazar yazıldıktan sonra "et al." kullanılmalıdır. Ana metinde kaynaklara atıf yapılırken parantez içinde Arap rakamları kullanılmalıdır. Farklı yayın türleri için kaynak stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:

**Dergi makalesi:** Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanese J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donors treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

**Kitap bölümü:** Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. *Cardiovascular Medicine*. St Louis: Mosby; 1974.p.273-85.

**Tek yazarlı kitap:** Cohn PF. *Silent myocardial ischemia and infarction*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

**Yazar olarak editör(ler):** Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

**Toplantıda sunulan yazı:** Bengissson S. Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and se-

curity in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

**Bilimsel veya teknik rapor:** Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

**Tez:** Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

**Yayına kabul edilmiş ancak henüz basılmamış yazılar:** Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med* In press 1997.

**Erken Çevrimiçi Yayın:** Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N. Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and biatrial thrombus. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012 Dec 26. doi: 10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print]

**Elektronik formatta yayınlanan yazı:** Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

## SON KONTROL LİSTESİ

- Editöre mektup
  - Makalenin türü
  - Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi
  - Sponsor veya ticari bir firma ile ilişkisi (varsa belirtiniz)
  - İstatistik kontrolünün yapıldığı (araştırma makaleleri için)
  - İngilizce yönünden kontrolünün yapıldığı
  - Yazarlara Bilgide detaylı olarak anlatılan dergi politikalarının gözden geçirildiği
  - Kaynakların NLM referans sistemine göre belirtildiği



## YAZARLARA BİLGİ

- Telif Hakkı Anlaşması Formu
- Yazar Formu
- Daha önce basılmış materyal (yazı-resim-tablo) kullanılmış ise izin belgesi
- İnsan ögesi bulunan çalışmalarda "gereç ve yöntem" bölümünde Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygunluk, kendi kurumlarından alınan etik kurul onayının ve hastalardan "bilgilendirilmiş olur (rıza)" alındığının belirtilmesi
- Hayvan ögesi kullanılmış ise "gereç ve yöntem" bölümünde "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" prensiplerine uygunluğunun belirtilmesi
- Makale kapak sayfası
  - Makalenin kategorisi
  - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
  - Makalenin Türkçe ve İngilizce kısa başlığı
  - Yazarların ismi soyadı, unvanları ve bağlı oldukları kurumlar (üniversite ve fakülte bilgisinden sonra şehir ve ülke bilgisi de yer almalıdır), e-posta adresleri
  - Sorumlu yazarın e-posta adresi, açık yazışma adresi, iş telefonu, GSM, faks nosu
  - Tüm yazarların ORCID'leri
- Makale ana metni dosyasında olması gerekenler
  - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
  - Özetler 250 kelime Türkçe ve 250 kelime İngilizce, (olgu sunumunda 200 kelime Türkçe ve 200 kelime İngilizce)
  - Anahtar Kelimeler: 3-6 Türkçe ve 3-6 İngilizce
  - Makale ana metin bölümleri
  - Kaynaklar
  - Finansal destek (varsa belirtiniz)
  - Çıkar çatışması (varsa belirtiniz)
  - Teşekkür (varsa belirtiniz)
  - Tablolar-Resimler, Şekiller (başlık, tanım ve alt yazılılarıyla)

Editör: Birsen Karaman

Adres: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi  
Dekanlığı, Turgut Özal Cad. 34093 Çapa, Fatih,  
İstanbul, Türkiye

Telefon: +90 212 414 21 61

E-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Yayıncı: İstanbul Üniversitesi Yayınevi

Adres: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü,  
34452 Beyazıt, Fatih, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 440 00 00

Faks: +90 212 217 22 92



## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Journal of Istanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) is an international, scientific, open access periodical published in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles. The journal is the official publication of Istanbul Faculty of Medicine of Istanbul University and it is published quarterly on January, April, July and October. The publication languages of the journal are Turkish and English.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) aims to contribute to the literature by publishing manuscripts at the highest scientific level on all fields of medicine. The journal publishes original experimental and clinical research articles, reports of rare cases, reviews that contain sufficient amount of source data conveying the experiences of experts in a particular field, and letters to the editors as well as brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries.

## EDITORIAL POLICIES AND PEER REVIEW PROCESS

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 World Association of Medical Editors (WAME), the Council of Science Editors (CSE), the Committee on Publication Ethics (COPE), the European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). 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. The journal should be informed of manuscripts that have been submitted to another journal for evaluation and rejected for publication. The submission of previous reviewer reports will expedite the evaluation process. 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.

Manuscripts submitted to Journal of Istanbul Faculty of Medicine will go through a double-blind peer-review process. Each submission will be reviewed by at least two external, independent peer reviewers who are experts in their fields in order to ensure an unbiased evaluation process. The editorial board will invite an external and independent editor to manage the evaluation processes of manuscripts submitted by editors or by the editorial board members of the journal. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all submissions.

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](http://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, signed releases of the patient or of their legal representative should be enclosed.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate by CrossCheck).

In the event of alleged or suspected research misconduct, e.g., plagiarism, citation manipulation, and data falsification/fabrication, the Editorial Board will follow and act in accordance with COPE guidelines.



## INTRUCTIONS TO AUTHORS

Each individual listed as an author should fulfill the authorship criteria recommended by the International Committee of Medical Journal Editors

(ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org)). The ICMJE recommends that authorship be based on the following 4 criteria:

- 1 Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
- 2 Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
- 3 Final approval of the version to be published; AND
- 4 Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he/she has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

All those designated as authors should meet all four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all four criteria should be acknowledged in the title page of the manuscript.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine requires corresponding authors to submit a signed and scanned version of the authorship contribution form (available for download through <http://jmed.istanbul.edu.tr/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide>) during the initial submission process in order to act appropriately on authorship rights and to prevent ghost or honorary authorship. If the editorial board suspects a case of "gift authorship," the submission will be rejected without further review. As part of the submission of the manuscript, the corresponding author should also send a short statement declaring that he/she accepts to undertake all the responsibility for authorship during the submission and review stages of the manuscript.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine requires and encourages the authors and the individuals involved in the evaluation process of submitted manuscripts to disclose any existing or potential conflicts of interests, including financial, consultant, and institutional, that might lead to potential bias or a conflict of interest. Any financial grants or other support received for a submitted study from individuals or institutions should be disclosed to the Editorial Board. To disclose a potential conflict of interest, the ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form should be filled in and submitted by all contributing authors. Cases of a potential conflict of interest of the editors, authors, or reviewers are resolved by the journal's Editorial Board within the scope of COPE and ICMJE guidelines.

The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of 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.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer Form (available for download at <http://jmed.istanbul.edu.tr/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide>). 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 Journal of Istanbul Faculty of Medicine 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.

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

### MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscripts should be prepared in accordance with ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>). Authors are required to prepare manuscripts in accordance with the CONSORT guidelines for randomized research studies, STROBE guidelines for observational original research studies, STARD guidelines for studies on diagnostic accuracy, PRISMA guidelines for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE guidelines for experimental animal studies, and TREND guidelines for non-randomized public behavior.

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <http://jmed.istanbul.edu.tr/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide> 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.

Authors are required to submit the following:

- Copyright Transfer Form,
- Author Form and ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form (should be filled in by all contributing authors) during the initial submission. These forms are available for download at <http://jmed.istanbul.edu.tr/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide>

**Title page:** A separate title page should be submitted with all submissions and this page should include:

- The full title of the manuscript as well as a short title (running head) of no more than 50 characters,

- Name(s), affiliations, highest academic degree(s) and ORCID ID(s) of the author(s),
- Grant information and detailed information on the other sources of support,
- Name, address, telephone (including the mobile phone number) and fax numbers, and email address of the corresponding author,
- Acknowledgment of the individuals who contributed to the preparation of the manuscript but who do not fulfil the authorship criteria.

**Abstract:** A Turkish and an English abstract should be submitted with all submissions except for Letters to the Editor. Submitting a Turkish abstract is not compulsory for international authors. The abstract of Original Articles should be structured with subheadings (Objective, Materials and Methods, Results, and Conclusion). Abstracts of Case Reports and Reviews should be unstructured. Please check Table 1 below for word count specifications.

**Keywords:** Each submission must be accompanied by a minimum of three to a maximum of six keywords for subject indexing at the end of the abstract. The keywords should be listed in full without abbreviations. The keywords should be selected from the National Library of Medicine, Medical Subject Headings database (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

### Manuscript Types

**Original Articles:** This is the most important type of article since it provides new information based on original research. The main text of original articles should be structured with Introduction, Material and Method, Results, Discussion, and Conclusion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Original Articles.

Statistical analysis to support conclusions is usually necessary. Statistical analyses must be conducted in accordance with international statistical reporting standards (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). Information on statistical analyses should be provided with a separate subheading under the Materials and Methods section and the statistical software that was used during the process must be specified.

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Units should be prepared in accordance with the International System of Units (SI).

**Editorial Comments:** Editorial comments aim to provide a brief critical commentary by reviewers with expertise or with high reputation in the topic of the research article published in the journal. Authors are selected and invited by the journal to provide such comments. Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media are not included.

**Review Articles:** Reviews prepared by authors who have extensive knowledge on a particular field and whose scientific background has been translated into a high volume of publications with a high citation potential are welcomed. These authors may even be invited by the journal. Reviews should describe, discuss, and evaluate the current level of knowledge of a topic in clinical practice and should guide future studies. The main text should contain Introduction, Clinical and Research Consequences, and Conclusion sections. Please check Table 1 for the limitations for Review Articles.

**Case Reports:** There is limited space for case reports in the journal and reports on rare cases or conditions that constitute challenges in diagnosis and treatment, those offering new therapies or revealing knowledge not included in the literature, and interesting and educative case reports are accepted for publication. The text should include Introduction, Case Presentation, Discussion, and Conclusion sub-headings. Please check Table 1 for the limitations for Case Reports.

**Letters to the Editor:** This type of manuscript discusses important parts, overlooked aspects, or lacking parts of a previously published article. Articles on subjects within the scope of the journal that might attract the readers' attention, particularly educative cases, may also be submitted in the form of a "Letter to the Editor." Readers can also present their comments on the published manuscripts in the form of a "Letter to the Editor." Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media should not be included. The text should be unstructured. The manuscript that is being commented on must be properly cited within this manuscript.

### Tables

Tables should be included in the main document, presented after the reference list, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title must be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables by footnotes (even if they are defined within the main text). Tables should be created using the "insert table" command of the word processing software and they should be arranged clearly to provide easy reading. Data presented in the tables should not be a repetition of the data presented within the main text but should be supporting the main text.

### Figures and Figure Legends

Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in TIFF or JPEG format)

**Table 1.** Limitations for each manuscript type

Type of manuscript	Word limit	Abstract word limit	Reference limit	Table limit	Figure limit
Original Article	3500	250 (Structured)	30	6	7 or total of 15 images
Review Article	5000	250	50	6	10 or total of 20 images
Case Report	1000	200	15	No tables	10 or total of 20 images
Technical Note	1500	No abstract	15	No tables	10 or total of 20 images
Letter to the Editor	500	No abstract	5	No tables	No media

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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 not be labeled (a, b, c, etc.) to indicate figure subunits. Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks, and similar marks can be used on the images to support figure legends. Like the rest of the submission, the figures too should be blind. Any information within the images that may indicate an individual or institution should be blinded. The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI. To prevent delays in the evaluation process, all submitted figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions: 100 × 100 mm). Figure legends should be listed at the end of the main document.

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 in the following format: "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)"

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.

Limitations, drawbacks, and the shortcomings of original articles should be mentioned in the Discussion section before the conclusion paragraph.

## REVISIONS

When submitting a revised version of a paper, the author must submit a detailed "Response to the reviewers" that states point by point how each issue

raised by the reviewers has been covered and where it can be found (each reviewer's comment, followed by the author's reply and line numbers where the changes have been made) as well as an annotated copy of the main document. Revised manuscripts must be submitted within 30 days from the date of the decision letter. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the revision option may be canceled. If the submitting author(s) believe that additional time is required, they should request this extension before the initial 30-day period is over.

Accepted manuscripts are copy-edited for grammar, punctuation, and format. Once the publication process of a manuscript is completed, it is published online on the journal's webpage as an ahead-of-print publication before it is included in its scheduled issue. A PDF proof of the accepted manuscript is sent to the corresponding author and their publication approval is requested within 2 days of their receipt of the proof.

## REFERENCES

While citing publications, preference should be given to the latest, most up-to-date publications. If an ahead-of-print publication is cited, the DOI number should be provided. Authors are responsible for the accuracy of references. Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus/ MEDLINE/PubMed. When there are six or fewer authors, all authors should be listed. If there are seven or more authors, the first six authors should be listed followed by "et al." In the main text of the manuscript, references should be cited using Arabic numbers in parentheses. The reference styles for different types of publications are presented in the following examples.

**Journal Article:** Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanèse J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donor treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

**Book Section:** Suh KN, Keystone JS. Malaria and babesiosis. Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR,



## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

editors. Infectious Diseases. Philadelphia: Lippincott Williams; 2004.p.2290-308.

**Books with a Single Author:** Sweetman SC. Martindale the Complete Drug Reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

**Editor(s) as Author:** Huizing EH, de Groot JAM, editors. Functional reconstructive nasal surgery. Stuttgart-New York: Thieme; 2003.

**Conference Proceedings:** Bengisson S. Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. pp.1561-5.

**Scientific or Technical Report:** Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, Agrón E, Wu L, Lindley A, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study KidneyInt: 2004. Report No: 26.

**Thesis:** Yılmaz B. Ankara Üniversitesindeki Öğrencilerin Beslenme Durumları, Fiziksel Aktivitelerive Beden Kitle İndeksleri Kan Lipidleri Arasındaki İlişkiler. H.Ü. SağlıkBilimleriEnstitüsü, DoktoraTezi. 2007.

**Manuscripts Accepted for Publication, Not Published Yet:** Slots J. The microflora of black stain on human primary teeth. Scand J Dent Res. 1974.

**Epub Ahead of Print Articles:** Cai L, Yeh BM, Westphalen AC, Roberts JP, Wang ZJ. Adult living donor liver imaging. DiagnIntervRadiol. 2016 Feb 24. doi: 10.5152/dir.2016.15323. [Epub ahead of print].

**Manuscripts Published in Electronic Format:** Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

## SUBMISSION CHECKLIST

- Cover letter to the editor
  - The category of the manuscript
  - Confirming that "the paper is not under consideration for publication in another journal".
  - Including disclosure of any commercial or financial involvement.
  - Confirming that the statistical design of the research article is reviewed.
  - Confirming that last control for fluent English was done.
  - Confirming that journal policies detailed in Information for Authors have been reviewed.
  - Confirming that the references cited in the text and listed in the references section are in line with NLM.
- Copyright Agreement Form
- Author Form
- Permission of previous published material if used in the present manuscript
  - Acknowledgement of the study "in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration.
  - Statement that informed consent was obtained after the procedure(s) had been fully explained. Indicating whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed as in "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals".
- Title page
  - The category of the manuscript
  - The title of the manuscript both in Turkish and in English
  - Short title (running head) both in Turkish and in English
  - All authors' names and affiliations (institution, faculty/department, city, country), e-mail addresses
  - Corresponding author's email address, full postal address, telephone and fax number
  - ORCIDs of all authors.





## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

- Main Manuscript Document
  - The title of the manuscript both in Turkish and in English
  - Abstracts both in Turkish and in English (250 words). (Case report's abstract limit is 200 words)
  - Key words: 3 - 6 words both in Turkish and in English
  - Main article sections
  - References
  - Grant support (if exists)
  - Conflict of interest (if exists)
  - Acknowledgement (if exists)
  - All tables, illustrations (figures) (including title, description, footnotes)

Editor: Birsen Karaman

Address: Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine Deanery, Turgut Özal Cad. 34093, Çapa,

Fatih, Istanbul, Turkey

Phone: +90 212 414 21 61

E-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Publisher: Istanbul University Press

Address: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü,  
34452 Beyazıt, Fatih / Istanbul - Turkey

Phone: +90 212 440 00 00

## İÇİNDEKİLER / CONTENTS

### ARAŞTIRMA / RESEARCH

- 81** THE *miR-196a2T/C* VARIANT AS A POSSIBLE PREDISPOSING FACTOR FOR ANKYLOSING SPONDYLITIS IN A TURKISH POPULATION  
*TÜRK POPÜLASYONUNDA ANKİLOZAN SPONDİLİTE YATKINLIK SAĞLAYICI FAKTÖR OLARAK miR-196a2T/C VARYANTI*  
Sacide PEHLİVAN, Savaş GÜRİSOY, Ayşe Feyda NURSAL, Mazlum Serdar AKALTUN, Kürşat ÖZDİLLİ, Mustafa PEHLİVAN
- 86** RADICAL SURGERY IN EARLY STAGE GASTRIC CANCER: SINGLE CENTER EXPERIENCE  
*ERKEN EVRE MİDE KANSERİNDE RADİKAL CERRAHİ: İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ DENEYİMİ*  
Adem BAYRAKTAR, Metin KESKİN, Cemil Burak KULLE, Gülçin YEĞEN, Emre BALIK, Mehmet Türker BULUT
- 92** SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY OF SALIVARY AND THYROID GLANDS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH FMF AND AMYLOIDOSIS  
*FMF VE AMİLOİDOZ TANISI ALAN PEDIATRİK HASTALARDA TÜKÜRÜK VE TİROİD BEZLERİNDE SHEAR WAVE ELASTOGRAFİ DEĞERLENDİRME*  
Zuhal BAYRAMOĞLU, Oya KÖKER, Sedat Giray KANDEMİRLİ, İbrahim ADALETLİ, Rukiye EKER ÖMEROĞLU
- 100** EVALUATION OF ANXIETY LEVELS IN CHILDREN AND THEIR MOTHERS WITH MONOSYMPTOMATIC NOCTURNAL ENURESIS  
*PRİMER ENÜREZİS NOKTURNA TANILI ÇOCUKLAR VE ANNELERİNDE ANKSİYETE DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ*  
Aysel KARACA ÜNLÜ, Bağdagül AKSU, Ayşe AĞBAŞ, Murat ELEVİLİ
- 105** AWARENESS ABOUT CHILDHOOD AUTISM AMONG RESIDENT PHYSICIANS OF SURGICAL, NONSURGICAL AND FIRST-CONTACT DISCIPLINES (FAMILY MEDICINE+ PEDIATRICS+ OTORHINOLARYNGOLOGY) OF A RESEARCH AND TRAINING HOSPITAL IN ISTANBUL, TURKEY  
*İSTANBUL'DA BİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNİN CERRAHİ, CERRAHİ DIŞI VE İLK-BAŞVURU DİSİPLİNLERİ (AİLE HEKİMLİĞİ + PEDIATRİ + KULAK BURUN BOĞAZ) ASİSTAN HEKİMLERİNİN ÇOCUKLUK ÇAĞI OTİZMİ HAKKINDA FARKINDALIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ*  
Seyhan HİDİROĞLU, Nimet Emel LÜLECİ, Melda KARAVUŞ, Salih GÜZEL, Mehmet Cemal DÖNMEZ
- 113** COMPARISON OF THE TARGET REFRACTIVE VALUE AND THE RESULTING REFRACTIVE VALUE IN PATIENTS UNDERGOING PHACOEMULSIFICATION SURGERY  
*FAKOEMÜLSİFİKASYON CERRAHİSİ YAPILAN HASTALARDA HEDEF REFRAKTİF DEĞER İLE SONUÇ REFRAKTİF DEĞERİN KARŞILAŞTIRILMASI*  
Adem UĞURLU, Emre ALTINKURT, Nilüfer GÖZÜM, Nurdan Gamze MUMCU TAŞLI
- 119** KORONER ARTER BAYPAS OPERASYONLARINDA OTOLOG VENA SAFENA MAGNA ÇIKARILMASINDA ENDOSKOPIK, TÜNEL VE STANDART YÖNTEMİN KARŞILAŞTIRILMASI  
*THE COMPARISON OF STANDARD, ENDOSCOPIC AND TUNNEL HARVESTING OF AUTOLOG VENA SAPHENA MAGNA IN CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING OPERATIONS*  
İbrahim ERDİNÇ, Didem Melis ÖZTAŞ, Mert MERİÇ, Murat UĞURLUCAN, Öztekin OTO
- 127** SIÇANLARDA TRANEKSAMİK ASİDİN KOAGÜLASYON VE FLEP SAĞKALIMI ÜZERİNE ETKİLERİ  
*EFFECTS OF TRANEXAMIC ACID ON COAGULATION AND FLAP SURVIVAL IN RATS*  
H. Utkan AYDIN, Ömer BERKÖZ
- 132** TORASİK AORT PATOLOJİLİ HASTALARDA STENT GREFT UYGULAMALARI VE SONUÇLARI  
*STENT GRAFT APPLICATIONS AND RESULTS IN PATIENTS WITH THORACIC AORTIC PATHOLOGIES*  
Yılmaz ÖNAL, Cesur SAMANCI, Bülent ACUNAŞ, Murat UĞURLUCAN, Ufuk ALPAGUT

## İÇİNDEKİLER / CONTENTS

### ARAŞTIRMA / RESEARCH

- 138** İDİOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURALI HASTALARDA RETİKÜLOTROMBOSİT SAYISININ TEDAVİ CEVABI İLE İLİŞKİSİ  
*THE ASSOCIATION OF RETICULATED THROMBOCYTE COUNT WITH TREATMENT RESPONSE IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA*  
Ayşe Serra ARTAN, Meliha NALÇACI
- 146** TÜRKİYE - YUNANİSTAN DOĞALGAZ HATTI BAKIM ÇALIŞMALARINI İÇİN YAPILAN DERİN DALIŞLARIN MEDİKAL ANALİZİ  
*MEDICAL ANALYSIS OF THE DEEP DIVES PERFORMED DURING TURKEY - GREECE NATURAL GAS PIPELINE MAINTENANCE*  
Bengüsu MİRASOĞLU, Şamil AKTAŞ

### REVIEW / DERLEME

- 152** MESLEK HASTALIKLARIYLA İLİŞKİLİ GENETİK POLİMORFİZMLERİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARINI  
*MOLECULAR MECHANISMS OF GENETIC POLYMORPHISMS RELATED TO OCCUPATIONAL DISEASES*  
Gözde ÖZTAN, Halim İŞSEVER
- 162** KRONİK PELVİK AĞRI VE PELVİK TABAN BOZUKLUKLARINDA PSİKİYATRİK SORUNLAR VE TEDAVİSİ  
*PSYCHIATRIC PROBLEMS AND TREATMENT IN CHRONIC PELVIC PAIN AND PELVIC FLOOR DYSFUNCTION*  
Nazmiye YILDIRIM, Mine ÖZKAN

### CASE REPORT / OLGU SUNUMU

- 168** GALAKTOZEMİ VE SİTUS İNVERSUS TOTALİS BERABERLİĞİ: NADİR BİR OLGU SUNUMU  
*COEXISTENCE OF TWO RARE DISORDERS GALACTOSEMIA AND SITUS INVERSUS TOTALIS: A CASE REPORT*  
İlksen DEMİR, Fatma Derya BULUT, Zahide ORHAN, Sebile KILAVUZ, Sevcan ERDEM,  
Tuğsan BALLI, Deniz KOR, Neslihan ÖNENLİ MÜNGAN
- 172** VASCULAR PLUG EMBOLİZASYONU İKİ PULMONER SEKESTRASYONUN VASKÜLER PLAK EMBOLİZASYONU ÖNCESİ  
*LOBECTOMY ÖNCESİ PULMONER SEKESTRASYONUN VASKÜLER PLAK EMBOLİZASYONU*  
Ahmet Arif YALÇIN, Serkan KAHRAMAN, Murat AKKUŞ, Aydın YILDIRIM

# THE *miR-196a2T/C* VARIANT AS A POSSIBLE PREDISPOSING FACTOR FOR ANKYLOSING SPONDYLITIS IN A TURKISH POPULATION

## TÜRK POPÜLASYONUNDA ANKİLOZAN SPONDİLİTE YATKINLIK SAĞLAYICI FAKTÖR OLARAK *miR-196a2T/C* VARYANTI

Sacide PEHLİVAN<sup>1</sup> , Savaş GÜRSOY<sup>2</sup> , Ayşe Feyda NURSAL<sup>3</sup> , Mazlum Serdar AKALTUN<sup>2</sup> , Kürşat ÖZDİLLİ<sup>4</sup> , Mustafa PEHLİVAN<sup>5</sup> 

<sup>1</sup>Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>Gaziantep University, Faculty of Medicine, <sup>2</sup>Department of Physical Therapy and Rehabilitation, <sup>3</sup>Department of Internal Medicine Division of Hematology, Gaziantep, Turkey

<sup>3</sup>Hitit University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Corum, Turkey

<sup>4</sup>Medipol University, Medipol University Hospital, Pediatric Bone Marrow Unit, Istanbul, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** S.P. 0000-0003-1272-5845; S.G. 0000-0002-1673-9905; A.F.N. 0000-0001-7639-1122; M.S.A. 0000-0002-9666-9483; K.Ö. 0000-0002-7129-5024; M.P. 0000-0002-6692-085X

**Cite this article as:** Pehlivan S, Gursoy S, Nursal AF, Akaltun MS, Ozdilli K, Pehlivan M. The *miR-196a2T/C* variant as a possible predisposing factor for ankylosing spondylitis in a turkish population. J Ist Faculty Med 2020;83(2):81-5. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0023

### ABSTRACT

**Objective:** Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disorder. MicroRNAs (miRNAs) can function as either oncogenes or tumor suppressor genes. Altered miRNA expression has been implicated in the pathogenesis of several diseases. Therefore, we aimed to explore the effects of *miR-196a2T/C* (rs11614913) variant profile on susceptibility to AS in a Turkish population.

**Materials and Methods:** Blood samples were collected from 78 AS patients and 79 healthy controls. *miR-196a2T/C* variant was genotyped by PCR-RFLP. Odds ratio (OR) with 95% confidence interval (95%CI) were calculated using the  $\chi^2$  test.

**Results:** The frequency of T/C and T/T genotypes of the *miR-196a2T/C* were higher in AS patients compared to healthy controls ( $p=0.034$  and  $p=0.028$ , respectively). The subjects carrying the *miR-196a2T/C* variant T/T genotype showed a 2.542-fold increased AS risk than the control group. However, no difference was observed in the allele frequencies of *miR-196a2T/C* between AS patients and the controls. It was found that C/C genotype of *miR-196a2T/C* variant was more frequent in AS patients with enthesitis than AS patients without enthesitis ( $p=0.042$ ).

**Conclusion:** The *miR-196a2T/C* variant represents a genetic risk

### ÖZET

**Amaç:** Ankilozan spondilit (AS) kronik, enflamatuar bir hastalıktır. MikroRNA'lar (miRNA'lar) onkogen veya tümör baskılayıcı genler olarak fonksiyon yapabilirler. Çeşitli hastalıkların patogenezinde miRNA ekspresyonu'nun değişmesi bulunmaktadır. Bu nedenle, Türk toplumunda AS yatkınlığında *miR-196a2T/C* (rs11614913) varyant profilinin etkilerini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** 78 AS hastası ve 79 kontrolden kan örnekleri toplandı. *miR-196a2T/C* varyantı PCR-RFLP ile genotiplendi.  $\chi^2$  testi kullanılarak %95 güven aralığı ile Odds oranı (OR) hesaplandı.

**Bulgular:** *miR-196a2T/C* T/C ve T/T genotipleri AS hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksekti (sırasıyla,  $p=0.034$  and  $p=0.028$ ). *miR-196a2T/C* varyant T/T genotipini taşıyan kişiler kontrol grubundan 2,542 kat artmış AS riski gösterdiler. Ancak, *miR-196a2T/C* allele frekansları açısından AS hastaları ve kontroller arasında fark saptanmadı. *miR-196a2T/C* varyant C/C genotipinin entezitli AS hastalarında entezit bulunmayan AS hastalarından daha çok olduğu bulundu ( $p=0.042$ ).

**Sonuç:** *miR-196a2T/C* varyantı Türk toplumunda AS ve hastalığın entezit ile ilişkisine yatkınlık sağlayan genetik risk faktörü rolü göstermektedir.

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** sacide.pehlivan@istanbul.edu.tr

**Submitted/Başvuru:** 12.03.2019 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 01.07.2019 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 22.07.2019 • **Accepted/Kabul:** 22.08.2019 • **Published Online/Online Yayın:** 30.09.2019

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

factor for increased susceptibility to AS and is associated with enthesitis in the Turkish population.

**Keywords:** Ankylosing spondylitis, *miR-196a2*, variant, enthesitis

**Anahtar Kelimeler:** Ankilozan spondilit, *miR-196a2*, varyant, entezit

## INTRODUCTION

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory arthritis which involves mainly the vertebrae and sacroiliac joints, resulting in severe pain and loss of mobility (1). The general prevalence of AS is 1% and this disease primarily influences young men older than 15 years (2). It can cause structural and functional deterioration. Even though the etiopathogenesis of AS remains unclear, AS seems to be a multifactorial illness, affected by several genetic and environmental factors. It is reasonable that the major histocompatibility complex (MHC) class I allele human leukocyte antigen B27 (HLA-B27) gene constitutes the most crucial risk factor for development of this disease (3).

MicroRNAs (miRNAs) are a group of endogenous, tiny, noncoding single-stranded RNAs of about 22 nucleotides that play a role as post-transcriptional gene regulatory factors for up to 30% of all human genes. MiRNAs exert their effect by binding to the 3'-untranslated region of specific messenger RNAs (mRNAs) and target them for breaking down or translational inhibition (4). Several miRNAs play a role in modulation of numerous physiological functions, including proliferation, apoptosis, differentiation, immune response, and inflammation. MiRNAs are thought to be tissue-specifically expressed and it has been suggested that alteration in their expression is related with illness (5). It has been reported that miRNAs are involved in the pathogenesis of several human diseases like autoimmune or autoinflammatory disorders (6). *miR-196a* has been defined as an upstream regulator of Hoxb8 and Sonic hedgehog (Shh) in limb development (7). *miR-196a2T/C* (rs11614913) variant causes a change from cytosine to thymine. This variant is found at the 3p mature *miR-196a* region and has an impact on the transformation of pre-*miR-196a2* to its mature form. *miR-196a2T/C* have been widely scrutinized in several types of cancer, ischemic stroke, Moyamoya disease, premature ovarian failure, and spontaneous abortion (8). In previous studies, it has been reported that different miRNA variants are associated with AS development. Hence, we aimed to clarify the effect of the *miR-196a2T/C* variant on AS risk. Furthermore, we investigated whether the *miR-196a2T/C* variant is linked with clinical-pathological findings of AS.

## MATERIALS AND METHODS

### Study Population

A total of 78 unrelated AS patients and 79 healthy controls were enrolled for analysis of the possible effects of the *miR-196a2T/C* variant. All samples were obtained from patients and controls who had been admitted to Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Physical Therapy and Rehabilitation. They were diagnosed with AS after routine tests, X-ray, CT and nuclear magnetic resonance examinations according to the Modified New York Criteria for AS (9). Patients with type 2 diabetes mellitus, liver disease, renal failure and chronic infectious disease were excluded. A clinical data collection form was designed, and age, body mass index (BMI), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI), AS-specific Quality of life (AS-QoL), HLA-B27 and enthesitis were recorded. For comparison, a control group included individuals with similar ethnic backgrounds and living in the same geographic area with the patients. The controls had no history of arthritis. Informed written consent was obtained from all patients and subjects before enrollment to the study, according to the ethical guidelines of the 2008 Declaration of Helsinki. Ethical approval was attained from the Local Human Research Ethics Committee.

### Genotyping

Genomic DNA was obtained from peripheral blood by the standard salting method developed by Miller et al. (10). The isolated DNA was stored at -20°C until further analysis. The *miR-196a2T/C* variant was genotyped in all subjects by polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) analysis, as described previously (11). The following primers were used to amplify the rs11614913T/C polymorphism site in the *miR-196a2* precursor: F 5'-CCC CTT CCC TTC TCC TCC AGA TA-3' and R 5'-CGA AAA CCG ACT GAT GTA ACT CCG-3'. PCR was performed in a 25-mL reaction mixture with 10X PCR buffer, 3 mL 25 mM MgCl<sub>2</sub>, 1.5 mL 10 pM of both primers, 2 mL 10 mM each dNTP, 2 mL (20-40 ng/mL) DNA, and 1 U Taq DNA polymerase. Reaction parameters were as follows: initial denaturation at 94°C for 5 min; followed by 35 cycles at 91°C for 60 s, 62°C for 60 s, and 72°C for 60 s, and a final extension at 72°C for 5 min. The

PCR amplification products were digested using *MspI* restriction enzymes. For *miR-196a2T/C* variant, allele C was cuttable, producing two fragments of 24 bp and 125 bp, allele T was uncuttable and the fragment was still 146 bp.

### Statistical Analysis

All statistical analyses were done using SPSS Statistical Program Version 16.0 and OpenEpi info 2.2 software package programs. Continuous data was given as mean±SD (standard deviation) and (min/max). Chi<sup>2</sup> test was used to determine the significance of differences in the allele frequency and genotype distribution between the two study groups. Odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated. P value  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

### RESULTS

In this study, a total of 78 unrelated Turkish patients with AS and 79 healthy subjects were evaluated for the *miR-196a2T/C* variant. The distribution of the genotype and allele of the patients and healthy controls for the *miR-196a2T/C* variant are presented in Table 1. A significant difference between the patients and the controls was observed for genotype distribution of the *miR-196a2T/C* variant. The frequency of T/C and T/T genotypes of the *miR-196a2T/C* variant was much higher in AS patients than in healthy controls ( $p=0.034$ , OR=0.379, 95%CI, 1.155-0.929;  $p=0.028$ , OR=2.542, 95%CI, 1.108-5.834, respectively). The allele frequencies of the *miR-196a2T/C* variant showed no statistically significant difference between AS patients and the controls ( $p > 0.05$ ).

We then evaluated the associations between the clinical features of AS and *miR-196a2T/C* genotype distribution (Table 1). *miR-196a2T/C* variant genotype distributions showed no significant association with various clinical parameters including BMI, BASDAI, BASMI, BASFI, BASRI, AS-AS-QoL, and HLA-B27 ( $p > 0.05$  and data not shown). There was a significant association between the *miR-196a2T/C* variant and enthesitis. The CC genotype of the *miR-196a2T/C* variant was more frequent in patients with enthesitis than patients without enthesitis ( $p=0.042$ , OR=2.798, 95%CI=1.036-7.554) (Table 2).

### DISCUSSION

AS is the most frequent form of spondyloarthritis. Of all rheumatic disorders, AS is closely related with genetic factors. High monozygotic twin concordance (63%) and familial aggregation studies suggest a heritability of over 90% in cases with AS (12). HLA-B27 creates a major genetic risk, present in about 6% of the US population, and more than 90% of patients with AS. Overall, the prevalence of AS in various parts of the world correlates with the prevalence of HLA-B27.

MiRNAs are a group of regulatory RNA that acts as a principal control factor in gene expression. During past decades, it has become increasingly evident that miRNAs play a crucial role not only in normal development and physiology, but also in the pathologies of autoimmune disorders, cancer, heart disease, and inflammatory conditions (13). The significance of miRNAs in regulating bone homeostasis and metabolism has been well understood.

**Table 1.** The distribution of genotypes and alleles of *miR-196a2T/C* variant in AS patients and controls

<i>miR-196a2</i>	Patients	Controls	OR	95%CI	p
Genotypes	n=78 (%)	n=79 (%)			
CC	25 (32.1)	27 (34.2)	0.467*	0.181-1.205*	0.115*
TC	32 (41.0)	42 (53.2)	0.379*	0.155-0.929*	<b>0.034*</b>
TT	21 (26.9)	10 (12.6)	2.542&	1.108-5.834&	<b>0.028&amp;</b>
Alleles					
C	82 (52.6)	96 (60.8)	1.397&	0.893-2.187&	0.172&
T	74 (47.4)	62 (39.2)			

\*OR (95%CI) was adjusted by age and sex, &Fisher's Exact Test.

**Table 2.** The distribution of genotypes *miR-196a2T/C* variant in AS patients with and without enthesitis.

Genotypes	Enthesis (+)	Enthesis (-)	OR*	95%CI	p
	n=25 (%)	n=53 (%)			
CC	13 (52)	15 (28.3)			
TC/TT	12 (48)	38 (71.7)	2.798&	1.036-7.554&	<b>0.042&amp;</b>

\*OR (95%CI) was adjusted by age and sex, &Fisher's Exact Test.

A number of studies have shown the regulation of miRNA expression during osteoblast and osteoclast production and neatly defined the variation of miRNA expression in primary osteocytes (14). Increasing evidence has recently demonstrated an essential role of miRNAs in the occurrence of several bone diseases (15). It has been shown that miRNA expression could be modified in synovia, peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) or T cells from patients who suffer from various arthritic diseases, such as RA, osteoarthritis (OA) and AS (16). Yang et al. (17) reported that the frequency of low copy numbers of *miR-143*, *miR-146a*, *miR-9-3*, and *miR-205* and high copy numbers of *miR-301a* and *miR-23a* was increased in cases with acute anterior uveitis in patients with AS. Qian et al. (18) identified that *miR-146a* and *miR-155* expressions were significantly upregulated in AS patients.

Single nucleotide polymorphisms (SNPs) constitute the most frequently encountered sequence variation in the human genome. SNPs in miRNA-coding genes may influence processing and binding capacity of miRNAs by changing the secondary structure of miRNA precursors, leading to distorted expression of a series of target genes (19). This altered gene expression might cause change in phenotypes (20). In a meta analysis, Park et al. (21) reported that the *miR-146a* SNPs rs2910164, rs57095329, rs2431697 are associated with susceptibility to some autoimmune diseases. Fattah et al. (22) showed that C allele of *Pre-miR-NA* rs3746444 polymorphism contributes to heritability of susceptibility to RA compared to T allele in the Egyptian population. Recently, Xu et al. (16) reported that the frequency of the GG genotype and G allele of *miR-146a* rs2910164 G/C variant was markedly higher in the AS patients than in the healthy controls ( $p=0.014$  and  $p=0.005$ , respectively). However, Niu et al. (3) found no association between three *miR146A* variants (rs2910164, rs2431697 and rs57095329) in Chinese AS cases and controls. The *miR-196a2T/C* variant might influence the binding capacity of *miR-196a2* to its target mRNA or it might have an impact on transforming the pre-miRNA into its mature form (23). *miR-196a2T/C* has been widely scrutinized in several types of diseases including cancer, ischemic stroke, and spontaneous abortion (24-27). Qi et al. (28) reported that there was no relation between pre-miR-196a2 rs11614913 and acute anterior uveitis (AAU) associated with AS.

In this preliminary study, we scrutinized for the first time the *miR-196a2T/C* variant with AS susceptibility in a Turkish population. We found that the *miR-196a2T/C* variant was associated with increased risk of AS. The TC and TT genotypes of the *miR-196a2T/C* variant was significantly higher in AS patients than in healthy controls ( $p=0.034$ ,  $p=0.02$ , respectively) (Table 1) The subjects carrying the *miR-196a2T/C* variant TT genotype showed a 2.542-fold increased AS risk (OR: 2.542, 95% CI: 1.108-5.834) than the control group. Additionally, our results showed a

significant association of *miR-196a2T/C* variant with enthesitis, one of the main clinical findings of AS. The CC genotype of *miR-196a2T/C* variant was more frequent in AS patients with enthesitis than in AS patients without enthesitis. To our knowledge, our study establishes the first evidence that *miR-196a2T/C* can be used as a possible diagnostic biomarker for AS (Table 2).

However, there are some limitations to this study. (i) The study population contained only Turkish subjects and our results may not reflect findings related to other ethnic populations. Therefore, our results need to be replicated and confirmed by further studies conducted on other ethnic groups since SNPs and haplotype configurations can vary among various ethnic populations. (ii) The number of subjects with AS was rather scarce in this case-control study. (iii) We were unable to exclude some other possible factors including exposure to different environmental factors and other genetic factors.

In conclusion, *miR-196a2T/C* is associated with AS susceptibility. Further research on *miR-196a2T/C* in AS will be helpful in understanding the impact of this variant.

---

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the local ethics committee.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study S.P., S.G., M.P.; Data Acquisition- S.G., S.M.A., M.P.; Data Analysis/Interpretation- M.P., K.Ö., A.F.N., S.P.; Drafting Manuscript- A.F.N., S.P.; Critical Revision of Manuscript- S.G., M.P., S.M.A., K.Ö.; Final Approval and Accountability- S.P., A.F.N., M.S.A., K.Ö., M.P.; Technical or Material Support- K.Ö., S.P.; Supervision- A.F.N., S.P., S.G.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

---

**Etik Komite Onayı:** Etik komite onayı bu çalışma için, yerel etik komiteden alınmıştır.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- S.P., S.G., M.P.; Veri Toplama- S.G., S.M.A., M.P.; Veri Analizi/Yorumlama- M.P., K.Ö., A.F.N., S.P.; Yazı Taslağı- A.F.N., S.P.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- S.G., M.P., S.M.A., K.Ö.; Son Onay ve Sorumluluk- S.P., A.F.N., M.S.A., K.Ö., M.P.; Malzeme ve Teknik Destek- K.Ö., S.P.; Süpervizyon- A.F.N., S.P., S.G.



**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.







## REFERENCES

1. Han R, Xia Q, Xu S, Fan D, Pan F. Interleukin-23 receptor polymorphism (rs10889677 A/C) in ankylosing spondylitis: Meta-analysis in Caucasian and Asian populations. *Clin Chim Acta* 2018;477:53-9. [CrossRef]
2. Wang Y, Yi XD, Lu HL. Influence of CYP2C9 and COX-2 Genetic Polymorphisms on Clinical Efficacy of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Treatment of Ankylosing Spondylitis. *Med Sci Monit* 2017;23:1775-82. [CrossRef]
3. Niu Z, Wang J, Zou H, Yang C, Huang W, Jin L. Common MIR146A Polymorphisms in Chinese Ankylosing Spondylitis Subjects and Controls. *PLoS One* 2015;10:e0137770. [CrossRef]
4. Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat Rev Genet* 2008;9:102-14.
5. Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Salveda E, Lamb J, Peck D, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005;435:834-38. [CrossRef]
6. O'Connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA, Baltimore D. Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2010;10:111-22. [CrossRef]
7. Hornstein E, Mansfield JH, Yekta S, Hu JK, Harfe BD, McManus MT, et al. The microRNA miR-196 acts upstream of Hoxb8 and Shh in limb development. *Nature* 2005;438:671-74. [CrossRef]
8. Lim JJ, Shin DA, Jeon YJ, Kumar H, Sohn S, Min HS, et al. Association of miR-146a, miR-149, miR-196a2, and miR-499 Polymorphisms with Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Cervical Spine. *PLoS One* 2016;11:e0159756. [CrossRef]
9. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8. [CrossRef]
10. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16:1215. [CrossRef]
11. Bodal VK, Sangwan S, Bal MS, Kaur M, Sharma S, Kaur B. Association between Microrna 146a and Microrna 196a2 Genes Polymorphism and Breast Cancer Risk in North Indian Women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18:2345-8.
12. Smith JA. Update on ankylosing spondylitis: current concepts in pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:489. [CrossRef]
13. Xiao C, Rajewsky K. MicroRNA control in the immune system: basic principles. *Cell* 2009;136:26-36. [CrossRef]
14. Hackl M, Heilmeier U, Weilner S, Grillari J. Circulating microRNAs as novel biomarkers for bone diseases - Complex signatures for multifactorial diseases? *Mol Cell Endocrinol* 2016;432:83-95. [CrossRef]
15. Arfat Y, Xiao WZ, Ahmad M, Zhao F, Li DJ, Sun YL, et al. Role of microRNAs in osteoblasts differentiation and bone disorders. *Curr Med Chem* 2015;22:748-58. [CrossRef]
16. Xu HY, Wang ZY, Chen JF, Wang TY, Wang LL, Tang LL, et al. Association between Ankylosing Spondylitis and the miR-146a and miR-499 Polymorphisms. *PLoS One* 2015;10:e0122055. [CrossRef]
17. Yang L, Du L, Yue Y, Huang Y, Zhou Q, Cao S, et al. miRNA Copy Number Variants Confer Susceptibility to Acute Anterior Uveitis With or Without Ankylosing Spondylitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:1991-2001. [CrossRef]
18. Qian BP, Ji ML, Qiu Y, Wang B, Yu Y, Shi W, et al. Identification of Serum miR-146a and miR-155 as Novel Noninvasive Complementary Biomarkers for Ankylosing Spondylitis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2016;41:735-42. [CrossRef]
19. Duan S, Mi S, Zhang W, Dolan ME. Comprehensive analysis of the impact of SNPs and CNVs on human microRNAs and their regulatory genes. *RNA Biol* 2009;6:412-25. [CrossRef]
20. Lu J, Clark AG. Impact of microRNA regulation on variation in human gene expression. *Genome Res* 2012;22:1243-54. [CrossRef]
21. Park R, Lee WJ, Ji JD. Association between the three functional miR-146a single-nucleotide polymorphisms, rs2910164, rs57095329, and rs2431697, and autoimmune disease susceptibility: A meta-analysis. *Autoimmunity* 2016;49:451-8. [CrossRef]
22. Fattah SA, Ghattas MH, Saleh SM, Abo-Elmatty DM. Pre-micro RNA-499 Gene Polymorphism rs3746444 T/C is Associated with Susceptibility to Rheumatoid Arthritis in Egyptian Population. *Indian J Clin Biochem* 2018;33:96-101. [CrossRef]
23. Hu Z, Chen J, Tian T, Zhou X, Gu H, Xu L, et al. Genetic variants of miRNA sequences and non-small cell lung cancer survival. *J Clin Invest* 2008;118:2600-8. [CrossRef]
24. Vinci S, Gelmini S, Pratesi N, Conti S, Malentacchi F, Simi L, et al. Genetic variants in miR-146a, miR-149, miR-196a2, miR-499 and their influence on relative expression in lung cancers. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:2073-80. [CrossRef]
25. Ahn DH, Rah H, Choi YK, Jeon YJ, Min KT, Kwack K, et al. Association of the miR-146aC>G, miR-196a2C>T, and miR-499A>G polymorphisms with gastric cancer and survival in the Korean population. *Mol Carcinog* 2013;52(S1):E39-E51. [CrossRef]
26. Jeon YJ, Kim OJ, Kim SY, Oh SH, Oh D, Kim OJ, et al. Association of the miR-146a, miR-149, miR-196a2, and miR-499 polymorphisms with ischemic stroke and silent brain infarction risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:420-30. [CrossRef]
27. Jeon YJ, Kim SY, Rah H, Choi DH, Cha SH, Yoon TK, et al. Association of the miR-146aC>G, miR-149T>C, miR-196a2T>C, and miR-499A>G polymorphisms with risk of spontaneously aborted fetuses. *Am J Reprod Immunol* 2012;68:408-17. [CrossRef]
28. Qi J, Hou S, Zhang Q, Liao D, Wei L, Fang J, et al. A functional variant of pre-miRNA-196a2 confers risk for Behcet's disease but not for Vogt-Koyanagi-Harada syndrome or AAU in ankylosing spondylitis. *Hum Genet* 2013;132:1395-404. [CrossRef]



# RADICAL SURGERY IN EARLY STAGE GASTRIC CANCER: SINGLE CENTER EXPERIENCE

## ERKEN EVRE MİDE KANSERİNDE RADİKAL CERRAHİ: İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ DENEYİMİ

Adem BAYRAKTAR<sup>1</sup> , Metin KESKİN<sup>1</sup> , Cemil Burak KULLE<sup>1</sup> , Gülçin YEĞEN<sup>2</sup> , Emre BALIK<sup>3</sup> , Mehmet Türker BULUT<sup>1</sup> 

Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, <sup>1</sup>Department of General Surgery, <sup>2</sup>Department of Pathology, Istanbul, Turkey

<sup>3</sup>Koc University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Istanbul, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** A.B. 0000-0002-0463-6335; M.K. 0000-0002-5390-2185; C.B.K. 0000-0003-2956-4486; G.Y. 0000-0002-3854-3049; E.B. 0000-0002-3905-5311; M.T.B. 0000-0001-5903-4721

**Cite this article as:** Bayraktar A, Keskin M, Kulle CB, Yegen G, Balık E, Bulut MT. Radical surgery in early stage gastric cancer: Single center experience. J Ist Faculty Med 2020;83(2):86-91. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0038

### ABSTRACT

**Objective:** This study was performed to determine the overall early stage gastric cancer (ESGC) prevalence and to evaluate the short and long-term postoperative outcomes of patients with ESGC who underwent radical surgery.

**Method:** All 391 gastric cancer patients who underwent radical surgery between 2006 and 2013 were included in the study. Thirty nine patients who were diagnosed with ESGC were evaluated retrospectively in terms of demographics, pathological findings and clinical outcomes.

**Results:** Thirteen (33%) patients had morbidity and mortality rates of zero. The depth of tumor invasion was submucosal in 26 (67%) patients, intramucosal in 13 (33%). Eleven (28%) patients had lymph node involvement. While lymph node involvement rate in intramucosal tumors was 14%, the rate rose up to 34.6% in submucosal tumors. The average follow-up period was 73.6 months. The long term outcomes in 4 (10%) patients had a recurrence and 3 (7.5%) patients died. Thirty-five (%89.7) patients are being monitored tumor-free at the time of publication.

**Conclusion:** When compared to Asian countries, the prevalence of ESGC was lower in our study. However, lymph node involvement in ESGC was higher. Only 1.8% of patients were found appropriate for endoscopic resection according to the Japanese Endoscopic Treatment Guidelines. In line with these data, we find that radical surgery is an appropriate treatment choice for ESGC in our country.

**Keywords:** Early stage of gastric cancer, metastatic lymph nodes, radical surgery

### ÖZET

**Amaç:** Mide kanseri nedeniyle radikal cerrahi uygulanan olgular arasında erken evre mide kanseri sıklığı ve bu olgularda postoperatif erken ve geç dönem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Bu çalışmada 2006–2013 yılları arasında mide kanseri nedeniyle radikal cerrahi uygulanan 391 olgudan, histopatolojik değerlendirme sonucunda erken evre mide kanseri saptanan 39 olgunun demografik verileri, patolojik bulguları ve klinik sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** Morbidite 13 (%33) hastada izlenirken, mortalite görülmedi. İnvazyon derinliği olguların 26'sında (%67) submukozal, 13'ünde (%33) intramukozal idi. Hastaların 11'inde (%28) lenf nodu metastazı saptanmıştır. İnteramukozal yerleşimli tümörlerde lenf nodu metastazı oranı %14'iken submukozal tümörlerde bu oran %34,6'ya çıkmaktaydı. Ortalama takip süreleri 73,6 ay (48-111 ay) idi. Uzun dönem takiplerinde 4 olguda (%10) hastalık nüksü saptanırken 3 olgu (%7,5) eks olmuştur. Olguların 35'i (%89,7) hastaliksız olarak takip edilmektedir.

**Sonuç:** Uzak Doğu Ülkelerine kıyasla, çalışmamızda erken evre mide kanseri prevalansı daha düşük olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, erken evre mide kanserinde lenf nodu tutulumunun daha yüksek olduğu saptanmıştır. Japon Endoskopik Tedavi Kılavuzuna göre hastaların sadece %1,8'i endoskopik rezeksiyona uygun bulunmuştur. Bu veriler doğrultusunda, ülkemizde radikal cerrahinin erken evre mide kanseri için en uygun tedavi seçeneği olduğunu düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Erken evre mide tümörü, metastatik lenf nodu, radikal cerrahi

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** dradem61@gmail.com

**Submitted/Başvuru:** 13.05.2019 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 01.07.2019 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 05.08.2019 • **Accepted/Kabul:** 22.08.2019 • **Published Online/Online Yayın:** 21.10.2019

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

## INTRODUCTION

Early gastric cancer (adenocarcinoma) is defined as invasive gastric cancer that invades no more deeply than the submucosal layer, irrespective of lymph node metastasis (T1, any N) (1-3). Thanks to screening programs conducted due to commonly seen tumors in Far East countries such as Japan, Korea and China, the incidence of gastric cancer that is detected in early stages has increased and early stage gastric cancer is detected in 50% of the resections that are made because of a stomach tumor (3-6). The incidence of early gastric cancer in western countries without screening programs are lower and about 15-21% (3,7,9). Depending on the experience and clinical approach between centers, there is a wide range of treatment modalities such as endoscopic resections (endoscopic mucosal resection (EMR), endoscopic submucosal dissection (ESD)) and radical surgery (radical gastrectomy), which are applied for the treatment of early gastric cancer (10,11). In our study, we aimed to assess the frequency of early stage gastric cancer in patients who had radical resection because of gastric cancer, their early postoperative follow-up results and long-term results.

## MATERIALS AND METHODS

All patients who underwent radical resection because of gastric cancer between 2006–2013 were included in the study. All patients' information was acquired from the clinical database. Thirty-nine patients were detected as early stage gastric cancer through histopathological evaluation from the 391 cases that underwent radical surgery. All patients' demographics, tumor localization site, surgical procedures, morbidity, mortality, pathological data and survival analysis were retrospectively evaluated.

## RESULTS

In our clinic, 516 patients were treated with a diagnosis of gastric cancer and radical surgery was performed on 391 of these patients who were diagnosed with adenocarcinoma through histopathology results. In the 391 patients who were hospitalized due to gastric cancer, the female/male ratio was 1:1.48 and tumors were located in the antrum in 140 cases (35.8%), in the corpus in 187 cases (47.8%), and in the cardia region in 58 cases (14.8%). Linitis plastica was detected in six patients (1.6%). In the pathological examinations of the 391 patients, 39 patients (10%) were detected as having early stage gastric cancer. Twenty-five of these patients were men (64%) and 14 were female (36%). The average age was 59 years (31-89 years). Tumor locations were in the antrum in 21 of the patients (54%), in the corpus in 14 of the patients (36%), and in the cardia region in four of the patients (10%). Twenty of the patients (51%) had distal radical gastrectomy, and 19 of the patients (49%) underwent total radical gastrectomy surgery. During surgery, seven (18%) of the patients

were had additional procedures performed. Two patients underwent splenectomy, one patient had a liver biopsy, one patient had a cholecystectomy, one patient underwent splenectomy and cholecystectomy, one patient had partial small bowel resection and one patient had partial nephrectomy performed due to a renal tumor. Postoperatively, 13 (33%) patients were observed with morbidity, but with no mortality. The causes of morbidity are shown in Table 1. In three (7.5%) of the patients with morbidity, relaparotomy was performed and in two (5%) of the patients, percutaneous drainage was performed by interventional radiology because of intra-abdominal fluid collection. Other cases were followed with conservative methods such as the use of antibiotic therapy, restriction of oral intake and nasogastric decompression.

The average duration of hospital stay was nine (5-24) days. Tumor types were identified histopathological examinations to be adenocarcinoma in 22 cases (56%), mucinous adenocarcinoma in 15 patients (38%), signet ring cell carcinoma in one patient (3%), and one patient (3%) was identified as having medullary carcinoma. The depth of invasion was submucosal in 26 (67%) cases and intramucosal in 13 (33%) cases. The average tumor size was 3.34 cm (0.4 to 8 cm). The average number of dissected lymph nodes was 32 (13-77). Lymph node metastasis was not detected in 28 (72%) of the patients, and lymph node metastasis was detected in 11 (28%) of the patients. The average number of metastatic lymph nodes was 4.6 (1-20). The lymph node metastasis detection rate in intramucosal localized tumors was 15% (2/13), while the detection rate in submucosal tumors increased to 35% (9/26). The mean follow-up period was 77 months (range 48-111 months) in our study. During long-term follow-up, disease recurrence was detected in four patients (10%), and three patients (7.5%) died due to several reasons. Two of the patients who died were lost due to systemic diseases and the other one was lost because of a stroke. Another patient who had systemic diseases continues treatment with chemotherapy and is still alive. 90% of pa-

**Table 1:** Complications

	n	%
Intra abdominal abscess	5	13
Pneumonia	2	5
Subileus	1	2.5
Enterocutaneous fistula	1	2.5
Cystic stump leak	1	2.5
Thrombocytopenia	1	2.5
Urinary tract infection	1	2.5
Wound site infection	1	2.5

tients (n=35) are being monitored as free of disease at the time of publication.

## DISCUSSION

Radical gastrectomy is the only method that has been proven for its efficacy in the treatment of early stage gastric cancer, but there are also centers world-wide that practice minimally invasive procedures such as EMR and ESD, for early stage gastric cancer. Gastric cancer patients are detected at an earlier stage through national screening programs being carried out in countries such as Japan, where high incidence and high prevalence of gastric cancers occurs. In cases of early gastric cancer, which are appropriate in tumor size, histology and

have a low ratio of metastatic lymph node, application of minimally invasive treatment methods is reasonable. The application criteria for the endoscopic treatment options are set out in the National Endoscopic Treatment Guide of Japan (Table 2) (10). In a study at the National Center Cancer Hospital and Cancer Institute in Japan, 5265 patients who had gastrectomy and lymph node dissection because of early stage gastric cancer were examined retrospectively (12,13). The aim of this study was to determine the nine clinicopathological factors such as the depth of invasion, histological type, tumor size and the presence of ulcers, that would be useful for predicting lymph node metastasis existence before the procedure. Metastatic lymph node involvement was not detected

**Table 2:** Endoscopic treatment criteria (Guidelines of Japanese Gastric Cancer Treatment) (10)

Absolute criteria (all criteria must be met)	Extended criteria
Adenocarcinoma (well-differentiated histologic type)	pT1a one of the following criteria:
The lack of ulcer presence	Differentiated, non-ulcerated, ≤2cm in diameter adenocarcinoma
Clinically T1a (tumor limited to the mucosa)	Differentiated, with ulcers, ≤3cm in diameter adenocarcinoma
Tumor ≤2 cm in diameter	Undifferentiated, non-ulcerated, ≤2cm in diameter adenocarcinoma

Note: Expanded Criteria is for ESD indication.

**Table 3:** Clinicopathological parameters associated with metastatic lymph nodes (14)

	Total	LN (+)	LN (-)	%	P-value
<b>Gender</b>					
Male	2057	254	1803	12,3	NS
Female	1786	250	1536	14,0	NS
<b>Tumor localization</b>					
Superior 1/3	345	49	296	14,2	
Mid 1/3	2586	310	2276	12,0	
Inferior 1/3	912	145	767	15,9	0,009
<b>Tumor depth</b>					
Mucosa	2163	105	2058	4,9	
Submucosa	1680	399	1281	23,8	<0,0001
<b>Tumor size</b>					
≤20 mm	1107	77	1030	7,0	
≥21 mm	2736	427	2309	15,6	<0,0001
<b>Presence of ulcers</b>					
Non-present	1319	167	1152	12,7	
Present	2524	337	2187	13,4	NS
<b>Lymphovascular involvement</b>					
Non-present	3266	249	3017	7,6	
Present	577	255	322	44,2	<0,0001

in tumors that were smaller than 3 cm in diameter, well differentiated, independent of the presence of an ulcer (n=1230), in non-ulcerated tumors (n=929) or in tumors that were well differentiated, smaller than 3 cm in size, and where lymphovascular invasion was undetected and confined to the submucosa (n=145).

By the results of the aforementioned study, it is shown that lymphovascular spread is associated with lymph node metastasis in intramucosal tumors with a tumor size greater than 3 cm and in all submucosal tumors independent of the tumor size (14). In another study at the same institution, 13.1% of 3843 patients who underwent gastrectomy and lymph node dissection due to the early stages of undifferentiated tumor were detected with lymph node metastasis, and the lymph node metastasis was shown to be associated with tumor depth and size of the tumor (Table 3). Lymph node metastasis was observed in 4.9% of undifferentiated tumors that were limited to the mucosa, while lymph node metastasis was seen in 23.8% of tumors with a submucosal site. In this study, lymph node metastasis was not detected in the undifferentiated early stage gastric tumors that were located intramucosally, smaller than 2 cm in size, non-ulcerated, and free of lymphovascular invasion.

Based on these two studies Japan's National Endoscopic Treatment Guidelines was developed (10). In our study, a lymph node metastasis rate in 39 patients who were diagnosed with early stage gastric cancer and had total gastrectomy performed was determined to be 28%. This ratio rose to 35% for tumors with submucosal invasion. These results are higher than metastatic lymph node rates identified by Gotoda and Hirasawa (13,14). However, compared with publications from Japan that contain higher numbers of patients, the rate of early stage gastric cancer cases in our study is low and this leads to bias. These results support the view suggesting that there may be differences in gastric cancer tumor biology and environmental factors between Far East countries and Western countries.

In Paris, in 2002, at the consensus conference for the feasibility of Japanese Endoscopic Classification and the endoscopic superficial cancer classification (early stage gastric tumors that are invading submucosa) were classified as sm1 and sm2. The cut-off value that is used to

determine the depth of invasion between sm1 and sm2 is defined as 500 $\mu$ , and when the cases with invasion less than 500 $\mu$  are compared to the cases exceeding this limit, it is observed that there are fewer lymph node metastases (5.66% vs. 20.70%). The rate of metastatic lymph nodes is also associated with the tumor diameter size other than the submucosal cut-off value. It was noted that an increase in tumor diameter size also significantly increases the rate of lymph node metastasis (15). Also, one of the limitations of our study is that the submucosal depth was undefined and that is why not mentioned. For this reason, an assessment could not be made in terms of grading the depth of invasion in submucosal tumors in our study.

The most comprehensive publication comparing EMR (n=172) and radical gastrectomy (n=379) where both were performed because of an early stage gastric cancer, is a retrospective study involving 551 cases. In this study, where the follow-up period was above 80 months, recurrence was observed in only two patients who were applied EMR (1.2%) and in four patients who underwent total radical gastrectomy (1.1%) (p=0.85). As a result of this study, it has been shown that there is no significant difference in survival rates between patients treated with EMR and patients who underwent gastrectomy (Table 4) (16).

In our study, from 39 patients, one patient died in the first year, and one patient died due to systemic disease in the second year (5%). Even though we perform radical surgical procedures because of early stage gastric cancer, our recurrence rate was 10% (n= 4) which is much higher than the loco-regional recurrence rate that Choi detected after endoscopic treatment, which was 1.2%. This result also suggests that there are other factors affecting the tumor spread.

Another result of Choi's research is that even though the incidence rates of complications is similar in the groups who underwent EMR and surgery, metachronous gastric cancer is more common in patients who are treated with EMR (5.8% vs. 1.1%; p=0.002) (16). In previously conducted studies, the risk of metachronous cancer development after endoscopic resection because of a gastric cancer was shown to be 2.5 – 14% in the first 10 years after the procedure (17). Many factors such as microsatellite insta-

**Table 4:** Long-term outcomes of EMR and gastrectomy (16)

	Matched cohort (n=551)			
	EMR (n=172)	Surgery (n=379)	Risk rates (%95)	P-value
Number of deaths	31 (%18)	56 (%14,8)	1,39 (0,87-2,23)	0,17
Recurrence	2 (%1,2)	4 (%1,1)	1,18 (0,22-6,35)	0,85
Metachronous gastric cancer	10 (%5,8)	4 (%1,1)	6,72 (2,0-22,6)	0,002

bility, intestinal claudine positive cancers, *Helicobacter pylori*, and high pepsinogen II values in blood have been tested to see if they can be predictive in metachronous cancer development. But research is dominated by the idea that the most important reason is the synchronous early stage gastric cancer that is not detected during the first resection due to its histopathological and morphological features. Because of this reason, metachronous gastric cancer does not occur in the follow-ups that are more than 10 years.

In addition, some of the patients who underwent endoscopic resection required radical surgery in the early post-operative period for different reasons. In Korea University Hospital, 2006-2010, Lee et al. had to perform radical gastrectomy for several reasons (such as incomplete resection, bleeding, metachronous cancer, recurrence and perforation) in 29 (6%) of 481 cases who underwent EMR and/or ESD due to early stage gastric cancer. Lymph node metastasis was detected in 23% of 13 patients (n=3) who had radical surgery because of an incomplete resection (18).

There is still no consensus about the use of standardized criteria (Table 2) of endoscopic treatment methods i.e. EMR and ESD for early stage gastric cancer in compatible patients between Far East countries and Western countries. It is known that gastric cancer incidence, prognosis and survival rates may be related to racial factors (19). The prognosis of patients who have had treatment because of the same stage gastric cancer in Germany and Japan have been found to be different regarding overall survival or disease-free survival rates. The 2-year and 5-year survival results of patients from two different countries were shown to be significantly in favor of Japanese patients (88% vs. 58% and 77% vs. 44%) (19). One of the most important prognostic factors to affect the results was ascertained to be the center itself where the operations took place. Furthermore, there is significant difference observed in terms of clinical data, such as lymph node metastasis and local recurrence rate after endoscopic resection among the patients with Far East origins who immigrated to the US and were born and raised there, and the compatriots of them who are living in the Far East countries (3). These results suggest that environmental factors such as eating habits, air pollution, stress and regional factors contribute to the prognosis of gastric cancer. Another problem appearing with the endoscopic treatment options (EMR/ESD) is that these approaches require expert experience. This could be due to the lower incidence of gastric cancer, the lack of a national screening program and fewer encounters with the early stage gastric cancer in Western countries. Another concern is that in our country and in Western countries, follow-ups (i.e. a national endoscopic follow-up program) are inadequate for patients who undergo endoscopic therapy with the presence of a possible meta-

chronous cancer, incomplete resection or unknown lymph node metastasis.

In another study, clinical-pathological parameters that determined lymph node metastasis of 126 patients who were diagnosed with early stage gastric cancer, were analyzed (20). At the end of the study, the only significant parameter predicting the presence of lymph node metastasis in early stage gastric tumors was found to be tumor budding. Detection of tumor budding in a patient with an early stage gastric cancer who has undergone an endoscopic process, can be a parameter for predicting lymph node metastasis.

In addition, when 39 patients in our series who underwent total gastrectomy because of early stage gastric cancer were evaluated retrospectively, only 7 (17.5%) patients were found to be actually eligible for endoscopic therapy according to the criteria specified in Japan's National Endoscopic Treatment Guidelines. Considering the entire study, this rate was reduced to 1.8% (7/391). Regarding the higher lymph node metastasis rates in early stage gastric tumors in our country's conditions, we believe that radical gastrectomy is the appropriate treatment option.

## CONCLUSION

Detection of early stage gastric cancer and endoscopic treatment appliance rates are high in Far East countries, where screening programs are carried out intensively because of the high incidence rate of gastric cancer. In our study, lymph node metastasis rates were found to be greater than the specified number obtained from the Far East countries. In this single-centered study, the proportion of patients that could have been treated by endoscopic surgery in accordance with the criteria of Japan's National Endoscopic Treatment Guideline is below 2%. Regarding the given data, we believe that the treatment for early stage gastric tumors is still radical surgery, currently in our country.

---

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was not received due to the retrospective nature of the study.

**Informed Consent:** Informed consent was not received due to the retrospective nature of the study.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- A.B., M.K., C.B.K., M.T.B.; Data Acquisition- G.Y., C.B.K.; Data Analysis/Interpretation- A.B., M.K., E.B.; Drafting Manuscript- A.B., M.K., E.B., C.B.K.; Critical Revision of Manuscript- M.T.B., E.B., G.Y.; Final Approval and Accountability- A.B., M.K., C.B.K., G.Y., E.B., M.T.B.; Technical or Material Support- A.B., G.Y., C.B.K.; Supervision- M.T.B., M.K., E.B.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

**Etik Komite Onayı:** Retrospektif çalışma olduğundan etik komite onayı alınmamıştır.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Retrospektif bir çalışma olduğundan bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- A.B., M.K., C.B.K., M.T.B.; Veri Toplama- G.Y., C.B.K.; Veri Analizi/Yorumlama- A.B., M.K., E.B.; Yazı Taslağı-A.B., M.K., E.B., C.B.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- M.T.B., E.B., G.Y.; Son Onay ve Sorumluluk- A.B., M.K., C.B.K., G.Y., E.B., M.T.B.; Malzeme ve Teknik Destek- A.B., G.Y., C.B.K.; Süpervizyon- M.T.B., M.K., E.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.



## REFERENCES

1. Carter KJ, Schaffer HA, Ritchie WP. Early gastric cancer. *Ann Surg* 1984;199:604-9. [CrossRef]
2. Murakami T. Early cancer of the stomach. *World J Surg* 1979;3:685-92. [CrossRef]
3. Marissa Montgomery, Shinichi Fukuhara, Martin Karpeh, Steven Brower, et al. Evidence-based review of the management of early gastric cancer. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2013;1(2):105-12. [CrossRef]
4. Shimizu S, Tada M, Kawai K. Early gastric cancer: its surveillance and natural course. *Endoscopy* 1995;27:27-31. [CrossRef]
5. Maehara Y, Orita H, Okuyama T, et al. Predictors of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Br J Surg* 1992;79:245-47. [CrossRef]
6. Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol* 2008;9:279-87. [CrossRef]
7. Everett SM, Axon AT. Early gastric cancer in Europe. *Gut* 1997;41:143-50. [CrossRef]
8. Eckardt VF, Giessler W, Kanzler G, et al. Clinical and morphological characteristics of early gastric cancer. A case-control study. *Gastroenterology* 1990;98(3):708-14. [CrossRef]
9. Everett SM, Axon AT. Early gastric cancer: disease or pseudo-disease? *Lancet* 1998;351:1350-52. [CrossRef]
10. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007;10:1-11. [CrossRef]
11. Chiu P, Teoh A, To KF, et al. Endoscopic submucosal dissection (ESD) compared with gastrectomy for treatment of early gastric neoplasia: a retrospective cohort study. *Surg Endosc* 2012;26:3584-91. [CrossRef]
12. Japanese Gastric Cancer Association. 3rd. Gastric Cancer Treatment Guidelines 2010. *Gastric Cancer* 2011;14:101-12. [CrossRef]
13. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric cancer* 2000;3:219-25. [CrossRef]
14. Hirasawa T, Gotoda T, Miyata S, et al. Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009;12:148-52. [CrossRef]
15. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003;58(6):S3-43. [CrossRef]
16. Choi KS, Jung HY, Choi KD, et al. EMR versus gastrectomy for intramucosal gastric cancer: comparison of long-term outcomes. *Gastrointest Endosc* 2011;73:942-8. [CrossRef]
17. M. Kobayashi, R. Narisawa, Y. Sato, M. Takeuchi, and Y. Aoyagi, "Self-limiting risk of metachronous gastric cancers after endoscopic resection," *Digestive Endoscopy*, vol. 2010;22(3):169-73. [CrossRef]
18. Lee HJ, Jang YJ, Kim JH, et al. Clinical outcomes of gastrectomy after incomplete EMR/ESD. *J Gastric Cancer* 2011;11:162-6. [CrossRef]
19. Bollschweiler E, Boettcher K, Hoelscher AH, et al. Is the prognosis for Japanese and German patients with gastric cancer really different? *Cancer* 1993;71:2918-25. [CrossRef]
20. Gulluoglu M, Yegen G, Ozluk Y, Keskin M, Doğan S, Gundogdu G, Onder S, Balik E. Tumor budding is independently predictive for lymph node involvement in early gastric cancer. *Int J Surg Pathol* 2015;23(5):349-58. [CrossRef]



# SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY OF SALIVARY AND THYROID GLANDS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH FMF AND AMYLOIDOSIS

## FMF VE AMİLOİDOZ TANISI ALAN PEDIATRİK HASTALARDA TÜKÜRÜK VE TİROİD BEZLERİNDE SHEAR WAVE ELASTOGRAFİ DEĞERLENDİRME

Zuhal BAYRAMOĞLU<sup>1</sup> , Oya KÖKER<sup>2</sup> , Sedat Giray KANDEMİRLİ<sup>3</sup> , İbrahim ADALETLİ<sup>4</sup> ,  
Rukiye EKER ÖMEROĞLU<sup>2</sup> 

Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, <sup>1</sup>Department of Radiology, <sup>2</sup>Department of Pediatric Rheumatology, Istanbul, Turkey

<sup>3</sup>University of Iowa Hospital and Clinics, Department of Radiology, Iowa, United States of America

<sup>4</sup>Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Department of Radiology, Istanbul, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** Z.B. 0000-0002-2080-2647; O.K. 0000-0002-0101-9585; S.G.K. 0000-0002-3976-4062;  
İ.A. 0000-0003-4531-6466; R.E.Ö. 0000-0002-3740-6552

**Cite this article as:** Bayramoglu Z, Koker O, Kandemirli SG, Adaletli I, Eker Omeroglu R. Shear wave elastography of salivary and thyroid glands in pediatric patients with FMF and amyloidosis. J Ist Faculty Med 2020;83(2):92-9. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0090

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to investigate the effects of recurrent inflammation and amyloid deposition on salivary and thyroid gland elasticity in pediatric patients with Familial Mediterranean Fever (FMF) using shear wave ultrasound elastography.

**Material and Method:** This study included 31 patients with a diagnosis of FMF. At the time of imaging, 22 patients were admitted to the rheumatology department with an acute attack (45% girls, mean age±SD: 13.3±4.6 years). The remaining nine patients had histopathologically proven amyloidosis (50% girls, mean age±SD: 17.4±7.1 years). The control group comprised 40 healthy children (50% girls; mean age: 11.6±4.6 years). Shear wave elastography (SWE) measurements of the bilateral parotid, submandibular and thyroid glands were performed.

**Results:** The median shear wave elasticity and velocity values of the salivary and thyroid glands in FMF patients imaged during an acute attack and patients with amyloidosis were significantly higher compared to the normal control subjects. However, the elastography values between FMF patients imaged during acute attack and patients with amyloidosis were not significantly different. The cut-off values for differentiation of patients with FMF from control subjects were 9.1 kPa, 9 kPa and 9.9 kPa for parotid, submandibular and thyroid glands, respectively. There were moderate negative correlations between thyroid ( $r=-0.6$ ,  $p=0.008$ ) and parotid gland ( $r=-0.4$ ;  $p=0.04$ ) elasticity with C-re-

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanısı olan çocuk hastalarda tekrarlayan inflamasyon ve amiloid birikiminin tükürük ve tiroid bezi doku sertliği üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma FMF tanısı almış 31 hastayı içermektedir. Görüntüleme sırasında, 22 FMF hastası akut atak ile romatoloji kliniğine yatırıldı (%45 kız, yaş ort.±SS: 13,3±4,6 yıl). Kalan 9 hasta histopatolojik olarak amiloidoz tanısı almıştı (%50 kız, yaş ort.±SS: 17,4±7,1 yıl). Kontrol grubu 40 sağlıklı çocuk (%50 kız; ort. yaş: 11,6±4,6 yıl) içermektedir. Her iki parotis, submandibular ve tiroid bezlerine shear wave elastografi ile değerlendirme yapıldı.

**Bulgular:** Akut atak sırasında görüntülenen FMF hastalarında ve amiloidoz hastalarında tükürük ve tiroid bezlerinin ortanca shear wave elastikiyet ve hız değerleri normal kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Elastografi değerleri akut atak ve amiloidoz grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmamaktaydı. Kontrol grubu ile FMF'li hastalar arasındaki eşik değerleri parotis, submandibular ve tiroid bezleri için sırasıyla 9,1 kPa, 9 kPa ve 9,9 kPa idi. Tiroid ( $r=-0,6$ ,  $p=0,008$ ) ve parotis bezi ( $r=-0,4$ ;  $p=0,04$ ) esneklik değerleri ile C-reaktif protein arasında, ve serum amiloid A ile tiroid bezi esnekliği ( $r=-0,58$ ,  $p=0,018$ ) arasında orta dereceli negatif korelasyon mevcuttu.

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** incezuhal@yahoo.com

**Submitted/Başvuru:** 31.10.2019 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 28.11.2019 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 28.11.2019 • **Accepted/Kabul:** 16.12.2019 • **Published Online/Online Yayın:** 27.02.2020

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

active protein and between serum amyloid A with thyroid gland elasticity ( $r=-0.58$ ,  $p=0.018$ ).

**Conclusion:** Both acute inflammation and amyloid deposition would contribute to increased tissue stiffness. SWE might reflect clinically occult changes in salivary and thyroid glands that could not be demonstrated by routine gray scale ultrasonography in patients with FMF.

**Keywords:** Children, shear wave elastography, amyloidosis

**Sonuç:** Hem akut enflamasyon hem de amiloid birikimi, doku sertliğinin artmasına katkıda bulunabilir. SWE FMF'li hastalarda tükürük ve tiroid bezlerinde rutin gri skala ultrasonografi ile gösterilemeyen ve kliniğe henüz yansımamış değişiklikleri ortaya çıkarabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk, shear wave elastografi, amiloidoz

## INTRODUCTION

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessively inherited autoinflammatory disease characterized by recurrent episodes of fever, polyserositis, and long-term renal complications due to amyloid deposition. There is a predilection for certain regions, mainly affecting the Mediterranean region including Turks (with an incidence of 1/400-1/1000), Armenians, Jews, and Arabs (1). The *MEFV* gene responsible for FMF, encodes protein called pyrin. Pyrin protein regulates inflammatory pathways through interleukin-1 production and mutations results in unregulated excessive inflammatory response with febrile attacks. The main aim of treatment is to prevent acute attacks, suppress subclinical inflammation between the attacks and prevent the development of amyloidosis (2). The amyloid deposition can affect different regions including the thyroid gland (3), lymph nodes, liver (4), abdominal fat tissue, minor salivary glands, spleen and kidney resulting in end-stage renal disease. Early diagnosis of FMF and detection of amyloidosis are crucial for initiation of treatment and patient management.

Monitorization and follow-up of patients with FMF are based on levels of serum C-reactive protein (CRP), *erythrocyte sedimentation* rate (ESR), white blood cell (WBC), *serum amyloid A* (SAA) and urine protein. SAA levels reflect subclinical inflammation with high sensitivity but suffer from lower specificity in predicting the development of amyloidosis (5). Ultrasound can be used for its ease of use and superficial location of salivary glands. Resolution of the images among imaging techniques would be highest by using ultrasonography with a linear probe. Parenchymal heterogeneity, enlargement of the gland and changes in the vascularity as well as the fibrotic bands and mass lesions could be clearly represented with ultrasonography. The ultrasound features of Sjögren's syndrome in major the salivary gland have been described as hypoechoic lesions with hyperechoic septations in enlarged salivary glands (6). However, the ultrasonographically detectable appearance may be because of chronic parotitis due to Sjögren's syndrome. However, findings in cases of involvement with amyloidosis would be occult on gray scale ultrasonography. There have been limited findings about the appearance

of amyloidosis on ultrasonography. A recent study revealed that heterogeneity and hypoechoic area score have been found to be higher in light chain amyloidosis compared to control subjects (6). Further assessment of tissue amyloidosis can be performed with histopathological analysis using Congo red staining. However, this requires invasive methods. A noninvasive evaluation for amyloid deposition could be performed using elastography which reflects the stiffness of the tissues (7-9). These studies depicted elasticity changes in hepatic elasticity in patients with amyloidosis using ultrasound elastography. Elastography has been investigated for differentiation between salivary gland tumors (10), and assessment of parenchymal changes in Sjögren's disease (11), and chronic recurrent parotitis (12). However, no previous study has been carried out investigating salivary glands or thyroid gland elasticity in cases of amyloidosis or FMF.

The aim of this study was to investigate the median stiffness values of thyroid and salivary glands in patients with FMF and histopathologically proven amyloidosis secondary to FMF. Another purpose was to investigate possible laboratory associations with tissue stiffness.

## MATERIAL AND METHOD

This was a prospective study performed in control subjects and patients with FMF between January 2018 and September 2019. Istanbul Medical Faculty local ethics committee approval was obtained (File number: 2017/1182). Informed consents were obtained from the legal guardians of participants.

### Patients

The patient population included 31 pediatric patients with a diagnosis of FMF based on positive mutation analysis results, laboratory data of increased inflammatory markers, pertinent clinical history and response to treatment with colchicine. Of the 31 patients, 9 patients had a histopathological diagnosis of renal amyloidosis secondary to FMF. Forty healthy pediatric volunteers were included as the control group. Gray scale ultrasonography and shear wave elastography were performed in 22 patients within the week of the acute FMF attack period, which included active clinical symptoms in additi-



on to increased CRP, ESR, and SAA levels. Nine patients with histopathologically proven amyloidosis secondary to FMF were imaged during their clinical or radiological follow-up as an outpatient.

### Clinical and laboratory findings

The genetic analysis results for FMF patients were reviewed and recorded. Body mass index (weight (kg)/(height(meter))<sup>2</sup>, number of acute attacks within the last year, the duration of medication, and the age at initial diagnosis were reviewed and recorded for the FMF group with acute attack. SAA, CRP, ESR levels obtained during imaging and thyroid stimulating hormone (TSH), and free thyroxine (fT4) levels obtained within three months of imaging were also reviewed and recorded.

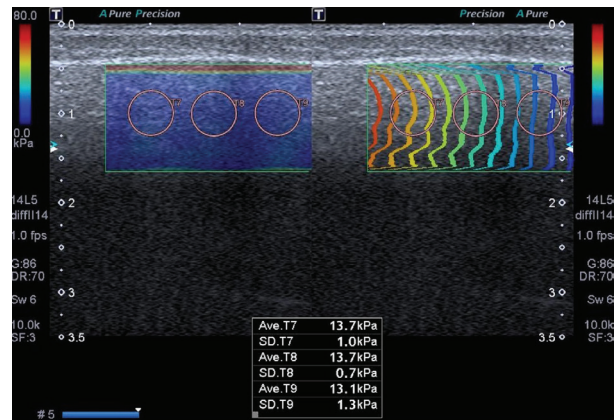
### Shear Wave Elastography (SWE) Evaluation

Gray scale ultrasound and elastography assessments were performed by a single radiologist with more than seven years of pediatric ultrasound and two years of SWE experience. Images were acquired with ultrasound device using a 14-MHz linear array transducer (Aplio 500 Platinum, Canon, Japan) equipped with elastography application. Three different measurements were obtained for SWE using region of interest that was 5 mm in diameter for bilateral parotid, submandibular, and thyroid glands. Median stiffness values were recorded both as shear wave elasticity (SWE, kPa) and shear wave velocity (SWv, m/sec) values.

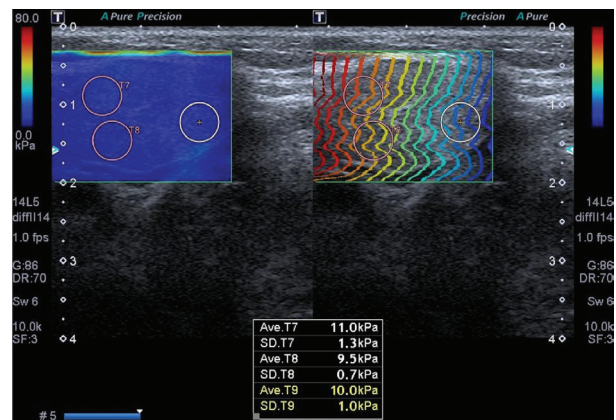
Thyroid and salivary gland ultrasound evaluations were performed on the patient in a supine position with neck in slight hyperextension. Patients were instructed to minimize swallowing and stay still during imaging. Patients who cooperated fully during imaging allowing optimal propagation maps were included. In thyroid gland SWE, the transducer was positioned parallel to the longitudinal axis of the thyroid lobes. The gland parenchyma was assessed for echogenicity and heterogeneity. Radiological evidence of autoimmune thyroid disease was accepted as exclusion criteria. For submandibular gland evaluation, the transducer was placed parallel to the basis of the mandibular body. During parotid gland evaluation, the transducer was positioned in the preauricular region parallel to the mandibular ramus. Hypoechoic areas and echogenic bands in the salivary glands considering parenchymal infiltration with any other disease or a mass lesion were a cause of exclusion. All examinations were performed using real time optimal propagation maps (Figure 1-3).

### Statistical analysis

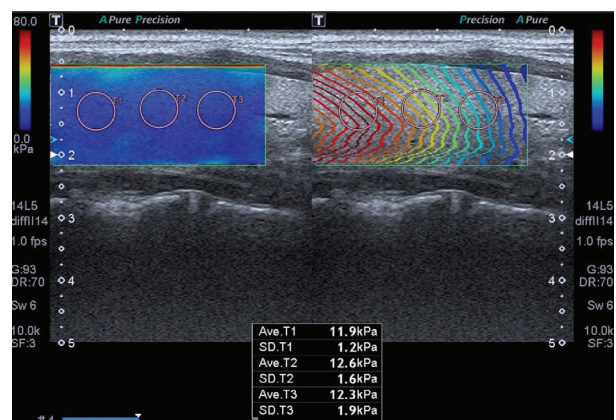
Statistical analysis was performed using SPSS (version 21.0, SPSS Inc.). Descriptive analysis of quantitative variables including age, weight, height, Body Mass Index (BMI), shear wave elasticity (kPa), and shear wave velocity (m/sec), were expressed as mean±standard deviat-



**Figure 1:** Shear wave elastography image of the right parotid gland in a 15 year-old male patient diagnosed with amyloidosis showed the median elasticity as 13.7 kPa.



**Figure 2:** Shear wave elastography image of the right submandibular gland of a 16 year-old patient diagnosed with amyloidosis showed the median elasticity as 10 kPa.



**Figure 3:** Shear wave elastography image of the right thyroid lobe of a 16 year-old male patient diagnosed with amyloidosis showed the median elasticity as 12.6 kPa.

on or median with interquartile range. Kruskal Wallis and ANOVA tests were used to compare three independent groups. Spearman's correlation analysis was performed to evaluate the relationship between elasticity parameters with the clinical and laboratory parameters. A p value of <0.05 was considered as statistically significant.

## RESULTS

Twenty two FMF patients were imaged during acute attack (45% girls; mean age±SD: 13.3±4.6 years). Additionally, 9 FMF patients with histopathologically proven amyloidosis were evaluated (50% girls; mean age±SD: 17.4±7.1 years). The control group comprised 40 healthy children (50% girls; mean age: 11.6±4.6 years). Descriptive statistics regarding age, weight, height and BMI values of the participants in the study subgroups and control group are given in Table 1. There was no significant difference between mean values of weight, height and BMI of the participants between the study and control groups. The mean age of the participants in the amyloidosis group

was higher than FMF patients with acute admission (13.28±4.59 vs 17.4±7.1; p=0.001).

According to the genotype distribution; 12 patients were homozygous, heterozygous or compound heterozygous for four main MEFV mutations (p.M680I, p.M694V, p.M694I, and p.V726A) on exon 10 gene region. M694V homozygosity was recorded in 5 patients. Two patients had compound heterozygosity for pyrin variant M680I (G/C)/ M694I whereas two were compound heterozygous for M680I (G/C)/ V726A and M694V/V726A, respectively. Four patients were found to harbor exon 10 mutations as heterozygous with M694V (n=2), M680I (G/C) (n=1), V726A (n=1) mutations. Therefore, only 4 of the 23 patients were treated with colchicine alone and the remaining were resistant to colchicines treatment. The mean duration of the disease was 5.69 years, the mean duration of the colchicines treatment was 4.47 years, and the mean attack number per year was 1.9 in patients with acute admission.

The median shear-wave elasticity values and comparison between groups are given in Table 2 (Figure 4). Shear

**Table 1:** Descriptive statistics and comparison of three groups with LSD test

Parameter	Group 1 (Control)	Group 2 (FMF attack)	Group 3 (Amyloidosis)	LSD
Age (year)	11.6±4.59	13.28±4.59	17.4±7.1	1 vs 2: 0.19 2 vs 3: 0.3 <b>1 vs 3: 0.001</b>
Height (cm)	146.5±24.9	148.09±22.12	156±18.5	1 vs 2: 0.79 2 vs 3: 0.39 1 vs 3: 0.17
Weight (kg)	47.6±23.5	45.09±16.45	50.21±18.24	1 vs 2: 0.79 2 vs 3: 0.39 1 vs 3: 0.17
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.34±5.25	19.98±4.07	19.77±3.54	1 vs 2: 0.76 2 vs 3: 0.9 1 vs 3: 0.69

**Table 2:** Descriptive statistics and comparison of the shear wave elasticity (kPa) values of three groups with Mann Whitney U test

	Right parotid gland SWe (IQR) (kPa)	Left parotid gland SWe (IQR) (kPa)	Right submandibular gland SWe (IQR) (kPa)	Left submandibular gland SWe (IQR) (kPa)	Right thyroid gland SWe (IQR) (kPa)	Left thyroid gland SWe (IQR) (kPa)
FMF	9.7 (8.3-12.6)	10.0 (8.6-13)	8.9 (8.1-9.8)	9.5 (8.3-9.9)	10.8 (9.2-12.2)	11.0 (8.6-12.9)
Amyloidosis	12.2 (9.5-15.4)	10.2 (10.2-15.5)	10.8 (10-11.5)	10.2 (9.6-11.2)	11.9 (9.8-13.2)	11 (9.7-12.1)
Control	7.96 (6.6-9.4)	8.00 (7.1-9.5)	8.6 (7.8-9.3)	8.6 (7.7-9.4)	9.4 (8.4-10)	10.0 (8.4-10.5)
p <sup>1</sup>	0.001	<0.001	0.37	0.022	0.021	0.058
p <sup>2</sup>	0.001	0.001	0.004	0.022	0.036	0.053
p <sup>3</sup>	0.12	0.68	0.057	0.46	0.40	0.91

<sup>1</sup>Control vs FMF, <sup>2</sup>Control vs Amyloidosis, <sup>3</sup>FMF vs Amyloidosis, IQR: Interquartile range, SWe: shear wave elasticity

wave elastography values of parotid, submandibular and thyroid glands were significantly higher in patients with FMF and amyloidosis compared to control subjects. The median elastography values of thyroid and salivary glands were higher in the amyloidosis group compared to the FMF patients with acute attack, however this difference failed to reach statistical significance.

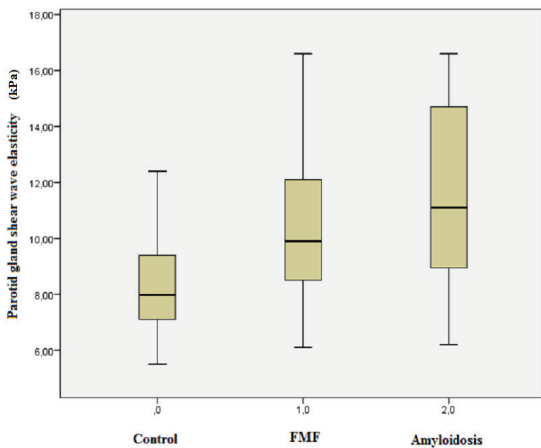
The median shear wave velocity values of the parotid, submandibular and thyroid glands in the control subjects were 1.63 m/sec, 1.7 m/sec, 1.77 m/sec on the right and 1.65 m/sec, 1.7 m/sec, 1.83 m/sec on the left, respectively. The median shear wave velocity values for the parotid, submandibular and thyroid glands were 1.82 m/sec, 1.73 m/sec, 1.9 m/sec on the right and 1.83 m/sec, 1.79 m/sec, 1.91 m/sec on the left in the FMF patients imaged during acute attack and 2.02 m/sec, 1.9 m/sec, 1.99 m/sec on the right and 1.85 m/sec, 1.85 m/sec, 1.92 m/sec on the left in the patients with amyloidosis, respectively. SWe and SWv values present linear correlation based on the Young Modulus, and the median SWe values are gi-

ven in Table 2. The SWe values of the parotid, submandibular and thyroid glands were significantly higher in patients with FMF with or without amyloidosis compared to the control subjects.

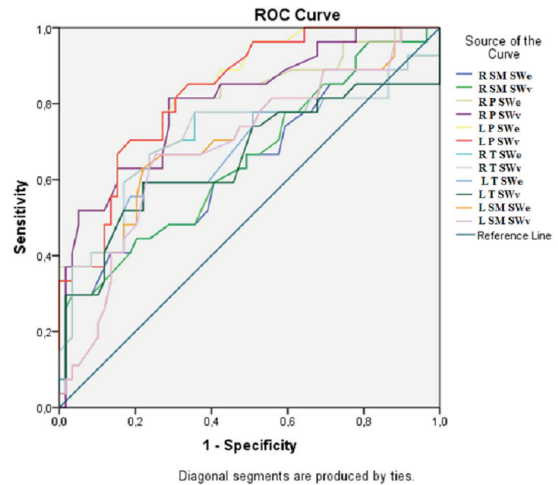
Shear wave elastography values of salivary glands and thyroid glands were also positively correlated with each other (Table 3). There was statistically significant moderate positive correlation between duration of colchicine medication and submandibular gland stiffness ( $r=0.48$ ,

**Table 3:** Spearman correlation analysis

	R	P	r	p	
<b>R SM - R P</b>	0.3	0.003	<b>R P - R T</b>	0.4	0.001
<b>R SM - L P</b>	0.24	0.019	<b>R P - L SM</b>	0.46	0.001
<b>R SM - R T</b>	0.29	0.005	<b>L P - R T</b>	0.36	0.001
<b>R SM - L SM</b>	0.43	0.001	<b>L P - L SM</b>	0.45	0.001
<b>RP - LP</b>	0.88	0.001	<b>R T - L SM</b>	0.29	0.005



**Figure 4:** Box plot graphic for median SWe values of bilateral parotid glands (n: 142) among groups.



**Figure 5:** ROC curves plotted for salivary and thyroid gland shear wave elastography values.

**Table 4:** ROC curve analysis

	Area under the curve (%)	Cut-off (kPa)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
R SM SWe	65	9	51	61
R SM SWv	65	1.73	60	40
<b>R P SWe</b>	<b>80</b>	<b>8.42</b>	<b>81</b>	<b>70</b>
<b>R P SWv</b>	<b>80</b>	<b>9.2</b>	<b>72</b>	<b>70</b>
<b>L P SWe</b>	<b>83</b>	<b>9.1</b>	<b>70</b>	<b>73</b>
<b>L P SWv</b>	<b>83</b>	<b>1.7</b>	<b>77</b>	<b>70</b>
R T SWe	71	9.9	70	68
R T SWv	71	1.82	70	68
L T SWe	66	10.1	59	61
L T SWv	65	1.9	51	78
L SM SWe	69	9	70	60
L SM SWv	69	1.74	66	63

$p=0.02$ ). No significant difference was found between thyroid gland SWe with and without thyroid dysfunction. There was a statistically significant negative correlation of SAA with left thyroid gland SWe ( $r=-0.58$ ,  $p=0.018$ ) and SWv. There was a statistically significant moderate negative correlation of CRP with parotid gland SWe ( $r=-0.4$ ;  $p=0.04$ ), and thyroid gland SWe ( $r=-0.6$ ,  $p=0.008$ ).

Receiver-operating characteristic (ROC) curves were plotted for the SWe values of the parotid, submandibular and thyroid glands based on the differentiation of FMF from control subjects (Table 4, Figure 5). For the parotid, submandibular and thyroid glands, a cut-off value of 9.1 kPa, 9 kPa and 9.9 kPa achieved the highest area under the curve respectively.

## DISCUSSION

FMF is a multisystemic autoinflammatory disease characterized by recurrent episodes of fever, polyserositis, and long-term renal complications. The main aim of treatment is to decrease the amount of attacks and delay the amyloid deposition, which can affect a variety of organs. Amyloidosis has been reported in 12.9% of patients with FMF in a large multicenter study from Turkey (13). Different diagnostic methods can be used for the detection of amyloid deposition secondary to autoinflammatory disease. However, these are invasive procedures requiring an abdominal fat tissue or salivary gland biopsy. There are efforts to detect amyloid deposition noninvasively. Recently, noninvasive MR elastography has been investigated for its potential use in cardiac and hepatic amyloidosis. Additionally, positron emission tomography (PET) agents are in clinical practice for detection of amyloid both in Alzheimer disease and cardiac amyloidosis (14). However, PET causes radiation exposure, and MR imaging is technically and logistically difficult to organize in pediatric age group.

Sonoelastography has been widely investigated for its potential use in tissue fibrosis. Ultrasound elastography has been investigated for its potential diagnostic utility in differentiation of focal salivary gland lesions, parenchymal salivary gland disease like Sjogren's syndrome. Additionally, since children may have variable soft tissue elasticity by age, there have been studies investigating the normal elasticity values. In cases of chronic inflammation secondary to infectious (10) or chronic inflammatory (11) diseases, elastography showed increased tissue stiffness. However, there was no previous study investigating the role of elastography in FMF and amyloidosis. In this study, we showed an increased tissue elasticity in FMF patients with and without amyloidosis compared to the control subjects. This indicates that even though amyloidosis is not clinically overt, FMF causes increased stiffness of these glands. In our study, although there were higher elasticity values in FMF patients with amyloidosis compared to FMF

patients without known amyloidosis, this difference failed to reach statistical significance. This result may be caused by subclinical amyloid deposition in patients without histopathological evaluation. We could not exclude tissue amyloidosis in colchicine resistant FMF patients without histopathological evaluation. Additionally, this might be related to the relatively limited number of patients in the amyloidosis group. In addition, we depicted that severe inflammation effects tissue stiffness based on the negative correlations of the acute phase reactants with tissue stiffness. However, recurrent inflammatory episodes contributed to an increased overall tissue stiffness. Therefore, tissue elasticity could be performed for patient follow-up. US-based elastographic evaluation, could be considered as the first choice method in the development of amyloidosis in pediatric patients.

Being aware of normative tissue elasticity in children would facilitate an evaluation of the SWE results in patient groups. In recent years, there have been a few studies conducted on elastographic evaluation of salivary glands in children. Strain index comparing parotid gland stiffness to surrounding subcutaneous soft tissue has been found to be  $1.24\pm 0.67$  (15), and strain index for normal thyroid parenchyma in comparison with surrounding subcutaneous soft tissue has been found to be  $0.54\pm 0.38$  (16) in children with strain elastography. Submandibular gland strain index has not been investigated compared to periglandular soft tissues in children. As comparable with our results, the mean elasticity values by SWE in children for the thyroid, submandibular, and parotid glands were reported to be  $14.6\pm 3.3$  kPa,  $11.8\pm 2.2$  kPa, and  $11.8\pm 2.6$  kPa, respectively (17). In a recent study for parotid gland SWE, mean elasticity was found to be 9 kPa in a healthy pediatric population (18). In our study, the normal parotid gland elasticity value we depicted was similar to those of Çalışkan et al. but the median submandibular and thyroid gland elasticity values in healthy children were found to be lower than the previous study (17). These results may be caused due to different US devices although the method is similar as SWE. All of the FMF and amyloidosis patients presented homogeneous thyroid and salivary glands contrary to the previous findings by Law et al, however echogenicity of the salivary glands in cases with amyloidosis was increased. Changes in echogenicity have been expressed subjectively in routine ultrasound practise but tissue elastography is a measurable and objective data. We suggest evaluating the patients with the same ultrasonic device equipped with elastography during follow-up.

There are several limitations to our study. First, we saw a limited number of cases diagnosed with amyloidosis that were mildly older than the FMF group. This was because of the early diagnosis of FMF patients in the tertiary center, inclusion of initial periods of FMF in early childhood,



and also being a progressive disease that may result in mortality. Also some of the patients with amyloidosis had been admitted to radiology department for other consultations and we could not use their laboratory results. Secondly, elasticity assessment and laboratory data were obtained in patients with acute admission within a week and we can not foresee the results of very early examinations in 24 hours. Third, because of the limited number of cases we could not investigate the association between the degree of amyloid deposition with tissue elasticity. Fourth, most of the cases were resistant to the colchicine and under medication with biologic agents. Mild cases under control with colchicine and FMF outpatients without an acute attack were not included. Future studies including these patients could be performed.

In conclusion, we showed an increased tissue elasticity in FMF patients with and without amyloidosis compared to control subjects. This indicates that even though amyloidosis is not clinically overt, FMF causes increased stiffness of salivary glands. Increased tissue stiffness during longitudinal follow-up would suggest the development or progression of amyloidosis. US-based elastographic evaluation could be considered as the first choice method in follow-up of pediatric patients with FMF.

---

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır. (No: 2017/1182)

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- Z.B., İ.A., R.E.Ö.; Veri Toplama- Z.B., O.K.; Veri Analizi/Yorumlama- Z.B., O.K., S.G.K., İ.A., R.E.Ö.; Yazı Taslağı- Z.B., O.K., S.G.K., İ.A., R.E.Ö.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- İ.A., R.E.Ö.; Son Onay ve Sorumluluk- Z.B., O.K., S.G.K., İ.A., R.E.; Malzeme ve Teknik Destek- İ.A., R.E.Ö.; Süpervizyon- İ.A., R.E.Ö.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

---

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Istanbul Medical Faculty Local Ethics Committee. (No: 2015/1738)

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- Z.B., İ.A., R.E.Ö.; Data Acquisition- Z.B., O.K.; Data Analysis/Interpretation- Z.B., O.K., S.G.K., İ.A., R.E.; Drafting Manuscript- Z.B., O.K., S.G.K., İ.A., R.E.Ö.; Critical Revision of Manuscript- İ.A., R.E.Ö.;

Final Approval and Accountability- Z.B., O.K., S.G.K., İ.A., R.E.Ö.; Technical or Material Support- İ.A., R.E.Ö.; Supervision- İ.A., R.E.Ö.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## REFERENCES

1. Sari I, Birlık M, Kasıfoğlu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheumatol* 2014;1(1):21-33. [CrossRef]
2. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol* 2017;36(8):1707-13. [CrossRef]
3. Bakan S, Kandemirli SG, Akbas S, Cingöz M, Özcan Guzelbey B, Kantarci F, et al. Amyloid Goiter: A Diagnosis to Consider in Diffuse Fatty Infiltration of the Thyroid. *J Ultrasound Med* 2017;36(5):1045-9. [CrossRef]
4. Trifanov DS, Dhyani M, Bledsoe JR, Misdraji J, Bhan AK, Chung RT, et al. Amyloidosis of the liver on shear wave elastography: case report and review of literature. *Abdom Imaging* 2015;40(8):3078-83. [CrossRef]
5. Yalcinkaya F, Cakar N, Acar B, Tutar E, Guriz H, Elhan AH, et al. The value of the levels of acute phase reactants for the prediction of familial Mediterranean fever associated amyloidosis: a case control study. *Rheumatol Int* 2007;27(6):517-22. [CrossRef]
6. Law ST, Jafarzadeh SR, Govender P, Sun X, Sancharawala V, Kissin EY. Comparison of Ultrasound Features of Major Salivary Glands in Sarcoidosis, Amyloidosis, and Sjogren's Syndrome. *Arthritis Care Res* 2019;15. [CrossRef]
7. Gianstefani A, Salvatore V, Crespi C, Bolondi L. Stiffness and amyloidosis: to be continued. *Eur J Gastroen Hepat* 2010;22(12):1507. [CrossRef]
8. Janssens F, Spahr L, Rubbia-Brandt L, Giostra E, Bihl F. Hepatic amyloidosis increases liver stiffness measured by transient elastography. *Acta Gastro-Ent Belg* 2010;73(1):52-4.
9. Lanzi A, Gianstefani A, Mirarchi MG, Pini P, Conti F, Bolondi L. Liver AL amyloidosis as a possible cause of high liver stiffness values. *Eur J Gastroen Hepat* 2010;22(7):895-7. [CrossRef]
10. Kara M, Caliskan E, Atay G, Sutcu M, Kaba O, Adaletli I, et al. Shear wave elastography of parotid glands in pediatric patients with HIV infection. *Radiol Med* 2019;124(2):126-31. [CrossRef]
11. Turnaoglu H, Kural Rahatli F, Pamukcu M, Haberal KM, Uslu N. Diagnostic value of acoustic radiation force impulse imaging in the assessment of salivary gland involvement in primary Sjogren's syndrome. *MedUltrason* 2018;20(3):313-8. [CrossRef]
12. Zengel P, Reichel CA, Vincek T, Clevert DA. Ultrasound elastography in diagnosis and follow-up for patients with chronic recurrent parotitis. *Clin Hemorheol Microcirc* 2017;67(3-4):389-97. [CrossRef]
13. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(1):1-11. [CrossRef]
14. Law WP, Wang WY, Moore PT, Mollee PN, Ng AC. Cardiac Amyloid Imaging with 18F-Florbetaben PET: A Pilot Study. *J Nucl Med* 2016;57(11):1733-9. [CrossRef]

15. Gungor G, Yurttutan N, Bilal N, Menzilioglu MS, Duymus M, Avcu S, et al. Evaluation of Parotid Glands With Real-time Ultrasound Elastography in Children. *J Ultrasound Med* 2016;35(3):611-5. [\[CrossRef\]](#)
16. Yurttutan N, Gungor G, Bilal N, Kizildag B, Baykara M, Sarica MA. Interpretation of thyroid glands in a group of healthy children: real-time ultrasonography elastography study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29(8):933-7. [\[CrossRef\]](#)
17. Ariož Habibi H, Memis Durmaz ES, Qarayeva V, Kandemirli SG, Kalyoncu Ucar A, Aslan M, et al. Quantitative Assessment of Thyroid, Submandibular, and Parotid Glands Elasticity With Shear-Wave Elastography in Children. *Ultrasound Q* 2018;34(2):58-61. [\[CrossRef\]](#)
18. Caliskan E, Ozturk M, Bayramoglu Z, Comert RG, Adaletli I. Evaluation of parotid glands in healthy children and adolescents using shear wave elastography and superb microvascular imaging. *Radiol Med* 2018;123(9):710-8. [\[CrossRef\]](#)

# EVALUATION OF ANXIETY LEVELS IN CHILDREN AND THEIR MOTHERS WITH MONOSYMPTOMATIC NOCTURNAL ENURESIS

## PRİMER ENÜREZİS NOKTURNA TANILI ÇOCUKLAR VE ANNELERİNDE ANKSİYETE DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Aysel KARACA ÜNLÜ<sup>1</sup> , Bağdagül AKSU<sup>2</sup> , Ayşe AĞBAŞ<sup>2</sup> , Murat ELEVİLİ<sup>1</sup> 

Health Sciences University, Haseki Education Research Hospital, <sup>1</sup>Pediatric Clinic, <sup>2</sup>Pediatric Nephrology, Istanbul, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** A.K.Ü. 0000-0002-1630-1938; B.A. 0000-0003-3274-8024; A.A. 0000-0002-3658-8622; M.E. 0000-0002-0510-965X

**Cite this article as:** Karaca Unlu A, Aksu B, Agbas A, Elevli M. Evaluation of anxiety levels in children and their mothers with monosymptomatic nocturnal enuresis. J Ist Faculty Med 2020;83(2):100-4. doi: 10.26650/IUITFD.2018.0031

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the anxiety levels in children and their mothers with enuresis.

**Material and Method:** The study population is consisted of 96 children (52 enuretic children, and 44 healthy children) and their mothers. Anxiety levels of the study population were evaluated by using the Screen for Child Anxiety and Related Disorders in children, the and State-Trait Anxiety Inventory in the mothers.

**Results:** The mean score of SCARED was significantly higher in the Primary monosymptomatic nocturnal enuresis (PMNE) group compared to the healthy control group (32.5±10.7 vs 26.7±10.6 respectively, p=0.009). The STAI-2 score was significantly higher in the enuretic children's mothers compared to mothers of the healthy control (49.4±8.8, 42.4±6.8 respectively, p=0.001).

**Conclusion:** We demonstrated high anxiety levels in children with PMNE and in their mothers. Nocturnal enuresis is an important problem affecting the children and mothers. Recognition and management of anxiety in enuretic children and their mothers is crucial for a successful treatment.

**Keywords:** Anxiety scales, enuretic children, mother

### ÖZET

**Amaç:** Enürezisli çocuklar ve annelerindeki anksiyete durumunu değerlendirmek

**Gereç ve Yöntem:** Araştırma 96 çocuk (52 enüretik çocuk, 44 sağlıklı çocuk) ve annelerinden oluşmaktadır. Çocuklarda Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği, annelerde Anlık ve Sürekli Anksiyete Ölçekleri kullanılarak anksiyete düzeyleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Enüretik hastaların çocukluk çağı anksiyete tarama ölçeği (ÇATÖ) puanı ortalaması kontrol grubundan daha yüksekti (32,5±10,7 ve 26,7±10,6 p=0,009). Enüretik çocukların annelerinin Sürekli Anksiyete Ölçek puanı ortalaması kontrol grubundaki annelerin puanından daha yüksek bulundu (49,4±8,8 ve 42,4±6,8 p=0,001).

**Sonuç:** Araştırmamızda PEN'li çocuklar ve annelerinde anksiyete düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Gece idrar kaçırma, çocukları ve anneleri etkileyen önemli bir sorundur. Enüretik çocuklarda ve annelerinde anksiyetenin tanınması ve yönetimi başarılı bir tedavi için oldukça önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Kaygı ölçekleri, enüretik çocuk, anne

### INTRODUCTION

Primary monosymptomatic nocturnal enuresis (PMNE) is defined as intermittent incontinence of urine while sleeping in children who are never dry for more than 6 months and have acquired urine control without an organic cause (1). Enuresis is a common and chronic problem among

school-aged children. In the literature, attention problems, aggressive behaviors, low social competence, low school performance, and depression were observed as higher in children with enuresis than in healthy control groups (2,3). The aim of this study was to evaluate the anxiety levels in children with enuresis and their mothers.

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** bagdagul@yahoo.com

**Submitted/Başvuru:** 24.11.2018 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 12.03.2019 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 25.03.2019 • **Accepted/Kabul:** 31.07.2019 • **Published Online/Online Yayın:** 13.02.2020

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

## MATERIAL AND METHOD

This study was approved by the local ethics committee of our hospital (Study no: 2017/551). The study group was comprised of 52 children with PMNE and their mothers. These children were the untreated children who applied for the first time to hospital due to enuresis. The children with any chronic diseases were not included in the study. The control group consisted of 44 age and sex-matched healthy children and their mothers. The mothers with anxiety-causing conditions such as newborn babies, marital discord, and chronic disease were excluded from the study. Informed consent was obtained from the mothers of the patients and the controls.

The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED) was applied to all children, and the answers were recorded (4). The Turkish translation and adaptation of the SCARED was conducted by Karaceylan (5). The SCARED includes 41 likert-type questions, children are valued between 0 and 2 points for each item (0: not true/hardly ever true, 1: somewhat true/sometimes true, 2: very true/often true). All scores were summed to calculate an average value. A total score of 25 and above was considered to be a warning for anxiety disorders (4,5).

A validated Turkish version of the State-Trait Anxiety Inventory (STAI-1 and STAI-2) was administered to all mothers (6,7). The STAI-1 test was used to describe state anxiety in terms of how the mother feels at a certain moment in time. The STAI-2 test was used to describe trait anxiety in terms of how she feels in general. Each test includes 20 items. State anxiety is rated on a four-point scale, as

follows: (1) not at all, (2) somewhat, (3) moderately so, and (4) very much so. Trait anxiety is rated on a four-point scale as follows: (1) almost never, (2) sometimes, (3) often, and (4) almost always. Forty-five points and above were considered to have an alert for anxiety. The questions were asked by the same doctor in the outpatient clinic.

### Statistical analysis

Analyses were performed using the SPSS ver. 21.0 package program for Windows. Results are expressed as mean  $\pm$  SD or median (lower and upper limit) for descriptive data. The normality of the parameters was tested using the Shapiro–Wilk normality test. Parametric (Student's t test) and nonparametric tests (Mann-Whitney U test) were used for between-group comparisons. Chi-square test was used for the comparison of qualitative data. Values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

## RESULTS

The median age of the patients and control group was 9.5 years and 10.0 years, respectively. The two groups were similar for age, sex, and number of siblings ( $p > 0.05$ ) (Table 1). Moreover, there were no significant differences for age, educational, marital, and family status between the mothers ( $p > 0.05$ ) (Table 1). In the patient group, 63.5% of the children had a history of enuresis in the family.

Enuretic patients had significantly higher SCARED score compared with healthy controls ( $32.5 \pm 10.7$  vs.  $26.7 \pm 10.6$ ,  $p = 0.009$ ) (Table 2). Mothers of enuretic patients had significantly higher trait anxiety scores (STAI-2) ( $p = 0.001$ ) compared to mothers of the control group. However,

**Table 1:** Characteristics of children and mothers

	Patients (n=52)	Controls (n=44)	P
<b>Children</b>			
Age, years median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	9.5 (8-11)	10 (9-12)	0.063*
Sex, male/female (n)	28/24	20/24	0.413**
Number of siblings median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	2 (1-3)	2 (1-2)	0.144*
<b>Mothers</b>			
Age, years median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	37.5 (32.0-43.5)	38.0 (35.0-43.8)	0.209*
<b>Education</b>			
Elementary/high school (n)	39/13	31/13	0.618**
<b>Marital status</b>			
Married/divorced (n)	45/7	42/2	0.135**
Employed/unemployed (n)	6/46	9/35	0.231**
<b>Family status</b>			
Nuclear/extended family (n)	37/15	35/9	0.344**

\*Mann Whitney U test, \*\*Chi-square test



state anxiety scores (STAI-1) were similar ( $p>0.05$ ) (Table 2). Children with PMNE were divided into two groups with a high score ( $\geq 25$ ) and low score ( $<25$ ) of SCARED. There was no difference between the patients with high and

low anxiety scores regarding children's age and gender, number of siblings, familial structure, age, educational level, employment status, and marital status of mothers' ( $p>0.05$ ) (Table 3). The mothers of children with PMNE

**Table 2:** Anxiety scales of children and mothers

	Patients (n=52)	Controls (n=44)	p
<b>Children</b>			
SCARED mean $\pm$ SD	32.5 $\pm$ 10.7	26.7 $\pm$ 10.6	<b>0.009</b>
<b>Mothers</b>			
State anxiety (STAI-1) mean $\pm$ SD	40.6 $\pm$ 10.1	37.3 $\pm$ 8.0	0.082
Trait anxiety (STAI-2) mean $\pm$ SD	49.4 $\pm$ 8.8	42.4 $\pm$ 6.8	<b>0.001</b>

Student's t test

**Table 3:** Comparison of sociodemographic data with high and low scores of SCARED in children with PMNE

	SCARED $\geq$ 25 (n=40)	SCARED<25 (n=12)	p
Children's age, years median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	9.0 (8-11.8)	10.0 (8-10.8)	0.672*
Gender of child, male/female (n)	21/19	7/5	0.722**
Number of siblings median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	2.0 (1-3.8)	1.5 (1.0-2.0)	0.155*
Mother's age, years median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	38.0 (32.0-45.0)	37.0 (32.5-41.5)	0.542*
<b>Mother's education</b>			
Elementary/high school (n)	29/11	10/2	0.447**
<b>Mother's marital status</b>			
Married/divorced (n)	36/4	9/3	0.182**
Mother's employed/unemployed (n)	6/34	0/12	0.154**
Nuclear/extended family (n)	28/12	9/3	0.737**

\*Mann Whitney U test, \*\*Chi-square test

**Table 4:** Comparison of sociodemographic data with high and low scores of STAI-2 in mothers of children with PMNE

	STAI-2 $\geq$ 45 (n=38)	STAI-2<45 (n=14)	p
Children's age, years median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	10.0 (8.0-12.0)	8.5 (8.0-10.0)	0.076*
Gender of child, male/female (n)	22/16	6/8	0.335**
Number of siblings median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	2.0 (1-3.3)	1.0 (1.0-3.0)	0.167*
Mother's age, years median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	39.0 (32.8-45.3)	35.0 (30.8-38.3)	0.033*
<b>Mother's education</b>			
Elementary/high school (n)	31/7	8/6	0.071**
<b>Mother's marital status</b>			
Married/divorced (n)	33/5	12/2	0.916**
Mother's employed/unemployed (n)	4/34	2/12	0.707**
Nuclear/extended family (n)	27/11	10/4	0.979**

\*Mann Whitney U test, \*\*Chi-square test

were divided into two groups with a high score ( $\geq 45$ ) and a low score ( $< 45$ ) of STAI-2. The two groups were compared in terms of sociodemographic characteristics. No significant difference was detected except that the mothers with higher scores were older than the mothers with lower scores ( $p > 0.05$ ) (Table 4).

## DISCUSSION

Enuretic children generally encounter the social and psychological problems of enuresis, such as social exclusion, degradedness, inability to sleep in their friends' homes, and feelings of being different from their friends. These children are known to be ashamed of this situation, and to become more nervous and restless. It has been observed in studies that children diagnosed with enuresis have more common attention disorders, aggressive behaviour, low school performance, and depression symptoms (2,8,9).

In a 15-year study on children diagnosed with primary or secondary enuresis, Fergusson et al, found that, children with enuresis ongoing after 10 years of age show more behavioral problems when compared to the children whose enuresis resolved before 5 years of age; and even when the other factors were controlled, these children have a higher rate of behaviour disorders by 13 years of age, and exhibit higher anxiety/abductive behaviour by 15 (2). Sahtiyanci et al. (10) found that post-treatment depression scores decrease compared to pretreatment scores of enuretic children. In addition, studies investigating the quality of life of these children have shown that quality of life scores of enuretic children were low before the treatment, while the scores increased after the treatment, and that enuresis significantly affects the quality of life in those children (11,12).

The number of studies investigating anxiety levels in enuretic children is quite limited in the literature. In a study by Keten et al. evaluating anxiety level in enuretic children using the Social Anxiety Scale for Children-Revised; the scores were found to be high in the group diagnosed with PMNE (13). In another study conducted to determine anxiety disorders in enuretic children; SCARED scores were recorded based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM IV) with the approval of a psychiatrist; and diffuse anxiety disorder, panic disorder, school phobia, and social anxiety were found to be more common in this group (3). Consistent with these data, in our study, we found significantly higher anxiety levels in enuretic children compared to the controls as a result of the SCARED questionnaire.

It is quite tiring for mothers of enuretic children to change bed sheets and children's clothes, and wash and dry them everyday. Furthermore, trying to a waken the children, and taking them to the toilet several times ev-

ery night may disturb their sleep quality, making them more nervous and stressed. This time and energy wasting may cause behavioral changes in mothers towards their children. Therefore, the mothers' quality of life may be influenced while attempting to overcome this problem. Also, there are studies reporting increased problems in the mothers of enuretic children (14-17). In a study from Turkey, performed by Meydan et al, continuous anxiety point and mean depression scale were found to be higher in mothers of enuretic children (18). In another similar study, quality of life (QoL) scores were lower, anxiety scores were higher, and the depression scale was similar in mothers with enuretic children (11).

In our study, we found higher trait anxiety levels in mothers of these children when compared to the control group, whereas state anxiety scores were similar between the two groups.

To the best of our knowledge, this is the first study which concurrently evaluates anxiety levels both in enuretic children and their mothers. Enuresis affects both children and their mothers psychosocially. Therefore, it is very important to evaluate the anxiety of both of them together, and to give support to the children and mothers. Thus, a big step will be taken to solve this major problem.

Anxiety levels were found to be higher both in enuretic children and their mothers than in control groups, which were comparable in terms of age, sex, and sociodemographic features. No statistically significant difference found between the sampling group and the controls in sociodemographic characteristics, and this is quite important in showing the similarity of the groups and the validity of the results. In addition, there was no difference between high and low anxiety score regarding sociodemographic data in the children and their mothers.

Limitations of our study included that the data were obtained only from the scales, and the lack of a psychiatric evaluation. Furthermore, as another limitation, we could not carry out an evaluation in children and mothers after the treatment.

## CONCLUSION

In this study, we demonstrated high anxiety levels in patients diagnosed with PMNE and in their mothers. Nocturnal enuresis is an important problem affecting children and their mothers. Recognition and management of anxiety in enuretic children and their mothers is crucial for a successful treatment.

---

**Acknowledgement:** We would like to thank to Dr. Duygu Günes for her contribution to our study.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Ethics Committee of Haseki Training and Research Hospital (No: 2017/551).

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- B.A., A.K.Ü., A.A., M.E.; Data Acquisition- B.A., A.K.Ü.; Data Analysis/Interpretation- B.A., A.K.Ü., A.A.; Drafting Manuscript- B.A., A.K.Ü.; Critical Revision of Manuscript- A.A., M.E.; Final Approval and Accountability- B.A., A.K.Ü., A.A., M.E.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Author declared no financial support.

**Teşekkür:** Çalışmamıza katkılarından dolayı Dr. Duygu Güneş'e teşekkür ederiz.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (No: 2017/551).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- B.A., A.K.Ü., A.A., M.E.; Veri Toplama- B.A., A.K.Ü.; Veri Analizi/Yorumlama- B.A., A.K.Ü., A.A.; Yazı Taslağı- B.A., A.K.Ü.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- A.A., M.E.; Son Onay ve Sorumluluk- B.A., A.K.Ü., A.A., M.E.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## REFERENCES

1. Neveus T, von Gontard A, Hoebcke P, Hjalmas K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the standardisation committee of the international children's continence society. *J Urol* 2006;176:314-24. [CrossRef]
2. Fergusson DM, Horwood LJ. Nocturnal enuresis and behavioral problems in adolescence: a 15-year longitudinal study. *Pediatrics* 1994;94:662-8.
3. Salehi B, Yousefichaijan P, Rafeei M, Mostajeran M. The relationship between child anxiety related disorders and primary nocturnal enuresis Iran *J Psychiatry Behav Sci* 2016;10(2):1-4. [CrossRef]
4. Birmaher B, Khertapal S, Brent D. The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): Scale construction and psychometric characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:545-53. [CrossRef]
5. Karaceylan Cakmakci F. Reliability and validity of SCARED in Turkish children (PhD dissertation). Kocaeli University 2005.
6. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Manual for the state-trait anxiety inventory. California: Consulting Psychologist Press 1970.
7. Le Compte A, Öner N. Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı. İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınları, 1985.
8. Von Gontard A, Mauer-Mucke K, Plücker J, Berner W, Lehmkuhl G. Clinical behavioural problems in day and night-wetting children. *Pediatr Nephrol* 1999;13:662-7. [CrossRef]
9. Chang SS, Ng CF, Wong SN. Behavioural problems in children and parenting stress associated with primary nocturnal enuresis in Hong Kong. *Acta Paediatr* 2002;91(4):475-9. [CrossRef]
10. Sahtiyanci M, Aydogan G, Yilmaz A, Alcalar N, Ozturk E, Kiyak A, et al. Evaluation of patients with primary nocturnal enuresis and their mothers using depression scales. *IKSSTD* 2011;3(3):122-8.
11. Kara A, Ozdemir K, Dincel N, Kutlu A, Yilmaz E, Canturk G, et al. Evaluation of life qualities on children with monosymptomatic enuresis nocturia. *J Contemp Med* 2015;5(2):83-7.
12. Naitoh Y, Kawacuchi A, Soh J, Kamoi K, Miki T. Health related quality of life for monosymptomatic enuretic children and their mothers. *J Urol* 2012;188(5):1910-4. [CrossRef]
13. Ketten HS, Olmez S, Gencoglan S, Kilic BD, Olmez C, Onay H, et al. Evaluation of anxiety and depression symptoms severity in children and adolescents diagnosed as primary nocturnal enuresis Ankara *Med J* 2014;14(3):85-90. [CrossRef]
14. Egemen A, Akil I, Canda E, Ozyurt BC, Eser E. An evaluation of quality of life of mothers of children with enuresis nocturna. *Pediatr Nephrol* 2008;23:93-8. [CrossRef]
15. Durmaz O, Kemer S, Mutluer T, Butun E. Psychiatric dimensions in mothers of children with primary nocturnal enuresis: A controlled study. *J Pediatr Urol* 2017;13(1):62.e1-62.e6. [CrossRef]
16. Butler RJ, Redfern EJ, Holland P. Children's notions about enuresis and the implications for treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1994;163:39-47.
17. Tanriverdi MH, Palanci Y, Yilmaz A, Penbegul N, Bez Y, Daggulli M. Effects of enuresis nocturna on parents of affected children: case-control study. *Pediatr Int* 2014;56(2):254-7. [CrossRef]
18. Meydan EA, Civilibal M, Elevli M, Duru NS, Civilibal N. The quality of life of mothers of children with monosymptomatic enuresis nocturna. *Int Urol Nephrol* 2012;44(3):655-9. [CrossRef]

# AWARENESS ABOUT CHILDHOOD AUTISM AMONG RESIDENT PHYSICIANS OF SURGICAL, NONSURGICAL AND FIRST-CONTACT DISCIPLINES (FAMILY MEDICINE+ PEDIATRICS+ OTORHINOLARYNGOLOGY) OF A RESEARCH AND TRAINING HOSPITAL IN ISTANBUL, TURKEY

İSTANBUL'DA BİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNİN CERRAHİ, CERRAHİ DIŞI VE İLK-BAŞVURU DİŞİPLİNLERİ (AİLE HEKİMLİĞİ + PEDIATRİ + KULAK BURUN BOĞAZ) ASİSTAN HEKİMLERİNİN ÇOCUKLUK ÇAĞI OTİZMİ HAKKINDA FARKINDALIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Seyhan HİDİROĞLU<sup>1</sup> , Nimet Emel LÜLEÇİ<sup>1</sup> , Melda KARAVUŞ<sup>1</sup> , Salih GÜZEL<sup>1</sup> , Mehmet Cemal DÖNMEZ<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Marmara University, Faculty of Medicine, Department of Public Health, Maltepe, Istanbul, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** S.H. 0000-0001-8656-4613; N.E.L. 0000-0002-3435-7214; M.K. 0000-0003-2629-2374; S.G. 0000-0003-1523-5657; M.C.D. 0000-0003-3939-2235

**Cite this article as:** Hidiroglu S, Luleci NE, Karavus M, Guzel S, Donmez MC. Awareness about childhood autism among resident physicians of surgical, nonsurgical and first-contact disciplines (family medicine+ pediatrics+ otorhinolaryngology) of a research and training hospital in Istanbul, Turkey. J Ist Faculty Med 2020;83(2):105-12. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0029

## ABSTRACT

**Objective:** The objective of this descriptive study was to assess the awareness of childhood autism among 275 physicians undergoing their residency training in several disciplines which were classified as surgical, nonsurgical and first-contact disciplines (Family medicine + Pediatrics + Otorhinolaryngology) of a Research and Training Hospital in Istanbul, Turkey.

**Material and Method:** Data were collected through a self-administered questionnaire. Residents scoring below 20 were considered as "low scoring"; and residents scoring 20 and above were considered as "high scoring"; Chi-square test and Fisher's chi-square test were applied for finding association between categorical variables.

**Results:** The characteristics of childhood autism emerging with statistically significant differences between the disciplines ( $p<0.05$ ) were "a child with autism frequently has repetitive and stereotypical behaviours" and "about the outstanding talents a child with autism might have". Around 94.1% of the first-contact disciplines and 93.3% of the nonsurgical disciplines were in the high-scoring group; whereas 82.6% of the surgical disciplines could be placed in the high-scoring group. This difference was statistically significant ( $p<0.05$ ).

## ÖZET

**Amaç:** Bu tanımlayıcı çalışmanın amacı, İstanbul'da bir Eğitim Araştırma Hastanesi'nde cerrahi, cerrahi dışı ve ilk -başvuru disiplinlerinde (Aile hekimliği + Pediatri + Kulak Burun Boğaz) Tıpta Uzmanlık Eğitimi almakta olan 275 asistan hekimin çocukluk otizmi farkındalığını değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Veriler asistan hekimlerin kendilerinin doldurduğu anket aracılığıyla toplandı.

Yirmi'nin altında puan alan hekimler "düşük puan" almış olarak kabul edildi; 20 ve üzeri puan alanlar "yüksek puan" almış olarak kabul edildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi bulmak için ki-kare testi ve Fisher'in ki-kare testi uygulanmıştır.

**Bulgular:** Otizmlili bir çocuk tekrarlayıcı ve stereotipik davranışlara sahiptir" ve "otizmi olan bir çocuğun üstün yeteneklere sahip olabileceği" disiplinler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklarla ortaya çıkan çocukluk otizminin özellikleridir. İlk -başvuru disiplinlerinin yaklaşık %94,1'i ve cerrahi dışı disiplinlerin %93,3'ü yüksek puan grubunda yer almıştır, oysa cerrahi disiplinlerin daha azı (%82,6'sı) yüksek puan grubunda yer almıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada ilk-başvuru disiplinlerinde eğitim almakta

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** emlluleci@gmail.com

**Submitted/Başvuru:** 02.04.2019 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 16.12.2019 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 23.12.2019 • **Accepted/Kabul:** 27.11.2019 • **Published Online/Online Yayın:** 27.02.2020

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

**Conclusion:** In this study, the physicians undergoing their residency training in the first-contact disciplines, namely Family Medicine + Pediatrics + Otorhinolaryngology, were found to be more knowledgeable on childhood autism as compared to the ones undergoing residency training in the surgical disciplines. This was considered as a pleasing finding since the first-contact disciplines are most likely to be in an initial position to detect a child with autism in the community, refer him/her to the health authorities and continue monitoring him/her from thereon.

**Keywords:** Childhood autism, awareness, resident physicians, non-surgical disciplines

olan asistan hekimlerin çocukluk otizmi hakkında daha fazla bilgi sahibi oldukları görülmüştür. İlk-başvuru disiplinlerinin, toplumda olası otizmi olan bir çocuğu fark etmek, ilk adımı atacak disiplinler olmaları nedeniyle, bu sonuç yüz güldürücü bir bulgu olarak kabul edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Çocukluk çağı otizmi, farkındalık, asistan hekimler, cerrahi olmayan disiplinler

## INTRODUCTION

Autism was first described in 1943 by Kanner (1). Kanner had suspected that these children had an inborn feature which prevented their regular social contacts (1).

Autism can be considered as a neurodevelopmental condition particularly interfering with a person's ability to communicate and relate to other individuals (2). Autism appears to be one of the fastest growing disabilities in children with increasing prevalence rates (3). This rise in prevalence is reported to be considered as a serious public health concern (4, 5).

Although there is no known medical cure (6), early diagnosis of an autism spectrum disorder is crucial because educational, social and behavioural intervention programmes are very effective in younger children and greatly impact long term prognosis (7).

Adequate knowledge and awareness about childhood autism among healthcare workers can ensure early diagnosis of children with autism and this in turn allows early interventions (8). The identification of autism most of the time occurs in multiple settings and is frequently made by a variety of health professionals, including primary care physicians, family practitioners, pediatricians, medical specialists and psychiatrists (9-11).

Given that deficits associated with autism manifest before the age of 36 months, primary care physicians, family practitioners and pediatricians are commonly the first healthcare providers the child and parents might have contact with through routine infant/toddler wellness checks (9, 10).

In several countries, family practitioners and pediatricians are the initial line of contact between the parents and the health care system (4). Actually, it is reported that parents generally expressed their initial concerns about peculiarities in the development of their child to pediatricians and family practitioners (12-14).

However, it is also reported that early diagnosis of childhood autism is challenging in the context of primary care

visits, because there is no pathognomonic sign or laboratory test to detect it (1). Thus, the physician can be in a position to identify the child having autism based on the presence or absence of a constellation of symptoms (15). Early identification is also recommended to be dependent on listening carefully to parents' concerns about their child's development and behaviour (15).

The primary care physicians, family practitioners and pediatricians are among the key positions to also inform, provide support and refer the children with autism to the appropriate authorities (7).

Physicians working in the discipline of Otorhinolaryngology can also be considered as a first contact discipline for childhood autism since some of these children might frequently seem to be deaf or dumb (8). The differential diagnosis might be challenging since a child having autism can hardly cooperate with the otorhinolaryngologist.

To this end, the objective of this descriptive study was to assess the awareness of childhood autism among 275 physicians undergoing their residency training in several disciplines which were classified as surgical, nonsurgical and first-contact disciplines (Family medicine + Pediatrics + Otorhinolaryngology) of a Research and Training Hospital in Istanbul, Turkey.

## MATERIAL AND METHOD

This cross-sectional study was conducted on 275 physicians undergoing their residency training in several disciplines of a Research and Training Hospital in the Istanbul Province of Turkey, in May 2015. A total of 298 residents were present at the time of the study in the participating disciplines of the concerned hospital. Data were collected on 275 residents who gave their consent to be included in the study.

The Neuropsychiatric disciplines of the concerned hospital, including Psychiatry; Child and Adolescent Psychiatry; Neurology and Child Neurology were not included in our study since they were expected to be fully knowledgeable on childhood autism.

The remaining disciplines being included in our study were analysed in three categories as Nonsurgical disciplines-104 residents (Internal Medicine; Chest Diseases; Cardiology; Infectious Diseases; Dermatology; Radiology), Surgical disciplines-86 residents (General Surgery; Obstetrics and Gynaecology; Ophthalmology; Urology; Plastic Surgery; Orthopaedics; Chest Surgery; Cardiovascular Surgery) and First contact disciplines (FCD)-85 residents (Family medicine+ Paediatrics+ Otorhinolaryngology). Sixteen residents from Family medicine, 56 residents from Paediatrics and 13 residents from Otorhinolaryngology participated in our study. Among the total 275 residents, 144 were males and 131 were females.

Data were collected through a self-administered questionnaire. Questions about "awareness on autism" were prepared referring to "KCAHWC – Knowledge about Childhood Autism among Health Workers" (8, 16, 17) and to "Using the modified checklist for autism in toddlers in a health child clinic in Turkey: Adapting the screening method based on culture and setting" (18), and also to "Sosyal İletişim Ölçeğinin Okul Öncesi Çocuklardaki Geçerlik ve Güvenilirliği" Study carried out by Öner et al. (19).

Questions included 19 specific characteristics of childhood autism. Each question had "Yes"; "No"; and "Don't Know" choices. "Yes" was the correct answer in every question, which can be considered a limitation of our study. "Yes" was scored as 2; "No" and "Don't Know" were scored as 1. The maximum score could be 38. Residents scoring below 20 were considered as "low

scoring"; and residents scoring 20 and above were considered as "high scoring". Chi-square test and Fisher's chi-square test were applied for finding association between categorical variables. P value less than 0.05 was taken as statistically significant.

### Ethical considerations

Ethics approval for our study was granted by the Ethical Committee of the Marmara University School of Medicine.

All procedures performed in this study involving human participants were done in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments, or comparable ethical standards.

### RESULTS

The disciplines being included in this descriptive study were analysed in three categories as Nonsurgical disciplines, Surgical disciplines and First contact disciplines (Family medicine+ Pediatrics+ Otorhinolaryngology). Among all residents, the characteristics of childhood autism most frequently known were "they have hard time maintaining eye-contact (94.5%)" and "they have difficulty using body language, mimics and gestures (90.9%)" (Table 1). Both of which were not statistically significantly distributed between the three disciplines ( $p>0.05$ ).

"They like to perform routine activities" presented to be one of the top ranking characteristics of childhood autism in our study, with a percentage of 80.4 (Table 1); be-

**Table 1:** The specific characteristic of childhood autism and percentages of correct responses given by the resident physicians (n=275)

Characteristic of autism	Correct responses	
	n	%
They have hard time maintaining eye-contact	260	94.5
They have difficulty using body language, mimics and gestures	250	90.9
They might be unattentive to outside world	234	85.1
They like to perform routine activities	221	80.4
Their ability to speak is little or delayed	218	79.3
They might seem as if deaf or dumb	215	78.2
Autism can be cured when early educational intervention (special/social)is given	202	73.5
They can have eating habits different than their peers(e.g. smelling food, difficulty in chewing, eating only special food)	181	65.8
Autism is a genetic disorder	160	58.2
They are not willing to share an object/activity with others spontaneously	159	57.8
They are not usually involved in imaginative plays	149	54.2
They don't point out at an object they want	138	50.2
Difficulty in building up friendship	118	42.9
They have hard time imitating their caregiver	116	42.2
They aren't willing to turn to you when called	71	25.8

\*The above-mentioned characteristics were not found to be statistically significantly distributed between nonsurgical, surgical and first-contact disciplines (Fam.med+Pediatrics+Otorhinolaryngology) ( $p>0.05$ )



**Table 2:** The specific characteristic of autism and the distribution of the correct responses according to disciplines

Characteristic of autism	Disciplines								Statistical significance
	Nonsurgical disciplines <sup>a</sup> (n=104)		Surgical disciplines <sup>b</sup> (n=86)		First-contact disciplines <sup>c</sup> (n=85)		Total (n=275)		
	n	% <sup>d</sup>	n	% <sup>d</sup>	n	% <sup>d</sup>	n	% <sup>d</sup>	
A child with autism frequently has repetitive and stereotypical behaviours	90	86.5	67	77.9	78	91.8	235	85.5	$\chi^2=6.763$ $p=0.034$
A child with autism does not generally have a social smile	74	71.2	60	69.8	74	87.1	208	75.6	$\chi^2=8.760$ $p=0.013$
A child with autism can be talented in music, math, computer science and arts	96	92.3	64	74.4	74	87.1	234	85.1	$\chi^2=12.250$ $p=0.002$
A child with autism can have strong memory	96	92.3	61	70.9	69	81.2	226	82.2	$\chi^2=14.776$ $p=0.001$

<sup>a</sup>Internal Medicine, Chest Diseases, Cardiology, Infectious Diseases, Dermatology, Radiology; <sup>b</sup>General Surgery; Obstetrics and Gynecology, Ophthalmology, Urology, Plastic Surgery, Orthopaedics, Chest Surgery, Cardiovascular Surgery; <sup>c</sup>Familymed + Pediatrics + Otorhinolaryngology; <sup>d</sup>Column percentage within discipline

sides, this characteristic was not statistically significantly distributed between the three disciplines ( $p>0.05$ ).

“Their ability to speak is little or delayed” was one of the well-known characteristics of childhood autism by the residents participating in our study, presenting with a percentage of 79.3 (Table 1). This feature was not statistically significantly distributed ( $p>0.05$ ).

Several other characteristics of childhood autism were well-known, with higher percentages by the physicians undergoing their residency training in the disciplines participating in our study (Table 1); the difference not being statistically significant ( $p>0.05$ ). The characteristics of childhood autism emerging with statistically significant differences between the disciplines ( $p<0.05$ ) were “a child with autism frequently has repetitive and stereotypical behaviours” and “about the outstanding talents a child with autism might have” (Table 2). Furthermore, in Table 2, surgical disciplines presented with lower percentages as far as the above-mentioned characteristics of childhood autism were concerned, causing statistically significant differences ( $p<0.05$ ).

“A child with autism can be talented in music, math, computer science and arts” and “a child with autism can have strong memory” were the outstanding talents in our study better known by the nonsurgical and first contact disciplines, with statistically significant differences from the surgical disciplines ( $p<0.05$ ).

In our study, childhood autism awareness scores were

**Table 3:** The distribution of childhood autism awareness scores according to disciplines

Disciplines	Scores (n= 275)	
	Low scoring n (%)	High scoring n (%)
Nonsurgical disciplines <sup>a</sup>	7 (6.7)	97 (93.3)
Surgical disciplines <sup>b</sup>	15 (17.4)	71 (82.6)
First-contact disciplines <sup>c</sup>	5 (5.9)	80 (94.1)
<b>Total</b>	<b>27 (9.8)</b>	<b>248 (90.2)</b>

$\chi^2=0.016$   $p<0.05$ ; <sup>a</sup>Internal Medicine, Chest Diseases, Cardiology, Infectious Diseases; Dermatology, Radiology; <sup>b</sup>General Surgery, Obstetrics and Gynaecology, Ophthalmology, Urology, Plastic Surgery, Orthopaedics, Chest Surgery, Cardiovascular Surgery; <sup>c</sup>Familymed + Pediatrics + Otorhinolaryngology; \*when Surgical Disciplines were removed from the Table and chi-square test was performed on the remaining 2x2 Table, the difference turned out to be statistically not significant ( $\chi^2=0.0566$  and  $p=0.8119$ )

calculated. Around 94.1% of the first-contact disciplines and 93.3% of the nonsurgical disciplines were in the high-scoring group; whereas 82.6% of the surgical disciplines could be placed in the high-scoring group. This difference was statistically significant ( $p<0.05$ ) (Table 3).

## DISCUSSION

The disciplines included in our study were analysed in three categories as Nonsurgical disciplines, Surgical disciplines and First contact disciplines (Family medicine + Pediatrics + Otorhinolaryngology).

Among all residents, the characteristics of childhood autism most frequently known were "they have hard time maintaining eye-contact" and "they have difficulty using body language, mimics and gestures". Both of which were not statistically significantly distributed between the three disciplines ( $p>0.05$ ). Opposite to our study, in Lahore and New York studies, the leading features of childhood autism were found to be "social interaction difficulties and lack of social responsiveness" (3, 20). A study carried out in India among pediatricians, resembled our study by presenting "lack of eye-contact" and "lack of social responsiveness" among the top two features necessary for childhood autism (21).

"They like to perform routine activities" appeared to be one of the high ranking characteristics of childhood autism in our study. This characteristic was less known in the Lahore and India studies (20, 21). However, the potential first-contact providers in the New York study emerged with higher percentages than our study, as far as the above mentioned characteristic of childhood autism was concerned (3).

"Their ability to speak is little or delayed" was one of the well-known characteristics of childhood autism by the residents participating in our study, presenting with a percentage of 79.3. "Language delay" is considered to be one of the characteristics of childhood autism (8, 15). Actually, Heidgerken implies that even if children falling in the lower end of the spectrum can often achieve adequate functioning in language and social behavior, they can still retain some persistent speech and behavioural peculiarities (10). In the Lahore, New York and India studies, this characteristic was less known as compared to our study (3, 20, 21).

The characteristics of childhood autism emerging with statistically significant differences between the three disciplines in our study ( $p>0.05$ ) were "a child with autism frequently has repetitive and stereotypical behaviours", "a child with autism does not generally have a social smile" and "about the outstanding talents a child with autism might have". Surgical disciplines presented with lower percentages as far as the above-mentioned characteristics of childhood autism were concerned, causing statistically significant differences.

"A child with autism frequently has repetitive and stereotypical behaviours" was less expressed in the Lahore and India studies as compared to our study (20, 21). However, in the New York study, the potential first-contact providers appeared with higher percentages than in our study (3).

"Stereotypical behaviours", in general, are reported not to prevail among the initial autism symptoms (22). Not only physicians but even parents might sometimes fail to

find an association between stereotypical behaviours and childhood autism (22). Stereotypical behaviours in childhood autism tend to be more prominent as the child gets older, specifically after the age of three years (22). This might explain the physicians of the surgical disciplines attending our study being less knowledgeable about the above-mentioned characteristic of autism, as compared to nonsurgical and first contact disciplines. However, this characteristic is reported to decrease with intensive early intervention programs (15). Therefore, these behaviours are worth being identified early by all physicians.

"A child with autism does not generally have a social smile" was best known by the residents of the first contact disciplines (Family medicine+ Pediatrics+ Otorhinolaryngology) ( $p<0.05$ ). This can be an important feature indicating many social disabilities, such as lack of social responsiveness and inappropriate laughing or giggling (3, 20, 21). It was also reported that if 'a lack of social smile' existed among the parental 'first concerns'; autism could be diagnosed earlier (22). Therefore, in our study, the first contact disciplines' knowing this feature with a high percentage of 75.6 can be interpreted to be important in their identifying the social interaction signs of a child with autism, and referring him/her to related health authorities.

"A child with autism can be talented in music, math, computer science and arts" and "a child with autism can have a strong memory" were the outstanding talents better known by the nonsurgical and first contact disciplines in our study, with statistically significant differences as compared to the surgical disciplines ( $p<0.05$ ). Outstanding skills, such as mathematics, calendar calculating, good memory and perceptual peaks are reported to appear among the features of autism (23-25). These talents can be recommended to be presented to the parents, encouraging them for further development of the skills, correcting their hopeless mood and strengthening them to reduce the stigmatization of autism in the community.

It is presented by the American Academy of Paediatrics, that currently accepted strategies are not only improving the overall functional status of the child by enrolling him/her in intensive early intervention programs, but also helping the family manage the stress associated with raising a child with autism (15). Dealing with these talents might also be important in decreasing the stress of families.

In our study, childhood autism awareness scores were calculated. The first-contact disciplines and the nonsurgical disciplines were more in the high-scoring group as compared to the surgical disciplines ( $p<0.05$ ). In a study where the surgical specialties had less knowledge about autism than their counterparts, this was explained by their lesser likeliness of seeing cases of autism (26).

In the Kaduna State study, the consultation by an otolaryngologist was emphasized, as the evaluation of an otolaryngologist is important both in autism management and management of impairments in communication (26).

A child with autism can have sensory over/under responsiveness (10). At this point, the role of an otorhinolaryngologist becomes more important as to which sounds/voices/noises a child having autism is giving an over/under response. This sensitivity might be the underlying cause of some behavioural problems in these children. After detection of these sounds and interventions such as desensitization/isolation/use of personal protectors, these behavioural problems might be solved. Over responsiveness to specific sounds may also be used as stimuli in teaching verbal language to a child with autism. To this end, in our study, first-contact physicians, also including otorhinolaryngology residents, found as being more knowledgeable, is a pleasing finding.

In our study, resident pediatricians were also included in the first-contact disciplines, and they were found to be in the high-scoring group, with a higher percentage than the residents of the surgical disciplines. However, in another study carried out in Turkey, the pediatricians' knowledge, attitude, and behaviour about childhood autism were found to be lacking (27).

In the Kaduna State study in Nigeria, the pediatricians were found to be more knowledgeable on childhood autism than general practitioners (26). Similarly, in the studies carried out in Pakistan and in Singapore, general practitioners were found to lack important knowledge about autism (4, 28).

In our study, residents of Family Medicine, included in the first-contact disciplines, were pleasingly found to be more knowledgeable than the residents of the surgical disciplines. In Turkey, Family Medicine physicians serve as primary health care providers (29), and they are expected to detect children having neurodevelopmental disorders, refer them to the related specialists and give health monitoring to them (29).

Opposite to our study, in Sabuncuoğlu's study in Turkey, Family Medicine residents were found to be lacking in knowledge about childhood autism (29). Likewise, in a study carried out in Florida, primary health care providers declared that they felt less comfortable in diagnosing children with autism (10). Furthermore, in some studies, it is reported that primary care physicians could possess outdated beliefs and misconceptions regarding childhood autism (3, 10, 20). In another study, carried out in Minnesota, the pediatricians and primary care physicians reported a lack of self-perceived competency on childhood autism (30).

In some studies, the physicians can even lose the trust of the parents because of dismissing parental concerns of misdiagnosis (31, 32). In a study carried out in UK, many of the actively concerned parents had been reported to be prematurely reassured by their health care provider that there was nothing wrong (14). In the Latino study, parents reported the diagnostic process as being slow, inconvenient, confusing and uncomfortable for the child (31). These factors were reported to lead many parents to normalize their child's early behaviours, deny that a problem existed and lose trust in the medical system (31).

It is advised by Harrington et al, that the physicians should inquire about parental beliefs concerning etiology (32) because the families can have myths about autism (33). Physicians should also learn what treatments the children are receiving, perform a screening at the 18 month visit and make referrals for further evaluation as soon as a child begins to exhibit signs suggestive of autism (32).

De Ocampo et al also advise that a primary care physician should be knowledgeable about the medical issues a child with autism might encounter, such as identification of seizures, sleep problems, chronic constipation, as well as timely referral for preventive dental care (13); furthermore, that there needs to be a close collaboration between the family, the specialist and the primary care physician (13).

#### **Limitations of the study**

Since it is a cross-sectional study, we can observe awareness at the time of study; we cannot have a clear idea about any cause and effect relationship. This can be a limitation.

#### **CONCLUSION**

In this study, the physicians undergoing residency training in the first-contact disciplines, namely Family Medicine+ Pediatrics+ Otorhinolaryngology, were found to be more knowledgeable on childhood autism as compared to the ones undergoing residency training in the surgical disciplines. This was considered as a pleasing finding since the first-contact disciplines are most likely to be in an initial position to detect a child having autism in the community, refer him/her to health authorities and continue monitoring him/her from thereon. However, the limitation of our study was that we did not analyze the residents of Family Medicine+ Pediatrics+ Otorhinolaryngology separately, since they were small in number. Studies focusing on each of the above-mentioned 3 disciplines separately and carried out on larger number of participants will be more valuable in the early detection of childhood autism, preferably in different cultures. Another limitation of our study was that we did not inquire the misconceptions of the residents about childhood autism. Studies examining misconceptions or misbeliefs of

the physicians of the above-mentioned 3 disciplines on childhood autism could also be recommended.

**Acknowledgments:** We wish to thank Rıza Gücal, Damla Balcı, Umut Gökhan Özder, Gülcan Turgut and Merve Özegel, who helped in applying the questionnaire and with data collection.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Ethical Committee of the Marmara University School of Medicine.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- S.H., E.L., M.K., S.G., M.C.D.; Data Acquisition- S.G., M.C.D., S.H.; Data Analysis/Interpretation- S.G., M.C.D., S.H., E.L., M.K.; Drafting Manuscript- S.G., M.C.D., S.H.; Critical Revision of Manuscript- S.G., M.C.D., S.H.; Final Approval and Accountability- S.H., E.L., M.K., S.G., M.C.D.; Supervision- M.K.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

**Teşekkür:** Anketin uygulanmasında ve veri toplanmasında yardımcı olan Rıza Gücal, Damla Balcı, Umut Gökhan Özder, Gülcan Turgut ve Merve Özegel'e teşekkür ediyoruz.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- S.H., E.L., M.K., S.G., M.C.D.; Veri Toplama- S.G., M.C.D., S.H.; Veri Analizi/Yorumlama- S.G., M.C.D., S.H., E.L., M.K.; Yazı Taslağı- S.G., M.C.D., S.H.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- S.G., M.C.D., S.H.; Son Onay ve Sorumluluk- S.H., E.L., M.K., S.G., M.C.D.; Süpervizyon- M.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## REFERENCES

1. Udhy J, Varadharaja MM, Parthiban J, Srinivasan I. Autism disorder (AD) an updated review for paediatric dentists. *J Clin Diagn Res* 2014;8:275-9.
2. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcini C, et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res* 2012;5:160-79. [CrossRef]
3. Hartley-McAndrew M, Doody KR, Mertz J. Knowledge of autism spectrum disorders in potential first-contact professionals. *N Am J Med Sci* 2014;7:97-102.
4. Rahbar MH, İbrahim K, Assassi P. Knowledge and attitude of general practitioners regarding autism in Karachi, Pakistan. *J Autism Dev Disord* 2011;41:465-74. [CrossRef]
5. Dillenburger K, Jordan JA, McKerr L. Autism spectrum disorder: public awareness and attitudes. *Research Update* 2013 May (cited 2015 May 2): 84: (4 screens). Available from: <http://www.ark.ac.uk/publications/updates/update84.pdf>.
6. Shamsuddin S, Rahman AS. A preliminary study: awareness, knowledge and attitude of people towards children with autism. *Proceeding of the Social Sciences Research ICSSR*, June 2014, Kota Kinabalu, Sabah, MALAYSIA. Available from: [https://pdfs.semanticscholar.org/58e7/156be290ddaa5628d6961307f39c3bd833a3.pdf?\\_ga=2.41330146.1504951613.1574930609-2125218310.1574930609](https://pdfs.semanticscholar.org/58e7/156be290ddaa5628d6961307f39c3bd833a3.pdf?_ga=2.41330146.1504951613.1574930609-2125218310.1574930609)
7. Hartley-McAndrew M, Doody KR, Mertz J. Knowledge of Autism Spectrum Disorders in Potential First-Contact Professionals. *N Am J Med Sci* 2014;7:97-102.
8. Bakare MO, Ebigbo PO, Agomoh AO, Eaton J, Onyeama GM, Okonkwo KO, et al. Knowledge about childhood autism and opinion among health care workers on availability of facilities and law caring for the needs and rights of children with childhood autism and other developmental disorders in Nigeria. *BMC Pediatr* 2009;9:1-13. [CrossRef]
9. Sices L, Feudtner C, McLaughlin J, Drotar D, Michelle W. How Do Primary Care Physicians Identify Young Children With Developmental Delays? A National Survey. *J Dev Behav Pediatr* 2003;24:409-17. [CrossRef]
10. Heidgerken AD, Gffken G, Modi A, Frakey L. A Survey of Autism Knowledge in a Health Care Setting. *J Autism Dev Disord* 2005;35:323-30. [CrossRef]
11. Bakare MO, Agomoh AO, Ebigbo PO, Eaton J, Okonkwo KO, Onwukwe JU, et al. Etiological explanation, treatability and preventability of childhood autism: a survey of Nigerian healthcare workers' opinion. *Ann Gen Psychiatry* 2009;8:1-8. [CrossRef]
12. Siegel B, Pliner C, Eschler J, Elliott GR. How children with autism are diagnosed: difficulties in identification of children with multiple developmental delays. *J Dev Behav Pediatr* 1988;9:199-204. [CrossRef]
13. De Ocampo AC, Jacobs JM. Medical management of autism. *JSC Med Assoc* 2006;102:274-6.
14. Ryan S, Salisbury H. 'You know what boys are like': pre-diagnosis experiences of parents of children with autism spectrum conditions. *Br J Gen Pract* 2012;62:378-83. [CrossRef]
15. American Academy of Pediatrics Committee on Children with Disabilities. The pediatrician's role in the diagnosis and management of autistic spectrum disorder in children. *Pediatrics* 2001;107:1221-26. [CrossRef]
16. Shaukat F, Fatima A, Zehra N, Hussein MAG, Ismail O. Assessment of knowledge about childhood autism among medical students from private and public universities in Karachi. *J Pak Med Assoc* 2014;64:1331-4.
17. Igwe MN, Bakare MO, Agomoh AO, Onyeama GM, Okonkwo KO. Factors influencing knowledge about childhood autism among final year undergraduate medical, nursing and psychology students of University of Nigeria, Enugu State, Nigeria. *Ital J Pediatr* 2010;36:44. [CrossRef]

18. Kara B, Mukaddes NM, Altınkaya I, et al. Using the modified checklist for autism in toddlers in a wellchild clinic in Turkey: Adapting the screening method based on culture and setting. *Autism* 2014;18:331-8. [\[CrossRef\]](#)
19. Öner P, Öner Ö, Çöp E, Munir KM. Sosyal iletişim ölçeğinin okul öncesi çocuklardaki geçerlik ve güvenilirliği. *Klinik Psikofarmakol Bulteni* 2012;22:43-50. [\[CrossRef\]](#)
20. Imran N, Chaudry MR, Azeem MW, Bhatti MR, Choudhary ZI, Cheema MA. A survey of Autism knowledge and attitudes among the healthcare professionals in Lahore, Pakistan. *BMC Pediatr* 2011;11:107. [\[CrossRef\]](#)
21. Daley TC, Sigman MD. Diagnostic conceptualization of autism among Indian psychiatrists, psychologists, and pediatricians. *J Autism Dev Disord* 2002;32:13-23. [\[CrossRef\]](#)
22. Mishaal RA, Itzchak EB, Zachor DA. Age of autism spectrum disorder diagnosis is associated with child's variables and parental experience. *Res Autism Spectr Disord* 2014;8(7):873-80. [\[CrossRef\]](#)
23. Meilleur AA, Jelenic P, Mottron L. Prevalence of clinically and empirically defined talents and strenghts in autism. *J Autism Dev Disord* 2015;45:1354-67. [\[CrossRef\]](#)
24. Dubischar-Krivec AM, Neumann N, Poustka F, Braun C, Birbaumer N, Bölte S. Calendar calculating in savants with autism and healthy calendar calculators. *Psychol Med* 2009;39:1355-63. [\[CrossRef\]](#)
25. Cohen SB, Wheelwright S, Skinner R, Martin J, Clubley E. The Autism-Spectrum Quotient (AQ): Evidence from Asperger Syndrome/High-Functioning Autism, Males and Females, Scientists and Mathematicians. *J Autism Dev Disord* 2001;31:5-17. [\[CrossRef\]](#)
26. Esegbe EE, Nuhu FT, Sheikh TL, Esegbe P, Sanni KA, Olisah VO. Knowledge of Childhood Autism and Challenges of Management among Medical Doctors in Kaduna State, Northwest Nigeria. *Autism Res Treat* 2015;2015:Article ID 892301. [\[CrossRef\]](#)
27. Erden G, Akçakın M, Doğan DG, Ertem İÖ. Çocuk Hekimleri ve Otizm: Tanıda Zorluklar. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2010;19:9-15.
28. Lian WB, Ho SK, Yeo CL, Ho LY. General practitioners' knowledge on childhood developmental and behavioural disorders. *Singapore Med J* 2003;44:397-403.
29. Sabuncuoğlu M, Cebeci S, Rahbar MH, Hessabi M. Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Knowledge and Attitude of Family Medicine Residents in Turkey. *TJFMPC* 2015;9:46-53. [\[CrossRef\]](#)
30. Golnik A, Ireland M, Borowsky IW. Medical homes for children with autism: a physician survey. *Pediatrics* 2009;123:966-71. [\[CrossRef\]](#)
31. Zuckerman KE, Sinche B, Mejia A, Cobian M, Becker T, Nicolaidis C. Latino parents' perspectives on barriers to autism diagnosis. *Acad Pediatr* 2014;14 :301-8. [\[CrossRef\]](#)
32. Harrington JW, Patrick PA, Edwards KS, Brand DA. Parental beliefs about autism: implications for the treating physician. *Autism* 2006;10:452-62. [\[CrossRef\]](#)
33. Wing L. The History of Ideas on Autism: Legends, Myths and Reality. *Autism* 1997;1:13-23. [\[CrossRef\]](#)

# COMPARISON OF THE TARGET REFRACTIVE VALUE AND THE RESULTING REFRACTIVE VALUE IN PATIENTS UNDERGOING PHACOEMULSIFICATION SURGERY

## FAKOEMÜLSİFİKASYON CERRAHİSİ YAPILAN HASTALARDA HEDEF REFRAKTİF DEĞER İLE SONUÇ REFRAKTİF DEĞERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Adem UĞURLU<sup>1</sup> , Emre ALTINKURT<sup>2</sup> , Nilüfer GÖZÜM<sup>2</sup> , Nurdan Gamze MUMCU TAŞLI<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Erzincan University, Mengücek Gazi Education and Research Hospital, Department of Ophthalmology, Erzincan, Turkey

<sup>2</sup>Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Istanbul, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** A.U. 0000-0002-8900-7043; E.A. 0000-0001-7967-825X; N.G. 0000-0001-5956-2348; N.G.M.T. 0000-0001-8587-3430

**Cite this article as:** Ugurlu A, Altinkurt E, Gozum N, Mumcu Tasli NG. Comparison of the target refractive value and the resulting refractive value in patients undergoing phacoemulsification surgery. J Ist Faculty Med 2020;83(2):113-8. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0022

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the target refractive value before and after surgery in patients who underwent phacoemulsification surgery.

**Material and Method:** Patients diagnosed with cataracts who underwent surgery between January 2015 and March 2017 in the Department of Ophthalmology in Istanbul University's Faculty of Medicine were accepted in this study. The difference between the target refractive value and the resulting refractive value was recorded as a refractive error.

**Results:** 150 eyes of 107 patients were accepted and used in this study. The SRK-T formula was applied to 100 eyes and the SRK-2 formula were applied to 50 eyes. The mean targeted refractive value was  $-0.21 \pm 0.17$  D in the SRK-T formula group and  $-0.22 \pm 0.29$  D in the SRK-2 formula group. The mean resulting refractive value was  $-0.19 \pm 0.37$  D in the SRK-T formula group and  $-0.12 \pm 0.77$  D in the SRK-2 formula group. The mean refractive error was  $0.2 \pm 0.25$  D in the SRK-T formula group and  $0.51 \pm 0.59$  D in the SRK-2 formula group. The difference between the two groups was statistically significant ( $p=0.001$ ).

**Conclusion:** The SRK-T formula gave results which were significantly closer to the refractive target than the SRK-2 formula.

**Keywords:** Phacoemulsification, refraction, cataract

### ÖZET

**Amaç:** Fakoemülsifikasyon cerrahisi uygulanan hastalarda cerrahi öncesi hedeflenen refraktif değer ile cerrahi sonrası ortaya çıkan sonuç refraktif değerlerin karşılaştırılması.

**Gereç ve Yöntem:** Katarakt tanısı ile Ocak 2015- Mart 2017 arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları biriminde cerrahi uygulanan hastalar çalışmaya alındı. Cerrahi öncesi hedeflenen refraktif değer ile cerrahi sonrası ortaya çıkan sonuç refraktif değer arasındaki fark refraktif hata olarak kaydedildi.

**Bulgular:** 107 hastanın 150 gözü çalışmaya alındı. 100 gözde SRK-T, 50 gözde SRK-2 formülü kullanıldı. Ortalama hedeflenen refraktif değer SRK-T formülü uygulanan grupta  $-0,21 \pm 0,17$  D, SRK-2 formülü uygulanan grupta  $-0,22 \pm 0,29$  D idi. Cerrahi sonrası ortalama refraktif değer SRK-T formülü uygulanan grupta  $-0,19 \pm 0,37$  D, SRK-2 formülü uygulanan grupta  $-0,12 \pm 0,77$  D idi. Ortalama refraktif sapma SRK-T formülü kullanılan grupta  $0,2 \pm 0,25$  D iken, SRK-2 formülü kullanılan grupta  $0,51 \pm 0,59$  D idi ve refraktif sapma değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p=0,001$ ).

**Sonuç:** Fakoemülsifikasyon cerrahisi öncesi SRK-T biyometrik formülü kullanılan grupta SRK-2 biyometrik formülü kullanılan gruba göre anlamlı olarak hedeflenen refraktif değere daha yakın sonuçlar elde edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Fakoemülsifikasyon, refraksiyon, katarakt

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** ademugurlu88@hotmail.com

**Submitted/Başvuru:** 04.03.2019 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 31.07.2019 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 07.10.2019 • **Accepted/Kabul:** 10.10.2019 • **Published Online/Online Yayın:** 23.01.2020

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)



## INTRODUCTION

A cataract is a clouding of the lens in the eye which leads to a decrease in vision and may occur due to different reasons. It is most commonly acquired and rarely congenital (1,2). The treatment for cataracts is surgery and phacoemulsification surgery is the most commonly used surgical method in this condition (2,3). Vision loss is the most common indication of the need for cataract surgery (3,4). Before phacoemulsification surgery, biometry measurements are used to find the target refractive value. Essentially, biometry devices can help the ophthalmologist to identify the true intraocular lens power which will be implanted in the phacoemulsification surgery (1,3). In addition to the appropriate biometric measurement, it will be possible to minimize postoperative refractive errors with the correct surgical technique in order to achieve the targeted refractive value before surgery.

The ideal refractive status after successful phacoemulsification surgery is emetropia. However, it has been shown that intraocular lens power calculation formulas may give incorrect results in patients who have previously undergone refractive surgery. In addition, surgical technique may cause a deviation from the target refractive value for each surgeon. If a surgeon shows a constant refractive deviation in most cases, a personal constant can be added to the biometry program (1-6).

Implantation of the correct Intraocular lens (IOL) is one of the factors that affects the success of cataract surgery and ensures good visual acuity of the patient after surgery. Failure to perform appropriate IOL implantation is one of the causes of postoperative refractive problems (4-6). IOL power can be calculated with ocular biometry measurements which contain keratometric and axial length measurements (1,5). Different formulas can be used to find the optimal IOL power (1,4,5,6). The SRK-T formula is commonly used for eyes where the axial length is longer than 22 mm and the Hoffer Q formula is suitable for eyes where the axial length is shorter than 22 mm (7,8).

In this retrospective study we aimed to evaluate the difference between targeted refractive value and resulting refractive value after phacoemulsification surgery by using SRK-T and SRK-2 biometric formulas.

## MATERIAL AND METHOD

The data from 308 eyes of 170 patients who underwent phacoemulsification surgery between June 2015- March 2017 was collected for the study. Exclusion criteria were: astigmatism higher than [0.50] diopter before surgery, complications pertinent to phacoemulsification surgery, corneal disease, pseudoexfoliation, glaucoma, uveitis, previous ocular surgery or trauma and posterior segment disorder (macular edema due to diabetic retinopathy,

irvine gass syndrome, retinal vascular occlusion etc. or subretinal fluid due to age related macular degeneration which may effect the autorefractometer measurements were excluded the study). Furthermore, patients with extended anterior chamber inflammation or patients who remained on steroids at 1 month after surgery and who could not come to follow-up visits for at least 3 months were excluded from the study. Finally, 150 eyes of 107 patients were accepted in this study.

Approval was obtained from the ethics committee of İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine. Informed consent was obtained from all patients.

The study was designed as a retrospective case series. The following data was collected and recorded: gender of the patients who underwent surgery, age at the time of surgery, date of surgery, eye side on surgery, best corrected visual acuity before surgery, presence of concomitant ocular disease, anterior segment examination under the biomicroscope, type and degree of cataract, and measurement of intraocular pressure using an applanation tonometer.

The best corrected visual acuities (BCVA) were measured with LogMAR 1 day, 1 week, 1 month and 3 months after surgery. Biometric analyses were made using an IOL Master 500 device (Carl Zeiss AG, Germany) and the targeted refractive values were recorded (the measurements were made by the same staff to avoid interobserver variations). The IOL power calculation was made for AcrySof IQ (SN-60WF) IOL (Alcon Laboratories, Inc.) which was implanted in all of the patients in the study. Two different biometric formulas were used in the study. The first one was the SRK-T formula which was used in 100 eyes and the second was the SRK-2 formula which was used in 50 eyes in the study. Emetropia or minimal myopia was the target result in the patients. We obtained the target refraction value by using the biometric measurement results. In all cases, the phacoemulsification surgery was completed successfully and the AcrySof IQ IOL (Alcon Laboratories, Inc.) was implanted in all patients. The Inifiniti vision system (Alcon, Inc.) was used in all surgeries. 'Stop and chop' or 'chip and flip' phaco techniques were used in all surgeries by the same experienced surgeon. No corneal suturation was needed in the surgeries and temporal 2.4 mm corneal incision was performed in all cases.

In the postoperative period, tobramycin eye drops were prescribed 4 times daily for one week and prednisolone sodium phosphate eye drops were prescribed 4 to 6 times for 4 weeks. The spherical equivalent of the refractive value was calculated at the end of the third month after surgery.

The Statistical Package for the Social Sciences version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used to analyse the

statistical tests, and a p value <0.05 was considered to be significant. All data was given with mean, standard deviation, and minimum and maximum value. The chi-squared test was used to compare the nominal data. The distribution of data was examined using the Kolmogorov-Smirnov test. The Anova or t-test were used to compare data with a normal distribution. The Mann Whitney-U and Kruskal Wallis test were used to compare data with an abnormal distribution. The Friedmann variance analysis and Wilcoxon test were used to compare recurrent measurements.

## RESULTS

One hundred fifty eyes of 107 patients were accepted in this study. Fifty five patients were women and 52 patients were men in the study. The mean age of patients was 65.79±10.94 [23-89]. The mean implanted IOL diopeters (D) were 21.53±1.99 D [15.5-27 D] in the study. The mean BCVA of cases were 0.6±0.37 [0.22-2] LogMAR before surgery. At the first day after surgery, the mean BCVA were 0.33±0.3 [0-1.7] LogMAR. The mean BCVA were 0.13±0.14 [0-1] LogMAR at the first week postoperatively. At the first month after surgery, the mean BCVA were 0.05±0.09 [0-0.5] LogMAR. At the third month after surgery, the mean BCVA were 0.03±0.07 [0-0.4] LogMAR in the study. The increase of BCVA after surgery was statistically significant (p<0.001). BCVA changes between controls were significant (p<0.001) except for between 1 and 3 months controls (p>0.05) in the study (Friedmann variance analysis).

The mean targeted refractive value was -0.21±0.22 D [-0.77 D±0.9 D] preoperatively. The resulting refractive value was -0.17±0.54 D [-4.25 D±1.25 D] postoperatively. Thus, the mean refractive error was found to be 0.3±0.43 D [0-3.95] in the study. The average axial length of the eyes was 23.45±0.9 [21.21-25.66] mm in the study. Twenty eyes had a short axial length and 21 eyes had a long axial length in the study. 109 eyes were in the normal range of axial length (22.0-24.5 mm).

The accompanied ocular findings are shown in Table 1. Age related macular degeneration (ARMD) was seen in 14 patients. Seven ARMD patients were in the SRK-T group and 7 ARMD patients were in the SRK-2 group and there was no difference between two groups (p=0.990, Chi square test). Seven patients had background diabetic retinopathy. Three patients were in the SRK-T group and 4 patients were in the SRK-2 group and there was no difference between the two groups (p=0.758, Chi square test). Glaucoma was seen in 7 patients. Four patients

**Table 1:** Accompanied ocular findings in patients who underwent phacoemulsification surgery

Ocular findings	Number of patient
ARMD	14 (%13,1)
DRP	7 (%6,5)
GLAUCOMA	7 (%6,5)
ERM	1 (%0,9)

ARMD: Age related macular degeneration  
 DRP: Diabetic retinopathy ERM: Epiretinal membrane.

**Table 2:** Evaluation of the SRK-T and SRK-2 formula groups before cataract surgery in terms of BCVA and refractive results.

	SRK-T	SRK-2	p value
Number of patients	100	50	-
Gender (men/women)	36 / 39	16 / 16	-
Mean age	65.08±11.7	65.6±9.8	0.939
Mean axial length	23.5±1.04 mm	23.35±0.53 mm	0.331
Mean IOP before surgery	14.9±1.8 mm Hg	14.5±1.7 mm Hg	0.200
Mean IOP at 3.month after surgery	13.5±1.67 mm Hg	13.8±1.86 mm Hg	0.273
Mean BCVA before surgery	0.61±0.36 LogMAR	0.59±0.42 LogMAR	0.824
Mean BCVA 1.day after surgery	0.31±0.30 LogMAR	0.36±0.31 LogMAR	0.374
Mean BCVA 1.week after surgery	0.11±0.10 LogMAR	0.18±0.19 LogMAR	<b>0.009</b>
Mean BCVA 1.month after surgery	0.03±0.07 LogMAR	0.08±0.11 LogMAR	<b>0.005</b>
Mean BCVA 3.month after surgery	0.02±0.06 LogMAR	0.05±0.09 LogMAR	<b>0.009</b>
Average targeting refractive value	-0.21±0.17 D	-0.22±0.3 D	0.744
Average resulting refractive value	-0.19±0.37 D	-0.12±0.78 D	0.576
Average refractive error	0.2±0.25 D	0.5±0.6 D	<b>0.001</b>

were seen in the SRK-T group and 3 patients were seen in the SRK-2 group and there was no difference between two groups ( $p=0.758$ , Chi square test). Epiretinal membrane was seen in only one patient.

The refractive results, ocular findings and demographic data are shown in Table 2. The patients were divided into two groups. The SRK-T formula was applied to 100 eyes, the SRK-2 formula was applied to 50 eyes in the study. There were 36 men, 39 women in the SRK-T group and 16 men, 16 women in the SRK-2 group. The mean age was  $65.08\pm 11.7$  [35-89] in the SRK-T group and  $65.6\pm 9.8$  [47-83] in the SRK-2 group. There was no statistically significant difference between the two groups ( $p=0.939$ , Independent t-test). The mean axial length in the SRK-T group was  $23.5\pm 1.04$  [21.21-25.26] mm and in the SRK-2 group was  $23.35\pm 0.53$  [22.26-24.41] mm, there wasn't any statistically significant difference between the two groups ( $p=0.331$ , Independent t-test). The mean IOP before surgery was  $14.9\pm 1.8$  [10-20] mm Hg in the SRK-T group and  $14.5\pm 1.7$  [11-18] mm Hg in the SRK-2 group. The average IOP at 3 months after surgery was  $13.5\pm 1.67$  [10-17] mm in the SRK-T group and  $13.8\pm 1.86$  [11-19] mm Hg in the SRK-2 group. There was no difference between the two groups in terms of IOP values before and after surgery. ( $p=0.200$  and  $0.273$  respectively, Mann Whitney U test). A decrease of IOP after surgery was statistically significant in the two groups ( $p=0.017$  in the SRK-T group and  $p=0.010$  in the SRK-2 group, One sample t-test).

The mean BCVA before surgery was  $0.61\pm 0.36$  [0.22-2] LogMAR in the SRK-T group and  $0.59\pm 0.42$  [0.22-2] LogMAR in the SRK-2 group. There was no significant difference between the two groups. ( $p=0.824$ , Independent t-test). The mean BCVA was  $0.31\pm 0.30$  [0-1.7] LogMAR in the SRK-T group and  $0.36\pm 0.31$  [0-1.3] LogMAR in the SRK-2 group at the first day after surgery. No significant difference was seen between the two groups ( $p=0.374$ , Independent t-test). The average BCVA was  $0.11\pm 0.10$  [0-0.5] LogMAR in the SRK-T group and  $0.18\pm 0.19$  [0-0.7] LogMAR in the SRK-2 group at the first week postoperatively. There was a significant difference between the two groups ( $p=0.009$ , Independent t-test). At 1 month after surgery, the mean BCVA was  $0.03\pm 0.07$  [0-0.3] LogMAR in the SRK-T group and  $0.08\pm 0.11$  [0-0.4] LogMAR in the SRK-2 group. There was a significant difference between the two groups ( $p=0.005$ , Independent t-test). The mean BCVA was  $0.02\pm 0.06$  [0-0.3] LogMAR in the SRK-T group and  $0.05\pm 0.09$  [0-0.4] LogMAR in the SRK-2 group at 3 months after surgery. There was a significant difference between the two groups ( $p=0.009$ , Independent t-test).

The average target refractive value was  $-0.21\pm 0.17$  D in the SRK-T group and  $-0.22\pm 0.3$  D in the SRK-2 group in the study. There was no significant difference between the two groups in terms of the mean target refractive

values ( $p=0.744$ , Mann Whitney U test). The average resulting refractive value was  $-0.19\pm 0.37$  D in the SRK-T group and  $-0.12\pm 0.78$  D in the SRK-2 group. There was no significant difference between the two groups ( $p=0.576$ , Mann Whitney U test). The average refractive error was  $0.2\pm 0.25$  D in the SRK-T group and  $0.5\pm 0.6$  D in the SRK-2 group and there was a statistically significant difference between the two groups ( $p=0.001$ , Mann Whitney U test).

We evaluated the relationship between the refractive error and axial length of patients. Refractive error was significantly higher in eyes which had a shorter axial length than the normal and long axial length ( $p=0.002$  and  $0.010$  respectively, Kruskal Wallis test). There was no difference between the eyes which had normal and long axial length in terms of refractive error ( $p=0.926$ , Kruskal Wallis test).

## DISCUSSION

Thanks to the developing biometric devices and formulas, it has become possible to reach the targeted refractive results after phacoemulsification surgery (9). Today, one of the most important goals of cataract surgery is to achieve the desired refractive result (10-12).

Optical biometry-based devices, which are frequently used in clinical practice for biometric measurements, allow the calculation of IOL power with different formulas in different eyes in a short time. Today, IOL Master (Carl Zeiss AG, Germany) and Lenstar LS 900 (Haag-Streit USA) devices are commonly used for optical biometric measurements (5,7).

Afsun et al. recommended that the software of the new IOL Master device should be upgraded, the signal reception should be strengthened and its reproducibility increased. In addition, the most effective intraocular lens position is provided by modern IOL power calculation formulas and the IOL power estimation is closer to the true value (9).

Hui et al. stated that new generation optical biometry devices can be used safely in the preoperative examination of cataract surgery in their study (13). Suto et al. compared different optical biometry devices in their study and found no difference between them in terms of achieving the ideal refractive result. In addition, the SRK-T and Haggis formula and Camellin-Calossi IOL power calculation formula were compared and Camellin-Calossi formula, a new generation IOL power calculation formula, was found to be successful in predicting the refractive result like the commonly used IOL power calculation formulas in their study (14). In our study, with the SRK-T and SRK-2 biometric formulas, a large proportion of patients had refractive deviation within 0.50 D postoperatively. However, in patients on whom the SRK-T formula was used, the postoperative refractive results were closer to emetropia.

Kaya et al. evaluated the SRK-T and SRK-2 biometric formulas in eyes with a short axial length in their study. As a result, the SRK-T formula was found better at achieving target refraction but neither the SRK-T nor the SRK-2 formula were ideal in eyes with a short axial length (15). Similarly, more successful results were obtained in providing target refraction with the SRK-T formula but refractive error was higher in patients who had a shorter axial length than the normal and long axial length in our study.

Jeong et al. showed that the use of the Hoffer Q formula in eyes with a short axial length yielded more successful results than using the SRK-T and SRK-2 formulas. In our study, the number of eyes which were used Hoffer Q formula for IOL power calculation before phacoemulsification surgery was limited to 8 eyes of 6 patients and these cases were not included in the study. It is obvious that more cases should be compared by using all these biometric formulas for IOL power calculation before cataract surgery and this is one of the limitations of our study.

Oderinle et al. evaluated targeted refractive values before phacoemulsification surgery and short term visual results after phacoemulsification surgery in their study. At the end of the three months follow-up, 85% of cases were within  $\pm 1$  D resulting refractive values in their study (16). In our study, 96% of eyes were within  $\pm 1$  D resulting refractive values.

Poley et al. evaluated the patients which were under glaucoma treatment and had undergone phacoemulsification surgery in their study. They showed that the mean IOP decreased to 2.7 mm Hg (17). In our study, we demonstrated that the mean IOP was decreased significantly after phacoemulsification surgery ( $p < 0.001$ ).

## CONCLUSION

Our study showed that the SRK-T formula is significantly more successful in reaching the target refractive results than the SRK-2 formula after phacoemulsification surgery and the success of the achieving the targeted refractive value is also dependent on the axial length of the eye which is operated on.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- A.U., N.G.; Data Acquisition- A.U., E.A.; Data Analysis/Interpretation- A.U., N.G.M.T.; Drafting Manuscript- A.U., N.G., E.A.; Critical Revision

of Manuscript- A.U., N.G., E.A., N.G.M.T.; Final Approval and Accountability- Ö.N.E., M.A., Ö.F.T.; Supervision- N.G.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Author declared no financial support.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı alınmıştır.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- A.U., N.G.; Veri Toplama- A.U., E.A.; Veri Analizi/Yorumlama- A.U., N.G.M.T.; Yazı Taslağı- A.U., N.G., E.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- Ö.N.E., M.A., Ö.F.T.; Son Onay ve Sorumluluk- A.U., N.G., E.A., N.G.M.T.; Süpervizyon- N.G.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## REFERENCES

1. Kanski JJ, Bowling B. Eyelids. Nischal KK, Pearson A. Clinical Ophthalmology A systematic approach 7th ed. Edinburgh: Elsevier/Saunders; 2011. p. 270-285. [CrossRef]
2. Apple DJ, Rabb MF. Ocular Pathology, 4th. St Louis: Mosby-Year Book. 1991.
3. Liu YC, Wilkins M, Kim T, Malyugin B, Mehta JS. Cataracts. Lancet 2017;S0140-6736(17)30544-5.
4. Yanoff M. Ophthalmology. Mosby 2004:1370-1.
5. Cankaya C, Doğanay S. Göz İçi Lens Gücü Hesaplaması ve Optik Biometri. Glo-Kat 2011;6:207-14.
6. Alastair K.O.Deniston, Philip I.Murray, Oxford Handbook of Ophthalmology, Oxford University Press 2014:300-29. [CrossRef]
7. Jeong J, Song H, Lee JK, Chuck RS, Kwon JW. The effect of ocular biometric factors on the accuracy of various IOL power calculation formulas. BMC Ophthalmol 2017;17(1):62. [CrossRef]
8. Liesegang TJ, Skuta GL, Cantor LB. Fundamentals and Principles of Ophthalmology Section 2. 1st ed. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 2003: 44-5.
9. Afsun S, Pedram H. Clinically Relevant Biometry. Curr Opin Ophthalmol 2012;23(1):47-53. [CrossRef]
10. Jeganathan VS, Robin AL, Woodward MA. Refractive error in underserved adults: causes and potential solutions. Curr Opin Ophthalmol 2017;28(4):299-304. [CrossRef]
11. Goebels S, Pattmüller M, Eppig T, Cayless A, Seitz B, Langenbacher A. Comparison of 3 biometry devices in cataract patients. J Cataract Refract Surg 2015;41:2387-93. [CrossRef]
12. Karabela Y, Eliacik M, Kaya F. Performance of the SRK/T formula using A-Scan ultrasound biometry after phacoemulsification in eyes with short and long axial lengths. BMC Ophthalmol 2016;16:96. [CrossRef]
13. Hui S, Yi L. Comparison of two optical biometers in intraocular lens power calculation. Indian J Ophthalmol 2014;62:931-4. [CrossRef]

14. Suto C, Shimamura E, Watanabe I. Comparison of 2 optical biometers and evaluation of the Camellin-Calossi intraocular lens formula for normal cataractous eyes. *J Cataract Refract Surg* 2015;41:2366-72. [\[CrossRef\]](#)
15. Kaya V, Küçüksümer Y, Yılmaz OF. Kısa aksiyel uzunluğu olan gözlerde IOL formüllerinin karşılaştırılması. *T Oft Gaz* 2001;31:57-60.
16. Oderinlo O, Hassan AO, Oluyadi FO, Ogunro AO, Okonkwo ON, Ulaikere MO, Ashano O. Refractive aim and visual outcome after phacoemulsification: A 2-year review from a Tertiary Private Eye Hospital in Sub-Saharan Africa. *Niger J Clin Pract* 2017;20(2):147-52. [\[CrossRef\]](#)
17. Poley BJ, Lindstrom RL, Samuelson TW, et al. Intraocular pressure reduction after phacoemulsification with intraocular lens implantation in glaucomatous and nonglaucomatous eyes: Evaluation of a causal relationship between the natural lens and open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:1946-55. [\[CrossRef\]](#)

# KORONER ARTER BAYPAS OPERASYONLARINDA OTOLOG VENA SAFENA MAGNA ÇIKARILMASINDA ENDOSKOPIK, TÜNEL VE STANDART YÖNTEMİN KARŞILAŞTIRILMASI

## THE COMPARISON OF STANDARD, ENDOSCOPIC AND TUNNEL HARVESTING OF AUTOLOG VENA SAPHENA MAGNA IN CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING OPERATIONS

İbrahim ERDİNÇ<sup>1</sup> , Didem Melis ÖZTAŞ<sup>2</sup> , Mert MERİÇ<sup>2</sup> , Murat UĞURLUCAN<sup>3</sup> , Öztekin OTO<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Birimi, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** İ.E. 0000-0003-1659-2859; D.M.Ö. 0000-0003-4108-6405; M.M. 0000-0001-8570-4231, M.U. 0000-0001-6643-9364; Ö.O. 0000-0002-8595-6006

**Cite this article as:** Erdinc I, Oztas DM, Meric M, Ugurlucan M, Oto O. The comparison of standard, endoscopic and tunnel harvesting of autolog vena saphena magna in coronary artery bypass grafting operations. J Ist Faculty Med 2020;83(2):119-26. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0021

### ÖZET

**Amaç:** Otolog Vena Saphena Magna (VSM) koroner arter cerrahisinde kullanılan en yaygın baypas materyalidir. Genellikle Vena Saphena Magna standart uzun medial bacak insizyonu ile hazırlanmakta olup; insizyon hattında iyileşme problemleri sıklıkla izlenmektedir. Bu çalışmada, otolog VSM çıkarılmasında endoskopik yöntem, klasik ve tünel yöntemlerinin karşılaştırılması yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Koroner baypas ameliyatı olan 40 hasta randomize ve retrospektif olarak seçildi. 10 hastada endoskopik yöntem ile, 15 hastada tünel ve 15 hastada klasik yöntem ile VSM çıkarılmıştır. Çalışmada bacak insizyonu ile ilgili olarak postop hastanede kalış süresi, kullanılan antibiyoterapi, ek antibiyotik ihtiyacı, üst bacak çapı, sızıntı, hematoma, açık yara bakım süresi, kültür antibiyogram, insizyon boyutu, komplikasyon yeri, maliyet, postoperatif şikayet, ortalama VSM çıkarma süresi, VSM uzunluğu, kapalı pansuman günü, elastik bandaj süresi, drenaj miktarı, postoperatif ağrı skorlaması karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Tünel ve endoskopik yöntem grubunda çalışma sonunda klasik gruba göre, insizyon uzunluğunda, postoperatif ağrıda, major komplikasyon gelişiminde, insizyonu kapama süresinde, insizyonu kapamada kullanılan sütür materyalinde azalma saptanmıştır. Bunun yanında mükemmel bir kozmetik sonuçta

### ABSTRACT

**Objective:** Autologous vena saphena magna is the most common bypass material used in coronary artery surgery. It is generally prepared with a long medial leg incision, and so healing problems are often observed. In this study, we aimed to compare endoscopic, classical and tunnel techniques in saphen harvesting.

**Material and Method:** Fourty patients, who were selected randomly and retrospectively, were included in the study. Endoscopic saphen harvesting was performed on 10 patients, the tunnel technique was performed on 15 patients and the classical method was performed on 15 patients. Postoperative hospital stay, antibiotics, additional antibiotic requirement, upper leg size, hematoma, open care time, culture antibiogram, incision size, complication site, cost, postoperative complaints, median vena saphena magna harvesting time, vena saphena magna length, closed dressing time, elastic bandage time, drainage amount, postoperative pain scores (Visual Analogue Scale-VAS) were all factors compared regarding saphen incision site.

**Results:** In tunnel endoscopic procedures; incision length, postoperative pain, major complication rate, incision closure time, the suture material required for closing incisions were lower than the classical technique group. Moreover, the level of pa-

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** ibrahimerdinc@yahoo.com

**Başvuru/Submitted:** 03.03.2019 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 01.04.2019 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 05.04.2019 • **Kabul/Accepted:** 06.05.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 11.12.2019

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)



hasta memnuniyeti artmış, erken dönemde mobilizasyonda rahatlık sağlanmıştır.

**Sonuç:** Klasik yöntemle göre endoskopik teknik ve tünel yöntemi uygulanan hastalarda bacadaki insizyon sorunlarının daha az görüldüğü ve hastanede kalış süresinin, kullanılan sütür materyali miktarı ve insizyonu kapama süresinin, insizyon uzunluğunun ve postoperatif ağrının daha az olduğu gözlenmiştir. Hastanın mobilize olma süresinin de kıaldığı saptanmıştır. Bu sonuçlara göre endoskopik ve tünel yöntemlerinin kullanımının klasik yöntemle üstünlüğü göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner baypas, vena safena magna, minimal invaziv teknikler

patients' satisfaction was increased due to perfect cosmetic results and ease of early mobilization.

**Conclusion:** Comparing classical saphen harvesting techniques with endoscopic and tunnel methods, it was found that incision problems, length of hospital stay, suture material amounts, incision closure time, incision length and postoperative pain were detected in lower numbers in endoscopic and tunnel methods. Depending on these factors, the patient's mobilization time was shortened. According to these results, the superiority of the endoscopic and tunnel methods compared to the classical method should be considered.

**Keywords:** Coronary bypass, vena saphena magna, minimally invasive techniques

## GİRİŞ

Koroner baypas operasyonlarında bir çok greft seçeneği olmasına rağmen sıklıkla Vena Safena Magna (VSM) tercih edilmektedir. Günümüzde koroner baypas operasyonlarının %98'inde greft olarak VSM kullanılmaktadır (1, 2). Arteriyel greftlerin kullanımının artmasına rağmen VSM halen sıklıkla tercih edilen grefttir. Bu sebeple VSM çıkarılması koroner ve periferik vasküler cerrahi için rutin bir yöntemdir (3).

VSM çıkarılması günümüzde üç farklı yöntemle yapılmaktadır. Bu yöntemler: Klasik (standart) yöntem, köpürleme (tünel) yöntemi ve endoskopik yöntemdir. Endoskopik ve tünel yöntemleri minimal invaziv yöntemler olarak da tanımlanmışlardır (1, 4). Literatürde klasik yöntemle VSM çıkarılması halinde bacadaki insizyon yeri komplikasyonları %24.3 ile %43.8 olarak belirtilmiştir (5). Şiddetli insizyon yeri komplikasyonları ise %1-3 oranında görülmektedir (6).

Günümüzde minimal invaziv yöntemlerle travmanın azaltılması ve kozmetik memnuniyet açısından iyi sonuçlar alınmaktadır (7). Minimal invaziv VSM çıkarılması ile morbiditede belirgin bir azalma gözlenmiştir (1,7). Ayrıca endotelial yapı ve fonksiyonlarda bir farklılık gözlenmemiştir (8).

Komplikasyonların azaltılmasında daha küçük cilt insizyonları ile VSM çıkarılması için geliştirilen mekanik cerrahi araçlar son yıllarda önemli araştırma konusu olmuştur (16).

Bizim çalışmamızın amacı; koroner baypas cerrahisi geçirecek hastalara retrospektif, randomize uygulanan üç farklı VSM çıkarılma yönteminin avantajlarının ve dezavantajlarının karşılaştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Koroner baypas operasyonu yapılan hastalardan randomize ve retrospektif olarak seçilen 40 hasta bu çalışmaya alınmıştır. Hastalardan 15'ine standart VSM çıkarma yöntemi, 10'una endoskopik yöntem ile safen çıkarma ve

15'ine tünel yöntemi ile safen çıkarma tekniği uygulandı. 3 grup arasında karşılaştırma yapıldı. Endoskopik yöntem grubunda 1 kadın, 9 erkek; tünel tekniği grubunda 2 kadın, 13 erkek; standart yöntemde 2 kadın, 13 erkek bulunmaktaydı. Komorbiditesi olan hastalar (diyabet, obezite) çalışmadan çıkarılmadı. Yaş ortalaması endoskopik yöntem grubunda 63.8±10.3, tünel grubunda 59.8±6.2, klasik grupta 62.5±7.7 idi. Tüm olgular çalışmaya alınmadan önce bilgilendirildi ve izinleri alındı.

## İncelenen parametreler

Postoperatif hastanede kalış süresi, kullanılan antibiyoterapi, ek antibiyotik ihtiyacı, üst bacak çapı, sızıntı, hematoma, açık bakım süresi, kültür antibiyogram, insizyon boyutu, komplikasyon yeri, maaliyet, postoperatif şikayet, ortalama VSM çıkarma süresi, VSM uzunluğu, kapalı pansuman günü, elastik bandaj süresi, drenaj miktarı, postoperatif ağrı skorlaması (Visual Analogue Scale-VAS) incelendi.

## Angiografi ve operasyon endikasyonları

Olguların tümünün anjiyografik çalışmaları Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı tarafından, Sones ve Judkins teknikleri ile koroner arterler için multipl oblik ve angulated pozisyonda, sol ventrikülografi için de sağ anterior oblik pozisyonda yapıldı. Anjiyografiler Cine Wiew Elmo CO. Japan cihazında Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi - Kardiyoloji ortak konseyinde değerlendirilip, operasyon endikasyonları ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Assosiation) Guidelines göz önünde bulundurularak konuldu.

## Cerrahi teknik

Tüm olgularda median sternotomi sonrası LİMA çıkarılmıştır. Aynı zamanda seçilen hastalarda, endoskopik grupta Endoskopik Harvest Tray (TTVO1, Ethicon®, Endosurgery Cinninnati, OH), tünel grubunda Langenback retraktör, standart grupta da cerrahi materyaller kullanılarak VSM greft olarak hazırlandı. Bazı olgularda RİMA greft olarak kullanıldı. Endoskopik yöntemde standart mediastinoskopi malzemeleri olan TV monitörü, ışık kaynağı, fiberoptik kamera ve 5 mm'lik optik lens (30 derece açılı) kullanılmıştır. Koroner baypas operas-

yonları klasik cerrahi prosedüre uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Bu sırada çıkarılan VSM insizyon yerleri standart yöntemde fasya, cilt altı ve cilt; tünel tekniği ve endoskopik yöntemde ise sadece cilt sütürü ile kapatılmıştır. Endoskopik teknik ve tünel yönteminde de, klasik yöntem gibi hastaların bacak insizyonları heparin nötralize edilmeden kapatılmıştır. Endoskopik yöntem ve tünel tekniğinde olası kanamaları gözlemlenmek amacı ile insizyonlardan içeri Haemovac® drenaj sistemi yerleştirilmiştir.

Operasyon sonrası yoğun bakım izlemine alınan hastalara, drenaj ve ACT kontrollerine göre postoperatif 4. ila 6. saatler arasında intravenöz heparin başlanmıştır ve oral alımı olana dek devam edilmiştir. Oral alım başladığında ise 150 mg/gün salisilik asit per oral verilmiştir. Standart grupta 1 hastaya mitral ring anuloplasti ve intraaortik balon pompası (IABP), 1 hastaya sol ventrikül anevrizmektomi, tünel metodunda 1 hastaya IABP, endoskopik grupta da kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan 1 hastaya çalışan kalpte çiftli baypas uygulanmıştır.

#### Postoperatif İzlem

Postoperatif 1. günde drenaj miktarı kontrol edilerek drenajı olmayan hastaların Haemovac® drenajları çekildi. Drenajı 25 cc üstünde olan hastaların drenajları yerinde bırakılarak postoperatif 2. günde kontrol edilerek drenajı olmayan ya da 25 cc altında olan hastaların drenajları çekildi. Postoperatif 1. günden başlayarak hastaların insizyonları, günlük pansumanları kontrol edilerek patolojik bulgular not edildi. Komplikasyon gözlenen hastalar tespit edildi. Postoperatif 1, 3 ve 7. günlerde ağrı skalaları VAS (Visual Analogue Scale) ile not edildi. VAS seçilmesinin nedeni; düz bir hat boyunca ağrının şiddetinin belirlenmesine dayanır. Bu hatta 10 cm uzunlukta başlangıç noktasında ağrı olmayan 0 (sıfır) noktası sonda ise dayanılmaz ağrı olan 10 sayı noktası vardır. Hastaya açıklama yapıldıktan sonra, ağrısının şiddetini 0-10 puan arasında bir yere yer-

leştirilmesi söylenir. Bu yöntemin avantajı 5 yaşın üzerinde yapılabilmesi ve zamanla aynı ölçütlerle tekrar ölçülebilir olmasıdır (9, 10).

Komplikasyon gelişen hastalarda yara yeri bakımı, sık pansuman ve açık olan yara yerinden kültür antibiyogram yapılması planlandı. Taburculuktan sonraki ilk kontrolünde hastaların VSM insizyonlarında komplikasyon olup olmadığı kontrol edildi ve ağrı skalası tekrar değerlendirildi.

#### İstatistik

İstatistiksel çalışmalar SPSS 8.0 programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değerlerde gruplar arasındaki farklılık için Pearson Chi-Square testi kullanıldı. Gruplar arasındaki ölçülebilen değerlerde independent t-testi ile Mann-Whitney U testi kullanıldı. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### BULGULAR

##### Başlangıç özellikleri

Endoskopik yöntem grubunda 1 kadın, 9 erkek; tünel tekniği grubunda 2 kadın, 13 erkek; standart yöntemde 2 kadın, 13 erkek bulunmaktaydı. Komorbiditesi olan hastalar (diyabet, obezite) çalışmadan çıkarılmadı. Yaş ortalaması endoskopik yöntem grubunda 63.8±10.3, tünel grubunda 59.8±6.2, klasik grupta 62.5±7.7 idi. Klasik yöntem uygulanan hastaların 4'ünde, tünel tekniği uygulanan hastaların 3'ünde ve endoskopik yöntem uygulanan hastaların 2'sinde Diyabetes Mellitus mevcuttu. Klasik yöntem grubunda 1 hastada diz üstü, 14 hastada hem diz üstü hem diz altı safen çıkarıldı. Tünel tekniğinde 3 hastadan diz üstü, 12 hastadan hem diz üstü hem diz altı safen çıkarıldı. Endoskopik yöntem grubunda 2 hastadan diz üstü, 2 hastadan diz altı, 6 hastadan ise hem diz üstü hem diz altı safen çıkarıldı. Çalışmaya alınan olguların preoperatif özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların preoperatif genel özellikleri

	Klasik	Tünel	Endoskopik
Hasta sayısı	15	15 (P=0.177)	10 (P=0.177)
Ortalama yaş (yıl)	64±10	63±6 (P=0.170)	60±5 (P=0.397)
Cinsiyet			
Erkek	13	13 (P=0.897)	9 (P=0.783)
Kadın	2	2 (P=0.965)	1 (P=0.789)
Diyabetes mellitus	4	3 (P=0.827)	2 (P=0.887)
Çıkarılma alanı			
Diz üstü	1	3 (P=0.520)	2 (P=0.529)
Diz altı	0	0	2 (P=0.043)
Diz üstü + altı	14	12 (P=0.232)	6 (P=0.131)

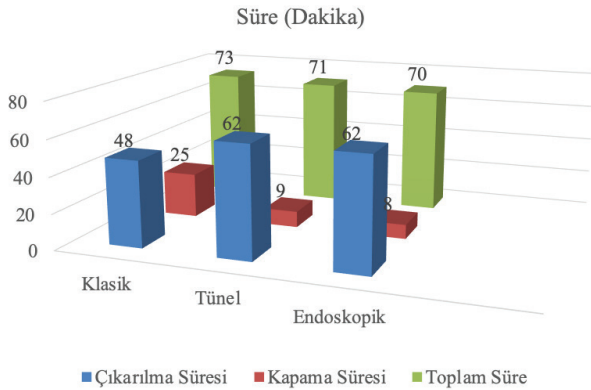
**Tablo 2:** Çalışma sonunda elde edilen bulgular.

	Klasik	Tünel	Endoskopik	P Değeri
Hastanede kalış süresi	10±2	8±2 (P=0.003)	7±2 (P=0.002)	
Maliyet	8 250 000	3 950 000 (P=0.000)	3 950 000 (P=0.000)	
Çıkarma süresi	48±15	62±19 (P=0.045)	62±9 (P=0.012)	
Kapama süresi	25±6	9±3 (P=0.001)	8±1 (P=0.000)	
Safen boyu	53±13	47±12 (P=0.074)	41±12 (P=0.019)	
İnsizyon uzunluğu	54±13	19±6 (P=0.000)	13±5 (P=0.000)	
Ağrı 1.gün	6±1	4±0 (P=0.000)	3±0 (P=0.000)	
Ağrı 3.gün	4±0	3±0 (P=0.000)	2±0 (P=0.000)	
Ağrı 7.gün	3±0	2±0 (P=0.000)	0±0 (P=0.000)	
Ağrı kontrol	2±0	0±0 (P=0.000)	0±0 (P=0.000)	
Drenaj	0±0	37±30	79±61	0.062
Komplikasyon	3	2 (P=0.715)	1 (P=0.403)	

Olguların başlangıç özellikleri açısından istatistiki olarak anlamlı bulgu sadece endoskopik yöntem ile diz altı safen çıkarılan grupta saptanmıştır, diğer özellikleri bakımından anlamlı bulguya rastlanmamıştır. Tablo 2’de çalışma sonunda elde edilen bulgular görülmektedir.

#### VSM çıkarma, insizyonunu kapama ve total süreleri

Olguların VSM çıkarma süreleri Şekil 1’de gösterilmiştir. Klasik grupta VSM çıkarma süresi 48±15 dk., insizyonu kapama süresi 25±6 dk. ve total süre 73±12 dk. olarak saptanmıştır.



**Şekil 1:** Olguların intraoperatif VSM çıkarma, insizyonunu kapama ve total süreleri.

Tünel grubunda VSM çıkarma süresi 62±19 dk., insizyonu kapama süresi 9±3 dk. ve total süre 72±13 dk. olarak saptanmıştır.

Endoskopik grupta VSM çıkarma süresi 6±9 dk., insizyonu kapama süresi 8±1 dk. ve total süre 70±10 dk. olarak saptanmıştır.

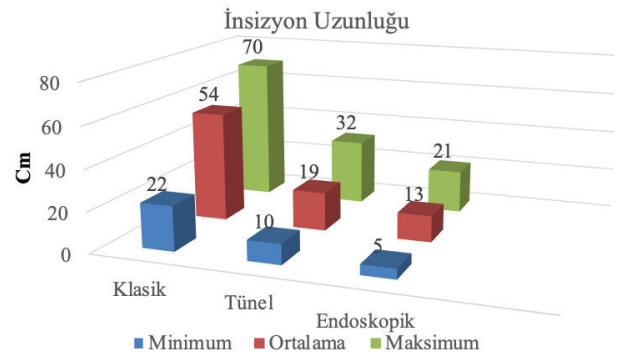
Üç grup birbiri ile karşılaştırıldığında VSM çıkarma süreleri klasik grup lehine anlamlı şekilde azalmış olarak saptanmıştır (P=0.012). VSM insizyonunu kapama süreleri de tünel ve endoskopik gruplar lehine anlamlı şekilde azalmış olarak saptanmıştır (P=0.000). Total süre olarak anlamlı fark izlenmemiştir (P=0.883). Tünel ve endoskopik gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (P=0.196).

#### VSM uzunluğu özellikleri

Ölçülen VSM uzunluğu; klasik grupta 54±13 cm, tünel grubunda 47±12 cm ve endoskopik grupta ise 41±12 cm olarak saptanmıştır. Her üç grupta VSM uzunluğu açısından anlamlı fark saptanmamıştır (P=0.007).

#### İnsizyon uzunluğu özellikleri

Ölçülen insizyon uzunluğu; klasik grupta 54±13 cm, tünel grubunda 19±6 cm endoskopik grupta ise 13±5 cm olarak saptanmıştır (Şekil 2). Her üç grupta ölçülen insizyon uzunluğu tünel ve endoskopik grup lehine anlamlı şekilde azalmış olarak saptanmıştır (P=0.000).



**Şekil 2:** Grupların insizyon uzunlukları.

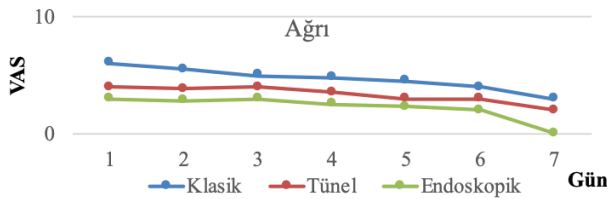
Tünel ve endoskopik grup arasında ölçülen insizyon uzunluğu açısından istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $P=0.593$ ).

#### Drenaj miktarı

Tünel grubundaki olguların postoperatif ortalama drenaj miktarı  $37\pm30$  cc (0-100 cc) ve endoskopik grupta ise  $79\pm61$  cc (0-200 cc) olarak belirlenmiştir. Her iki grubun drenaj miktarları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ( $P=0.062$ ).

#### Postoperatif ağrı özellikleri

Olguların VAS (Visual Analogue Scale) ile postoperatif 1, 3, 7. günde ve taburculuktan sonraki ilk kontrollerinde kaydedilen ağrı değerleri Şekil 3'te gösterilmiştir.

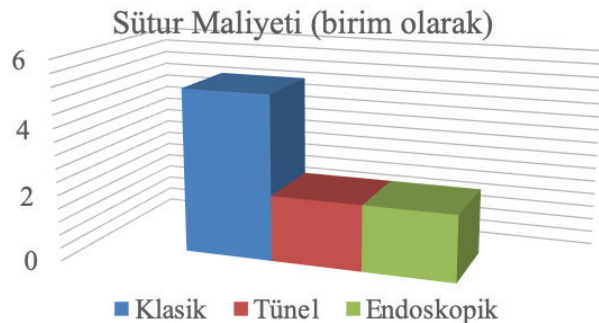


Şekil 3: Postoperatif ağrı değerleri.

Ağrı düzeyi 1. günde, 3. günde, 7. günde ve taburculuktan sonraki ilk kontrollerinde sırasıyla klasik grupta,  $6\pm1$ ,  $4\pm0$ ,  $3\pm0$  ve  $2\pm0$ ; tünel grubunda  $4\pm0$ ,  $3\pm0$ ,  $2\pm0$  ve  $0\pm0$  ve endoskopik grupta ise  $3\pm0$ ,  $2\pm0$ ,  $0\pm0$  olarak saptanmıştır. Her üç grup arasındaki ağrı değerlendirilmesi tünel ve endoskopik gruplar lehine anlamlı şekilde azalmış olarak bulunmuştur ( $P=0.000$ ).

#### Hastanede kalış süresi özellikleri

Postoperatif hastanede kalış süresi klasik grupta  $10\pm2$  gün, tünel grubunda  $8\pm2$  ve endoskopik grupta ise  $7\pm2$  gün olarak saptanmıştır. Bu sonuçlarla postop hastanede kalış süresi klasik ve tünel grubu arasında tünel grubu lehine azalmış olarak saptanmıştır ( $P=0.003$ ). Klasik ve endoskopik grubun karşılaştırılmasında ise endoskopik grup lehine hastanede kalış süresinde azalma söz konusudur ( $P=0.002$ ).



Şekil 4: VSM insizyonun kapatılmasında kullanılan toplam sütür maliyeti.

#### Maliyet

Klasik grupta ortalama insizyonların kapatılmasında 5 birim materyal kullanılmıştır. Bu sayı tünel ve endoskopik grupta 2 birim olarak saptanmıştır. Bu birim içinde sütür ve haemovac® dren maliyeti birim olarak belirlenmiştir (Şekil 4).

Bu sonuçla, insizyonları kapamada kullanılan materyalin maliyeti tünel ve endoskopik grubun lehine anlamlı şekilde azalmış olarak saptanmıştır ( $P=0.000$ ).

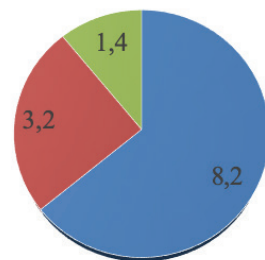
#### Üst bacak çapı

Her üç grubun preoperatif femoral arter nabzının 10 cm aşağısından kaydedilen üst bacak çapları; klasik grupta 47.4 cm, tünel grubunda 49.3 cm ve endoskopik yöntem grubunda 49.2 cm olarak kaydedildi. Bu sonuçla her üç grup arasında üst bacak çapı açısından anlamlı fark gözlenmedi ( $P=0.181$ ).

#### Komplikasyon

Gruplar arasında komplikasyon sayısı klasik grupta 3 hasta ( $15/3=20\%$ ), tünel grubunda 2 hasta ( $15/2=13.3\%$ ) ve endoskopik grupta ise 1 hasta ( $10/1=10\%$ ) olarak belirlenmiştir (Şekil 5). Görülen komplikasyonların %50'si klasik grupta, %33.3'ü tünel grubunda ve %16.7'si de endoskopik grupta saptanmıştır. Klasik yöntem grubunda gelişen 3 komplikasyonun özellikleri incelendiğinde; birinci hastada üst bacakta insizyonun üst ucunda 10 cm'lik alanda postoperatif 4. günde açılma, ek cerrahi, ek antibiyotik tedavisi ve hastanede kalışı 4 gün uzatan bakım olmuştur. İkinci hastada üst bacakta medial bölgede cilt flebi altında diffüz hematoma ile üzerindeki ciltte minimal nekroz gözlenmiş, pansuman bakımı gerekmiş ve hastanede kalışı 3 gün uzamıştır. Üçüncü hastada ise postoperatif 5. günde başlayan, 3 gün kadar süren ve günlük sık pansumanla kontrol edilen sızıntı olmuştur. Tünel grubunda komplikasyon gelişen hastaların özelliklerinde ise 1 hastada diz bölgesindeki insizyonda minimal hematoma, 2. hastada ise postoperatif 4. gün başlayan ve 1 gün kadar süren üst bacak insizyonunda sızıntı olmuştur. Bu gruptaki hastalara ek cerrahi ve ek antibiyotik uygulanmamıştır ve hastanede kalışını uzatacak derecede sorunla karşılaşmamıştır. En-

#### Komplikasyonun gruplara göre %'si



Şekil 5: Komplikasyonların gruplara göre % dağılımı.

doskopik yöntem grubunda ise sadece 1 hastada üst bacak insizyonunda postoperatif 3. günde olan ve ortalama 24 saat süren sızıntı bakım ile sonlandırılmıştır. Ek cerrahi ve ek antibiyotik uygulanmamıştır ve hastanede kalışını uzatacak derecede sorunla karşılaşmamıştır. Her üç grup kendi içerisinde karşılaştırıldığında komplikasyon gelişimi bakımından anlamlı fark gözlenmemiştir ( $P=0.069$ ).

### **İnsizyon uzunluğu/VSM uzunluğu oranı**

İnsizyon uzunluğu/VSM uzunluğu oranı; klasik grupta  $1.01\pm 0.14$ , tünel grubunda  $0.40\pm 0.09$  ve endoskopik grupta  $0.34\pm 0.15$  olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar ile bir birim VSM çıkarmak için kullanılan insizyon uzunluğu tünel ve endoskopik grubunda klasik gruba oranla anlamlı şekilde azalmış olarak bulunmuştur ( $P=0.000$ ).

### **VSM uzunluğu/çıkarma süresi**

VSM uzunluğu/çıkartılma süresi oranı; klasik grupta  $1.29\pm 0.74$ , tünel grubunda  $0.99\pm 0.79$  ve endoskopik grupta  $0.67\pm 0.25$  olarak saptanmıştır. Bu sonuçlarla birim zamanda çıkarılan VSM uzunluğu karşılaştırıldığında klasik grup lehine anlamlı şekilde yüksek olarak bulunmuştur ( $P=0.000$ ).

### **VSM uzunluğu/insizyonu kapama süresi**

VSM uzunluğu/insizyonu kapama süresi oranı; klasik grupta  $2.28\pm 0.78$ , tünel VSM grubunda  $5.41\pm 1.66$  ve endoskopik grupta  $5.36\pm 2.35$  olarak saptanmıştır. Elde edilen bir birim VSM uzunluğu için gerekli insizyonu kapama süresi tünel ve endoskopik grupta klasik gruba göre anlamlı azalmış bulunmuştur ( $P=0.000$ ).

## **TARTIŞMA**

Arteriyel greftlerin kullanılmasının giderek artmasına rağmen VSM koroner revaskülarizasyonda sıklıkla tercih edilmektedir (6, 11). VSM çıkarılması yüzeysel bir insizyonla yapılmasına karşın hastalarda önemli morbidite ve buna bağlı ağrı ve memnuniyetsizliğe neden olmaktadır. VSM çıkarılan alanda gelişen komplikasyonlar nedeniyle oluşan postoperatif morbidite ve hasta rahatsızlığı kardiyak cerrahinin tüm başarısına gölge düşürebilmektedir (9). Bu çalışma ile koroner baypas cerrahisinin önemli bir unsuru olarak gördüğümüz VSM çıkarma yöntemlerini incelemeyi amaçladık.

Farklı yöntemlerle VSM çıkarırken yapılan insizyon uzunlukları, Allen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile birlikte bir çok çalışmada karşılaştırılmış, endoskopik teknik ve tünel yöntemi ile VSM insizyon uzunluğunda klasik yöntem göre belirgin azalma olduğu saptanmıştır (1,7,12). Bizim çalışmamızda VSM çıkarılırken uygulanan insizyonların uzunluğu karşılaştırıldığında literatürle paralel olarak tünel ve endoskopik grupta klasik gruba oranla istatistik olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Tünel ve endoskopik grup kendi aralarında karşılaştırıldığında ise aralarında anlamlı fark saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda klasik yöntemle endoskopik ve tünel yönteminde elde edilen VSM uzunluğu karşılaştırıldığında farklılığa rastlanmamıştır (13, 14). Bizim çalışmamızda da çıkarılan vena safena magna uzunlukları karşılaştırıldığında gruplar arasında fark gözlenmemiştir. Tünel ve endoskopik yöntem grubunda, aynı uzunlukta VSM greftini çıkarmak için kullanılan insizyon uzunluğu azalmıştır.

VSM çıkarma süresi açısından farklı yöntemler karşılaştırıldığında minimal invaziv yöntemlerde çıkarma sürelerinin daha uzun olduğu gözlenmiştir (13). Çıkartılma zamanı öğrenme süresince kısalması olmasına rağmen, süre klasik yöntem göre daha uzun kalmıştır (13). Ancak, Davis ve arkadaşları, endoskopik yöntem ile klasik yöntemi karşılaştırdıkları çalışmada; endoskopik grupta insizyon kapama süresinin oldukça kısa olduğunu görmüşlerdir. Bu çalışmada, gruplar arasında VSM çıkarma süreleri karşılaştırıldığında bu sürenin tünel ve endoskopik grupta anlamlı olarak daha uzun olduğu gözlemlendi. Literatürle paralel olarak öğrenme süresince çıkarma süresi giderek azaldı. VSM çıkarılma süresi, endoskopik ve tünel grupları klasik yöntem grubu ile karşılaştırıldığında daha uzun olmasına karşın her üç grupta operasyon ve VSM çıkarılması ve insizyonun kapatılmasını içeren total sürede anlamlı bir fark gözlenmedi.

Folliguet ve arkadaşları sızıntı ve hematomdan kaçınmak için insizyonlara küçük drenaj sistemleri yerleştirmişlerdir. Drenaj miktarına göre bu sistemler 24-48 saat süre takip edilmiştir (1) Çalışmaya alınan tünel ve endoskopik grupta iki insizyon arasındaki tünelde olabilecek kanama ve lenfatik sızıntılar için drenaj sistemleri yerleştirildi. Yerleştirilen drenaj sistemindeki drenaj miktarlarında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

VSM çıkarılması nedeniyle gelişen, postoperatif anestezi, hipoestezi ve ağrı ile seyreden safenöz nöralji, genellikle safen sinirinin dağılım alanında olmaktadır. Safenöz sinir sensorial bir sinirdir ve klasik yöntemde ven çıkarılırken vene eşlik ettiği için genellikle kesilmekte ya da kapatılırken suture ile yaralanmaktadır. Postoperatif safenöz nöralji semptomlarının ortaya çıkması klasik yöntemde artmaktadır (15). Minimal invaziv yöntemlerde ise diz bölgesinde travmanın azalması nedeni ile daha az ağrı olmakta, hasta rahatlığı ve erken mobilizasyonu sağlamakta, bununla birlikte postoperatif yaşam kalitesinin arttığı saptanmıştır (16, 17).

Uygulanan farklı yöntemlerin maliyeti karşılaştırıldığında, Allen ve arkadaşları endoskopik materyalin getirdiği ek maliyetin klasik yöntemdeki komplikasyonlar nedeniyle gereken ek bakım ve hastanede kalış süreleri tarafından telafi edildiği için iki grup arasında maliyet farkı gözlenmemiştir (2). Endoskopik kitin maliyetinin komplikasyonların tedavi masraflarından daha ucuza geldiği saptanmıştır (1, 2). Laringoskop Langenback retractor, ışıklı retractor ve Richardson retractor gibi disposabl olmayan materyelle-



rin kullanıldığı tünel yönteminde ek maliyet olmadığı için endoskopik yöneme göre maliyetin daha da avantajlı olduğu bildirilmiştir (7, 18). Çalışma sırasında gruplarda VSM çıkarılması ve insizyonun kapatılmasında kullanılan cerrahi materyaller karşılaştırıldığında endoskopik kitin ek maliyeti göz önünde tutulmadığı zaman tünel ve endoskopik gruplarda maliyetin anlamlı oranda azaldığı gözlenmiştir. Tünel grubunda kullanılan Langenback Retraktörün rutin cerrahi malzemeler içerisinde bulunması ve resteril edilerek kullanılabilir olması ek maliyeti gerektirmemektedir. Endoskopik grupta kullanılan Ethicon Endosurgery materyalinin de resteril edilerek kullanılabilir olması maliyetin azaltılmasını sağlamaktadır.

Koroner baypas sonrasında VSM çıkarılan bacadaki izlenen en sık komplikasyonlar; sellülit, lenfanjit, ödem, inflamasyon ve yağ nekrozu olarak sayılabilir (5). Bir çok çalışmada, VSM çıkarılmasında tünel ve endoskopik yöntemler ile klasik yöneme göre major ve minor komplikasyonlarda belirgin azalma olduğu gözlenmiştir (19, 20).

Major yara yeri komplikasyonları VSM çıkarılan alanda belirgin bir morbidite yaratarak hastanede kalış süresini uzatır, masrafları artırır ve ek olarak deformite ve yürüme zorluklarına neden olabilmektedir (6). Leipzig'den Fabricius'un yaptığı araştırmada tünel ve endoskopik yöntemlerle yapılan VSM insizyon alanında %20-40 arasında minor komplikasyon olan ekimoz, hematoma ve inflamasyona rastlanmıştır. Buna karşın klasik teknikle %60-65 arasında komplikasyon olarak lenfödem, dokuda ayrılma, lokal inflamasyon, nekroz ve ekimoz'a rastlanmıştır (21). Endoskopik grupta en sık görülen komplikasyon ekimoz olarak (%12) saptanmıştır (22). Andreas Lehman ve arkadaşlarının Vaso view endoskopik çıkarma yöntemi kullanarak VSM çıkardıkları bir olguda bacadaki subkutan dokuyu genişletmek için kullandıkları CO<sub>2</sub>'in kasıktaki büyük damarlar boyunca ilerleyerek retroperitona geçip pneumoperitoneuma neden olduğu bildirilmiştir (23). Minimal invaziv tekniklerde yara yeri komplikasyonlarının ciddiyeti açısından bakıldığında, önemli ölçüde azalma mevcuttur (24, 25).

Çalışmada klinik gözlem olarak ele alındığında klasik grupta daha yoğun bakım, ek cerrahi ve hastanede kalışı uzatan komplikasyonlar gelişir iken; tünel yöntemi ve endoskopik gruplarda daha ılımlı komplikasyonlar gelişmiştir. Çalışmaya alınan gruplarda belirtildiği gibi tünel ve endoskopik yöntemde klasik yöneme göre hastanede kalışını uzatacak VSM insizyon problemi ile karşılaşılması. Minimal invaziv yöntemlerle cilt insizyonunun azalması ile birlikte tünel ve endoskopik gruplarda cilt flebi oluşma riskinin azaldığı, cilt altı dokuların hava ile temasının önlenerek enfeksiyon riskinin azaldığını düşünmekteyiz.

Çalışma sırasında incelenen parametreler dışında klinik olarak; tünel ve endoskopik yöntemlerin güvenle kullanılabileceğini, efektif bir yöntem olduğunu ve çıkarılması

sırasında vane zarar vermediğini gözlemledik. Ayrıca bu tekniklerle azalmış major insizyonel problem, daha az komplikasyon, mükemmel bir kozmetik sonuç, daha kısa sürede iyileşme, uzamayan hastanede kalış süresi, daha az ağrı nedeni ile hasta memnuniyeti yanında mobilizasyonun daha rahat ve erken dönemde olduğu gözlenmiştir. Tüm bu sonuçlar göz önüne alındığında, tünel tekniği ve endoskopik yöntemlerin klasik yöneme üstünlüğü göz önünde bulundurulmalıdır.

## KISITLAYICI FAKTÖRLER

Komorbiditesi olan hastalar (diyabet, obezite) çalışmamızdan çıkarılmamıştır. Çalışmamızda kullanılan vaka sayısı sınırlı olup makalenin en önemli kısıtlayıcı faktörünü oluşturmaktadır.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- İ.E., D.M.Ö., M.M., M.U., Ö.O.; Veri Toplama- İ.E., D.M.Ö., M.U.; Veri Analizi/Yorumlama- İ.E., D.M.Ö., M.M., M.U.; Yazı Taslağı- İ.E., D.M.Ö., M.M., M.U.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- İ.E., D.M.Ö., M.M., M.U., Ö.O.; Son Onay ve Sorumluluk- İ.E., D.M.Ö., M.M., M.U., Ö.O.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- İ.E., D.M.Ö., M.M., M.U., Ö.O.; Data Acquisition- İ.E., D.M.Ö., M.U.; Data Analysis/Interpretation- İ.E., D.M.Ö., M.M., M.U.; Drafting Manuscript- İ.E., D.M.Ö., M.M., M.U.; Critical Revision of Manuscript- İ.E., D.M.Ö., M.M., M.U., Ö.O.; Final Approval and Accountability- İ.E., D.M.Ö., M.M., M.U., Ö.O.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Folliguet TA, Le Bret E, Moneta A, Musumeci S, Laborde F. Endoscopic saphenous vein harvesting versus 'open' technique. A prospective study. Eur J of Cardiothorac Surg 1998;13:662-6. [CrossRef]
2. Isgro F, Weisse U, Voss B, Kiessling AH, Saggau W. Minimally invasive saphenous vein harvesting. Is there an improvement of the results with the endoscopic approach? Eur J Cardiothorac Surg 1999;16(Suppl. 2):58-60. [CrossRef]



3. Lutz CW, Schlensak C, Lutter G, Schöllhorn J, Beyersdorf F. Minimal-invasive, video assisted vein harvesting for cardiac and vascular surgical procedures. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:519-21. [\[CrossRef\]](#)
4. Hoenig SJ, Hodin RA, Novak G, Cohn WE. Videoscopic harvest of inferior epigastric artery. *Ann Thorac Surg* 1999;67:565-6. [\[CrossRef\]](#)
5. Utlej JR, Thomason ME, Wallace DJ, Mutch DW, Staton L, Brown V, et al. Preoperative correlates of impaired wound healing after saphenous vein excision. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:147-9.
6. Paletta CE, Huang DB, Fiore AC, Swartz MT, Rilloraza FL, Gardner JE. Major leg wound complications after saphenous vein harvest for coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 2000;70:492-7. [\[CrossRef\]](#)
7. Slaughter MS, Gerchar DC, Pappas PS. Modified minimally invasive technique for greater saphenous vein harvesting. *Ann Thorac Surg* 1998;65:571-2. [\[CrossRef\]](#)
8. Cable DG, Dearani JA, Pfeifer EA, Daly RC, Schaff HV. Minimally invasive saphenous vein harvesting: Endothelial integrity and early clinical results. *Ann Thorac Surg* 1998;66:139-43. [\[CrossRef\]](#)
9. Coppoolse R, Rees W, Krech R, Hufnagel M, Seufert K, Warnecke H. Routine minimal invasive vein harvesting reduces postoperative morbidity in cardiac bypass procedures. Clinical report of 1400 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16(suppl 2):61-6. [\[CrossRef\]](#)
10. Kent KC, Bartek S, Kuntz KM, Anninos E, Skillman JJ. Prospective study of wound complications in continuous infrainguinal incisions after lower limb arterial reconstruction: incidence, risk factors, and cost. *Surgery* 1996;119(4):378-83. [\[CrossRef\]](#)
11. El-Akkawi AI, Holdflod Møller CJ, Olsen PS, Carranza CL. Saphenous vein harvesting techniques for coronary artery bypass grafting. *Ugeskr Laeger*. 2019 Jan 14;181(3).
12. Li JY, Wang SS, Lin FY, Tsai CH, Chu SH. Video-assisted endoscopic saphenous vein harvesting for coronary artery bypass grafting. *J Formos Med Assoc* 1998;97(12):819-25.
13. Davis Z, Jacobs HK, Zhang M, Thomas C, Castellanos Y. Endoscopic vein harvest for coronary artery bypass grafting: technique and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:228-35. [\[CrossRef\]](#)
14. Cusimano RJ, Dale L, Butany JW. Minimally invasive cardiac surgery for removal of the greater saphenous vein. *Can J Surg* 1996;39(5):386-8.
15. El Gamel A, Dyde J, Perks J, Shaw R. Should we stitch the subcutaneous fat layer following saphenous vein excision for coronary revascularization? *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8:162-4. [\[CrossRef\]](#)
16. Stavridis GT, Bobos D, Matsouka F, Lacoumenta S, Alivizatos PA. Minimally invasive long saphenous vein harvesting using a laryngoscope. *Heart Surg Forum* 1998;1(1):37-40.
17. Allen KB, Griffith GL, Heimansohn DA, Robison RJ, Matheny RG, Schier JJ, et al. Endoscopic versus traditional saphenous vein harvesting: a prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg* 1998;66:26-32. [\[CrossRef\]](#)
18. Newman RV, Lammle WG. Minimally invasive vein harvest :New techniques with Old Tools. *Ann Thorac Surg* 1999;67:571-2. [\[CrossRef\]](#)
19. Cusimano RJ, Dale L, Butany JW. Minimally invasive cardiac surgery for removal of the greater saphenous vein. *Can J Surg* 1996;39(5):386-8.
20. Lutz CW, Schlensak C, Lutter G, Schöllhorn J, Beyersdorf F. Minimal-invasive, video assisted vein harvesting for cardiac and vascular surgical procedures. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:519-21. [\[CrossRef\]](#)
21. Fabricius AM, Diegeler A, Doll N, Weidenbach H, Mohr FW. Minimally invasive saphenous vein harvesting techniques:morphology and postoperative outcome. *Ann Thorac Surg* 2000;70:473-8. [\[CrossRef\]](#)
22. Carrizo GJ, Livesay JJ, Luy L. Endoscopic harvesting of the greater saphenous vein for aortocoronary bypass grafting. *Tex Heart Inst J* 1999;26(2):120-3.
23. Johnson PR, Tan SL, Chin AK. Endoscopic femoral-popliteal/distal bypass grafting: a preliminary report. *J Am Coll Surg* 1998;186:331-6. [\[CrossRef\]](#)
24. Shiang SW, Vendargon SJ, Hamid SRBGS. Conventional versus Minimally Invasive Vein Harvesting: A Clinical Audit of Wound Dehiscence Complications. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29(4):371-4. [\[CrossRef\]](#)
25. Ma GT, Liu XR, Zhang CJ, Liu JZ, Miao Q, Jiang C, et al. Endoscopic Saphenous Vein Harvesting versus Open Vein Harvesting Techniques. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2015;37(4):420-3.

# SIÇANLARDA TRANEKSAMİK ASİDİN KOAGÜLASYON VE FLEP SAĞKALIMI ÜZERİNE ETKİLERİ

## EFFECTS OF TRANEXAMIC ACID ON COAGULATION AND FLAP SURVIVAL IN RATS

H. Utkan AYDIN<sup>1</sup> , Ömer BERKÖZ<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** H.U.A. 0000-0001-7091-2599; Ö.B. 0000-0001-8063-9995

**Cite this article as:** Aydın HU, Berköz O. Effects of tranexamic acid on coagulation and flap survival in rats. J Ist Faculty Med 2020;83(2):127-31. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0058

### ÖZET

**Amaç:** Traneksamik asit (TNA), perioperatif kan kaybını azaltmak için kullanılan bir antifibrinolitikdir. Çalışmamızda sıçan üzerinde kaldırılan random (rastgele) fleplerde TNA'nın flep nekroz oranı üzerine etkileri incelendi. Bu yolla TNA'nın flep cerrahisi açısından güvenilirliğini sınamak amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada 14 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar her grupta yedi sıçan olacak şekilde rastgele iki gruba ayrıldı. Deneyin ilk aşamasında standardize bir "kuyruk kanama modeli" kullanılarak kanamanın durmasına kadar geçen zamanı ölçüldü. Ardından deney grubuna 100 mg/kg dozunda TNA, kontrol grubuna ise eşit hacimde %0,9 NaCl enjekte edildi ve kanama zamanı ve kanama miktarı ölçümleri tekrarlandı. Sıçanlar operasyon sonrası yedinci günde sakrifiye edilerek flepteki nekroz alanı ölçüldü.

**Bulgular:** TNA verilen sıçanlarda kanama zamanı, ilaç verilmesi öncesinde yapılan kanama zamanı ölçümüne göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kısa bulundu. Kontrol grubunda ise bu şekilde bir fark izlenmedi. İki grup arasında flep nekroz oranı açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

**Sonuç:** Yaptığımız deneysel çalışmada TNA'nın flep sağkalımı üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Pediküllü flep, Traneksamik asit

### ABSTRACT

**Objective:** Tranexamic acid (TNA) is an antifibrinolytic agent which is used to decrease blood loss during surgery. In our study, we investigated the effects of TNA on the extent of flap necrosis using random flaps in rats. Our aim was to test the safety of TNA within flap surgery.

**Material and Method:** Fourteen male Sprague-Dawley rats were used. The rats were randomly divided into two groups with 7 rats in each group. For the first stage of the experiment, a "rat tail bleeding model" was used to measure time taken to stop bleeding. The measurement of bleeding time was repeated after an injection of 100 mg/kg TNA in the study group and 0.9% NaCl in the control group in equal volumes. The rats were sacrificed on the seventh postoperative day and the area of necrosis was measured.

**Results:** The bleeding time became shorter in rats after the administration of TNA, while no such effect was observed in the control group. There was no difference between the two groups regarding the flap necrosis ratio.

**Conclusion:** Our study shows that TNA administration does not have a negative effect on random flap survival in rats.

**Keywords:** Pedicled flap, Tranexamic Acid, Surgical blood loss

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** utkana@hotmail.com

**Başvuru/Submitted:** 04.08.2019 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 24.10.2019 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 11.11.2019 • **Kabul/Accepted:** 16.12.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 11.02.2020

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

## GİRİŞ

Geniş vücut yüzeylerini ilgilendiren fleplerin kullanıldığı cerrahilerde karşılaşılan önemli sorunlardan birisi de kan kaybıdır. Flebin hazırlanma sürecinde geniş açık yaralar oluşması kan kaybı riskini artırmaktadır. Kan kaybının genel metabolizma üzerindeki olumsuz etkilerinin yanı sıra flep dolaşımı üzerindeki çeşitli olumsuz etkileri vardır. Bu etkilerin önemli bir kısmı kan akımının azalmasına bağlı ortaya çıkan iskeminin sonuçlarıdır (1). Flebin kısmi ya da tamamen kaybı hasta açısından çok ciddi olumsuz sonuçlara yol açabilir. Aynı zamanda, flep ve transplantasyon cerrahisinde yapılan anastomozların korunması amacıyla kanama eğilimini artıran farmakolojik ajanlar kullandığı akılda tutulmalıdır (2).

Traneksamik asit (TNA), aprotinin ve aminokaproik asit gibi antifibrinolitik ilaçlar perioperatif kan kaybını azaltmak için kullanılmaktadır. Bu ajanların kan kaybı riskinin yüksek olduğu vasküler cerrahi olgularında kan kaybını ve transfüzyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (3).

Bu ajanların elektif cerrahi girişimlerin yanı sıra travmaya bağlı kan kayıplarının azaltılmasında da etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (4,5). Benzer şekilde travma olgularında mortaliteyi azaltıcı etkilerinin olduğu da bildirilmiştir (6-9).

Bu çalışmada sıçan sırtında kaldırılan random (rastgele) fleplerde traneksamik asidin flep nekroz oranı üzerine etkileri incelenmiştir. Böylelikle traneksamik asidin flep cerrahisi açısından güvenilirliğini sınamak amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

Bu çalışmada ağırlıkları 350-420 g arasında değişen 14 adet, 1 yaşında Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Kullanılan deney protokolü İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (İÜHADYEK, izin no: 303102) tarafından değerlendirilerek onaylandı. Deney süresince denekler ortam sıcaklığı, nemi ve ışığının denetim altında olduğu bir ortamda ayrı kafeslerde barındırıldı. Deneklerin deney süresince standart besin ve suya serbestçe ulaşabilmeleri sağlandı.

Sıçanlar her grupta 7 sıçan olacak şekilde rastgele iki gruba ayrıldı. Deneyin ilk aşamasında Ryan ve ark. tarafından yayınlanan bir "kuyruk kanama modeli" kullanıldı (9). Bu işlem esnasında deneklerin kuyruk sıcaklıkları infrared termometre aracılığı ile kuyruk ucunun 5 cm proksimalinden yapılan seri ölçümlerle takip edildi. Ölçülen değerlerin 21-22°C aralığında kalması için ısıtıcı kullanıldı.

Sıçanlarda anestezi intra-peritoneal yolla 60 mg/kg Ketaamin (Alfamine, Egevet, İzmir, Türkiye) ve 10 mg/kg Ksilazin HCl (Rompun, Bayer, İstanbul, Türkiye) enjeksiyonu ile sağlandı. Anesteziyi takiben sıçanların sırtındaki kıllar elektrikli traş makinesi ile kesildi. Ardından sıçanlar bu

deney için özel olarak tasarlanan bir platforma alındı ve sıçanların kuyrukları kuyruk ucunun 1 cm proksimalinden 10 numara cerrahi bistüri kullanılarak ampute edildi. Kuyruktaki açık yara 36°C sıcaklığında ve hacmi sabit bir serum fizyolojik çözeltisi içine daldırılarak görsel olarak kanama izlendi ve kanamanın durmasına kadar geçen süre kronometre ile ölçülerek kaydedildi. Kanama zamanı (KZ) kuyruk amputasyonu ile kanamanın görsel olarak durduğu ana kadar geçen süre olarak kabul edildi.

Bu işlemin ardından penil vene 29 gauge boyutunda enjektör ile girilerek deney grubuna 100 mg/kg dozunda TNA (Transamine amp., Fako, İstanbul, Türkiye), kontrol grubuna ise eşit hacimde %0,9 NaCl enjekte edildi. Enjeksiyonun 5 dakika sonrasında deneklerin kuyruk uçlarından 5 milimetrelilik bir parça daha ampute edilerek kanama zamanı ve kanama miktarı ölçümleri tekrarlandı.

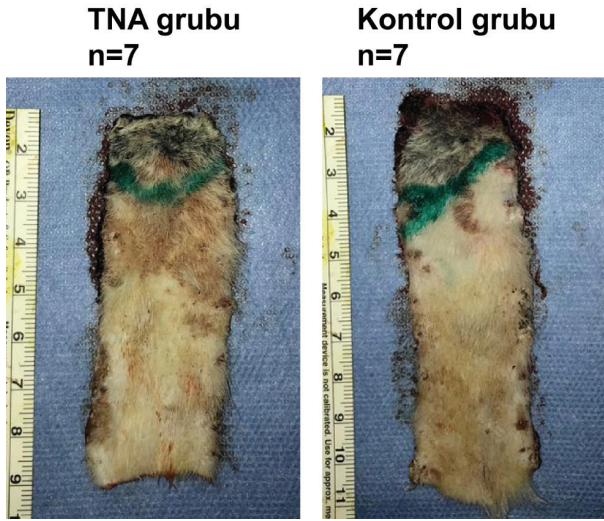
Koagülasyon ile ilgili ölçümlerin ardından sıçanların sırt bölgeleri dezenfektan ile temizlendi. Standardizasyon için 3x9 cm boyutlarında hazırlanan saydam bir kalıp kullanılarak rastgele (random) sırt flebinin çizimi yapıldı. Flebin pedikülü sıçanın kalça eklemleri üzerinden geçen transvers bir hat üzerinde standart McFarlane flebinden farklı şekilde kaudale baze olacak şekilde planlandı (10). Flep; cilt, ciltaltı, pannikulus karnozus ve süperfisyal fasya



Şekil 1: Sıçan sırtında flebin hazırlanması ve kaldırılması.

planlarını içerecek şekilde hemostaz yapılmaksızın kaldırıldı (Şekil 1). Ardından flep yerine iade edilerek 4/0 emilemeyen monoflaman sütün ile dikildi.

Sıçanlar operasyon sonrası yedinci günde anestezi altında boyun dislokasyonu yöntemi ile sakrifiye edildi. Rastgele sırt flepleri flep tabanından yapılan transvers bir kesi ile tamamen eksize edildi ve 12,1 megapiksel çözünürlüklü bir dijital kamera ile fotoğrafları çekildi (Canon Powershot G15, Canon Inc, Japonya). Normal renkte, yumuşak ve yeni kıllanma işaretleri gösteren alanlar sağlam; kalınlaşmış, sertleşmiş, rengi koyulaşmış alanlar nekrotik olarak kabul edildi ve nekroz-sağlam doku sınırı marker kalem ile işaretlendi (Şekil 2). Flebin toplam alanı ve nekrotik alan ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD, ABD) yazılımı kullanılarak tespit edildi. Nekroz oranı [nekroz alanı] / [flebin alanı] formülü ile hesaplandı.



**Şekil 2:** Traneksamik asit verilen sıçanlardan ve kontrol grubundan eksize edilmiş flep örnekleri.

### İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS (15,0 versiyonu) programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma (SS) olarak verildi. Gruplar arası değerlendirmede, Mann-Whitney U Testi, grup içi değerlendirmelerde ise Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi kullanıldı. P değeri 0,05 den küçük olan sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

## SONUÇLAR

İlk girişimden sıçanların sakrifiye edildiği yedinci güne dek bütün denekler sağ kaldı. Kuyruk kanama deneyi sırasında ortalama kuyruk sıcaklığı 22°C olarak bulundu ve bu değer açısından iki grup arasında fark izlenmedi. Deney ve kontrol grubundaki kanama zamanları ve nekroz oranları Tablo 1’de görülmektedir. TNA verilen sıçanlarda KZ, ilaç verilmesi öncesinde yapılan KZ ölçümüne göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kısa bulundu. Kontrol grubunda bu şekilde bir fark izlenmedi. İki grup arasında flep nekroz oranı açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

**Tablo 1:** TNA ve kontrol gruplarındaki flep nekroz oranlarının karşılaştırılması

	TNA grubu (n=7)	Kontrol grubu (n=7)	P değeri
<b>Nekroz oranı (Ortalama±SS)</b>	0,28±0,72	0,33±0,12	0,383

TNA: Traneksamik asit, SS: Standart sapma

## TARTIŞMA

Hem rekonstrüksiyon amacıyla planlı olarak kaldırılan flepler, hem de travma sonucu oluşan flepler büyüklükleri ile orantılı olarak kanama sorunlarına yol açabilirler. Kanama kontrolünün diğer yöntemlerle sağlanamadığı durumlarda antifibrinolitiklerden yararlanılması gerekli hale gelebilir. Bunun yanı sıra, flep cerrahisi uygulanacak hastanın ek travmaları nedeniyle antifibrinolitik kullanılması gereksinimi ortaya çıkabilir. Bu amaçla kullanılan ajanlar arasında TNA gün geçtikçe popülerlik kazanmaktadır ve yeni endikasyonlarla kullanım alanı genişlemektedir (11). Aralarında TNA'nın da bulunduğu antifibrinolitiklerin etkinliği ve güvenliği, çeşitli hayvan ve travma modelleri çerçevesinde ve farklı hastalık gruplarında çok sayıda klinik ve deneysel araştırma aracılığıyla incelenmiştir (12,13).

TNA lizin aminoasidinin sentetik bir türevidir. Antifibrinolitik etkilerini plazminojen molekülü üzerindeki lizin bağlanma noktalarını geri dönüşümlü olarak bloke ederek gösterir. Bu şekilde fibrin yüzeyindeki lizin kalıntılarıyla plazminojen ve plazminin ağır zincirinin etkileşimlerini engeller. Bu koşullar altında plazmin sentezi gerçekleşse bile fibrine bağlanması ve fibrin yıkılması olanaksız hale

**Tablo 2:** TNA ve kontrol grupları arasında KZ sürelerinin karşılaştırılması

	İlaç uygulaması öncesi KZ (Ortalama±SS)	İlaç uygulaması sonrası KZ (Ortalama±SS)	P değeri
<b>TNA grubu</b>	376,14±123,93 sn	296,17±71,30 sn	0,028
<b>Kontrol grubu</b>	194,14±92,85 sn	321,14±130,97 sn	0,48

TNA: Traneksamik asit, KZ: Kanama zamanı, sn: Saniye, SS: Standart sapma



gelmiş olur. Traneksamik asidin fibrinolizi baskılaması cerrahi hastalarda D-Dimer kan düzeylerinin düşmesi ile kendisini gösterir. Bununla birlikte, insan çalışmaları traneksamik asit uygulanmasının koagülasyon değerleri üzerine etkisi gösterilmemiştir. Traneksamik asit insanlarda genelde iyi tolere edilir (14).

Sperzel ve Huetter, Doku plazminojen aktivatörü (tPA) verilerek kanama eğilimi oluşturulmuş sıçanlarda TNA uygulamasıyla kanama zamanının azaldığını göstermiştir (8). Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar bu etkinin ilaç almamış sıçanlarda da görülebileceğini ortaya koymuştur. Literatürdeki diğer çalışmalardan farklılık gösteren bu sonuç, deney düzeneğindeki farklılıklardan, kullanılan hayvan sayısından ya da uygulanan ilaç dozlarından kaynaklanıyor olabilir.

Flep dolaşımı ile ilgili deneysel çalışmalarda deneyimizde kullanmayı tercih ettiğimiz rastgele sırt flebinin çeşitli modifikasyonları kullanılmıştır (15). Biz, travma sonucu oluşan flep fizyolojisini en iyi simule edeceğini düşündüğümüz, olası bir greft olarak sağkalma etkisini dışlamayacak bir flep modeli kullanmayı seçtik.

TNA kullanımı yara iyileşmesini de etkileyebilir. Vincier ve Vermeylen, tavşanlarda diş çekimi sonrası yara iyileşmesi üzerine yürüttükleri çalışmada TNA kullanılmasının yara iyileşme hızını artırdığını göstermiştir. Warfarin ile antikoagülasyon uygulaması epitelizasyonu yavaşlatmıştır, TNA uygulanması ise bu durumu normale döndürmüştür (16). Fibrin metabolizmasının yara iyileşmesi üzerine etkileri olduğu açıktır. Çalışmamızda incelemeyi amaçladığımız değişkenlerin arasında yer almasa da yara iyileşmesi açısından iki grup arasında bir fark gözlemlenemedik.

Serbest doku nakli sırasında TNA kullanılmasının hematoma oranını ve kan kaybını azaltırken tromboz oranını artırmadığı gösterilmiştir (17). Biz çalışmamızda pediküllü fleplerde de TNA kullanımının flepteki nekroz oranını değiştirmediği sonucuna vardık.

TNA kullanımının kanaması olan travma hastalarında olumsuz etki görülmesi riskini artırmadan mortaliteyi güvenli bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. CRASH-2 araştırmasının sonuçlarında; TNA'nın olanaklı olan en erken dönemde ve yaralanmayı takip eden üç saat içinde verilmesi gerektiği, bu aşamadan sonra yapılacak tedavi etkili olmayabileceği gibi zararlı da olabileceği belirtilmiştir (7,18).

TNA'nın etkileri ile ilgili yapılan meta-analiz çalışmalarında, TNA'nın cerrahi kanama miktarını ve buna bağlı olarak transfüzyon ihtiyacını azalttığına dair kuvvetli veriler bulunduğu ancak tromboembolik olaylardaki etkileri ile ilgili verilerin belirsiz olduğu yapılacak klinik ve deneysel çalışmaların bu konuyu açıklığa kavuşturmaya yönelik olmasının literatüre katkıda bulunacağı vurgulanmıştır (19). Yaptığımız deneysel çalışmada TNA'nın pediküllü flep sağkalımı üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Sıçanların pıhtılaşma sistemi insanlara benzerlik gösterse de iki pıhtılaşma sistemi arasında çeşitli farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle, çalışmamızın başlıca zayıf noktası sıçanlar üzerinde yürütülmüş olmasıdır. Hayvan deneyi ile elde ettiğimiz sonuçların insanlara uyarlanırken dikkatli olunması gerekir. Etik nedenlerle denek sayısının en alt düzeyde tutulmuş olması da çalışmamızın zayıf noktaları arasında sayılabilir.

Sonuç olarak, deneysel çalışmamız, sıçanlarda TNA kullanımının rastgele fleplerin sağkalımını istatistiksel olarak anlamlı ölçüde değiştirmediğini göstermiştir. Bundan yola çıkarak, politravma ya da başka nedenlerle gelişmiş ve kontrol altına alınamayan hemoraji gibi durumlarda TNA kullanımının flepler dolaşımı açısından güvenli olabileceği sonucuna varılabilir.

---

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır (No: 303102).

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- H.U.A.; Veri Toplama- H.U.A., Ö.B.; Veri Analizi/Yorumlama- H.U.A.; Yazı Taslağı- H.U.A., Ö.B.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- H.U.A., Ö.B.; Son Onay ve Sorumluluk- H.U.A., Ö.B.; Malzeme ve Teknik Destek- H.U.A., Ö.B.; Süpervizyon- H.U.A., Ö.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

---

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by Istanbul University Animal Experiments Local Ethics Committee (No: 04/07/2018-20840).

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- H.U.A.; Data Acquisition- H.U.A., Ö.B.; Data Analysis/Interpretation- H.U.A.; Drafting Manuscript- H.U.A., Ö.B.; Critical Revision of Manuscript- H.U.A., Ö.B.; Final Approval and Accountability- H.U.A., Ö.B.; Technical or Material Support- H.U.A., Ö.B.; Supervision- H.U.A., Ö.B.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Hjortdal VE, Sinclair T, Kerrigan CL, Soly moss S. Arterial ischemia in skin flaps: microcirculatory intravascular thrombosis. *Plast Reconstr Surg* 1994;93(2):375-85. [CrossRef]
2. Clerc M, Prothet J, Rimmele T. Perioperative management of a bilateral forearm allograft. *Hand Surg Rehabil* 2016;35(3):215-9. [CrossRef]

3. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med* 2017;376(2):136-48. [\[CrossRef\]](#)
4. Ker K, Roberts I, Shakur H, Coats TJ. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(5):CD004896. [\[CrossRef\]](#)
5. McNicol ED, Tzortzopoulou A, Schumann R, Carr DB, Kalra A. Antifibrinolytic agents for reducing blood loss in scoliosis surgery in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD006883. [\[CrossRef\]](#)
6. Valerio IL, Campbell P, Sabino J, Lucas DJ, Jessie E, Rodriguez C, et al. TXA in combat casualty care--does it adversely affect extremity reconstruction and flap thrombosis rates? *Mil Med* 2015;180(3 Suppl):24-8. [\[CrossRef\]](#)
7. Collaborators CT, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376(9734):23-32. [\[CrossRef\]](#)
8. Sperzel M, Huetter J. Evaluation of aprotinin and tranexamic acid in different in vitro and in vivo models of fibrinolysis, coagulation and thrombus formation. *J Thromb Haemost* 2007;5(10):2113-8. [\[CrossRef\]](#)
9. Ryan KL, Cortez DS, Dick EJ, Jr., Pusateri AE. Efficacy of FDA-approved hemostatic drugs to improve survival and reduce bleeding in rat models of uncontrolled hemorrhage. *Resuscitation* 2006;70(1):133-44. [\[CrossRef\]](#)
10. McFarlane RM, Deyoung G, Henry RA. The Design of a Pedicle Flap in the Rat to Study Necrosis and Its Prevention. *Plast Reconstr Surg* 1965;35:177-82. [\[CrossRef\]](#)
11. Collaborators WT. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389(10084):2105-16. [\[CrossRef\]](#)
12. Akçora B, Altuğ M, Öztürk A, Özer C. Dalak Laserasyonu Oluşturulmuş Sıçanlarda Traneksamik Asit'in Kanama Miktarı Üzerindeki Etkileri. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2009;26:169-72. [\[CrossRef\]](#)
13. Li G, Sun TW, Luo G, Zhang C. Efficacy of antifibrinolytic agents on surgical bleeding and transfusion requirements in spine surgery: a meta-analysis. *Eur Spine J* 2017;26(1):140-54. [\[CrossRef\]](#)
14. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999;57(6):1005-32. [\[CrossRef\]](#)
15. Hum IL, Fisher JC, Arganese T, Rudolph R. Standardization of the Dorsal Rat Flap Model. *Ann Plast Surg* 1983;11(3):210-3. [\[CrossRef\]](#)
16. Vinckier F, Vermylen J. Wound healing following dental extractions in rabbits: effects of tranexamic acid, warfarin anti-coagulation, and socket packing. *J Dent Res* 1984;63(5):646-9. [\[CrossRef\]](#)
17. Lardi AM, Dreier K, Junge K, Farhadi J. The use of tranexamic acid in microsurgery-is it safe? *Gland Surg* 2018;7(Suppl 1):S59-S63. [\[CrossRef\]](#)
18. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(1):CD001886. [\[CrossRef\]](#)
19. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3054. [\[CrossRef\]](#)



# TORASİK AORT PATOLOJİLİ HASTALARDA STENT GREFT UYGULAMALARI VE SONUÇLARI

## STENT GRAFT APPLICATIONS AND RESULTS IN PATIENTS WITH THORACIC AORTIC PATHOLOGIES

Yılmaz ÖNAL<sup>1</sup> , Cesur SAMANCI<sup>2</sup> , Bülent ACUNAŞ<sup>3</sup> , Murat UĞURLUCAN<sup>4</sup> , Ufuk ALPAGUT<sup>5</sup> 

<sup>1</sup>Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Haydarpaşa Sultan Abdülhamidhan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, <sup>4</sup>Radyoloji Anabilim Dalı, <sup>5</sup>Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Medipol Üniversitesi Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** Y.Ö. 0000-0001-7703-141X; C.S. 0000-0002-0217-8895; B.A. 0000-0003-4695-6043; M.U. 0000-0001-6643-9364; U.A. 0000-0001-6052-2773

**Cite this article as:** Onal Y, Samanci C, Acunas B, Ugurlucan M, Alpagut U. Stent graft applications and results in patients with thoracic aortic pathologies. J Ist Faculty Med 2020;83(2):132-7. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0057

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, torasik stent greft uygulanmış hastaların uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde sadece stent greft ile ya da hibrid yöntem (cerrahi sonrası endovasküler girişim) ile tedavi edilmiş torasik aort patolojili, yaş ortalaması 67,1 (20-82) olan 25 hastayı retrospektif olarak değerlendirdik.

**Bulgular:** Hastalardan 23'ü elektif olarak tedavi edilirken, 2'si acil olarak işleme alınmıştır. Kontrol görüntülemelerde 5 hastada tip 1A endoleak izlenmiştir. Bu hastalardan 3'üne ek girişim uygulanmıştır. Hastalardan birisinde endoleak takip sırasında kendiliğinden regrese olmuştur. 1 hastada ise post-op 6. günde MI nedeniyle ex olmuştur. Toplam 7 hastada hibrid işlem uygulanmıştır. Debranching uygulanan hastalardan bir tanesinde endovasküler işlem sırasında majör komplikasyon gelişmiştir. Hibrid girişim uygulanan 7 hastadan 1'i olan tip B diseksiyon hastasında işlem sonrası kontroller sırasında nörolojik komplikasyon izlenmiştir.

**Sonuç:** Endovasküler torakal stent greft işlemi torakal aort patolojilerinde yüksek teknik başarı ve sağ kalım oranları ile uygulanmaktadır. Tek başına TEVAR'a uygun olmayan anatomiye sahip hastalarda hibrid girişim tercih edilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Torasik Aort Anevrizması, Stent Greft, Hibrid Girişim

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the long-term results of patients who underwent thoracic stent grafting.

**Material and Method:** We retrospectively evaluated 25 patients with a mean age of 67.1 (20-82) with thoracic aortic pathology treated with a stent graft or the hybrid method (endovascular intervention after surgery) in our clinic.

**Results:** 23 patients were treated electively and 2 of them were treated urgently. Type 1A endoleak was observed in 5 patients in control imaging. Additional intervention was performed in 3 of these patients. In one patient, the endoleak spontaneously regressed during follow-up. One patient died on the 6<sup>th</sup> post-operative day due to MI. A total of 7 patients underwent hybrid procedures. One of the debranching patients developed major complications during endovascular procedure. In the type B dissection patients, neurological complications were observed during post-procedure controls in 1 of the 7 patients who underwent hybrid intervention.

**Conclusion:** Endovascular thoracic stent grafting is performed with high technical success and survival rates in thoracic aortic pathologies. Hybrid intervention is preferred in patients with non-suitable anatomy for TEVAR alone.

**Keywords:** Thoracic Aortic Aneurysm, Stent Graft, Hybrid Intervention

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** yilmaz\_onal@hotmail.com

**Başvuru/Submitted:** 03.08.2019 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 16.12.2019 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 23.12.2019 • **Kabul/Accepted:** 02.01.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 27.02.2020

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

## GİRİŞ

Günümüzde desenden torasik aort anevrizmaları, torakal aortik diseksiyon, torasik anevrizma rüptürü, penetran aterosklerotik ülser, intramural hematoma, travmatik aortik yaralanma ve aortik psödoanevrizma gibi torasik aorta hastalıklarının tedavisi, kazanılan tüm medikal ve cerrahi tecrübeye rağmen halen kardiyovasküler cerrahinin en büyük problemlerinden biridir (1, 2). Torakal aorta cerrahisi en iyi yoğun bakım olanaklarında dahi, solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği ve paraplejiye bağlı ciddi mortalite oranları ile ilişkilidir (3). Günümüzde desenden torasik aort patolojilerinde endovasküler stent greft (SG) tedavisi (TEVAR) açık cerrahinin yerini büyük oranda almış başarılı bir yöntemdir. TEVAR ile aorta segmenti içerisine kaplı stent implante edilerek aorta patolojisinin lümeninden dışlanması amaçlanmaktadır.

TEVAR işleminin cerrahiye göre bazı avantajları vardır. Bunlar; daha az kan kaybı, yoğun bakım ve hastanede kalım sürelerinin daha kısa olması, daha düşük komplikasyon oranları, dramatik olarak daha kısa iyileşme süreleri, düşük maliyet ve düşük kardiyak stres olarak sayılabilir (4). Günümüzde bazı durumlarda geleneksel cerrahi yöntemler ile TEVAR kombine edilmektedir. Hibrid yöntem olarak adlandırılan bu yaklaşım kompleks aort patolojilerinde iki aşama yerine tek aşamada tamir gerçekleştirilmesini ve mortalite riskini azaltmayı amaçlamaktadır (5, 6).

Çalışmamızdaki amaç torakal aortada çeşitli sebeplerle kliniğimizde TEVAR uygulanmış ya da hibrid operasyon yapılmış hastaların sonuçlarını değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hastalar

Çalışma etik kurul tarafından onaylanmış olup Ocak 2013-Nisan 2016 tarihleri arasında sadece SG veya hibrid girişimle tedavi edilen torakal aort patolojileri olan 25 hastayı içermektedir. Hastaların 20'si erkek (%80), 5'i kadın (%20) olup yaşları 20-82 (ortalama 67,1) arasındaydı. Çalışmamızda yer alan hastaların dosyaları ve epikrizleri, tedavi öncesi ve sonrası Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA) görüntüleri ve işlem sırasındaki anjiyo görüntüleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

### Pre-op değerlendirme

Torasik patolojilerin tanısı BT ve / veya anjiyografi ve klinik muayene ile kondu. Her hastada, toraks apeksinden femoral arterleri de içine alan 3D vasküler rekonstrüksiyonu olan kontrastlı spiral BT görüntüleri ile pre-op değerlendirme yapıldı. Lezyon uzunluğu, çapı ve önemli torakoabdominal dalların yanı sıra erişim için kullanılan damarların anatomisi hakkında detaylı bilgi elde edildi.

Başlangıç torakoabdominal BTA, 64'lük (Aquilion 64; Toshiba Medical Systems, Otawarashi, Japonya) BT sis-

teminde gerçekleştirildi. Taramalar, 300-370 mg l/ml konsantrasyonunda ve 4 ml/sn'lik bir akış hızında uygulanan 120-150 ml non-iyonik kontrast madde (Ultravist, Schering, Berlin, Almanya) kullanılarak elde edildi. Ham veriler bağımsız bir iş istasyonuna aktarıldı ve hastanemizin resim arşivleme ve iletişim sisteminde (PACS) depolandı ve geriye dönük olarak aksel, koronal ve sagittal düzlemler (ExtremePACS, Ankara, Türkiye) üzerine ince kesitlerde incelendi.

### TEVAR tekniği ve takip protokolü

Tüm işlemler anjiyografi ünitesinde, deneyimli radyologlar, anestezi uzmanları, kardiyovasküler cerrahlar tarafından gerçekleştirilmiş olup hastaların bazılarında genel anestezi bazılarında ise sedasyon tercih edilmiştir. İşlem öncesi her hastaya tek doz Cefuroxim (1,5 g Curocef, Glaxo Smith Kline, GB) oluşan antibiyotik profilaksisi uygulandı. SG implantasyonu teknik detayları daha önce tarif edildiği şekilde uygulandı (7). Müdahale sonrasında tüm hastalar nörolojik muayenelerinin de yapıldığı kardiyovasküler yoğun bakım ünitesine alındı. Takip protokolü; 6 ve 12. ayda ve sonrasında yıllık olarak yapılan klinik muayeneyi ve BTA'yı içermektedir. Takip sırasında ortaya çıkan hastaların ek şikayetleri için ek incelemeler ve gerekirse DSA yapılmıştır.

## BULGULAR

Hastaların tanılara göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların 23'ü elektif olarak tedavi edilirken, 2'si acil olarak işleme alınmıştır. Acil olarak işleme alınan hastalardan biri araç dışı trafik kazası nedeniyle tip B aortik diseksiyon, diğer hasta ise in-operable özefagus ca nedeniyle desendan aort invazyonu ve bunun sonucu masif hematemez gelişen hastadır. Tedavi edilen hastalar aort patolojileri açısından literatürde belirtilen predispozan nedenlerden dolayı araştırılmıştır. Araç dışı trafik kazası, semptomatik stenoza neden olan primer aortik anjiyosarkom ve özefagus ca nedeniyle aort invazyonu olan hastalar bu açıdan dikkate alınmamıştır. 23 hasta kontrol görüntülemelerle endoleak açısından takip edilmiştir. Sadece primer aortik anjiyosarkom ve kronik tip B diseksiyon hastalarından biri (hastaya takip için ulaşılamadığından) bu değerlendirmenin dışında tutulmuştur.

Primer aortik anjiyosarkom nedeniyle tedavi edilen hastadaki endikasyon tümörün desendan aortta semptomatik düzeyde darlık oluşturmasıydı. Greft implantasyonu son-

**Tablo 1:** Hastaların tanılara göre dağılımı

	n	%
Anevrizma	20	80
Diseksiyon	2	8
Primer aortik tümör	1	4
Aorta tümör invazyonu	1	4
Psödoanevrizma	1	4

rası eksplore edilen femoral arterde pulsasyonun kaybolduğunun izlenmesi üzerine, aynı taraf femoral arterden abdominal aortaya geçilerek alınan kontrol görüntülemelerde aortik bifurkasyon düzeyinden başlayarak distalde akım izlenmemiştir. Torakal aorttaki lezyonun greft implantasyonu sonrası distale emboli olarak attığı düşünülerek, kalp damar cerrahisi tarafından diğer femoral arter de eksplore edildi. Her iki CFA distali düzeyinden klempe edilerek aortik balon yardımıyla embolektomi yapıldı. Kontrol görüntülemelerde iliak arter açık olarak izlenmiş ve aynı taraf femoral arterde de pulsasyon alınmıştır. Trombektomi yapılan materyalin patoloji sonucu ise anjiosarkom olarak rapor edilmiştir.

Kontrol görüntülemelerde toplamda 5 hastada endoleak gelişmiş olup hepsinde de tip 1A endoleak izlenmiştir. Bu hastalardan 3'üne ek girişim uygulanmıştır. Hastalardan birisinde endoleak takip sırasında kendiliğinden regrese olmuştur. 1 hasta ise post-op 6. günde MI nedeniyle ex olmuştur.

Toplam 7 hastaya hibrid işlem uygulanmıştır (Şekil 1). Hibrid işlem uygulanan hastalardan 6'sı anevrizma, 1'i ise diseksiyondur. Anevrizma hastalarının 2'si arkusta, 4'ü desendan aortada, 1'i aberran sağ subclavian arterdedir. Debranching uygulanan hastalardan 1'inde endovasküler işlem sırasında majör komplikasyon gelişmiştir. Her iki iliak arter de oldukça kötü anatomiye sahip olan hastanın nispeten daha iyi olan tarafı cerrahi ekip tarafından eksplore edildi. Ancak oldukça tortüöz ve darlıkları olan iliak arterlerden greft geçirilemedi. Bunun üzerine darlık olan segmentlere anjioplasti uygulandı fakat sonrasında da stent taşınamadı. Bu sırada hastada ani hipotansiyon ve taşikardi gelişmesi üzerine alınan kontrol görüntülemelerde iliak arterde rüptür izlenmesi üzerine iliak artere exten-

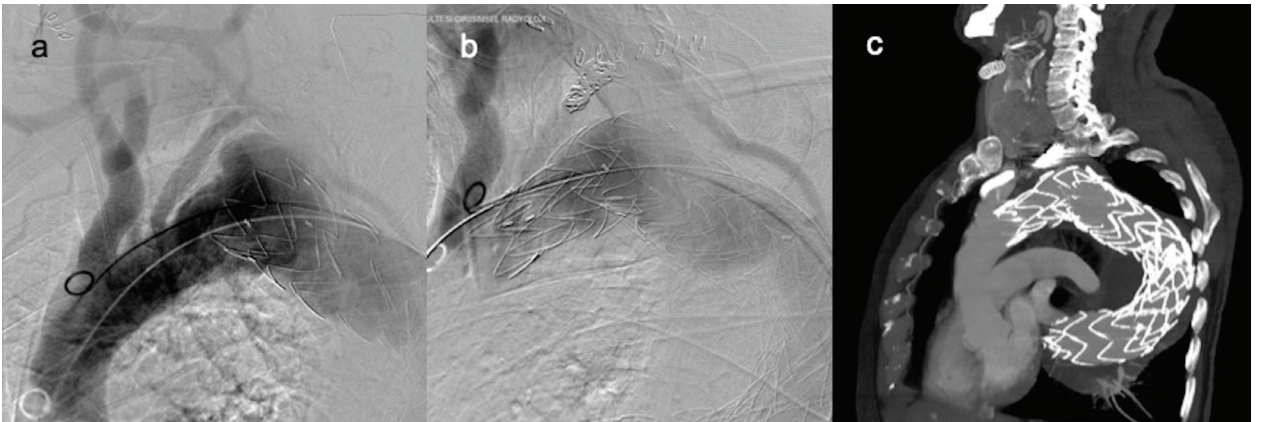
sion stent greft yerleştirilerek rüptür kontrol altına alındı. Aortabifemoral bypass yapılarak sonrasında tekrar işleme alınan hastada stent greft baypas greftten geçirilerek TEVAR yapıldı. Post-op 4. günde hasta MI nedeniyle ex oldu.

Hibrid girişim uygulanan 7 hastadan 1'i olan tip B diseksiyon hastası işlem sonrası kontroller sırasında nörolojik komplikasyon gelişen tek hastaydı. Gerçek lümeni bası altında olan tip B diseksiyon hastasında intimal yırtığın sol subclavian arter orifisine yakın olması nedeniyle hastaya öncelikle debranching uygulanmasına karar verildi. İşleme alınan hastanın implantasyonu sonrası 2. ve 9. ay kontrol BTA görüntülemelerinde yalnızca lümenin progresif olarak tromboze olduğu, hatta 9. ay kontrol BTA görüntülemesinde false lümenin büyük kısmının tromboze olduğu izlenmiştir. Ancak hastanın hemiparezi gelişmesi nedeniyle post-op 3. ayda çekilen difüzyon MRG'de her iki serebellumda ve sol serebral hemisferde milimetrik akut iskemi alanları izlenmiştir.

## TARTIŞMA

Aort patolojilerinin tedavi seçenekleri açık cerrahi veya konservatif medikal tedavi ile sınırlıyken ilk kez 1994'te endovasküler tedavinin uygulanmaya başlamasıyla desendan torasik aort patolojilerinde TEVAR açık cerrahinin yerini büyük oranda almıştır. TEVAR açık cerrahiye karşılaştırıldığında operasyon zamanı, yoğun bakım ve hastanede yatış süresi, perioperatif mortalite ve morbidite açısından birçok avantaja sahiptir (4, 8-10).

Torasik aort patolojisine sahip hasta gruplarının demografik verileri, literatür verileriyle karşılaştırılmıştır. Davies ve arkadaşlarının (11) 304 torasik aort anevrizmalı hasta grubunda yaptığı çalışmada, hastaların %58.9'unun erkek ve yaş ortalamasının 59.8 olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca



**Şekil 1:** Daha önce tarafımızca TEVAR yapılan ancak kontrollerinde arkus aort düzeyinde nüks saptanan hasta (a). Tekrar endovasküler girişim planlanan hastada, greft stentin proksimal apozisyonunun daha sağlıklı olması için, hastaya öncelikle debranching yapıldı. Sol subklavyen arter retrograd endoleak'i önlemek için koillendi. Stent greftin proksimal apozisyonu, brachiosefalik trunkusun hemen distalinde olacak şekilde ayarlandı (b). Kontrol BTA'da anevrizmaya ait herhangi bir dolun olmadığını görüyoruz (c).

bu çalışma grubundaki hastalarda; HT oranı %59,1, kardiyak hastalık oranı %43,8, sigara kullanımı %36,8, kronik obstrüktif akciğer hastalığı oranı %20,9, kronik böbrek yetmezliği oranı %13,6, SVO öyküsü %8,2, abdominal aort anevrizması oranı %10 olarak bulunmuştur. Brown ve arkadaşlarının (12) torasik aort patolojisine yönelik endovasküler stent greft tedavisi uygulanan 115 hasta grubluk çalışmasında ise; hastaların %60,3'üne anevrizma, %12'sine akut komplike disseksiyon, penetran aortik ülser ya da intramural hematoma, %8'ine psödoanevrizma endikasyonu ile girişim yapılmıştır. Bu çalışmada ortalama yaş 63.9 olup, hastaların %65'inin erkek olduğu bildirilmiştir. Hastaların %80'inde hipertansiyon saptanmış olup, sigara kullanımı %37,1 olarak bulunmuştur. KOAH öyküsü hastaların %12,9'unda saptanmış olup, DM oranı %19, SVO öyküsü oranı %5,2, böbrek yetmezliği oranı %8,6, kardiyak hastalık oranı %31,1 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise TEVAR uygulanan torasik aort anevrizması oranı %80 (n=20) olup literatüre göre yüksektir. Akut disseksiyon hastamızın oranı %4 (n=1), kronik disseksiyon hastamızın oranı ise %4 (n=1) olup literatüre göre düşüktür. Torasik aort anevrizmalı hastalarımızda erkek hasta oranımız %80 kadın hasta oranımız %20'dir. Çalışmamızda torasik anevrizmalı hastalarda HT %70, sigara kullanımı %65, KOAH %20, DM %20, KBY %10 ve vaskülit %5 olarak bulunmuştur. Disseksiyon hasta sayımız yeterli düzeyde olmadığı için bu gruptaki hastalarda risk faktörü değerlendirilmesi yapılmamıştır.

TEVAR'da en önemli kriter stent greftin yerleştirileceği, sol subklavyen arter orijini bitimindeki, desenden torasik aortun proksimal kesim anatomisidir. Proksimal kesimin ideal uzunluğu 1,5-2 cm'dir (13). Endovasküler tedavide diğer bir problem arkus aortadaki konkavite ve arkus aorta küçük ve büyük kurvatur mesafelerinin aynı olmamasıdır. Bu konkav anatomi, stent greftin aorta duvarına tam olarak yaslanmaması riskini ortaya çıkarır. Bu nedenlerle torakal aort patolojilerinde endovasküler tedavi öncesi BTA görüntüleme ve sonrasındaki postprosedür çalışmaları hasta seçiminde ve değerlendirilmesinde oldukça kritik öneme sahiptir. Kliniğimizde uygulanan endovasküler tedavi öncesi her hastaya torakoabdominal BT anjiyografi yapılmıştır. BTA ile aortik lezyonu uzanımı, lezyonun ana vasküler dallar ile ilişkisi, anevrizma çapı, trombus veya rüptür varlığı, torakal disseksiyonlarda true ve false lümen çapları, iliak ve femoral giriş için bu damarların durumu belirlenmiştir. Aterosklerotik hastalıktan etkilenmiş olan iliak ve femoral arterler ve distal aort lümenindeki darlıklar ve tortiyozite stent greftin taşınmasında sorun yaratabilmektedir. Bizim çalışmamızda bu oran %12'dir (n=3). Bu 3 hastanın 2'sinde stent grefti taşımak daha çok abdominal ve torakal aortun tortiyozitesinden kaynaklanmıştır. 1 hastada ise majör komplikasyon olarak stenti ileri derecede dar olan iliak arterlerden geçirmeye çalışırken iliak arter rüptürü gerçekleşmiştir. Aortabifemoral cerrahi baypas grefti sonrası TEVAR işlemi gerçekleştirilmiştir.

TEVAR prosedürünün diğer komplikasyonu olan nörolojik komplikasyonlar ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Cheung ve arkadaşlarının (14) yaptığı bir çalışmada bu komplikasyondan sakınabilmek ve erken dönemde tedavi alabilmek için somatosensör uyarılmış potansiyel monitorizasyonunun, sürekli nörolojik değerlendirmenin, sistemik arter basıncının artırılmasının ve serebrospinal sıvı drenajının yararlı olabileceğini bildirmişlerdir. Yine Banga ve arkadaşları (15) vazopressor tedavi ile kan basıncını arttırarak ve serebrospinal sıvı drenajı ile TEVAR sonrasında spinal kord iskemisi riskinden kaçınmanın mümkün olduğunu belirtmişlerdir. Hnath ve arkadaşları da benzer bulgulara ulaşmışlardır (16). Spinal kord iskemisinin sonucu olarak ortaya çıkan parapleji torasik aort anevrizmalarının gerek açık gerekse endovasküler yöntemle tedavisinde karşılaşılabilen önemli komplikasyonlardan biri olduğu bilinmektedir. Tek aşamalı hibrid tamirlerde spinal kord iskemisinin %6-9 arasında ortaya çıktığı belirtilmiştir (17, 18). Biz de kliniğimizde TEVAR prosedürü öncesi BOS drenaj kateteri vasıtasıyla serebrospinal sıvı drenajı yapmaktayız. Çalışmamızda hiçbir hastada parapleji gelişmemiştir. TEVAR uyguladığımız hastaların sadece 1'inde (%4) orta dönemde (1-3 ay) hafif nörolojik komplikasyon gelişti. Hastanın üst ekstremitelerde hafif parezi ve çift görme şikayeti nedeniyle çekilen difüzyon MRG'sinde birkaç adet milimetrik akut iskemik odak izlenmiştir. Bu hasta hibrid tedavi uyguladığımız hasta grubunda yer almaktaydı. Takiplerinde hasta asemptomatik hale geldi.

Martin ve arkadaşlarının (19) 2016'da yayınladığı hibrid prosedürlerin kısa ve uzun dönem sonuçlarının bildirildiği 55 hasta grubunda; işlem uygulanan hastaların %73'ü torasik anevrizma, %18'i akut tip B disseksiyon hastasıdır. Hastaların %25'ine total ark replasmanı, %74'üne ise parsiyel ark replasmanı uygulanmıştır. Hastalardan 1'i henüz endovasküler tedavi uygulanmadan cerrahi operasyon sırasında ex olmuştur. Bunun dışında hastalardan %9'u hastanede ex, ilk 30 gün mortalite %4 olarak bildirilmiştir. Hastaların %14'ünde stroke, %6'sında spinal kord iskemisi bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 7 hastaya hibrid girişim uygulanmış olup bu hastaların %86'sı anevrizma (n=6), 1 tanesi ise kronik tip B disseksiyon hastasıydı. Hastanede mortalite oranımız %43 olup literatüre göre yüksek orandadır. Hastalarda stroke ya da spinal kord iskemisi saptanmamış olup (%0), sadece bir hastamızda (%14) hafif düzeyde nörolojik semptom ortaya çıkmıştır. Ancak çalışmamızda hibrid girişim uygulanan hastaların sayısının az olması nedeniyle literatür karşılaştırması anlamlı olmayabilir.

Karotikosubklavyen baypas TEVAR girişimlerinde tartışmalı bir konudur. Weigang ve ark. (20) yaptıkları çalışmada nörolojik komplikasyonlardan kaçınmak için sol subklavyen arter oklüzyonu planlanan hastalarda profilaktik karotikosubklavyen baypas veya subklavyen transpozisyon önermektedir. Kotelis ve arkadaşları da benzer



sonuçlara ulaşmışlardır (21). Caronno ve arkadaşları ise 11 hastalık deneyimlerinde karotikosubklavyen baypas gerçekleştirmeden TEVAR yapmışlar ve hiçbir hastanın takibinde iske mi veya nörolojik sekel bulgusu ile karşılaşmamışlardır (22). Bizim kliniğimizde eğer sol subklavyen arter greft ile kapatılacaksa kalp damar cerrahisi ile ortak konsensus olarak greft implantasyonu öncesi subklavyen baypas gerçekleştirilmektedir.

Erken (1-3 ay) ve orta dönem (>3 ay) ek girişim oranı literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırılmıştır. Torsello ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada orta dönemde sekonder prosedür oranı anevrizma grubunda %7,4, disseksiyon grubunda %12,5, toplamda %9 olarak hesaplanmıştır. Yapılan tüm sekonder işlemler endovasküler olarak gerçekleştirilmiş olup, hiçbir hastaya cerrahi yapılmamıştır (23). Vaaramaki ve arkadaşlarının 2016'da yaptığı 78 hastalık TEVAR çalışmasında ise hastaların %24'ünde ek girişim gerekmiştir (24). Bizim çalışmamızda hiç bir hastaya erken dönemde ek girişim uygulanmamıştır. Orta-uzun dönemde ek girişim oranı anevrizma hastalarında %15 olarak bulunmuştur. Ek işlem uygulanan hastalarda sebep tip 1 kaçak olup, hastalara ek endovasküler tedavi öncesi debranching yapılmıştır. Disseksiyon hastalarında ek girişim gerekliliği ortaya çıkmamış olup, bu hasta sayımızın azlığından kaynaklı olabilir.

## SONUÇ

Çalışmamızda kliniğimizde uygulanan TEVAR uygulamasının sonuçlarını ve takiplerini bildirip, bunları literatürle karşılaştırdık ve anlamlı farklılık saptamadık. Ayrıca kalp damar cerrahisi ile ekip olarak gerçekleştirdiğimiz sayıca az da olsa hibrid tedavi uyguladığımız hastaların sonuçlarına da yer verdik. Çalışmamızda belki de en önemli limitasyon özellikle hibrid tedavi uygulanan hasta sayısının azlığıydı. Hibrid tedavi uygulanan hasta sayısının artmasıyla bu gruptaki sonuçların literatürle daha sağlıklı bir şekilde karşılaştırılabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca hasta takip süremizin 18 ay ile sınırlı olması ve uzun dönem takiplerinin olmaması da çalışmamızın bir diğer limitasyonuydu.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- Y.Ö., B.A., M.U.; Veri Toplama- Y.Ö., M.U.; Veri Analizi/Yorumlama- Y.Ö., B.A., C.S., M.U.; Yazı Taslağı- Y.Ö., C.S.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- B.A., M.U., U.A.; Son Onay ve Sorumluluk- Y.Ö., C.S., B.A., M.U., U.A.; Malzeme ve Teknik Destek- Y.Ö., B.A., M.U.; Süpervizyon- Y.Ö., B.A., M.U.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by Local Ethics Committee.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- Y.Ö., B.A., M.U.; Data Acquisition- Y.Ö., M.U.; Data Analysis/Interpretation- Y.Ö., B.A., C.S., M.U.; Drafting Manuscript- Y.Ö., C.S.; Critical Revision of Manuscript- B.A., M.U., U.A.; Final Approval and Accountability- Y.Ö., C.S., B.A., M.U., U.A.; Technical or Material Support- Y.Ö., B.A., M.U.; Supervision- Y.Ö., B.A., M.U.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Ranney DN, Cox ML, Yerokun BA, Benrashid E, McCann RL, Hughes GC. Long-term results of endovascular repair for descending thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2018;67(2):363-8. [CrossRef]
2. Nienaber CA, Kische S, Rousseau H, Eggebrecht H, Rehders TC, Kundt G, Zipfel B. Endovascular repair of type B aortic dissection: long-term results of the randomized investigation of stent grafts in aortic dissection trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6(4):407-16. [CrossRef]
3. Kiguchi M, Chaer RA. Endovascular repair of thoracic aortic pathology. *Expert review of medical devices* 2011;8:515-25. [CrossRef]
4. Şırlak M, Çakıcı M, İnan MB, Eryılmaz S, Yazıcıoğlu L, Akar R, Aral A, Kaya B, Özyurda Ü. Torakal Ve Abdominal Aort Anevrizmalı Hastalarda Endovasküler Stent ile Onarım Uygulamalarımız. *Damar Cer Derg* 2009;18:1-9.
5. Zhou W, Reardon M, Peden EK, Lin PH, Lumsden AB. Hybrid approach to complex thoracic aortic aneurysms in high-risk patients: surgical challenges and clinical outcomes. *J of Vasc Surg* 2006;44(4):688-93. [CrossRef]
6. Ugurlucan M, Alpagut U. Treatment solution by the readers: endovascular treatment of aortic arch aneurysms following aortic debranching. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;20(5):688. [CrossRef]
7. Czermak BV, Waldenberger P, Fraedrich G, Dessl AH, Roberts KE, Bale RJ, Perkmann R, Jaschke WR. Treatment of Stanford type B aortic dissection with stent-grafts: preliminary results. *Radiology* 2000;217(2):544-50. [CrossRef]
8. Dake MD, Miller DC, Semba CP, Mitchell RS, Walker PJ, Liddell RP. Transluminal placement of endovascular stent-grafts for the treatment of descending thoracic aortic aneurysms. *N Engl J Med* 1994;331:1729-34. [CrossRef]
9. Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2005;111:816-28. [CrossRef]

10. Gowda RM, Misra D, Tranbaugh RF, Ohki T, Khan IA. Endovascular stent grafting of descending thoracic aortic aneurysms. *Chest* 2003;124:714-9. [\[CrossRef\]](#)
11. Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS, Elefteriades JA. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg* 2002;73(1):17-28. [\[CrossRef\]](#)
12. Brown KE, Eskandari MK, Matsumura JS, Rodriguez H, Morasch MD. Short and midterm results with minimally invasive endovascular repair of acute and chronic thoracic aortic pathology. *J Vasc Surg* 2008;47:714-22. [\[CrossRef\]](#)
13. Beregi JP, Midulla M. Stent-grafting of the thoracic aorta. In *Handbook of Angioplasty and Stenting Procedures*. Springer, London. 2010;207-23. [\[CrossRef\]](#)
14. Cheung AT, Pochettino A, McGarvey ML, Appoo JJ, Fairman RM, Carpenter JP, Bavaria JE. Strategies to manage paraplegia risk after endovascular stent repair of descending thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 2005;80(4):1280-9. [\[CrossRef\]](#)
15. Banga PV, Oderich GS, Reis de Souza L, Hofer J, Cazares Gonzalez ML, Pulido JN, Gloviczki P. Neuromonitoring, cerebrospinal fluid drainage, and selective use of iliofemoral conduits to minimize risk of spinal cord injury during complex endovascular aortic repair. *J Endovasc Ther* 2016;23(1):139-49. [\[CrossRef\]](#)
16. Hnath JC, Mehta M, Taggart JB, Sternbach Y, Roddy SP, Kreienberg PB, Ozsvath KJ, Chang BB, Shah DM, Darling RC. Strategies to improve spinal cord ischemia in endovascular thoracic aortic repair: Outcomes of a prospective cerebrospinal fluid drainage protocol. *J Vasc Surg* 2008;48(4):836-40. [\[CrossRef\]](#)
17. Cheung AT, Pochettino A, McGarvey ML, Appoo JJ, Fairman RM, Carpenter JP, Bavaria JE. Strategies to manage paraplegia risk after endovascular stent repair of descending thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 2005;80(4):1280-9. [\[CrossRef\]](#)
18. Matsuda H, Ogino H, Fukuda T, Iritani O, Sato S, Iba Y, Yagihara T. Multidisciplinary approach to prevent spinal cord ischemia after thoracic endovascular aneurysm repair for distal descending aorta. *Ann Thorac Surg* 2010;90(2):561-5. [\[CrossRef\]](#)
19. Martin G, Riga C, Gibbs R, Jenkins M, Hamady M, Bicknell C. Short-and long-term results of hybrid arch and proximal descending thoracic aortic repair: a benchmark for new technologies. *J Endovasc Ther* 2016;23(5):783-90. [\[CrossRef\]](#)
20. Weigang E, Parker JA, Czerny M, Lonn L, Bonser RS, Carrel TP, Vahl CF. Should intentional endovascular stent-graft coverage of the left subclavian artery be preceded by prophylactic revascularisation? *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40(4):858-68. [\[CrossRef\]](#)
21. Kotelis D, Geisbüsch P, Hinz U, Hyhlik-Dürr A, von Tengg-Kobligk H, Allenberg JR, Böckler D. Short and midterm results after left subclavian artery coverage during endovascular repair of the thoracic aorta. *J Vasc Surg* 2009;50(6):1285-92. [\[CrossRef\]](#)
22. Caronno R, Piffaretti G, Tozzi M, Lomazzi C, Rivolta N, Castelli P. Intentional coverage of the left subclavian artery during endovascular stent graft repair for thoracic aortic disease *Surg Endosc* 2006;20(6):915-8. [\[CrossRef\]](#)
23. Torsello GB, Torsello GF, Osada N, Teebken OE, Ratusinski CM, Nienaber CA. Midterm results from the TRAVIATA registry: treatment of thoracic aortic disease with the valiant stent graft. *J Endovasc Ther* 2010;17:137-50. [\[CrossRef\]](#)
24. Väärämäki S, Suominen V, Pimenoff G, Saarinen J, Uurto I, Salenius J. Hybrid repair of thoracoabdominal aortic aneurysms is a durable option for high-risk patients in the endovascular era. *Vasc Endovascular Surg* 2016;50(7):491-6. [\[CrossRef\]](#)



# İDIYOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURALI HASTALARDA RETİKÜLOTROMBOSİT SAYISININ TEDAVİ CEVABI İLE İLİŞKİSİ

## THE ASSOCIATION OF RETICULATED THROMBOCYTE COUNT WITH TREATMENT RESPONSE IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Ayşe Serra ARTAN<sup>1</sup> , Meliha NALÇACI<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** A.S.A. 0000-0002-6461-3178; M.N. 0000-0002-2555-5024

**Cite this article as:** Artan AS, Nalcaci M. The association of reticulated thrombocyte count with treatment response in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. J Ist Faculty Med 2020;83(2):138-45. doi: 10.26650/IUITFD.2018.0042

### ÖZET

**Amaç:** İdiyopatik trombositopenik purpura (İTP) otoantikörler ile kaplanmış trombositlerin yıkımı sonucunda trombositopeni oluşumuna sebep olur. Retikülotrombositler (RT) rezidüel, mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ve ribosomal ribonükleik asit (rRNA) içeren genç trombositlerdir. Retikülotrombositlerin ölçümü İTP'li ve diğer trombositopenik hastalarda trombo-poetik aktivite ile ilişkili bilgi verir.

Bu çalışmada, yeni tanı konan ve refrakter İTP'li hastalarda RT yüzdesinin ve mutlak sayısının belirlenmesi ve tedavi cevabı ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma, çeşitli tedavilere refrakter 16 hasta, yeni tanı konan 15 hasta ve 20 sağlıklı kontrol ile yapıldı. Trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi belirlendi. RT'ler akım sitometrik yöntem ile ölçüldü.

**Bulgular:** Olguların 35'i (%68,6) kadın, 16'sı (%31,4) erkekti. Olguların yaşları 20-75 arasında değişmekte olup ortalama 39,15±13,04'tü. Refrakter hastalar "Grup 1" (n=16), yeni tanı hastalar "Grup 2" (n=15) ve kontrol grubu olguları "Grup 3" (n=20) olarak adlandırıldı.

Retikülotrombositler yüzdesi Grup 1'de %21,7, Grup 2'de %36,2 ve Grup 3'te %3,2 bulundu. Grup 3 ile Grup 1 ve 2 arasında anlamlı fark bulundu (p:0,001). Mutlak RT sayıları açısından anlamlı fark bulunmadı.

**Sonuç:** Retikülotrombosit yüzdesi ölçümü ile, refrakter ve yeni tanı İTP hastaları arasında fark saptanmamıştır. Retikülotrombosit yüzdesi ölçümünün tedaviye yanıtı göstermediği sonucuna varılmıştır. Refrakter hastalarda RT yüzdesinin yüksek bulunması tedaviye devam edilmesi gerektiğini gösterebilir.

### ABSTRACT

**Objective:** Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) causes thrombocytopenia via the premature destruction of autoantibody covered thrombocytes. It is diagnosed by exclusion of other diseases which cause thrombocytopenia. Reticulothrombocytes (RT) are young thrombocytes containing messenger ribonucleic acid (mRNA) and ribosomal ribonucleic acid (rRNA). Measurement of RT with flow cytometry is reported to reflect thrombopoietic activity in thrombocytopenic patients.

The aim of this study is to measure the percentage and absolute number of RT's in newly diagnosed and refractory ITP patients and to investigate the association between RT percentage and number with response to treatment.

**Material and Method:** The study group consisted of 16 former ITP patients who were refractory to various treatments, 15 newly diagnosed patients and 20 healthy controls.

Thrombocyte counts and mean thrombocyte volume were measured with blood count. RT counts were measured via flow cytometry. Reticulocyte counts of the refractory patients, new patients and healthy controls were compared to each other.

**Results:** Thirty five (68.6%) of the 51 patients were female. The patients were between 25 and 75 years old with a mean age of 39.15 years and standard deviation of 13.04 years. The refractory ITP patients and newly diagnosed ITP patients were grouped into Group 1 (n=16) and Group 2 (n=15) respectively. The control group was referred to as Group 3 (n=20).

The platelet count of Group 3 was found to be significantly higher than the platelet counts of Groups 1 and 2 (p:0.001) and there was no difference between Groups 1 and 2. The RT percentage was found 21.7% in Group 1, 36.2% in Group 2 and 3.2%

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** ayseserra@gmail.com

**Başvuru/Submitted:** 26.12.2018 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 12.03.2019 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 02.04.2019 • **Kabul/Accepted:** 01.07.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 28.08.2019

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

**Anahtar Kelimeler:** Akım sitometrisi, idiyopatik trombositopenik purpura, retikülotrombosit

in Group 3. The RT percentage of Group 3 was calculated to be significantly lower than the RT percentages of Groups 1 and 2 (p:0.001). There was no difference between Groups 1 and 2. The absolute RT count was insignificant between all groups.

**Conclusion:** The RT percentage count was not statistically different between refractory and newly diagnosed ITP patients. This finding indicates that RT percentage measurement is not helpful in the evaluation of the response to the treatment. The finding of a high RT percentage count in refractory patients suggests that the medical treatment should be continued.

**Keywords:** Flow cytometry, idiopathic thrombocytopenic purpura, reticulated thrombocytes

## GİRİŞ

İdiyopatik trombositopenik purpura (İTP) otoantikörler ile kaplanmış trombositlerin erken yıkımı sonucunda, trombositopeni oluşumu ve mukokutanöz kanama ile ortaya çıkan bir hastalıktır (1). Trombositler, başta dalak olmak üzere retiküloendotelial sistemde hızla yıkılır (2). İdiyopatik trombositopenik purpurada ana problem artmış trombosit yıkımı olsa da, 1980'li yıllarda yapılan çalışmalarda kronik İTP'li bazı hastalarda muhtemelen megakaryositlere karşı oluşan otoantikörlere bağlı olarak megakaryosit matürasyonu ve trombosit üretiminin de bozuk olabileceği gösterilmiştir (3).

İdiyopatik trombositopenik purpura tanısı; trombositopeniye sebep olan, multisistemik otoimmün hastalıklar, lenfoproliferatif hastalıklar, ilaca bağlı trombositopeni, infeksiyonlar ve myelodisplastik sendrom gibi hastalıkların dışlanması ile konur. Glikoprotein 2b/3a ve 1b/9, 4 ve 5 spesifitesi olan trombosit ilişkili ve plazmada serbest bulunan antikörleri ölçebilen teknikler bulunsa da yetersiz sensitivite nedeniyle tanı değerleri düşüktür (2, 4). İdiyopatik trombositopenik purpura tanısında hastanın hikayesi, fizik muayene bulguları, tam kan sayımı ve periferik yayma temel alınmaktadır. HIV ve HCV testleri yapılmalıdır. Ek olarak, tiroid fonksiyon testleri, anti nükleer antikor (ANA), Helicobacter pylori testi ve koagülasyon testleri yapılabilir (5). Kemik iliği örnekleme 60 yaşın üzerindeki, başka sitopenileri olan ve splenektomi planlanan hastalara yapılabilir (1).

İdiyopatik trombositopenik purpurada kemik iliği örnekleme selülarite normal, megakaryosit sayısı yüksek veya normal, eritropoez ve myelopoez normal bulunur (6).

Kesin bir tanı yöntemi olmaması nedeniyle, muhtemel diğer hastalıkların dışlanması ile tanıya varılan İTP'de son yıllarda, noninvazif yeni bir tanı metodu olarak retikülotrombositlerin (RT) akım sitometrik yöntemle ölçümü araştırılmaktadır.

Granüllü endoplazmik retikulum ve mesajcı ribonükleik asit (mRNA) içeren ve az miktarda protein üretebilen genç trombositlere retikülotrombosit adı verilmektedir

(7, 8). Retikülotrombositler kemik iliğinden dolaşıma yeni çıkan trombositlerdir ve eritrosit retikülositlerinin analoğu olarak kabul edilirler (9-11). Retikülotrombositler ilk olarak 1969'da yeni bir metilen mavi boya kullanılarak granüllü endoplazmik retikulumun boyanması ile periferik kanda direk bakı ile gösterilmişlerdir (12).

Kienast ve Schmitz trombositopenili hastalarda, thiazol orange (TO) floresan boya kullanarak RNA'ları boyanan RT'lerin akım sitometrik analizinin tanısai değeri hakkındaki ilk makaleyi yayımlamışlardır (8). Normal trombosit sayısına sahip kişilerde RT oranı %8,6 ( $\pm 2,8$ ) olarak saptanmışken İTP gibi periferik yıkımın arttığı trombositopenik hastalarda RT oranı %26,9 ( $\pm 10,9$ ) olarak tespit edilmiştir. Bu makaleden sonra, trombositopenik hastalıklarda akım sitometrik RT analizi birçok klinik çalışmaya konu olmuştur. Bu teknik Chavda ve arkadaşları tarafından anti-glikoprotein 1b antikoru kullanılarak trombositlerin işaretlenmesi ve TO ile trombosit içerisindeki mRNA'nın boyanması ile çift renk akım sitometrisi kullanılarak geliştirilmiştir (4). Bir başka çalışmada, İTP'li, esansiyel trombositemili ve reaktif trombositozlu hastalarda RT ölçümleri yapılmıştır. İTP'li ve esansiyel trombositozlu hastalarda RT sayısı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulunmuştur. Reaktif trombositozlu hastalarda ise normal kontrollere göre fark görülmemiştir (10).

Başka bir çalışmada, İTP'li ve myelodisplastik sendromlu hastalarda RT oranı sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmıştır. İdiyopatik trombositopenik purpuralı hastalarda, sağlıklı kontroller ve myelodisplastik sendromlu hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuş ve RT'lerin akım sitometrik ölçümünün İTP ve myelodisplastik sendrom tanısında yararlı olabileceği tespit edilmiştir (13). Taktip eden çalışmalarda, RT'lerin İTP tanısının yanında, steroid ve splenektomi ile yapılan tedavi cevabı ile de ilişkili olabileceği gösterilmiştir (14,15).

Günümüzde, tedavi başlanan hastalarda, tedavi cevabını önceden belirleyecek bir bulgu yoktur.

Çeşitli çalışmalarda trombosit sayısı devamlı olarak  $<30 \times 10^9/l$  olan hastaların hayati tehdit edici kanama ris-

kinin olduğu gösterilmiştir (16, 17). Genelde çoğu klinisyen trombosit sayısı bu sınırın altına düştüğünde tedaviye başlamaktadır (18, 19). Aktif kanamanın olduğu acil durumda intravenöz immunglobulin (IVIg), intravenöz metilprenizolon kullanılır ve trombosit transfüzyonu yapılabilir (4, 20). Akut kanaması olmayan hastada birinci sıra tedaviler IVIG, glukokortikoidler ve anti-D'dir.

Birinci sıra tedavilere yeterli yanıt alınamadığında, ikinci sıra tedaviler olarak splenektomi, rituksimab, trombopoietin reseptor agonistleri (TPO-RAs), veya immunosuppressif tedaviler kullanılabilir (1, 21).

Hastaların tedavisine başlarken, tedavi cevabını belirleyecek bir laboratuvar kriterinin olması, yan etkisi çok olan bu tedavilerin seçiminde hekimi yönlendirebilir.

Bu çalışmanın amacı, İTP'li hastalarda RT oranı ile tedaviye cevap arasındaki ilişkiyi göstermektir. Akut ve refrakter İTP'li hastalarda RT'lerin yüzde ve mutlak sayısının belirlenmesi ve tedavi cevabı ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, hasta grubu olarak, Haziran 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Polikliniği'ne yeni başvuran ve yeni İTP tanısı konan, 18-70 yaş arası, 15 hasta (Grup 2) ve polikliniğimizde halen takip edilen, 18-75 yaş arası, çeşitli tedaviler uygulanmış refrakter İTP'li 16 hasta (Grup 1) dahil edildi. Kontrol grubu olarak 18-70 yaş arası, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet uyumu olan 20 sağlıklı erişkin alındı. Kontrol grubu Grup 3 olarak adlandırıldı. Bunların 4'ü erkek, 16'sı kadındı. Çalışmaya alınan tüm hastalar yeniden değerlendirildi. Anamnez, ilaç kullanım öyküsü alındı. Hepsine dahili sistem muayenesi yapıldı. Tüm hastaların periferik kan yayması yapılarak trombosit görünümü değerlendirildi. İTP ile karışabilen diğer hastalıkların dışlanması amacı ile yeni tanı konan hastalardan, 12 hastada anti-HIV, 11 hastada ANA, 9 hastada antikardiyolipin antikor IgM ve IgG kontrolü yapıldı.

### Akım sitometrik analiz

**Kan örnekleri:** Hastalardan ve kontrol amaçlı sağlıklı erişkinlerden alınan kan örnekleri bekletilmeden aynı gün çalışıldı. Bu amaçla 2ml'lik ethylenediamine tetraacetate (EDTA) içeren tüpe venöz kan örnekleri alındı.

**Thiazol orange ile boyama:** Becton Dickinson tarafından pazarlanan TO'ın (ReticCOUNTTM) metanolde hazırlanmış stok solüsyonu (1mg/1mL) kullanıldı. Birinci tüpte 1 mL stok solüsyon TO kullanıldı. Boyasız kontrol tüpü olarak kullanılmak üzere 1mL fosfatlı tuz tamponu (phosphate buffered saline-PBS) ile ikinci bir tüp hazırlandı.

**Monoklonal antikor ile işaretleme:** İnceleme sırasında trombositleri belirlemek amacıyla trombositlere özel

yüzey belirteçlerinden olan ve CD61 olarak bilinen Glikoprotein 3a'ya özgü monoklonal antikorlar (MoAb) kullanıldı. Floresan özelliği TO'dan farklı olabilmesi için R-phycocerythrin (RPE) ile konjuge olanı seçildi (CD61- RPE, Becton Dickinson). İnceleme için 1 mL PBS ve 20 uL CD 61 MoAb ile hazırlanan kontrol ve 1 mL TO ve 20 uL CD 61 MoAb ile hazırlanan test tüplerine yeni alınmış, 5 uL EDTA'lı tam kan örnekleri eklenerek 30 dakika süreyle, karanlıkta, oda ısısında inkübe edildi ve inkübasyon sonrası bekletilmeden akım sitometriyle çalışıldı. Verilerin sağlanması ve değerlendirilmesi sırasında CellQuest software'i kullanılarak dar açıda (forward side scatter (FSC)) ve dik açıda (side scatter (SSC)) ışık saçılımının ölçüldüğü nokta grafikleri üzerinde CD61 (+) trombositler çerçeve içine alınıp 50.000 sinyal sayıldı. Analiz sırasında önce monoklonal antikor kullanılmaksızın sadece fosfatlı tuz tamponu ile "boş" olarak hazırlanan örnek tüpünün verileri kullanılarak trombositlerin otofloresansı belirlendi ardından boyalı tüpün verileriyle elde edilen histogram grafiği üzerine aynı alan işaretlenerek alınan floresans yoğunluk RT oranı olarak kaydedildi.

### Trombosit sayımları ve trombosit hacim ölçümleri:

Trombosit sayımı ve hacim ölçümleri EDTA'lı venöz taze tam kan örnekleri kullanılarak Cell-DYN C1600 (Abbott) kan sayım aletiyle yapıldı.

### İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HDS testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

### BULGULAR

Bu çalışmada 51 olgu değerlendirilmiştir. Kontrol grubu sağlıklı yetişkinlerden; hasta grupları, yeni tanı konan İTP'li hastalar ve İTP tanısı bilinen ve poliklinikte izlenen hastalardan oluşmaktadır. İdiyopatik trombositopenik purpura tanısı bilinen hastalar, çeşitli tedavilere refrakter hastalardan seçilmiştir. Olguların 35'i (%68,6) kadın ve 16'sı (%31,4) erkektir. Yaşları 20 ile 75 arasında değişmekte

olup, yaş ortalaması  $39,15 \pm 13,04$ 'tür. Refrakter İTP'li hastalar "Grup 1", yeni tanı İTP'li hastalar "Grup 2" ve kontrol grubu olguları "Grup 3" olarak adlandırılmıştır.

Grup 1'de toplam 16 hasta mevcuttur. Grup 1 steroid tedavisi ve splenektomiye refrakter 16 hastadan oluşmaktaydı. Bu gruptan 14 hasta splenektomiye ek olarak ikincil tedavilerden en az birini kullanmıştı. On bir hastanın tanısı merkezimizde yapılan kemik iliği biyopsi ve aspirasyonu ile doğrulanmıştı. Beş hasta daha önce İTP tanısı konan hastalar olup splenektomi sonrası merkezimize başvurmuştu. Hastaların 13'ü kadın, 3'ü erkekti. Bu hastalara 5-37 (medyan:18,5) yıl önce İTP tanısı konmuş ve halen bu tanı ile izlenmekteydiler. İlk başvuru sırasında 4 hastaya yeni İTP tanısı konulurken, 12 hasta bir süredir kronik İTP tanısı ile izlenmekte oldukları başka merkezlerden gelmekteydiler. Tanı sırasında bu hastalardaki yaş dağılımı 7-66 (medyan:25) bulundu (Tablo 1). Tanı sırasındaki trombosit sayısı  $5-65 \times 10^9/l$  (medyan  $18,5 \times 10^9/l$ ) idi. Çalışma sırasında yaş dağılımı 22-75 (medyan:44 ortalama:44,37), trombosit sayısı  $2-148 \times 10^9/l$  (medyan  $31,5 \times 10^9/l$ , ortalama:  $50,18 \times 10^9/l$ ) bulundu.

Grup 2'de 6'sı kadın, 9'u erkek 15 hasta mevcuttu. Tanı, kan sayımı ve periferik yaymada azalmış ve iri trombositlerin görülmesi ile konuldu. İdiyopatik trombositopenik purpura ile karışabilen diğer hastalıkların dışlanması amacıyla 12 hastada anti-HIV, 11 hastada ANA, 9 hastada antikardiyolipin antikor IgM ve IgG kontrolü yapıldı ve tüm hastalarda negatif bulundu. Yaş dağılımı 20-58 (medyan: 31, ortalama:32,40) idi (Tablo 1). Trombosit sayısı aralığı  $2-103 \times 10^9/l$  (medyan  $13 \times 10^9/l$ , ortalama:  $36,2 \times 10^9/l$ ) şeklin-

de idi. Hastaların 11'i yeni İTP semptomları ile, 4'ü refrakter İTP şeklinde kabul edilen klinik tabloyla başvurmuştu.

Grup 3 sağlıklı kontrol grubu olarak seçilmiş, trombositopeniye yol açacak bilinen bir hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü olmayan 16'sı kadın, 4'ü erkek toplam 20 kişiden oluşmaktaydı. Yaş dağılımı 23-66 (medyan:38,5, ortalama 40,05) (Tablo 1) ve trombosit aralığı  $184-305 \times 10^9/l$  (medyan:  $295 \times 10^9/l$ , ortalama:  $283,95 \times 10^9/l$ ) idi.

Çalışmaya alınan tüm hastalar yeniden değerlendirildi. Anamnez, ilaç kullanım öyküsü alındı. Hepsine dahili sistem muayenesi yapıldı. Hastaların 18'inde aktif kanamanın öyküsü ve/veya muayene bulgusu vardı. Hastalarda gözlemlenen kanamalar peteşiyal döküntüler, purpura, diş eti ve burun kanaması, kadın hastalarda menoraji idi. Hastaların hiçbirinde tanı sırasında ve takiplerinde hayatı tehdit eden kanama olmadı. Rutin kan sayımı yapıldı. Trombosit sayısı ve MPV yanı sıra hemoglobin değeri ve lökosit sayısı kaydedildi. Hastaların 10'unda anemi saptandı. Anemisi olan tüm hastalar demir eksikliği anemisi olarak kabul edilerek 9'una oral, birine parenteral demir tedavisi başlandı. Tüm hastaların periferik kan yayması yapılarak trombosit görünümü değerlendirildi.

Hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri, refrakter hastaların ilk tanı sırasındaki yaş ortalamaları ve çalışma sırasındaki yaş ortalamaları dikkate alınarak iki ayrı tablo ile değerlendirildi (Tablo 2).

Grup 1'deki hastaların çalışma sırasındaki yaş ortalamalarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark-

**Tablo 1:** Kontrol ve hasta gruplarının sayı, yaş ve cinsiyet özellikleri ve trombosit sayı aralığı

Grup	n	Yaş	Cinsiyet (K/E)	Trombosit aralığı
Kontrol	20	40.05 (23-66)	16/4	$184-405 \times 10^9/l$
Grup 1*	16	44.37 (22-75)	13/3	$2-148 \times 10^9/l$
Grup 1**	16	25.94 (7-66)	13/3	$5-65 \times 10^9/l$
Grup 2	15	32.40 (20-58)	6/9	$2-103 \times 10^9/l$

\*Çalışma sırasındaki bulgular, \*\*Tanı sırasındaki bulgular

**Tablo 2:** Demografik özelliklere göre grupların değerlendirilmesi

	Grup 1 <sup>ΔΔ</sup> Ortalama±standart sapma	Grup 1 <sup>A</sup> Ortalama±standart sapma	Grup 2 Ortalama±standart sapma	Grup 3 Ortalama±standart sapma	p
Yaş	25,93±14,73	44,37±13,10	32,40±11,65	40,05±12,32	<b>0,032<sup>A</sup></b>
Cinsiyet	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
Kadın	13 (%81,3)	13 (%81,3)	6 (%40,0)	16 (%80,0)	<b>0,017*</b>
Erkek	3 (%18,7)	3 (%18,7)	9 (%60,0)	4 (%20,0)	

\*p<0,05, <sup>A</sup>Çalışma sırasındaki yaş ortalamaları, <sup>ΔΔ</sup>Tanı sırasındaki yaş ortalamaları

**Tablo 3:** Gruplara ilişkin değerlendirmeler

	<b>Grup 1</b> Ortalama±standart sapma (Medyan)	<b>Grup 2</b> Ortalama±standart sapma (Medyan)	<b>Grup 3</b> Ortalama±standart sapma (Medyan)	<b>p</b>	<b>Post Hoc</b>
<b>Trombosit (n, x10<sup>9</sup>/L)</b>	50,18±46,82 (31,5)	36,20±37,43 (13)	283,95±66,74 (295)	<b>0,001**</b>	<b>III&gt;I, II**</b>
<b>% RT</b>	31,24±18,85 (21,7)	38,28±26,18 (36,2)	3,84±1,96 (3,2)	<b>0,001**</b>	<b>III&lt;I, II**</b>
<b>Mutlak RT (n, x10<sup>9</sup>/L)</b>	10,33±7,72 (9,5)	6,83±5,01 (7,5)	10,89±6,25 (8,5)	<b>0,143</b>	
<b>MPV</b>	10,74±1,89	10,27±2,04	8,72±1,04	<b>0,002**</b>	<b>III&lt;I**, II*</b>

\*p<0,05, \*\*p<0,01

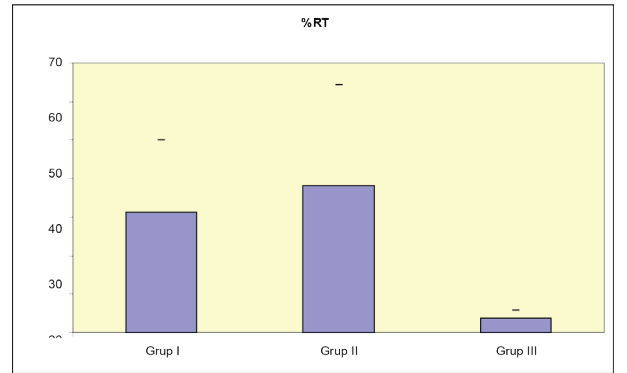
lılık bulunmaktaydı (p:0,032). İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık Grup 1'den kaynaklanmaktaydı (Tablo 2).

Grup 1'deki refrakter hastaların tanı sırasındaki yaş ortalamalarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı (p:0,008) (Tablo 2).

Cinsiyet dağılımına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı. Grup 2'de erkek olgu oranı yüksekken, Grup 1 ve Grup 3'te kadın olgu oranı anlamlı şekilde yüksekti (p:0,017) (Tablo 2).

Olguların trombosit sayılarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktaydı. Grup 3'teki olguların trombosit sayıları, Grup 1 (p:0,001) ve Grup 2'deki (p:0,001) olguların trombosit sayılarından anlamlı şekilde yüksekti. Grup 1 ve Grup 2'deki olguların trombosit sayıları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı (Tablo 3).

Olguların %RT düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktaydı. Grup 3'teki olguların %RT düzeyleri, Grup 1 (p:0,001) ve Grup 2'deki (p:0,001) olguların %RT düzeylerinden anlamlı şekilde düşüktü. Grup 2'deki olguların ortalama %RT düzeyleri Grup 1'deki olgulara göre daha yüksek bulunmasına karşın, olguların %RT düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı. Mutlak RT sayısına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı (Tablo 3, Şekil 1).



**Şekil 1:** Gruplara göre % RT dağılımı.

Olguların MPV düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktaydı (p:0,002). Grup 3'teki olguların MPV düzeyleri, Grup 1 ve Grup 2'deki olguların MPV düzeylerinden anlamlı şekilde düşüktü. Grup 1 ve Grup 2'deki olguların MPV düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı (Tablo 3).

Kadın olguların trombosit sayıları, erkeklerin trombosit sayılarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p:0,026). Kadın olguların %RT düzeyleri, erkeklerin %RT düzeylerinden daha düşük olmakla birlikte, bu farklılık anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4). Yaş ile trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Yaş ile % RT düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

**Tablo 4:** Cinsiyete göre trombosit sayısı ve RT

	<b>Kadın</b> Ortalama±Standart Sapma (Medyan)	<b>Erkek</b> Ortalama±Standart Sapma (Medyan)	<b>p</b>
<b>Trombosit (n, x10<sup>9</sup>/L)</b>	160,03±130,47 (103)	89,00±117,69 (16,5)	<b>0,026*</b>
<b>RT (%)</b>	18,07±20,73 (11,1)	32,40±25,89 (35,3)	<b>0,068</b>

\*p<0,05



## TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada tam kanda TO ve CD61 MoAb kullanılarak akım sitometrik yöntemle RT yüzde ve mutlak sayısı, sağlıklı kontroller (Grup 3), yeni tanı konan İTP'li hastalar (Grup 2) ve refrakter İTP'li hastalarda (Grup 1) ölçüldü. Gruplar arasında trombosit sayısı, MPV, yaş ve cinsiyet değerleri ve bu değerlerin RT yüzde ve mutlak sayısı ile ilişkisi incelendi.

Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p<0,05$ ). Grup 1'deki olguların çalışma sırasındaki yaş ortalamaları Grup 2'deki olgulardan anlamlı derecede yüksekti. Refrakter hastalardan oluşan Grup 1'deki olguların hastalık yaşlarının yüksek olmasının (5-37 yıl, median 18,5 yıl) iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı yaş farkının bulunmasına sebep olduğu düşünüldü. Bu gruptaki hastaların tanı sırasındaki yaşları ile Grup 2'deki olgu yaşları karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Olgularımızda cinsiyetler açısından fark gözlemlendi. Grup 2'de erkek olgu oranı yüksekken Grup 1 ve Grup 3'te kadın olgu oranı anlamlı şekilde yüksekti. Grup 1'deki hastalar refrakter seyirli hastalığı olan hastalar olup bu grupta kadın oranı literatürde bildirilene uygun olarak fazla idi (22). Grup 2'deki hastalar içinde akut İTP tanısı konan hasta sayısı daha fazla olup bu grupta erkek hasta oranı Grup 1'den daha fazla bulundu.

Gruplar arası trombosit sayıları karşılaştırıldığında sağlıklı kontrol grubu olan Grup 3'teki olguların trombosit sayılarının Grup 1 ve Grup 2'deki olguların trombosit sayılarından anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ( $p<0,01$ ).

Tam kanda TO kullanılarak akım sitometrik yöntemle retikülotrombosit sayımını ilk gerçekleştirenler Kienast ve Schmitz'dir. Azalmış trombosit üretimi olan trombositopenik hastalarda ve trombositozu olan hastalarda RT oranının artmadığını göstermişlerdir. Bu bulgular ile RT'lerin, trombosit üretimi arttığında artan, azaldığında ise azalan, yeni üretilen trombositleri gösterdiği ve trombopoetin hızı ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Yaptıkları çalışmada sağlıklı kişilerde %RT oranını  $8,6\pm 2,8$  olarak bulmuşlardır (8). Daha sonra bir çok araştırmacı ölçümü tekrarlamıştır. Monteagudo ve arkadaşlarına ait çalışmada, trombositopeniler normal veya azalmış trombopoetik aktiviteli ve artmış trombopoetik aktiviteli olarak ayrılmıştır. Akut veya kronik lenfoproliferatif hastalıklar, multipl myelom, akut lösemi, aplastik anemi ve kemik iliğinin solid organ tümörleri ile invazyonunda trombopoetik aktivite azalmış veya normaldir; İTP, dissemine intravasküler koagülasyonda (DİK) ise artmıştır. Kontrol grubu normal trombosit sayısına sahip sağlıklı erişkinler ve trombositozu olan erişkinler ile oluşturulmuştur. Trombopoetik aktivitesi artmış grupta RT oranı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Seri ölçümlerde İTP'li hastalarda iyileşme sırasında trombosit sayısı arttıkça TO pozitif RT yüzdesinin hızla aza-

larak normale döndüğü gözlenmiştir. %RT Monteagudo ve ark. tarafından  $11,33$  ( $1,12-1,54$ ) olarak bulunmuştur (7). Hacıhanefioğlu tarafından  $3,85\pm 1,99$ , Chavda ve ark. tarafından  $11,61$  ( $3,19-20,01$ ), Abe ve ark. tarafından kadınlarda  $0,48\pm 0,32$ , erkeklerde  $0,48\pm 0,26$ , Salvagno ve ark. tarafından  $6,13\pm 3,09$  ve Briggs ve ark. tarafından  $3,4$  ( $1,1-6,1$ ) bulunmuştur (9, 11, 23-25).

Çalışmamızda sağlıklı kontrollerde %RT  $3,84\pm 1,96$  (median:  $3,2$ ) bulundu. Bu değer yukarıda belirtilen çalışmalar ile benzerdi.

Kienast ve Schmitz'in çalışmasında İTP'li hastalarda %RT  $27,1\pm 11,1$  olarak bulunmuştur (8). Chavda ve ark.  $23,5\pm 13,04$ , Monteagudo ve ark.  $33,13$  ( $26,44-39,82$ ), Thomas-Kaskel ve ark.  $23$  ( $5-58$ ) bulunmuştur (7, 9, 15). Hacıhanefioğlu'nun çalışmasında kemik iliğinde normal veya artmış megakaryosit bulunan 24 İTP'li ve 3 hipersplenizmi hastada %RT  $16,93\pm 12,3$  bulunmuştur (23). Salvagno ve ark. ve Briggs ve ark. çalışmalarında %RT oranının sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptamışlardır (11, 25).

Çalışmamızda %RT Grup 1'de  $31,24\pm 18,85$  (median  $21,7$ ), Grup 2'de  $38,28\pm 26,18$  (median  $36,2$ ) bulundu. Grup 1 ve Grup 2'nin %RT oranları kontrol grubu olan Grup 3'e göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,01$ ). Bu sonuçlar daha önce bildirilen çalışmalarla uyumlu bulundu.

Mutlak RT hastanın trombosit sayısı X %RT formülü ile bulunur. Chavda ve ark. çalışmasında İTP'de mutlak RT normal kontrollerden hafifçe az bulunmuştur (9).

Çalışmamızda mutlak RT sayısına göre gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

İTP'li hastalarda MPV hakkında çatışmalı sonuçlar vardır Salvagno ve ark.'nın çalışmasında İTP'li hastada MPV sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur ve %RT ile MPV arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (11). Kienast ve Schmitz'in çalışmasında da %RT ve MPV ilişkili bulunmuştur (8). Hacıhanefioğlu'nun çalışmasında %RT değeri ve MPV arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (23). Çalışmamızda Grup 1'de ortalama MPV  $10,74\pm 1,89$ fL, Grup 2'de  $10,27\pm 2,04$ fL ve Grup 3'te  $8,72\pm 1,04$ fL bulunmuştur. Grup 3'teki olguların MPV düzeyleri Grup 1 ( $p:0,002$ ) ve Grup 2'deki ( $p:0,024$ ) olguların MPV değerlerinden anlamlı olarak düşüktü.

Çalışmamızda daha önce bildirilen çalışmalarla uyumlu olacak şekilde %RT ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki bulunmamıştır (8, 23).

Retikülotrombositler kemik iliğindeki tromboetik aktivite ile ilişkilidir. Thomas-Kaskel ve arkadaşlarının 2007 senesinde yaptığı çalışmada RT oranının %15'in üzerinde olduğu İTP'li hastalarda steroid veya splenektomi ile yapılan tedaviye majör cevap gözlenirken, RT oranının %15'in



altında olduğu hastalarda minör cevap görüldüğü ya da tedaviye cevapsız kaldıkları gözlenmiştir (15). Çeşitli yayınlarında, İTP seyri sırasında trombopetik aktiviteye göre %RT ölçümlerinin değişim göstermesi, %RT ölçümünün tedavi yanıtı ile ilişkili olabileceği düşüncesini oluşturmuştur (8, 24, 25).

Bu çalışmada, İTP'li hastalarda %RT düzeyinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu daha önceki çalışmalar ile uygunluk göstermektedir.

Grup 1 olarak gösterilen refrakter İTP'li hastalar ile Grup 2 olarak belirtilen yeni tanı konan İTP'li hastaların %RT düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Grup 1'deki 16 hasta steroid, splenektomi ve üçüncül tedavilerden en az birini kullanmıştır. Refrakter hastaların şimdiye dek uygulanan tüm tedavilere dirençli oldukları halde %RT düzeylerinin yüksek seyrettiği ve yeni tanı hastalarımız ile aralarında istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulunmuştur.

Refrakter hastalarda birçok değişik tedaviye dirence rağmen %RT düzeyinin yüksek seyretmesi İTP tedavisine devam etme endikasyonu olarak yorumlandı. İdiyopatik trombositopenik purpura nedeniyle tedavi gören hastalarda tedavi cevabı değerlendirilirken trombosit sayısının en az 6 ay  $50 \times 10^9/l$ 'nin üzerinde olması majör cevap olarak kabul edilmektedir. Minör cevap, trombosit sayısının 6 aydan kısa süre  $50 \times 10^9/l$ 'nin üzerinde olması ya da en az 3 ay süre ile  $30-50 \times 10^9/l$  arasında bulunmasıdır (15). Trombosit sayısının  $100 \times 10^9/l$ 'nin üzerinde olması tam remisyon olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalarda retiküle trombosit oranı normal bulunmaktadır (24). Bu nedenle, %RT İTP tanısı ve iyileşme fazını belirlemede önemlidir. Ancak, çalışmamızın sonuçlarına göre, hastalığın refrakter olacağını tedavi öncesi %RT ölçümü ile tanımak mümkün gözükmemektedir.

Bir çok çalışmada %RT düzeyinin kemik iliğinde artmış trombopoetik hastada yüksek bulunduğu tespit edilmiştir. Trombopoetik aktivitesi artmış hasta gruplarını kendi içlerinde karşılaştıran bir veri mevcut değildir. Bu nedenle %RT ölçümünün trombositopenik hastaya yaklaşımda ilk uygulanacak laboratuvar tetkiklerinden biri olduğu söylenebilir de (25) bu ölçüm İTP'li hastalara spesifik değildir.

Kemik iliği aktivitesini artıran durumlarda %RT oranında artma görülür ama farklı hastalıklarda yüzde oranların farklı olup olmadığını araştıran bir çalışma mevcut değildir. Daha kapsamlı çalışmalar ile İTP'li hastalarda %RT ölçümünde belli bir değer aralığının belirlenmesi ve standardize edilmesi mümkün olabilir.

Çalışmanın en önemli sınırlamaları, yeni tanı konan hastalarda tedavi seyri sırasında seri %RT ölçümleri yapılarak, aynı hastada tedavi yanıtına göre %RT değişiminin araştırılmaması ve refrakter hastaların, tanı konulduğu zamana ait %RT ölçümlerinin bulunmamasıdır.

Sonuçta, çalışmamızda refrakter İTP'li hastalar ve yeni hastalarda %RT ölçümleri yapılmıştır. Her iki grupta da %RT sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Yeni ve refrakter hastalar arasında fark bulunmamıştır. Refrakter hastalarda %RT ölçümlerinin tedaviyi sürdürme kararı açısından yararlı olabileceği söylenebilir. %RT ölçümünün anlamlı olarak yüksek bulunması tedaviyi sürdürme endikasyonu oluşturmaktadır.

Retikülotrombosit yüzdesinin ölçümü, İTP'nin akut veya refrakter olmasını birbirinden ayırt edememektedir. Refrakter ve akut hastalar arasında %RT açısından bir fark görülse de istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Retikülotrombosit yüzdesinin ölçümü yeni tanı konan hastalarda trombositopeni etiyojisini araştırmaya yönelik bir ek araştırma yöntemi olabilir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, %RT ölçümünün klinikte trombositopeni ve İTP tetkikinde noninvazif yardımcı bir yöntem haline gelmesinin faydalı olacağını tahmin etmekteyiz.

---

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulundan alınmıştır. (No. 3819)

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- M.N.; Veri Toplama- A.S.A.; Veri Analizi/Yorumlama- M.N.; Yazı Taslağı- A.S.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- M.N.; Son Onay ve Sorumluluk- A.S.A., M.N.; Malzeme ve Teknik Destek- A.S.A.; Süpervizyon- M.N.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma ve Proje Birimi tarafından desteklenmiştir.

---

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the Istanbul Faculty of Medicine Ethics Committee. (No. 3819)

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- M.N.; Data Acquisition- A.S.A.; Data Analysis/Interpretation- M.N.; Drafting Manuscript- A.S.A.; Critical Revision of Manuscript- M.N.; Final Approval and Accountability- A.S.A., M.N.; Technical or Material Support- A.S.A.; Supervision- M.N.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** This study was supported by Scientific Research and Project Unit of Istanbul Medical Faculty.

## KAYNAKLAR

1. Stevens W, Koene H, Zwazinga JJ, Vreugdenhil G. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: present strategy, guidelines and new insights. *Neth J Med* 2006;64(10):356-63.
2. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346(13):995-1008. [CrossRef]
3. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistollo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004;103(4):1364-9. [CrossRef]
4. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines in the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120(4):574-96. [CrossRef]
5. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168-86. [CrossRef]
6. Jubelirer SJ, Harpold R. The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8(1):73-6. [CrossRef]
7. Monteagudo M, Amengual MJ, Munoz L, Soler JN, Roig I, Tolosa C. Reticulated platelets as a screening test to identify thrombocytopenia aetiology. *QJM* 2008;101(7):549-55. [CrossRef]
8. Kienast J, Schmitz G. Flow cytometric analysis of thiazole orange uptake by platelets: a diagnostic aid in the evaluation of thrombocytopenic disorders. *Blood* 1990;75(1):116-21.
9. Chavda N, Mackie IJ, Porter JB, Harrison P, Patterson K, Machin SJ. Rapid flow cytometric quantitation of reticulated platelets in whole blood. *Platelets* 1996;7(4):189-94. [CrossRef]
10. Harrison P, Robinson MSC, Mackie IJ, Machin SJ. Reticulated platelets. *Platelets* 1997;8(6):379-83. [CrossRef]
11. Salvagno GL, Montagnana M, Degan M, Marradi PL, Ricetti MM, Riolfi P, Poli G, Minuz P, Santonastaso CL, Guidi GC. Evaluation of platelet turnover by flow cytometry. *Platelets* 2006;17(3):170-7. [CrossRef]
12. Ingram M, Coopersmith A. Reticulated platelets following acute blood loss. *Br J Haematol* 1969;17(3):225-9. [CrossRef]
13. Van Karaj MGJ, Kok KF, Penings A, Verbruggen HW, Novakova IRO. Higher reticulated platelet counts and enhanced expression of P-selectin in patients with immune thrombocytopenic purpura compared to patients with myelodysplastic syndromes. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003;1(suppl 1):12-8.
14. Saxon BR, Blanchette VS, Butchart S, Lim-Yin J, Poon AO. Reticulated platelet counts in the diagnosis of acute immune thrombocytopenic purpura. *J Ped Hematol Oncol* 1998;20(1):44-8. [CrossRef]
15. Thomas-Kaskel AK, Mattern D, Köhler G, Finke J, Behringer D. Reticulated platelet counts correlate with treatment response in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and help identify the complex causes of thrombocytopenia in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cytometry B Clin Cytom* 2007;72(4):241-8. [CrossRef]
16. Portiella JEA, Westendorp RGJ, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97(9):2549-54. [CrossRef]
17. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160(11):1630-8. [CrossRef]
18. Diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: recommendations of the American Society of Hematology. *Ann Intern Med* 1997;126(4):319-26. [CrossRef]
19. Blanchette V, Freedman J, Garvy B. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura in children and adults. *Semin Hematol* 1998;35(1 suppl 1):36-51.
20. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a guideline developed by explicit methods for the American Society of Haematology. *Blood*. 1996;88(1):3-40.
21. Stasi R, Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clinic Proc* 2004;79(4):504-22. [CrossRef]
22. Thienett CD, Calverley DC. Thrombocytopenia Caused by Immunologic Platelet Destruction. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Lippincott Williams&Wilkins; 2009:1749-83.
23. Hacıhanefioğlu A. Trombositopenili hastalarda trombopoezi değerlendirmede flow-sitometrik yöntemle TO+ (retikülotrombosit) sayımlarının yeri. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı. 1999.
24. Abe Y, Wada H, Sakakura M, Nishioka J, Tomatsu H, Hamaguchi Y, Oguni S, Shiku H, Nobori T. Usefulness of Fully Automated Measurement of Reticulated Platelets Using Whole Blood. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005;11(3):263-70. [CrossRef]
25. Briggs C, Kunka S, Hart D, Oguni S, Machin SJ. Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2004;126(1):93-9. [CrossRef]

# TÜRKİYE - YUNANİSTAN DOĞALGAZ HATTI BAKIM ÇALIŞMALARI İÇİN YAPILAN DERİN DALIŞLARIN MEDİKAL ANALİZİ

## MEDICAL ANALYSIS OF THE DEEP DIVES PERFORMED DURING TURKEY - GREECE NATURAL GAS PIPELINE MAINTENANCE

Bengüsu MİRASOĞLU<sup>1</sup> , Şamil AKTAŞ<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** B.M. 0000-0002-2062-0229; Ş.A. 0000-0002-9242-3179

**Cite this article as:** Mirasoglu B, Aktas S. Medical analysis of the deep dives performed during Turkey - Greece natural gas pipeline maintenance. J Ist Faculty Med 2020;83(2):146-51. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0045

### ÖZET

**Amaç:** Güney Avrupa Gaz ringinin bir parçasını oluşturan Türkiye - Yunanistan Doğalgaz Boru Hattı 297 km uzunluğunda olup, 17 kilometrelik bölümü sualtındadır. Boru hattının periyodik bakımları yapılmakta olup sualtındaki bakım derin dalış operasyonları içermektedir. Çalışmamızda, bu özellikli operasyonun medikal açıdan değerlendirmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Dalışlar RV DERİNSU gemisinde Deep Offshore firmasınınca yapılmıştır. Dalışlarda altı profesyonel dalgıç görev almıştır. Dalışlar sırasında hava ve helyum/oksijen gaz karışımları kullanılmıştır. Bir basınç odasının hazır bekletildiği dalış operasyonlarına fakültemiz tarafından tıbbi danışmanlık hizmeti verilmiştir.

**Bulgular:** 45'i hava, 35'i helyum/oksijen karışımı ile 58,7 metreye kadar varan toplam 80 dalış yapılmış; 2 orta kulak sıkışması, bir frontal sinüs sıkışması ve bir nitrojen narkozu olgusu dışında dalışa bağlı herhangi bir kaza veya hastalık gelişmemiştir.

**Sonuç:** İyi planlanmış, uygun donanım kullanarak ve güvenli dalış kurallarına uygun olarak yapılan dalışlarda olası kaza ve hastalık riskleri ortadan kaldırılabılır. Benzer operasyonlar ülkemizde nadir yapılmakta olup, konuyla ilgili tıbbi referans oluşturması açısından çalışma önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Derin dalış, karışım gaz dalışı, boru hattı, tıbbi danışmanlık

### ABSTRACT

**Objective:** The Turkey - Greece Natural Gas Pipeline which is a part of the Southern Europe Gas Corridor is 297 km long - 17 kilometers of which is under the Marmara Sea. Maintenance of and repairs to the pipeline are carried out regularly. Underwater maintenance and repair necessitate deep diving operations. The object of this study is to analyze this remarkable diving operation from a medical perspective.

**Material and Method:** The diving operation was performed by the company Deep Offshore using the RV DERINSU boat. Six professional divers worked in the Project. Air and helium/oxygen mixtures appropriate to diving depth were used for breathing gas and a multiplace chamber was kept on the boat. Medical support was provided by the Istanbul Faculty of Medicine.

**Results:** A total of 80 dives of depths up to 58.7 meters were performed. Forty-five were air dives and the rest were performed with helium/oxygen mixtures. There were two cases of middle ear barotrauma, one case of frontal sinus barotrauma and one case of nitrogen narcosis. No other diving related injury or disease was reported.

**Conclusion:** The risk and prevalence of diving related injuries can be minimized by well-planned operations carried out in compliance with safe diving procedures using appropriate equipment. Deep diving operations are rare in our country so the present study may stand as a medical reference for the topic.

**Keywords:** Deep diving, mixed gas diving, pipeline, medical consultancy

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** bengusu.mirasoglu@istanbul.edu.tr

**Başvuru/Submitted:** 11.06.2019 • **Kabul/Accepted:** 12.07.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 26.08.2019

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr







**Resim 2:** Tüm dalgışlar dalgış sepeti (stage) ile yapıldı.

dalgış takımları, sualtı görüntüleme ve haberleşme sistemleri ve dalgış sepeti kullanılarak yapıldı. Dalgışlarda Kirby Morgan firmasına ait Superlite 37 model dalgış başlığı ve stand-by dalgışlar için ise Band Mask 28 model dalgış başlığı kullanıldı (Resim 2, 3). Dalınan derinliğe göre hava, 85,5/14,5 derin helyum/oksijen karışımı (Heliox) ve 90 feet'ten (27,5 mt) daha sığ derinliklerde 50/50 Heliox solundu. Hava ile yapılan dalgışlarda Amerikan Donanması, Standart Hava Dekompresyon Tabloları, Heliox ile yapılan dalgışlarda ise Amerikan Donanması, Yüze Beslemeli Helyum/Oksijen Dalgışları Dekompresyon Tabloları kullanıldı (1). Her dalgış günü öncesinde, o gün yapılması planlanan çalışmalar ile ilgili bilgilendirme toplantısı yapıldı. Her dalgış öncesinde ise dalgışlar ile o dalgıştaki görevleri detaylıca tartışıldı. Dalgışların bir kısmında su içi dekompresyon yapılırken önemli bir kısmında basınç odasında yüze dekompresyonu yapıldı. Her dalgış günde en fazla bir kez dalgış yaptı.

Gemi üzerinde yüze dekompresyonu yapmak ve olası bir dalgış hastalığının tedavisi için HyTech firmasına ait çift bölmeli, 3 kişilik bir dalgış basınç odası bulunduruldu (Resim 4). Basınç odasının ana bölümü tüm dalgış operasyonları süresince 50 feet'te basınçlanmış olarak hazır bekletildi. Yüze dekompresyonu sırasında dalgışlar ön bölmede 50 feet derinliğe alınarak, ana bölmeye geçmeleri sağlandı.

Dalgış yapılan bölgede su sıcaklığı dipte 13-15°C; su içi dekompresyon durağında 11-14°C arasındaydı. Görüş mesafesi derinlik ve günden güne değişiklik göstermekle birlikte 3-6 metre arasında değişmekteydi.



**Resim 3:** Dalgışlarda yüze beslemeli derin dalgış takımları kullanıldı.



**Resim 4:** Tüm dalışlarda stand-by bir dalgıç ve basınç odası güvenlik açısından hazır olarak bekletildi.

### Medikal destek

Proje için İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı tarafından tıbbi danışmanlık hizmeti verildi ve dalışlar sırasında Anabilim Dalı'ndan bir uzman hekim gemide bulundu. Her dalış gününde dalgıçların genel sağlığı kontrol edildi. Dalışlar sırasında ve sonrasında dalgıçlar olası dalış hastalığına karşı gözlemlendi. Tüm sağlık sorunları not edildi.

### BULGULAR

19 Nisan – 30 Mayıs 2019 tarihleri arasında toplam 80 dalış yapıldı. Dalışların 45'i (%56,3) hava 35'i (%43,7) Heliox dalışıydı. Hava dalışlarının toplam dip zamanı 985 dakika, toplam dalış zamanı 2154 dakika iken Heliox dalışlarının toplam dip zamanı 689 dakika, toplam dalış zamanı 4748 dakikaydı. Hava dalışlarının maksimum derinlik ortalaması  $39,4 \pm 11,2$  metre (17,8-48,6 mt); Heliox dalışlarının maksimum derinlik ortalaması  $53,9 \pm 4,4$  metreydi (32,3-58,7 mt).

Hava dalışlarının 33'ü (%73,3) dekompresyon durağı gerektiren dalışlardı. Bunların 20'si su içinde, 13'ü basınç odasında yüzey dekompresyonu şeklinde gerçekleştirildi.

Heliox dalışlarının ise tümü dekompresyon durağı gerektiren dalışlar olup hem su içinde, hem de basınç odasında yüzey dekompresyonu şeklindeydi.

Dalışlar sırasında en sık rastlanan sağlık sorunu orta kulak barotravmasıydı. Proje dalışlarında bir dalgıçta dalışın başlangıcında, diğerinde yüzey dekompresyonu için basınç odasında dalarken kulak sıkışması ortaya çıktı, ancak dalışlar sorunsuz tamamlandı. Dalış sonrası yapılan otoskopik muayenede timpanik membranlarda hafif hiperemi bulguları saptandı. Dalgıçlara nazal dekonjestan sprey verildi. Ertesi gün yapılan dalışlarda sorun yaşanmadı. Bir dalgıçta inişin başlangıcında frontal sinüs sıkışması görüldü, ancak daha sonra sinüs eşitlendi. Dalışın sonrasında ve sonraki dalışlarda sorun yaşanmadı.

Dalışlarda herhangi bir dekompresyon hastalığı belirtisi gözlemlenmedi. Dalgıçlar özellikle uzun dip zamanlı ve dekompresyon zamanlı Heliox dalışlarında üşümeden yakınmalarına rağmen hipotermiye girmediler. Hava ile 48,7 metreye yapılan bir dalışta dalışın sonuna doğru nitrojen narkozu belirtileri ortaya çıktı ancak dalış ve görev sorunsuz tamamlandı.

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Profesyonel Sualtı Adamları Yönetmeliği'ne göre 30 metreden derine yapılan dalışlarda yüzeyden beslemeli dalış sistemleri kullanılması, 40 metreden derine yapılan dalışlarda stage (dalış sepeti) kullanılması, 50 metreden daha derine yapılan dalışlarda ise helyum/oksijen karışımları ile dalış yapılması zorunludur. Yine aynı yönetmelik uyarınca 40 metreden derine yapılan dalışlar ile her türlü karışım gaz dalışlarında dalış bölgesinde basınç odası, basınç odası operatörü ve sualtı hekimi bulundurulması zorunluluğu bulunmaktadır (2). Türkiye-Yunanistan Doğalgaz Boru Hattı Dalış çalışmaları arasında tüm bu yönetmelik gerekleri yerine getirilmiştir.

Normal şartlar altında inert bir gaz olan nitrojenin, artan basınç ile beraber narkotik özelliği ortaya çıkmaktadır. İlk metrelerde hipoksi ve alkol alımına, daha derinlerde ise anesteziklerin ve halusinojenik ilaçların etkisine benzer belirtiler veren bu durum nitrojen narkozu olarak adlandırılmaktadır. Soğuk ve bulanık sularda, ağır iş yükü varlığında nitrojen narkozunun arttığı düşünülmektedir. Narkoz ile kognitif fonksiyonlarda belirgin bozulma izlenmekte ve el becerilerinde bozulma olmaktadır (3). Bu durum, özellikle dalgıcın bireysel performansının önemli olduğu mevcut projedeki gibi görevlerde dezavantaj oluşturur. Güvenli dalış kuralları gereğince rekreasyonel tüplü dalış bu nedenle 30 metre derinlik ile sınırlandırılmıştır. Yüzey beslemeli profesyonel dalışlarda ise 50 metreye kadar hava ile dalışlara izin verilmektedir. Bu derinlikten aşağıdaki derinliklerde narkotik potansiyeli düşük helyum gazı karışımlarının solunum gazı olarak kullanılması zorunluluktur. Belirlenmiş derinlik limitleri altında kalınsa da narkoz oluşabilme riski vardır (4). Diğer yandan tecrübeli ve eğitimli dalgıçlarda narkoz belirtileri olsa bile, önceden tüm



ayrıntıları ile belirlenmiş bir görev varsa, bunu sorunsuz tamamlayabildikleri görölmüştür. Proje sırasında yalnızca bir dalgıçta bir dalış sırasında (1/80) narkoz belirtileri görölmüştür. Bu, benzer hatta daha sığ derinliklerde yapılmış çalışmalarla karşılaştırıldığında beklenenden düşük bir orandır (5). Her dalış günü öncesi yapılan bilgilendirme toplantıları ve her dalış öncesi beklenen görevin dalgıç ile detaylı şekilde tartışılmasının narkoz ile ilgili sorun yaşanmamasında etkili olduğu düşünülebilir.

Öte yandan artan derinlik ile birlikte parsiyel basıncı artan oksijen de toksik hale gelmektedir. Bu nedenle dip karışım gaz içerisinde oksijenin parsiyel basıncının 1,3 ATA'nın üzerine çıkmasına izin verilmez. Böylece derinliğe bağlı olarak 90/10 Heliox (%90 Helyum-%10 Oksijen) ile 60/40 Heliox (%60 Helyum- %40 Oksijen) arasında kalan karışımlardan biri seçilir (1). Çalışmamızda, 50 metreye kadar olan derinlikler için hava; 50 metreyi geçen derinliklerde ise %85,5 helyum-%14,5 oksijen karışımı kullanılmıştır. Bu dip karışımı ile bir yandan nitrojen narkozu, bir yandan da oksijen toksisitesi riskleri ortadan kaldırılmıştır. Çıkış sırasında ise 90 feet'ten (27,5 mt) daha sığ derinliklerde yüzeye kadar 50/50 Heliox solundu. Böylece bir yandan oksijenin parsiyel basıncı artırılarak dip gazının %14,5 olan oksijen basıncının yol açacağı hipoksi riskinden, bir yandan da vücuttan helyum atımı hızlandırılarak dekompresyon hastalığından korunulması sağlanmıştır.

Dekompresyon duraklarının bir kısmının veya tümünün basınç odası içinde oksijen solutularak yapılması "yüzey dekompresyonu" olarak adlandırılır. Bu dekompresyon türünde dalgıç su içinde 40 feet (12 mt) ve daha derin dekompresyon beklemelerini yaptıktan sonra daha sığda yapması gereken beklemeleri atlayarak bir dakika içinde yüzeye gelir, en fazla 3,5 dakika içinde dalış giysilerini çıkararak basınç odası içine girer ve burada 50 feet'e (15 mt) daldırılarak %100 oksijen solumaya başlar. Yaptığı dalışa göre 5 dakikalık hava molaları ile bölünen 30 dakikalık oksijen soluma periyotları ile dekompresyonunu tamamlar (1). Yüzey dekompresyonun, DH açısından fazladan riski olmadığı ve güvenli olduğu başka çalışmalarda da bildirilmiştir (6).

Yüzey dekompresyonunun dalgıç açısından birçok avantajı bulunmaktadır: dalgıcın su içinde geçirdiği süre kısalır, güvenliği artar, soğuk su dalışlarında hipotermi riskini ortadan kaldırır, dalgalı denizlerde dekompresyon için güvenli dalış derinliği sağlanamazken basınç odasında dekompresyon durağı derinliği sabit tutulur, eğer medikal tedavi gerekirse bu mümkün hale gelir. Ayrıca dalgıcın dekompresyonu sırasında geminin seyir yapabilmesi ve diğer su içi faaliyetlerin yürütülmesi gibi operasyonel avantajları da vardır. Hatta ortamda ikinci basınç odası varlığında, yüzey dekompresyonu yapmakta olan dalgıcın basınç odasından çıkması beklenmeden diğer dalış başlayabilir ve çalışmalar ara vermeksizin sürdürülebilir (1).

Öte yandan yüzey dekompresyonu uygulaması için basınç odası ve deneyimli personel gibi birçok gereklilik bulunmaktadır. Su içinde 40 feet terkten basınç odasında 50 feet'te oksijen solumaya başlayana kadar geçen süre 5 dakikayı geçtiği takdirde daha uzun süre yüzey dekompresyonu, hatta tedavi tablosu uygulama zorunluluğu bulunmaktadır. Bu durum personelin deneyimli olmasını zorunlu kılmaktadır.

Genel olarak dalışlarda en sık rastlanan sorun orta kulak barotravmasıdır (7). İniş sırasında basınç artışı ile orta kulak içinde bulunan kapalı hava hacmi Boyle Gaz Kanunu uyarınca küçülmek zorundadır. Bu hacim değişikliğini önlemenin yolu östaki kanalı aracılığıyla orta kulağa hava yollamaktan geçer. Dalgıçlar tarafından kulak eşitleme/kulak açma olarak tanımlanan bu işlem yutkunma veya Valsalva manevrasıyla gerçekleştirilir. Östaki kanalının herhangi bir sebebe dayanan disfonksiyonu halinde kulak eşitlenemez ve orta kulak içine kanamadan timpanik membran rüptürüne kadar varan barotravmalar ortaya çıkar. Benzer mekanizma ile gerçekleşen paranazal sinüs barotravmaları da sıklık açısından orta kulak barotravmalarını izler (8-10).

Suyun özgül ısısı havaya göre bin kat, ısı iletim hızı 25 kat daha fazla olduğu için dalış sırasında hipotermi bir sorun oluşturabilir. Hipotermi ile el becerileri ve kognitif fonksiyonlarda bozulma olabilir; bu da proje güvenliği açısından risk oluşturur. Bu nedenle dalgıçlar yalıtım sağlayan ıslak elbise ya da vücutlarının su ile temasını tamamen ortadan kaldıran kuru tip elbise kullanırlar. Artan derinlikte solunan gazın yoğunluğunun artması, normal şartlarda ısı kaybı yolu olarak ihmal edilen solunum yolundan ısı kaybını önemli hale getirir. Solunum yolundan ısı kaybı hem konveksiyon hem de evaporasyon ile gerçekleşir. Nitrojen gibi diğer inert gazlara oranla ısı transfer özelliği daha fazla olan helyum karışımı ile yapılan dalışlarda hipotermi riski belirgin olarak daha yüksektir (11). Özellikle uzun süreli, derin heliox dalışlarında dalgıçlara ek ısıtma yöntemleri uygulanması gerekebilir. Proje süresince dalış süreleri bir saati bulmasına rağmen ıslak elbise ile dalış yapan dalgıç da dahil hiçbir dalgıçta hipotermi belirtisi oluşmamıştır.

Sonuç olarak, iyi planlanmış, uygun donanım kullanarak ve güvenli dalış kurallarına uygun olarak yapılan dalışlarda olası kaza ve hastalık riskleri ortadan kaldırılabilir. Buradaki gibi derin dalış ve karışım gaz dalışları ülkemizde ender olarak yapılmaktadır. Bu nedenle çalışmamız bu projelere medikal yaklaşım konusunda katkı sağlamakta ve referans oluşturması açısından önem taşımaktadır.

**Teşekkür:** Botaş Genel Müdürlüğü'ne, Derinsu Sualtı Mühendislik firmasına, DeepOffshore firmasına, Dalış Amiri Sayın Zülküf Güneş'e ve Dalış Proje Sorumlusu Sayın Nurhan Tersakyan'a doğalgaz hattı bakım çalışması esnasında bu medikal analizi yapmamıza fırsat sundukları için teşekkür ederiz.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- Ş.A.; Veri Toplama- B.M.; Veri Analizi/Yorumlama- B.M., Ş.A.; Yazı Taslağı- B.M., Ş.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- Ş.A.; Son Onay ve Sorumluluk- B.M., Ş.A.; Malzeme ve Teknik Destek- B.M.; Süpervizyon- Ş.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Acknowledgement:** We thank Botaş General Directorate, Derinsu Underwater Engineering, DeepOffshore company and diving supervisor Mr Zülküf Güneş and diving project officer Mr Nurhan Tersakyan for giving us opportunity of doing this medical analysis throughout the deep dives performed during Turkey – Greece natural gas pipeline maintenance.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study Ş.A.; Data Acquisition- B.M.; Data Analysis/Interpretation- B.M., Ş.A.; Drafting Manuscript- B.M., Ş.A.; Critical Revision of Manuscript- Ş.A., E.T.; Final Approval and Accountability- B.M., Ş.A.; Technical or Material Support- B.M.; Supervision- Ş.A.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. US Navy Diving Manual, Rev 7. (1 Aralık 2016).
2. Profesyonel Sualtı Adamları Yönetmeliği. Resmi Gazete No: 23098 Tarih: 2/9/1997.
3. Rocco M, Pelaia P, Di Benedetto P, Conte G, Maggi L, Fiorelli S et al. Inert gas narcosis in scuba diving, different gases different reactions. *Eur J Appl Physiol* 2019;119(1):247-55. [CrossRef]
4. Lafère P, Balestra C, Hemelryck W, Guerrero F, Germonpré P. Do Environmental Conditions Contribute to Narcosis Onset and Symptom Severity? *Int J Sports Med* 2016;37(14):1124-8. [CrossRef]
5. Steinberg F, Doppelmayr M. Executive Functions of Divers Are Selectively Impaired at 20-Meter Water Depth. *Front Psychol* 2017;8:1000. [CrossRef]
6. Brubakk AO, Arntzen AJ, Wienke BR, Koteng S. Decompression profile and bubble formation after dives with surface decompression: experimental support for a dual phase model of decompression. *Undersea Hyperb Med* 2003;30(3):181-93.
7. Covington D, Pitkin A. Underwater nasal decongestant use: a novel approach to middle ear equalization. *Undersea Hyperb Med* 2018;45(6):679-82.
8. Strauss MB. Problems associated with descent. In: Strauss MB, Aksenov IV (eds) *Diving Science. Human Kinetics publ, Illinois, ABD, 1st ed. 2004.p: 249-264.*
9. Molvaer O. Otorhinolaryngological aspect of diving. In: Brubakk A, Neuman T (eds) *Bennett and Elliott's Physiology and Medicine of Diving. Saunders Ltd, 5th ed, 2002. p:227-64.*
10. Edmonds C. Sinus barotrauma. In: Edmonds C, Bennett M, Lippmann J, Mitchell SJ (eds) *Diving and Subaquatic Medicine. Fifth ed, CRC Press, Boca Raton, Florida. 2016.P: 103-14. [CrossRef]*
11. Doolette DJ, Mitchell SJ. Recreational technical diving part 2: decompression from deep technical dives. *Diving Hyperb Med* 2013;43(2):96-104.

# MESLEK HASTALIKLARIYLA İLİŞKİLİ GENETİK POLİMORFİZMLERİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

## MOLECULAR MECHANISMS OF GENETIC POLYMORPHISMS RELATED TO OCCUPATIONAL DISEASES

Gözde ÖZTAN<sup>1</sup> , Halim İŞSEVER<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** G.Ö. 0000-0002-2970-1834; H.İ. 0000-0002-5435-706X

**Cite this article as:** Oztan G, Issever H. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms related to occupational diseases. J Ist Faculty Med 2020;83(2):152-61. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0047

### ÖZET

Meslek hastalıkları, iş yerinde fiziksel, kimyasal, biyolojik ve psikolojik etkenlerle karşılaşan çalışanın kişisel özelliklerine bağlı olarak gelişen geçici veya sürekli hastalıklardır. Tamamen önlenebilir hastalıklardan olan meslek hastalıkları, beslenme alışkanlığı, genetik varyasyonlar, sigara ve alkol kullanımı, obezite gibi bir çok faktöre bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Meslek hastalıklarına karşı duyarlılıkta popülasyondaki kişisel farklılıkların belirlenmesini sağlayan hastalığa yatkınlık nedeni olan genetik polimorfizmlerin bir kısmı hastalık riskini artırırken, bir kısmı da azaltabilmektedir.

Bu derlemenin amacı; meslek hastalıklarına yatkınlıkla ilgili genetik polimorfizm profilleri kullanılarak genlerin ve polimorfizmlerin belirlenmesiyle hastalıklara yatkınlık taraması yapılmasının ve hastaların genotipine uygun bireysel tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinin olası yararlarını araştırmaktır.

Genel popülasyondaki yüksek prevalansları nedeniyle, çevresel risklere duyarlılığı belirleyen genetik polimorfizmler, işyerinde ortaya çıkan spesifik risklerin belirlenmesiyle mesleki hastalıkların tespitine büyük katkı sağlayabilirler. Korunma önlemleri yeterince alınmayan iş yerlerinde, genetik olarak yatkınlık taşıyan kişilerde, duyarlılaştırıcı özellik taşıyan etkenlerle yoğun ve uzun süreli temasta riskin artacağı açıktır. İşyerinde genetik duyarlılıkları araştıran çalışmalar, hastalığın etiyolojisinin, özellikle de çevreye duyarlı genlerin belirlenmesini; maruz kalma açısından hassas alt popülasyonların tanımlanmasını; genetik duyarlılığı göz önünde bulundurarak mesleki maruz kalma sınırlarının belirlenmesinde faydalı veriler sağlamaktadır.

Genetik duyarlılık polimorfizmlerinin hastalık riskini belirlemede açık bir rolü olsa bile, çalışma ortamlarındaki geniş ölçekli genetik taramanın değeri, etik ve sosyal kaygılar nedeniyle sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle, işyerlerinde büyük ölçekli genetik tarama yapılması şu anda önerilmemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Genetik polimorfizm, meslek hastalıkları, gürültüye bağlı işitme kaybı, kurşun zehirlenmesi, pnömokonyoz

### ABSTRACT

Occupational diseases are transient or permanent and completely preventable diseases that occur due to many factors (feeding habits, genetic variations, obesity etc) that develop depending on the personal characteristics of the employees who encounter physical, chemical, biological and psychological factors at work. Some of the genetic polymorphisms may increase the risk of disease while others may reduce it.

The aim of this review is to investigate the possible benefits of susceptibility screening for diseases by identifying genes and polymorphisms, using genetic polymorphism profiles related to occupational disease susceptibility, and developing individual treatment options appropriate to the genotype of the patients.

Genetic polymorphisms that determine susceptibility to environmental risks can contribute greatly to the identification of occupational diseases by identifying specific risks in the workplace. It is evident that the risk of intense and prolonged contact with sensitizing agents will increase in genetically susceptible individuals. Studies investigating genetic susceptibilities in the workplace determine the etiology of the disease, environmentally sensitive genes and identify sensitive subpopulations; providing beneficial data for determining occupational exposure limits considering genetic sensitivity.

The value of large-scale genetic screenings in work environments remains limited due to ethical and social concerns. Therefore, large-scale genetic screening in workplaces is not currently recommended.

**Keywords:** Genetic polymorphism, occupational diseases, noise-induced hearing loss, lead poisoning, pneumoconiosis

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** gozdeoztan@istanbul.edu.tr

**Başvuru/Submitted:** 30.06.2019 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 22.08.2019 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 10.09.2019 • **Kabul/Accepted:** 18.09.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 21.11.2019

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

## GİRİŞ

Çalışma ortamında çalışanların sağlığını olumsuz etkileyecek risk etmenlerinden çalışanları korumayı amaçlayan "İş Sağlığı ve Güvenliği" çalışma hayatının ayrılmaz bir parçasıdır. Bu doğrultuda, çağdaş İş Sağlığı ve Güvenliği yaklaşımı olarak çalışma ortamında risk etmenlerinin belirlenmesiyle birlikte sağlık ve güvenlik açısından risk değerlendirmesinin yapılması, koruma ve önlem tedbirlerinin tespit edilerek uygulanması ve bu konuda çalışanların bilgilendirilmesi gerekmektedir. Çalışma hayatından çalışanın sağlığına kadar en önemli olumsuz faktörlerden biri iş kazaları diğeri ise meslek hastalığıdır (1).

Meslek hastalıkları, sadece tek bir koşula bağlı olmayıp ilaçlar, sigara ve alkol kullanımı, beslenme, genetik varyasyonlar, obezite gibi bir çok faktörün birlikte etki ettiği vakalardır. Tümüyle önlenebilir hastalıklar grubunda yer alan meslek hastalıklarının, halk sağlığı ve ülke sağlık politikalarındaki yeri oldukça önemlidir. Korunma ve önleme tedbirlerinin yeterli düzeyde olduğu ülkelerde, meslek hastalıklarının görülme oranında azalma gözlenmektedir (1). İşyeri ortamında bulunan faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan hastalıklar 'Meslek Hastalıkları' olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, zararlı bir faktörle bundan etkilenen insan

bedeni arasında, yapılan işe spesifik bir neden-sonuç ilişkisi ortaya koyabilen hastalıklar grubu arasında yer almaktadır (2).

Benzer mesleki maruziyetlere sahip toplumdaki bir grup arasında, toplumun geri kalanından daha yüksek bir oranda ortaya çıkan rahatsızlıklara meslek hastalıkları denilmektedir. Meslek hastalıkları, sağlık sistemlerinde, toplumdaki işçiler ve ailelerde önemli harcamaların yapılmasına yol açmakta, aynı zamanda üretkenlik ve iş kapasitesinde azalmaya neden olmaktadır. Herhangi bir meslek hastalığı biyolojik, fiziksel, kimyasal olmak üzere mesleki risk faktörlerine maruz kalmanın bir sonucu olarak erken aşamada ortaya çıkmaktadır (3).

Türkiye'de Sosyal Sigorta Sağlık İşlemleri Tüzüğü ve Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Tespit İşlemleri Yönetmeliği'nde yer alan Meslek Hastalıkları Listesine göre meslek hastalıkları beş kategoriye ayrılmıştır. A, B, C, D, E grupları Tablo 1'de tanımlanmıştır (4). ILO Meslek Hastalıkları Listesinde (2010) ise meslek hastalıkları dört kategoride toplanmıştır (Tablo 2) (5).

Genetik duyarlılıklar, özellikle çevresel ve mesleki risklerle birlikte, sağlık sorunlarının ortaya çıkmasında etkili olabilmektedir. Laboratuvar teknolojilerindeki gelişmeler, son yıllarda aday genlerin genetik polimorfizmlerine odaklanan meslek hastalıkları ile ilişkili çevresel açıdan duyarlı genlerin duyarlılığının araştırılmasını kolaylaştırmıştır. Genel popülasyondaki yüksek prevalansları nedeniyle, çevresel risklere duyarlılığı belirleyen genetik varyantlar, işyerinde ortaya çıkan spesifik risklerin belirlenmesinde mesleki hastalıkların gelişimine büyük katkı sağlayabilir. İnsan genetiğindeki ve risk değerlendirmesindeki gelişmelerle birlikte mevcut araştırmalar, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimlerin hastalık riski açısından kritik öneme sahip olduğunu göstermiştir (6).

**Tablo 1:** Türkiye'de meslek hastalıkları sınıflandırması

Gruplar	Hastalıklar
A Grubu	Kimyasal maddelerle olan meslek hastalıkları
B Grubu	Mesleki cilt hastalıkları
C Grubu	Pnömonkozlar ve diğer mesleki solunum sistemi hastalıkları
D Grubu	Mesleki bulaşıcı hastalıkları
E Grubu	Fiziksel etmenlerle olan meslek hastalıkları

**Tablo 2:** ILO meslek hastalıkları listesine göre meslek hastalıkları sınıflandırması

Meslek hastalıkları	Sınıflandırılması
İş faaliyetlerinden kaynaklanan ajanlara maruz kalmanın neden olduğu meslek hastalıkları	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kimyasal ajanların neden olduğu hastalıklar</li><li>• Fiziksel ajanların neden olduğu hastalıklar</li><li>• Biyolojik ajanlar ve bulaşıcı veya paraziter hastalıklar</li></ul>
Hedef organ sistemine göre meslek hastalıkları	<ul style="list-style-type: none"><li>• Solunum hastalıkları</li><li>• Cilt hastalıkları</li><li>• Kas-iskelet sistemi hastalıkları</li><li>• Zihinsel ve davranışsal bozukluklar</li></ul>
Mesleki kanserler	<ul style="list-style-type: none"><li>• Asbest, Benzidin ve tuzları, Bis-klorometil eter (BCME), Benzen, İyonize radyasyon vb. ajanların neden olduğu kanserler</li></ul>
Diğer hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"><li>• Miners' nystagmus</li></ul>

Tüm çalışanlar, çevredeki çeşitli tehlikeli ajanlara ve kimyasallara maruz kalmaktadır. Bu çevresel hasarların olumsuz etkilerini en aza indirmekte çeşitli genetik yolların rol oynadığı düşünülmektedir. Çevreye duyarlı genler olarak tanımlanan bu yollarda eksprese edilen genler, yolağın değişen etkinliği ile ilişkili olabilecek kalıtsal değişkenlik göstermektedirler (7).

Bu derlemenin amacı; Türkiye’de meslek hastalıklarına neden olan etkenlerin genetik polimorfizmlerle olan ilişkisi ve hastalığın gidişatına yönelik etki mekanizmalarının araştırılmasıdır. Bu doğrultuda, meslek hastalıkları sınıflandırmaları arasından A, C ve E grubu meslek hastalıkları değerlendirilmiş ve bu hastalıkların genetik alt yapıları ortaya konmuştur.

#### **A Grubu: Kimyasal maddelerle olan meslek hastalıkları**

Kurşun (Pb), insanlar için sağlık riski oluşturan, yaygın olarak kullanılan ağır bir metaldir. Bu nedenle, Pb zehirlenmesi, Pb ile ilişkili endüstrilerdeki işçiler için mesleki bir tehlikedir. Kan-kurşun seviyeleri (B-Pb) ve bir dereceye kadar üretra-kurşun seviyeleri (U-Pb), kurşun maruziyeti ve riski açısından en çok kullanılan ölçütlerdir. Kandaki Pb’nin çoğu, d-aminolevulinik asit dehidrataza olan yüksek afinitesinin bir sonucu olarak eritrositlerde bulunur. İnsan ALAD (porphobilinogen sentaz, PBGS) enzimi, kromozom 9q34 üzerinde tek bir gen tarafından kodlanan polimorfik bir enzimdir. ALAD geninin (rs1800435) kodlama bölgesinde yer alan G → C transformasyonu, 59. amino asitteki pozitif yüklü bir lizin (Lys) nötr bir asparajin (Asn) ile yer değiştirerek, ALAD1 ve ALAD2 olarak sınıflandırılan iki ortak allel ve ALAD1-1, ALAD1-2 ve ALAD2-2’den oluşan üç ayrı izoenzim fenotipiyle sonuçlanır (8).

Pb, çoğu sektördeki en önemli atıklardan biridir ve insan organ ve sistemlerinde tehlikeli etkilere yol açar. Araştırmalar, kurşunun serumdaki ve organlardaki mikroRNA (miRNA) ekspresyonundaki değişikliği tetikleyebildiğini göstermiştir. Zhang H ve arkadaşları, miRNA düzenleyici genlerdeki polimorfizmlerin kurşuna maruz kalma riski ile ilişkili olup olmadığını araştırmışlardır. 113 kurşuna duyarlı ve 113 kurşuna dirençli Çinli işçide yedi tek nükleotid polimorfizmini (SNP) genotiplendirmişlerdir. XPO5 ekzonundaki sadece bir SNP (rs2257082), kurşun zehirlenmesi (T aleline kıyasla C alelinde p=0,022, göreceli olasılıklar oranı (OR)=1,63, %95 güven aralığı (CI)=1,07-2,47) ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. rs2257082 polimorfizmi, kurşuna dirençli ve kurşuna duyarlı popülasyonları ayırt etmek ve daha spesifik ve kesin önlemler almak için kullanılabilir (9).

Kurşun zehirlenmesi multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmiştir ve oksidatif stresin düzensizliği bu hastalık için çok önemli bir patojenik faktör olarak sayılmaktadır. Yapılan son çalışmalara göre, lncRNA HOTAIR’ın değiştirilmiş oksidatif stres seviyesi, hücre proliferasyonu, hücre döngüsü ile ilgili ve apoptoz ile ilgili olduğu bildirilmiştir.

Lin C ve arkadaşları, HOTAIR geninin rs7958904 polimorfizminin kurşun zehirlenmesine duyarlılık ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuçlar, rs7958904 G allelinin, C allel ile karşılaştırıldığında koruyucu etkilerinin olduğunu göstermektedir (10).

Xiu Rong Q ve arkadaşları, kurşuna maruz kalan işçilerde, üç MALAT1 SNP (rs11227209, rs3200401 ve rs619586) ile kan kurşun seviyeleri (KKS) arasında genetik ilişkilendirme analizi yapmışlardır. Elde ettikleri sonuçlardan, rs3200401 SNP’nin KKS’lerini kritik derecede etkileyebileceğini göstermişlerdir. Özellikle, heterozigot CT genotipli deneklerin ortalama KKS’lerinin homozigot CC genotipli deneklerden daha yüksek olabileceğini ortaya koymuşlardır (11).

Sobhi Siha M ve arkadaşları, Mısır’daki mühimmat fabrikasında çalışan 50 işçinin hematolojik parametreler ve böbrek fonksiyonları üzerine kurşun maruziyetinin olası etkilerini ve etki değiştirici olan aminolevulinik asit dehidrataz (ALAD) G177C polimorfizminin etkileşimini araştırmışlardır. ALAD1-1 ve ALAD1-2 genotiplerine sahip çalışanlar arasında kan kurşun seviyesi, hematolojik parametreler ve böbrek fonksiyonları açısından önemli farklılıklar tespit etmişlerdir. Bu çalışmayla, ALAD G177C gen polimorfizminin kandaki kurşun kinetiğini değiştirebileceğini ve nefrotoksisite ve hematotoksisitenin biyolojik belirleyicisi olabileceğini ortaya koymuşlardır (12).

N, N-dimetilasetamid (DMAc) mükemmel dipolar çözücü özellikleri nedeniyle poliüretan ve akrilik reçine endüstrilerinde yaygın olarak kullanılan güçlü bir organik çözücüdür. DMAc, solunum veya cilt yoluyla emilir ve N-metilasetamid aşamalı bir demetilasyon yoluyla karaciğerde metabolize edilebilir. DMAc metabolizmasına sitokrom P450 2E1 (CYP2E1)’in katıldığı ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin eşlik ettiği belirlenmiştir. ROS, hücresel DNA, proteinler ve lipitlere zarar verebildiği gibi DMAc ile tetiklenen karaciğer hücrelerinin apoptozisinde bir indükleyici olarak fonksiyon gösterdiği tespit edilmiştir (13).

Song X ve arkadaşları, DMAc kaynaklı anormal karaciğer fonksiyonuna sahip 108 işçi ve normal karaciğer fonksiyonuna sahip 108 işçiyle yapmış oldukları çalışmada, Çin popülasyonundaki CAT (rs564250, rs769214 ve rs7943316), hOGG1 (rs2072668 ve rs159153) ve XRCC1 (rs25487 ve rs1799782) genlerindeki polimorfizmlerin, DMAc ile indüklenmiş anormal karaciğer fonksiyon duyarlılığı ile ilişkili olup olmadığını araştırmışlardır. DMAc<10 yıl, DMAc <5mg/m<sup>3</sup>e maruz kalan, hiç sigara içmeyen ve hiç içki kullanmayan CAT rs769214 GA/GG genotipi olan örneklerin alt gruplarında belirgin bir şekilde, anormal karaciğer fonksiyon riski azalmıştır. CAT rs769214 (-844G>A) polimorfizminin, Çin popülasyonunda DMAc kaynaklı anormal karaciğer fonksiyonuyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (13).



N, N-Dimetilformamid (DMF), suyla ve çoğu organik çözücüyle karışabilen renksiz bir sıvı organik çözücüdür. DMF, endüstride, özellikle sentetik deri ve reçinelerin üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tong Z ve arkadaşlarının yapmış oldukları olgu-kontrol çalışmasında *hOGG1*, *XRCC1* ve *APE1* polimorfizmleri arasındaki bağlantılar, DMF'nin neden olduğu anormal karaciğer fonksiyon riski açısından araştırılmıştır. *APE1* rs1760944 TG / GG genotiplerinin, *APE1* rs1760944 TT genotipine kıyasla, DMF kaynaklı anormal karaciğer fonksiyon riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (14).

Nomiyama T ve arkadaşları, Japon işçilerinde \*1C/\*1D *CYP2E1* insersiyon polimorfizminin değerlendirilmesinde DMF maruziyetinin biyolojik açıdan önemini incelemişlerdir. *CYP2E1* insersiyon polimorfizminin, alkol alımından sonra veya vücut kitle indeksi göz önünde bulundurulduğunda N-metilformamid seviyesi üzerine etki etmediği belirlenmiştir. *CYP2E1* insersiyon polimorfizmi, üriner N-metilformamid ölçümü neticesinde DMF'ye maruziyet açısından önemli bir biyolojik belirleyici olarak görülmüştür (15).

Yaygın olarak kullanılan endüstriyel bir kimyasal olan benzen, kanserojen bir maddedir. Benzen, kendi metabolitleri, kinonları ve reaktif oksijen türleriyle (ROS) ters etkiye neden olmaktadır. Benzen'in reaktif ara maddeleri, DNA ve proteinler dahil olmak üzere makromoleküllere kovalent olarak bağlanarak DNA ekleri oluşturabilir ve tek veya çift iplikli DNA hasarına neden olabilir. DNA onarım mekanizmalarının benzen kaynaklı DNA hasarını hafifletme kapasitesine sahip bireysel varyasyonlar, Çin'de giderek artan bir meslek hastalığı olan kronik benzen zehirlenmesine (KBZ) karşı bir çözüm yolu olabilir. Xue P ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmanın bulguları, *XRCC1*'in rs25487 ve rs1799782 polimorfizmlerinin bir bireyin KBZ'ye duyarlılığına katkıda bulunabileceğini ve geçerli biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini göstermiştir (16).

Benzene mesleki olarak maruziyet, lösemi, anemi, lökopeni ve trombositopeni ile ilişkilendirilmiştir. İnsanlarda benzen toksisitesine karşı genetik duyarlılık, benzeni metabolize eden genlerdeki değişikliklerle ilişkili olabilir. Amin Nourozi M ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, *GSTP1*, *GSTM1*, *GSTT1* ve *CYP2E1* gen polimorfizmlerinin bir petrokimyasal tesisin çalışanları arasında benzenin olumsuz etkilerine duyarlılığı etkileyip etkilemediğini araştırmışlardır (17).

Lojistik regresyon analiz sonucuna göre, null *GSTT1* genotipine sahip deneklerde, *GSTT1* genotipinin pozitif olanlarıyla karşılaştırıldığında hematolojik bozukluklar açısından anlamlı olarak daha yüksek riske sahip oldukları gösterilmiştir (OR 2,1, %95 CI= 1,23-3,56). Bununla birlikte, hem null *GSTT1* hem de *GSTM1* genotipleri olan denekler, *GSTT1* ve *GSTM1* genotipleri pozitif olan deneklere kıyas-

la hematolojik bozukluklar açısından anlamlı olarak daha yüksek risk taşımaktadırlar (OR 2,35, %95 CI 1,14 -4,8). Çalışma sonuçları, null *GSTT1* veya hem null *GSTT1* hem de *GSTM1* genotiplerini taşıyan bireylerin daha yüksek risk taşıdığını ve benzen kaynaklı hematolojik hastalıklara karşı daha duyarlı olduklarını göstermiştir (17).

### C grubu: Pnömokonyozlar ve Diğer Mesleki Solunum Sistemi Hastalıkları

Pnömokonyoz, dünya çapında özellikle Çin'de görülen ciddi bir iş sağlığı kaygısıdır. 2013 yılındaki verilere göre, %50'nin üzerinde kömür madenciliği faaliyetleri ile güçlü bir ilişkiye sahip olan toplam 23,152 meslek vakasının %87,72'sini pnömokonyoz oluşturmaktadır. Başlangıçta silikozisin bir çeşidi olduğu düşünülen kömür işçisi pnömokonyozu (KİP), en yaygın mesleki solunum hastalıklarından biridir. KİP, solunan kömür ve silika tozlarının birikmesinden kaynaklanan, uzun süreli akciğer inflamasyonu ve genellikle ilerleyici fibrozise yol açan fibrotik nodüler lezyonlarla karakterize olan ölümcül ve tedavi edilemeyen fibrotik akciğer hastalığıdır (18).

Glukokortikoid kaynaklı tümör nekroz faktörü (TNF) reseptörle ilişkili protein (*TNFRSF18* olarak da adlandırılan *GITR*), TNFR süper ailesine ait bir kostimülasyon molekülüdür. CD4<sup>+</sup>T<sub>reg</sub> hücrelerinde yüksek seviyelerde ve istirahat halindeki CD4<sup>+</sup>T<sub>eff</sub> hücrelerinde düşük seviyelerde ifade edilir, ancak T<sub>eff</sub> hücre aktivasyonu üzerinde yukarı regüle olmaktadır. *GITR*'nin genetik varyasyonları, farklı klinik sonuçlara ve KİP duyarlılığına neden olabilir. Wu B ve arkadaşları, bir Çin popülasyonunda *GITR*'deki fonksiyonel polimorfizmler ile KİP riski arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenleyen ve genlerin ekspresyonunu yukarı regüle eden C/EBP.C/EBP proteinleri gibi transkripsiyon faktörleri ve DNA dizileri arasındaki bağlanmayı etkileyen rs3753348 mutasyonunu bulmuşlardır. *GITR* rs3753348 polimorfizminin KİP'in gelişiminde ve duyarlılığında rol oynayabileceğini tespit etmişlerdir. *GITR*, endotel hücreleri ve makrofajlar dahil antijen sunan hücrelerde (APC'ler) eksprese edilen *GITR*'nin ligandı (*GITRL*) ile tetiklenir. *GITR*'nin *GITRL* ile etkileşimi, konvensiyonel T hücre yanıtını yukarı regüle edebilirken Treg supresör aktivitesini aşağı regüle edebilir ve böylelikle otoimmün yanıt ve immünolojik toleransın bozulmasına neden olabilir (18).

Kromozom 6p üzerinde bulunan ve kronik inflamasyon ile bağlantılı olan interlökin 17A (*IL-17A*), kömür işçileri pnömokonyozunda önemli bir aday genidir. *IL-17A*, hücre dışı patojenlere karşı konak savunması için önemlidir ve nötrofilleri ve diğer sitokinleri toplayarak şiddetli inflamatuvar yanıtlara yol açabilir. *IL-17A*, klasik Th1 ve Th2 hücrelerinden farklı olan Th17 hücreleri, CD4<sup>+</sup> T yardımcı (Th) hücrelerinin alt kümesi tarafından üretilir. Bu nedenle, *IL-17A*, hem doğal hem de adaptif bağışıklıklarda önemli bir rol oynar. İdiyopatik pulmoner fibroz (İPF) hastalarının



bronkoalveolar lavajında ve bleomisin (BLM) ve IL-1 $\beta$ 'e maruz kalan akciğer dokularında IL-17A seviyelerinde artış gösterilmiştir. Han R ve arkadaşları, dört ortak SNP'nin (rs2275913, rs3748067, rs4711998, rs8193036) IL-17A genindeki rolünü araştırmak için bir vaka-kontrol çalışması yapmışlardır ve bu dört SNP ile toza maruz kalma yılı, tü-tün kullanımı ve KİP'in evreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. rs3748067 G>A ve rs8193036 C>T polimorfizmlerinin KİP riskini azalttığını tespit etmişlerdir. Han R ve arkadaşlarının elde ettikleri sonuçlar, KİP için düşük risk altındaki bireylerin belirlenmesine yardımcı olabilir (19).

NF-alfa ve IL1, KİP'deki inflamasyon ve fibrozis süreçleriyle ilgili majör sitokinlerdir. Ateş I ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, Türk kömür işçilerinde ve KİP hastalarında homozigot allel ve küçük varyant allel taşıyıcılarının kan monositlerinden bazal, lipopolisakkarit ve kömür tozu kaynaklı sitokin salınımı üzerindeki TNFA, IL1A, IL1B and IL1RA gen varyasyonlarını araştırmışlardır. TNF-alfa üretiminin varyasyonunda TNFA 238 ve 308'deki polimorfizmlerin sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Çalışma sonuçlarına göre; TNFA 238 gen polimorfizmi KİP gelişiminde risk faktörü olarak tespit edilmiştir. TNFA 308 varyantının herhangi bir önemi bulunmamaktadır. Ayrıca, Ateş I ve arkadaşları, monositlerden TNF-alfa ve IL1 sitokinlerinin salınımının, sağlıklı çalışanlara kıyasla KİP hastalarında anlamlı derecede arttığını belirlemişlerdir (20).

KİP, ekstraselüler matriks remodellingdeki anormallikler ile birlikte akciğer dokularında anormal matriks metalloproteinazlarla ilişkilendirilmiştir. Matris metalloproteinazların (MMP), ECM'nin korunmasında ve doku onarımı süreçlerinde önemli olduğu düşünülmektedir. 20'den fazla insan çinko bağımlı proteolitik enzimi içeren MMP'ler, kolajenazlar (MMP1, MMP8 ve MMP13), (MMP3, MMP7 ve MMP10) ve jelatinazlardan (MMP2 ve MMP9) oluşmaktadır. ECM'nin bozulmasında rol oynayarak doku yeniden şekillenmesine ve akciğer fibrozunun gelişmesine neden olurlar. Ji X ve arkadaşları, MMP gen promoterlerinde (MMP1 rs1799750, MMP2 rs2285053 ve MMP3 rs522616) üç fonksiyonel polimorfizmin KİP riski ile ilişkisini araştırmışlardır. Stratifikasyon analizinde, MMP3 rs522616 GG genotipli (OR=0,72, 95% CI=0,52-0,99) bireylerin özellikle sigara içmeyen alt grupları arasında, AA/AG genotipli (OR=0,64, 95% CI=0,41-1,00) olanlara kıyasla KİP riski azalmıştır. Kontrol grubundaki enzim bağılı immunosorbent testi ile ölçülen serum MMP3 protein seviyeleri, KİP gruplarına kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Elde edilen bulgulardan, MMP3 rs522616 polimorfizminin, Çin popülasyonunda KİP etiolojisine katkı sağlayabileceği ve MMP3'ün, KİP için potansiyel bir tanısal biyobelirteç olabileceği ortaya konulmuştur (21).

Pnömokonyoz, dünya çapında, geri dönüşümsüz ve yaygın akciğer fibrotik lezyonları ile karakterize, ciddi bir meslek hastalığıdır. Pnömokonyozun altta yatan meka-

nizmaları belirsiz olsa da, hücre dışı matrisin (ECM) degradesyonunu veya anormal sentezi içeren patofizyolojiye ilişkin hipotezler yaygın olarak kabul edilmektedir. Kollajenler, fibronektin ve lamininler dahil aşırı ECM birikimi, pnömokonyozun önemli bir patolojik işarettir. Lamininler,  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  zincirlerinden oluşan bir multidomain olup heterotrimerik protein ailesine aittir. ECM'nin yapısına katkıda bulunurlar ve yapışma, göç, farklılaşma, fenotip stabilitesi ve apoptoza direnç gibi ilişkili hücrelerin biyolojik davranışlarını etkilerler (22).

LAMB1 tarafından kodlanan laminin beta 1 zinciri (LAMB1), dokularda yaygın şekilde eksprese edilir ve en az 7 laminin izoformu oluşturmak için  $\alpha$ ,  $\gamma$  zinciriyle birleşir. LAMB1, dokularda yaygın olarak eksprese edilir ve hem akciğer morfogenezisi hem de fizyolojik fonksiyonlar için çok önemlidir. Ji X ve arkadaşları, Çin popülasyonunda LAMB1 rs4320486 ile pnömokonyoz riski arasındaki ilişkiyi ve mekanizmalarını araştırmışlardır. Bu çalışmada bir Çin popülasyonunda, fonksiyonel LAMB1 rs4320486 mutasyonu, LAMB1 transkripsiyonunun azaltılmış aktivitesinden dolayı, azalmış KİP riski ile ilişkilendirilmiştir. LAMB1 ekspresyonu, akciğer fibrozunun ilerlemesinde artış göstererek, LAMB1'in, pnömokonyozun başlatılmasını ve ilerlemesini etkileyebileceğini veya tanı ve genetik duyarlılık için potansiyel bir pnömokonyoz biyolojik göstergesi olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir (22).

Silikozis, kristal silika parçacıklarına maruz kalınmasıyla ilerleyici akciğer fibrozuna neden olan kronik meslek hastalıklarından biridir. Stanilova S ve arkadaşları, tümü bulgar erkek madencisinden oluşan 63 silikozis hastası ve 165 sağlıklı bireyde, silikoz gelişimi açısından IL-12B pro ve GSTP1 polimorfizmlerinin indüklenmiş interlökin (IL-12p40) üretimindeki rolünü değerlendirmişlerdir. GSTP1 A/G polimorfizminin silikoz duyarlılığıyla ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. G alleli ve GG genotipinin, sağlıklı erkeklerle kıyasla hastalarda daha fazla ifade edildiği gözlenmiştir. IL12B pro ve GSTP1 polimorfizmine bağlı olarak sağlıklı bireylere göre hastalarda IL-12p40 üretimi daha yüksek olarak bulunmuştur (23).

Stanilova S ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer çalışmada ise, silikozis hastası olan 62 bulgar erkek madencilerde ve 138 sağlıklı gönüllülerde, IL-12B-3'UTR polimorfizminin, silikozisin duyarlılığı ve şiddeti üzerindeki rolü ve bunun IL-12p40 ve IL-12p70 serum seviyesine olan etkisini araştırmışlardır. Serum IL-12p70'in aksine, serum IL-12p40'ın, silikozisin şiddetine bağlı olduğunu ve silikozis hastalarında IL-12B'nin 3'UTR'sinde SNP dağılımının silikozisin duyarlılığından ziyade silikozisin şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (24).

Weng S ve arkadaşları, Nalp3, kaspaz-1 ve interlökin (IL)-1 $\beta$  genlerindeki polimorfizmler ile mesleki toza maruziyet arasındaki etkileşimlerin silikoz riski üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Nalp3 ve kaspaz-1'deki genetik

polimorfizmler, yaş, CDE veya sigara içme durumuyla etkilenebilir. Silikoz açısından bireysel duyarlılık ile ilişkilendirilebilir (25).

Nalp3 protein ağı (inflammasome), IL-1 $\beta$ 'i kesen bir enzim olan Nalp3, en az bir adaptör proteinden ve kaspaz-1'den oluşan hücre içi çok proteinli bir komplekstir. Aktive olan Nalp3 protein ağı, kaspaz-1'i aktive eder ve daha sonra hücreler tarafından salgılanan ve inflamasyonu başlatmak amacıyla IL-1 reseptörüne bağlanan aktif IL-1 $\beta$  oluşturmak için inaktif IL-1  $\beta$ 'yı ayırır. Silikozda, IL-1 $\beta$ , silika ile indüklenen pulmoner inflamasyon ve fibrozis işlemlerine katılmaktadır (25).

Silikozun nedeni olan serbest kristalli silikon dioksit veya mesleki olarak silisin çözünmesi birincil etiyolojik faktör olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, çalışanlar belirli bir zamanda benzer miktarlarda silika tozuna maruz kalsalar bile silikoz duyarlılıkta bireysel varyasyonlar gözlenmektedir. rs2609255 ve rs6837671 bölgelerinde tanımlanan akciğer hastalığına (özellikle pulmoner fibrozis) ilişkin SNP'lerin silikoz riski ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Rs2609255'in artmış silikoz riski ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (baskın model: OR=1,71; %95 CI=1,01-2,92; P=0,047). Bu veriler rs2609255'in Çin popülasyonunda silikoz duyarlılığını değiştirebileceğini göstermektedir (26).

#### **E Grubu: Fiziksel etkenlerle olan meslek hastalıkları**

Mesleki gürültü, çalışanların sağlığına karşı en yaygın mesleki tehlikelerden biridir ve gürültüye bağlı işitme kaybı (GBİK), dünya çapında yaşa bağlı işitme kaybını (YBİK) izleyen ikinci en sık görülen işitme kaybı şeklidir. GBİK, multifaktöriyel bir hastalıktır ve oksidatif stresin disregülasyonu bu hastalık için çok önemli bir patojenik faktördür. GBİK mekanizması hala tam olarak anlaşılamaştır. Olası etiyopatogenezi, oksidatif stres sırasında üretilen metabolik ürünlerin neden olduğu iç kulak hücresi apoptozuna/nekrozuna ve koklea yapılarının doğrudan mekanik yıkımına yol açabilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar lncRNA HOTAIR'ın, oksidatif stres seviyesi, hücre proliferasyonu, hücre döngüsü progresyonu ve apoptozisin değişmesinde rol oynadığını ortaya koymuştur (27).

Wang B ve arkadaşları, lncRNA HOTAIR'ın hücreler üzerindeki etkilerini göz önüne alarak, lncRNA HOTAIR varyantlarının GBİK riski üzerindeki etkisini araştırmışlardır. HOTAIR polimorfizmlerinin GBİK'nin bireysel duyarlılık üzerindeki etkilerini araştırmak için, 570 GBİK vakası ve 570 kontrol grubundan oluşan bir Çin popülasyonunda HOTAIR geninde üç tag SNP'in (rs874945, rs4759314 ve rs7958904) genotiplemesini yapmışlar ve HOTAIR tagSNP rs4759314 ve haplotip (rs874945, rs4759314 ve rs7958904) G alleli olan bireyleri, artan GBİK riski ile ilişkilendirmişlerdir. HOTAIR genindeki genetik polimorfizm, GBİK oluşumunda ve gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (3). Bireylere, otitis media gibi kulak has-

talığı tanısı konduğunda, genellikle işitmelerini korumaları söylenir. Bu durumda, işitmeyi koruma bilinci, GBİK'nin azaltılmasına yönelik genomik faktörleri baskılayabilmektedir (27).

Abreu-Silva RS ve arkadaşları, genetik faktörlerin GBİK'na duyarlılık ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Brezilya'daki bir metalurji tesisi ve basım tesisinde çalışan işçiler ve gürültüye maruz kalan otobüs şoförlerinden oluşan 255 bireyde ve 104 kontrol grubunda, ağır bireylerde sıklıkla gözlenen GJB2'deki 35delG, 167delT, GJB6'daki D (GJB6- D13S1830) ve D (GJB6- D13S1854), MT-RNR1 genlerindeki A1555G mutasyonlarını araştırmışlardır. Allelik ve genotipik frekanslar, DFNB1'deki SNP rs877098'de, GSTM1 ve GSTT1 delesyonunda, MTRNR1 ve MTT51 genlerindeki sekans varyantlarında ve mitokondriyal haplogruplarda tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, ailesel işitme kaybı öyküsü, GSTT1 ve GSTM1 enzimleri ve mitokondriyal haplogroup L1'in GBİK riski üzerindeki etkileri gözlenmiştir (28).

KCNQ4, insan kromozomu 1p34'de haritalanmakta ve 695 amino asitten oluşan 77 kDa'lık tahmini kütleyle sahip bir polipeptidi kodlamak üzere işlev görmektedir. KCNQ4 kanalları, iç kulak potasyum geri dönüşümü için çok önemlidir. Diğer KCNQ ailesi üyelerinin aksine, KCNQ4 kanalı, endolenf salgılanmasını içermeyebilir, ancak endolenf dinlenme potansiyelini koruyarak ve stimülasyondan sonra potasyum geri dönüşümüne katılarak dış saç hücrelerinin fonksiyonu için doğrudan gerekli hale gelmektedir. Guo H ve arkadaşları, 571 GBİK vakası ve 639 normal işitmeye sahip kontrollerden oluşan genetik assosiyasyon çalışmasıyla gürültüye maruz kalan yaklaşık 2700 Çinli işçide KCNQ4 polimorfizminin GBİK'daki bireysel duyarlılıkla ilişkili olup olmadığını araştırmışlardır. Elde edilen sonuçlar, rs4660468 T KCNQ4 alelinde GBİK riskinin daha yüksek olduğunu ve gürültüye maruz kalan Çinli işçilerde duyarlılığın bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir (29).

Notch yolağı, en iyi yan inhibisyonundaki kritik rolü ile bilinir ve korti organının gelişimini düzenleyen ana sinyal yollarından biridir. Notch yolağının düzenlenmesi yoluyla kokleadaki yan inhibisyon kontrolleri hücre kaderini belirlemede rol oynar. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, gürültüden zarar görmüş koklealarda, Notch yolağını inhibe eden gama-sekretaz inhibitörlerinin uygulanmasıyla, az sayıdaki yeni saç hücrelerinin oluşumunu indüklediğini ve Notch yolağının hala olgun kokleada aktif olabileceğini düşündüren kısmi bir işitme yenilenmesine yol açtığı tespit edilmiştir. Notch yolağının inhibisyonuna karşı yanıt verme kaybının bir kısmı Notch reseptörlerinin ve ligandların aşağı regülasyonu ile indüklenmiştir. Ding E ve arkadaşları, 535 GBİK hastası ve 535 kontrolde seçilen üç Notch1 SNP için (rs3124594, rs3124599 ve rs3124603) genetik birleşme analizi ve TaqMan SNP genotipleme testi

kullanmışlardır. *Notch1*'deki rs3124594 GG ve rs3124603 CT+TT genotipinin önemli ölçüde daha yüksek GBİK riski ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Haplotip analizi ise, haplotip AAC'nin (rs3124594, rs3124599 ve rs3124603), artan GBİK riski ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (30).

GBİK, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimlerden kaynaklanan dünya çapında önemli bir meslek hastalığıdır. Xu X ve arkadaşları, *POU4F3* ve *GRHL2*'deki genetik değişikliklerin Çin popülasyonunda GBİK'ya duyarlılığı etkileyip etkilemediğini incelemişlerdir. *GRHL2* genindeki rs1981361'in CC genotipinin daha yüksek bir GBİK riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (OR=1,59; 95% CI=1,08–2,32, p=0,018). Yüksek seviyede gürültüye maruz kalan gruplarda, gürültüye maruz kalma ile rs3735715, rs1981361 (*GRHL2*), rs1368402 ve rs891969 (*POU4F3*) arasında önemli etkileşimler tespit edilmiştir. *POU4F3* genindeki haplotip CA koruyucu olarak ve *GRHL2* genindeki haplotip GCCG ise gürültüye maruz kalma riski ile ilişkilendirilmiştir. *POU4F3* proteini, saç hücrelerinin olgunlaşması, farklılaşması ve hayatta kalmasında önemli bir rol oynar. *POU4F3*'ün delesyonu, işitsel ve vestibüler saç hücrelerinin tamamen ortadan kalkmasına bağlı olarak dengenin bozulmasına ve ağır işitme kaybına neden olur (31).

Grainyhead benzeri 2 (*GRHL2*), koklear kanal astar hücrelerinde yaygın olarak eksprese edilen grainyhead benzeri (*GRHL*) transkripsiyon faktörü ailesinin bir üyesidir. Bu transkripsiyon faktörleri ailesi, hücre birleşimi ve hücre proliferasyonunu düzenleyen çok hücreli epitellerin gelişimini ve farklılaşmasını kontrol etmektedir. *POU4F3* ve *GRHL2* genlerinin işitsel sistemdeki önemli rolleri göz önüne alındığında Xu X ve arkadaşları, bu iki gendeki genetik değişkenliğin NIHL'ye duyarlılıkla ilişkili olabileceğini belirlemişlerdir (31).

Gürültüye maruz kalma, tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin 1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indüklemektedir. Braga MP ve arkadaşları, IL-6 polimorfizmi ile GBİK'ya duyarlılık arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bunun için, Brezilya'da yaşayan her iki cinsiyetten 60 yaş üzeri 191 yaşlı bireyden oluşan bir örnekleme kesitsel bir çalışma yapılmıştır. IL-6-174'ün genotip frekanslarıyla GBİK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. CC genotipli yaşlı bireylerin GG genotipini taşıyanlarla karşılaştırıldığında mesleki gürültüye maruz kalma nedeniyle işitme kaybının görülme olasılığı daha düşük bulunmuştur. Dolayısıyla, IL-6 genindeki G174C polimorfizminin gürültü kaynaklı işitme kaybına duyarlılığı ile ilişkisinin olabileceği ortaya konmuştur (32).

Gürültüye bağlı işitme kaybında, reaktif oksijen türlerinin düzenlenmesinde rol oynayan ve kokleanın gürültüye bağlı işitme kaybına karşı hassasiyetini etkileyen paraaksonaz 2 (*PON2*) geni ve ATPaz ile plazma membranı kal-

siyum taşıma ATPaz izoform 2'yi (PMCA2) kodlayan kal-siyum taşıma plazma membran 2 geni (*ATP2B2*), gürültü kaynaklı işitme kaybıyla ilişkili aday genlerdir (33).

Hücre içi kalsiyum homeostazında önemli bir etkiye sahip olan *ATP2B2*'nin işitmedeki rolü, koklear dış saç hücrelerinde yüksek ekspresyon seviyeleri üzerinden gösterilmiştir. *PON2*, bir antioksidan enzim işlevine sahiptir ve aşırı üretimi, hücrelerin oksidatif durumunu azaltmaktadır. Li X ve arkadaşları, GBİK'nın patogeneze yönelik, Corti organına zarar verebilecek oksijen türlerinin salınımının nöro-duyusal işitme kaybına yol açabileceğini düşünmüşlerdir. *PON2* ve *ATP2B2* genlerinin SNP'leri ile çevresel gürültüye maruz kalma arasında önemli gen-çevre etkileşimlerini tespit etmişlerdir. Katılımcılar, gürültü maruziyet seviyelerine göre gruplandırıldıktan sonra gürültü maruziyetinin en yüksek olduğu grupta GBİK ile *PON2* (rs12026 ve rs7785846) SNP'leri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. *ATP2B2* geninin SNP'lerinde (rs1719571, rs3209637 ve rs4327369) önemli bir ana etki gözlenmiştir (33).

Forkhead Box O3 (*FOXO3*), insanlar ve fareler dahil olmak üzere çeşitli canlı türlerinde uzun ömürlülüğü düzenlediği bilinen bir kanatlı sarmal transkripsiyon faktörüdür. *FOXO3*, strese cevap proteinlerinin ekspresyonunu düzenler ve *FOXO3* efektörleri oksidatif stresi azaltabilir, mitozu bloke edebilir, apoptozu indükleyebilir veya inflamasyonu teşvik edebilir. *FOXO3*'ün işitme açısından hayati fonksiyonları göz önüne alındığında, *FOXO3* genindeki polimorfizmlerin GBİK'na karşı genetik duyarlılıkla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (34).

Guo H ve arkadaşları, *FOXO3*'teki rs2802292 G allelinin, rs10457180 G allelinin ve rs12206094 T allelinin, önemli ölçüde daha yüksek GBİK riski ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Bu üç SNP, *FOXO3*'ün protein kodlayan genlerinin, uzun kodlanmayan RNA'sının (lncRNA) ve sirküler RNA (circRNA) mekanizmasının düzenlenmesini içermektedir. Bu bulgular, *FOXO3* SNP'lerin (rs2802292, rs10457180 ve rs12206094) gürültüye bağlı işitme kaybında önemli rollere sahip olduğunu ve gürültüye maruz kalan çalışanlar için biyobelirteçler olma potansiyeli taşıdığını göstermektedir (34).

DNA onarım yolları, genomik bütünlüğü korumak için gerekli olup, işitme açısından önem taşımaktadır. Özellikle, DNA onarım sistemleri arasında yer alan baz eksizyon onarım (BER) yolağı, oksidatif hasar gibi küçük lezyonların onarımından sorumludur. Apürinik / apirimidinik endonükleaz 1 (*APE1*), BER yolağında yer alan, endojen ve ekzojen ajanların neden olduğu oksidatif baz hasarını gideren çok fonksiyonlu bir enzimdir. Shen H ve arkadaşlarının vaka-kontrol çalışmasında *APE1* varyasyonlarının GBİK riski ile olan ilişkilerini incelemişlerdir. *APE1* -656 TT genotipinin *APE1* -656 GG genotipine kıyasla artmış GBİK riski taşıdığını tespit etmişlerdir (35).

Göz yokluğu homolog 4 geni (*EYA4*), omurgalı Eya transkripsiyonel aktivatör ailesinin bir üyesidir. *EYA4*, sadece otik vezikül, Reissner membranı ve vestibüler sistemin dulusal epitelini içeren iç kulaktaki yapısal gelişim için değil, aynı zamanda Corti içinde hayati önem taşır. Yang Q ve arkadaşları, *EYA4* geninin genetik duyarlılığı ile Çin'de gürültü kaynaklı işitme kaybı gelişme riski arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Lojistik regresyon analizine göre, rs3813346'nın lokus polimorfizminin, baskınlık modelinde, ortak çalışma modelinde ve bağımlılık modelinde gürültü kaynaklı işitme kaybının gelişme riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (sırasıyla  $p=0,004$ ,  $0,009$  ve  $0,003$ ). Rs9321402 ile kümülatif gürültüye maruz kalma arasında anlamlı bir etkileşim bulunmuştur ( $p=0,002$ ). *EYA4* genetik varyantının ve gürültü seviyeleri ile etkileşiminin, Çin popülasyonunda gürültüye bağlı işitme kaybını geliştirmeye duyarlılığını değiştirebileceğini öne sürmektedirler (36).

İnsan östrojen ilişkili reseptör beta (*ESRRB*) bir transkripsiyon faktörüdür ve nükleer hormon reseptörü ailesinin bir üyesidir. *ESRRB*, uygun trofoblastik hücre çoğalması ve hücrelerin farklılaşması için kritik öneme sahiptir. *ESRRB*'nin ligand bağlanma domainindeki mutasyonlar, etkilenen bireylerde otozomal resesif sendromik olmayan sağırlığa neden olmaktadır. Gürültünün belirli bir süre ve şiddette etkilemesinin sonucunda işitme eşiği yükselmektedir. Şayet gürültü yeterli süre ve şiddette etki etmediyse işitme eşiğindeki değişim giderek normal düzeye inmektedir. Geçici eşik kayması (GEK) olarak tanımlanan bu durum 2000 Hz'de merkezlenmiş odyometrik dar bant gürültüsüne 10 dakikalık maruz kalma ile indüklenmektedir. Bhatt I ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, *ESRRB* rs61742642 T varyantının GEK üzerindeki etkisini incelemişlerdir. rs61742642 CT genotipli 19 birey ve rs61742642 CC genotipli 40 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, *ESRRB* CT genotipine sahip bireylerde, kısa bir gürültüye maruz kalmanın ardından *ESRRB* CC genotipine sahip bireylere kıyasla önemli ölçüde daha fazla GEK gözlenmiştir. Bhatt I ve arkadaşlarının çalışması neticesinde, *ESRRB* polimorfizminin GEK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (37).

## SONUÇ

Meslek hastalıklarının çoğunda, hastalıkla ilişkili genetik mekanizmalar belirlenmiştir. Fakat; günümüzde, büyük ölçekli genetik taramalar işyerlerinde etik kurallar ve sosyal endişeler nedeniyle yapılması zorlaşırken, maliyet nedeniyle tavsiye edilmemektedir (38). İşyerlerinde genetik taramaların kullanımına karşı ortak argümanlar aşağıdaki gibi özetlenmiştir (39-42).

1. Genetik özelliklerin kalıtsal olması nedeniyle, düşük-orta şiddetteki penetrasyon genlerine ait genetik testlerin psikolojik ve sosyal etkilerini değerlendirmek zordur.
2. Genetik tarama testleri, %100 duyarlılığı ve/veya öz-

güllüğe sahip olmayabilir. Allel frekanslarına bağlı olarak, duyarlılığı ve özgüllüğü popülasyon düzeyinde önemli hatalar içerebilir.

3. Genetik özellikler, farklı hastalıklarla farklı şekilde ilişkili olabilir. Sonuç olarak, belirli bir allelin, bir sağlık sonucuyla ilişkili olup olmadığını belirlemek oldukça zordur.

4. İşyerinde genetik taramanın kullanılması, çalışanların mahremiyetinin ve gizliliğinin ortaya çıkma olasılığının artmasına neden olabilir; bilgiye hangi amaçla kimlerin erişebileceği konusunda özel dikkat gösterilmelidir.

5. Çoğu genetik varyasyon, farklı etnik ve ırksal gruplarda farklı şekilde dağılım gösterir. Bu nedenle, genetik tarama sonuçları, potansiyel ırk ayrımcılığının gerçekleşmesi için özel bir dikkatle ele alınmalıdır.

6. Risk altındaki çalışanların belirlenmesi, bu alt popülasyona odaklanma eğilimini hatalı bir şekilde güçlendirebilirken, risk altındaki birçok bireyi, genetik, çevresel ve davranışsal risk faktörlerinin gelişimine götüren bir kombinasyon olduğunu kabul etmekten alıkoymalıdır (39-42).

Özetle, birçok etik ve sosyal risk, işyerlerinde genetik tarama uygulamasının algılanan yararlarından daha ağır basmaktadır. Testin yorumlanmasındaki zorluklar, tüm çalışanları risklerden korumak için maruziyeti azaltma konusunda koruma politikalarına daha az çaba harcanmasına neden olabilir (43).

Çalışma ortamından gelen çevresel ve mesleki maruziyetler kombinasyon halinde ise, çalışanın genetik duyarlılığı olumsuz sağlık sonuçları gelişimine yol açabilir. Laboratuvar ve bilgisayar teknolojilerindeki gelişmeler, çevresel olarak duyarlı genlerin, son yıllarda aday genlerin genetik polimorfizmlerine odaklanan meslek hastalıkları ile ilişkili olarak duyarlılığının araştırılmasını kolaylaştırmıştır.

Bununla birlikte, gelecekteki çalışmalar içerisinde birden fazla genin değerlendirilebileceği tahmin edilmektedir. Mesleki maruziyetin karakterizasyonunun tarama testleriyle birlikte değerlendirilmesi, meslek hastalıklarında genetik duyarlılığın rolünün tam olarak anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Bu değerlendirmenin işyerlerinde rutin olarak tarama programlarına alınması maliyet-etkililik, maliyet-fayda açısından uzun zaman alacağı söylenebilir. Çalışanların yaygın genetik taramaların erken uygulanmasından kaçınmalarında fayda bulunmaktadır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- G.Ö, H.İ.; Veri Toplama- G.Ö, H.İ.; Veri Analizi/Yorumlama- G.Ö, H.İ.; Yazı Taslağı- G.Ö, H.İ.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- G.Ö, H.İ.; Son Onay ve Sorumluluk- G.Ö, H.İ.; Malzeme ve Teknik Destek- G.Ö.; Süpervizyon- G.Ö.



**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- G.Ö, H.İ.; Data Acquisition- G.Ö, H.İ.; Data Analysis/Interpretation- G.Ö, H.İ.; Drafting Manuscript- G.Ö, H.İ.; Critical Revision of Manuscript- G.Ö, H.İ.; Final Approval and Accountability- G.Ö, H.İ.; Technical or Material Support- G.Ö.; Supervision- G.Ö.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü (İSGGM). Meslek Hastalıkları Rehberi. Ankara: Matsa Basımevi; 2011.
2. Güven R. Mesleki Hastalıkların Tanımı, Tarihçesi, Epidemiyolojisi. Özyardımcı N, editör. Mesleki Hastalıklar Kitabı. Uludağ Üniversitesi Basımevi: Bursa; 2007. s. 3-61.
3. Davoodi S, Haghighi SK, Kalhori NRS, Hosseini SN, Mohammadzadeh Z, Safdari R. Occupational Disease Registries-Characteristics and Experiences. Acta Inform Med 2017;25(2):136-40. [CrossRef]
4. T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı. Meslek Hastalıkları ve İş ile İlgili Hastalıklar Tanı Rehberi. 2018. s.490.
5. Machida S. List of occupational diseases (revised 2010). Identification and recognition of occupational diseases: Criteria for incorporating diseases in the ILO list of occupational diseases. Occupational Safety and Health Series. Programme of Safety and Health at Work and the Environment (SafeWork) (Genève 22, Switzerland). International Labour Office: 2010. Report No: MEULOD/2005/1-2-3.
6. Christiani DC, Mehta AJ, Yu CL. Genetic susceptibility to occupational exposures. Occup Environ Med 2008;65(6):430-6. [CrossRef]
7. Khoury M, Beaty T, Cohen B. Fundamentals of genetic epidemiology. In: Morton EN, editor. Genetic epidemiology. New York: Oxford University Press; 1993. p. 389-90.
8. Zheng G, Tian L, Liang Y, Broberg K, Lei L, Guo W, et al.  $\delta$ -Aminolevulinic acid dehydratase genotype predicts toxic effects of lead on workers' peripheral nervous system. Neurotoxicology 2011;32(4):374-82. [CrossRef]
9. Zhang H, Xu M, Zhao Q, Sun K, Gong W, Zhang Q, et al. Association between Polymorphism of Exportin-5 and Susceptibility to Lead Poisoning in a Chinese Population. Int J Environ Res Public Health 2017;14(1):36. [CrossRef]
10. Lin C, Ni QZ, Rong XQ, Li BZ, Min ED, Shen BW, et al. Association between the HOTAIR Polymorphism and Susceptibility to Lead Poisoning in a Chinese Population. Biomed Environ Sci 2018;31(6):473-8.
11. Qian XR, Chen L, Liu JT, Zhu BL, Zhao QN, Ding EM, et al. Association between Polymorphisms of MALAT1 and Blood Lead Levels in Lead-exposed Workers. Biomed Environ Sci 2018;31(7):527-30.
12. Siha SM, Shaker AHD, Tebeb SH, Rashed AL. Effects of delta-Aminolevulinic Acid Dehydratase Gene Polymorphism on Hematological Parameters and Kidney Function of Lead-exposed Workers. Int J Occup Environ Med 2019;10(2):89-93. [CrossRef]
13. Songa X, Gongb W, Shenc H, Lia X, Dinge L, Hanb L, et al. Correlation between CAT polymorphism and susceptibility to DMAc-induced abnormal liver function: a case-control study of Chinese population. Biomarkers 2018;23(2):147-53. [CrossRef]
14. Tong Z, Shen H, Dandan Y, Zhang F, Bai Y, Li Q, et al. Genetic Variations in the Promoter of the APE1 Gene Are Associated with DMF-Induced Abnormal Liver Function: A Case-Control Study in a Chinese Population. Int J Environ Res Public Health 2016;13(8):752. [CrossRef]
15. Nomiya T, Haufroid U, Buchet Pierre J, Miyauchi H, Tanaka S, Yamauchi T, et al. Insertion polymorphism of CYP2E1 and urinary N-methylformamide after N,N-dimethylformamide exposure in Japanese workers. Int Arch Occup Environ Health 2001;74(7):519-22. [CrossRef]
16. Xue P, Gao L, Xiao S, Zhang G, Xiao M, Zhang Q, et al. Genetic Polymorphisms in XRCC1, CD3EAP, PPP1R13L, XPB, XPC, and XPF and the Risk of Chronic Benzene Poisoning in a Chinese Occupational Population. Plos One 2015;10(12):e0144458. [CrossRef]
17. Nourozi AM, Neghab M, Bazzaz TJ, Nejat S, Mansoori Y, Shahtaheri JS. Association between polymorphism of GSTP1, GSTT1, GSTM1 and CYP2E1 genes and susceptibility to benzene-induced hematotoxicity. Archives of Toxicology 2018;92(6):1983-90. [CrossRef]
18. Wu B, Ji X, Han R, Han L, Wang T, Yang J, et al. G1TR promoter polymorphism contributes to risk of coal workers' pneumoconiosis: a case-control study from China. Immunol Lett 2014;162(2):210-6. [CrossRef]
19. Han R, Ji X, Wu B, Wang T, Han L, Yang J, et al. Polymorphisms in interleukin 17A gene and coal workers' pneumoconiosis risk in a Chinese population. BMC Pulmonary Medicine 2015;15:79. [CrossRef]
20. Ates I, Yucesoy B, Yucel A, Suzen SH, Karakas Y, Karakaya A. Possible effect of gene polymorphisms on the release of TNF $\alpha$  and IL1 cytokines in coal workers' pneumoconiosis. Exp Toxicol Pathol 2011;63(1-2):175-9. [CrossRef]
21. Ji X, Wang L, Wu B, Han R, Han L, Wang T, et al. Associations of MMP1, MMP2 and MMP3 Genes Polymorphism with Coal Workers' Pneumoconiosis in Chinese Han Population. Int J Environ Res Public Health 2015;12(11):13901-12. [CrossRef]
22. Ji X, Wu B, Han R, Yang J, Ayaaba E, Wang T, et al. The association of LAMB1 polymorphism and expression changes with the risk of coal workers' pneumoconiosis. Environmental Toxicology 2017;32(9):2182-90. [CrossRef]
23. Stanilova S, Miteva L, Prakova G. IL-12Bpro and GSTP1 polymorphisms in association with silicosis. Tissue Antigens 2008;71(2):169-74. [CrossRef]
24. Stanilova S, Miteva L, Prakova G. Interleukin-12B-3'UTR polymorphism in association with IL-12p40 and IL-12p70 serum levels and silicosis severity. Int J Immunogenet 2007;34(3):193-9. [CrossRef]
25. Weng S, Wang L, Rong Y, Liu Y, Wang X, Guan H, et al. Effects of the Interactions between Dust Exposure and Genetic Polymorphisms in Nalp3, Caspase-1, and IL-1 $\beta$  on the Risk of Silicosis: A Case-Control Study. Plos One 2015;10(10):e0140952. [CrossRef]
26. Wang W, Yu Y, Wu S, Sang L, Wang X, Qiu A, et al. The rs2609255 polymorphism in the FAM13A gene is reproducibly associated with silicosis susceptibility in a Chinese population. Gene 2018;30(661):196-201. [CrossRef]

27. Wang B, Ding E, Shen H, Wang J, Sun K, Chen S, et al. Association of TagSNP in lncRNA HOTAIR with susceptibility to noise-induced hearing loss in a Chinese population. *Hearing Research* 2017;347:41-6. [\[CrossRef\]](#)
28. Abreu-Silva RS, Rincon D, Horimoto AR, Sguillar AP, Ricardo LA, Kimura L, et al. The search of a genetic basis for noise-induced hearing loss (NIHL). *Ann Hum Biol* 2011;38(2):210-8. [\[CrossRef\]](#)
29. Guo H, Ding E, Sheng R, Cheng J, Cai W, Guo J, et al. Genetic variation in KCNQ4 gene is associated with susceptibility to noise induced hearing loss in a Chinese population. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2018;63:55-9. [\[CrossRef\]](#)
30. Ding E, Liu J, Shen H, Gong W, Zhang H, Song H, et al. Notch polymorphisms associated with sensitivity of noise induced hearing loss among Chinese textile factory workers. *BMC Medical Genetics* 2018;19(1):168. [\[CrossRef\]](#)
31. Xu X, Yang Q, Jiao J, He L, Yu S, Wang J, et al. Genetic Variation in POU4F3 and GRHL2 Associated with Noise-Induced Hearing Loss in Chinese Population: A Case-Control Study. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13(6):561. [\[CrossRef\]](#)
32. Braga MP, Maciel SM, Marchiori LL, Poli-Frederico RC. Association between interleukin-6 polymorphism in the -174 G/C region and hearing loss in the elderly with a history of occupational noise exposure. *Braz J Otorhinolaryngol* 2014;80(5):373-8. [\[CrossRef\]](#)
33. Li X, Cao J, Wang J, Song H, Ji G, Dong Q, et al. PON2 and ATP2B2 gene polymorphisms with noise-induced hearing loss. *J Thorac Dis* 2016;8(3):430-8. [\[CrossRef\]](#)
34. Guo H, Ding E, Bai Y, Zhang H, Shen H, Wang J, et al. Association of genetic variations in FOXO3 gene with susceptibility to noise induced hearing loss in a Chinese population. *Plos One* 2017;12(12):e0189186. [\[CrossRef\]](#)
35. Shen H, Dou J, Han L, Bai Y, Li Q, Hong Z, et al. Genetic variation in APE1 gene promoter is associated with noise-induced hearing loss in a Chinese population. *Int Arch Occup Environ Health* 2016;89(4):621-8. [\[CrossRef\]](#)
36. Yang Q, Xu X, Jiao J, Zheng Y, He L, Yu S, et al. Genetic variation in EYA4 on the risk of noise-induced hearing loss in Chinese steelworks firm sample. *Occup Environ Med* 2016;73(12):823-8. [\[CrossRef\]](#)
37. Bhatt I, Phillips S, Richter S, Tucker D, Lundgren K, Morehouse R, Henrich V. A polymorphism in human estrogen-related receptor beta (ESRR $\beta$ ) predicts audiometric temporary threshold shift. *Int J Audiol* 2016;55(10):571-9. [\[CrossRef\]](#)
38. Christiani DC, Sharp RR, Collman GW, Suk WA. Applying genomic technologies in environmental health research: challenges and opportunities. *J Occup Environ Med* 2001;43(6):526-33. [\[CrossRef\]](#)
39. Vineis P, Christiani DC. Genetic testing for sale. *Epidemiology* 2004;15(1):3-5. [\[CrossRef\]](#)
40. Khoury MJ. Will genetics revolutionize medicine? *N Engl J Med* 2000;343(20):1497-98. [\[CrossRef\]](#)
41. Burke W. Genetic testing. *N Engl J Med* 2002;347(23):1867-75. [\[CrossRef\]](#)
42. Vineis P, Schulte P, McMichael AJ. Misconceptions about the use of genetic tests in populations. *Lancet* 2001;357(9257):709-12. [\[CrossRef\]](#)
43. Easton D, Farin F, Omiecinski C, et al. Genetic susceptibility. In: Rom W, editor. *Environmental and occupational medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 209-21.



# KRONİK PELVİK AĞRI VE PELVİK TABAN BOZUKLUKLARINDA PSİKİYATRİK SORUNLAR VE TEDAVİSİ

## PSYCHIATRIC PROBLEMS AND TREATMENT IN CHRONIC PELVIC PAIN AND PELVIC FLOOR DYSFUNCTION

Nazmiye YILDIRIM<sup>1</sup> , Mine ÖZKAN<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Bolu, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** N.Y. 0000-0003-2279-2865; M.Ö. 0000-0002-2981-9541

**Cite this article as:** Yıldırım N, Ozkan M. Psychiatric problems and treatment in chronic pelvic pain and pelvic floor dysfunction. J Ist Faculty Med 2020;83(2):162-7. doi: 10.26650/IUITFD.2018.0020

### ÖZET

Kronik pelvik bozuklukların tanı ve tedavisi karmaşıktır ve hasta merkezli, multidisipliner yaklaşım gerekir. Bu süreçte, psikososyal etkenlerin rolünü anlamak, psikiyatrik sorunları değerlendirmek ve hastaların biyopsikososyal yardımını eşzamanlı ve eşgüdümlü almalarını sağlamak önemlidir. Bu derlemenin amacı, kronik pelvik ağrı ve pelvik taban disfonksiyonu olan hastaların psikiyatrik sorunlarına dikkati çekmektir.

**Anahtar Kelimeler:** Pelvik bozukluklar, kronik pelvik ağrı, pelvik taban disfonksiyonu, psikiyatrik morbidite, tedavi

### ABSTRACT

The diagnosis and the treatment of chronic pelvic disorders is complex, and a patient-centered multidisciplinary approach is required. In this process, to understand the role of psychosocial factors and assess psychiatric problems is very important. Synchronized and coordinated biopsychosocial assistance must be given to the patient. The aim of this review is to highlight the psychiatric problems of patients with chronic pelvic pain and pelvic floor dysfunction.

**Keywords:** Pelvic disorders, chronic pelvic pain, pelvic floor dysfunction, psychiatric morbidity, treatment

### GİRİŞ

Kronik pelvik ağrısı ve pelvik taban disfonksiyonunu içeren pelvik bozukluklar geniş bir klinik yelpazeyi kapsar. Pelvis, göbük/göbük altı karın duvarı, lumbosakral veya kalçada lokalize, 6 aydan fazla süren fonksiyonel yetersizliğe neden olan ve medikal bakım ihtiyacı yaratacak kadar şiddetli sıklık olmayan bir ağrı olarak tanımlanan kronik pelvik ağrı, hiç de nadir olmayan, nedenleri ve yönetimi ile ilgili olarak aydınlatılmayı bekleyen bir sağlık problemi (1). İnkontinans (üriner/fekal), konstipasyonu, pelvik organ prolapsusunu ve cinsel problemleri içeren pelvik taban disfonksiyonu da yaygındır, insidansı yaşla beraber artmaktadır ve kadınlarda daha fazla görülmekle birlikte iki cinsiyeti de etkilemektedir (2). Hem kronik pelvik ağrı,

hem de pelvik taban disfonksiyonu kompleks ve multifaktöriyel kökene sahiptir (1,2). Kişiyi biyopsikososyal olarak etkiler ve yaşam kalitesini düşürür (3-6).

Kronik pelvik ağrının ve pelvik taban bozukluklarının, özellikle bazı tiplerinin ortaya çıkışında psikososyal etkenlerin rolü ve bu sağlık sorunlarını yaşayan kişilerde psikiyatrik komorbidite yüksekliği, psikolojik yönün ihmal edilmemesi gerektiğini göstermektedir. Pelvik bozukluklarda psikiyatrik sorunlara ilişkin bazı çalışmaların sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Psikiyatri dışı kliniklere başvuran hastaların değerlendirilmesinde ve tedavisinde konsültasyon liyezon psikiyatrisi veya psikosomatik tıp, genel hastane ile psikiyatri

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** nazmiyekocaman@yahoo.com

**Başvuru/Submitted:** 05.10.2018 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 13.05.2019 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 14.05.2019 • **Kabul/Accepted:** 27.11.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 13.02.2020

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

**Tablo 1:** Kronik pelvik ağrı ve pelvik taban bozukluklarında psikiyatrik sorunlar

Kaynak	Örneklem	Psikiyatrik sorunlar	Oranları
Miller-Matero ve ark. (2016) <sup>3</sup>	Kronik pelvik ağrısı olan kadınlar	Depresyon Anksiyete Öz geçmişinde depresif epizod varlığı İstismar öyküsü varlığı	%25,7 %38,6 %53,8 %44,9
Bryant ve ark. (2016) <sup>14</sup>	Kronik pelvik ağrısı olan kadınlar	Depresyon Anksiyete	%26,7 %53
Potts ve ark. (2001) <sup>22</sup>	Kronik pelvik ağrısı olan hastalar	Fonksiyonel somatik sendrom	%65
Vrijens ve ark. (2017) <sup>2</sup>	Pelvik taban disfonksiyonu saptanan hastalar	Depresyon Anksiyete	%20,3 %30,9
Stach-Lempinen ve ark. (2003) <sup>28</sup>	Urge tipte inkontinansı olan kadınlar	Major depresyon	%44
	Stres tipte inkontinansı olan kadınlar	Major depresyon	%17,5
Perry ve ark. (2006) <sup>29</sup>	Urge tipte inkontinansı olan kadınlar	Depresyon Anksiyete	%37,6 %56,6
Ghetti ve ark. (2010) <sup>35</sup>	Pelvik organ prolapsusu olan kadınlar	Depresyon	%22

arasında köprü vazifesi görmektedir. Bu disiplin; genel hastaneye başvuran, bedensel yakınmaları veya tıbbi hastalığı olan kişilere psikososyal bakım ve psikiyatrik tedavi hizmeti sunar. Böylece hastalar biyopsikososyal yardımı, eşgüdümlü ve eşzamanlı olarak alabilir (7,8). Pelvik bozuklukların tanı ve tedavisi, bütüncül, hasta merkezli ve multidisipliner yaklaşımı gerektirmektedir.

### Kronik pelvik ağrıda psikiyatrik sorunlar

Kronik ve tekrarlayıcı ağrı şikâyeti ile sıklıkla jinekoloji polikliniklerine başvuran hastalar sıklıkla ağrı lokalizasyonunu ve tarifini yapmakta zorlanırlar. Kronik pelvik ağrının patofizyolojisinde; nosiseptif ağrı, enflamatuar ağrı, nöropatik ağrı, psikojenik ağrı olabileceği gibi dört tipin birleşiminden oluşan karma tipte bir ağrı da olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca bazı hastalarda ağrıyı açıklayacak herhangi bir sebep de bulunmayabilir. Kronik pelvik ağrının kliniğinin anlaşılması için pelvik somatik ve visseral yapıları innerve eden farklı nöronal yollar arasındaki etkileşimin bilinmesi gerekmektedir (1). Ruhsal sıkıntısını bedensel bir sorun olarak yaşayan hastalarda somatizasyon gibi somatoform bozukluğun diğer tiplerini akla getirmek gerekir. Ayrıca, depresif hastaların ağrı yakınması ile başvurabileceği ya da uzun süren ağrının depresyona yol açabileceği, aralarında çift yönlü ilişki olduğu bilinmektedir (7,9). Bu durumda, ağrının organik ya da psikolojik kökenli olarak ikiye ayrıldığı dualistik kavramlaştırmanın, tanı ve tedavide sorun yaratacağı söylenebilir. Etiyolojisi ne olursa olsun hasta ağrı duymakta ve yaşamaktadır (7). Sonuçta ağrı, nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnik, kültürel, dinsel, bilişsel ve çevresel boyutları olan karmaşık bir duyumdur (10). Kronik pelvik ağrı sorunu olan kişilerle yapılan çalışmalarda; hastaların depresyon,

anksiyete, somatizasyon, travma sonrası stres bozukluğunu içeren psikiyatrik komorbiditenin ve fiziksel/cinsel istismar öyküsünün üzerinde durulduğu görülmektedir.

Kronik pelvik ağrılı hastalarda kontrol grubuyla yapılan çalışmalarda depresyon ve anksiyetenin yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir (11-13). Son yıllarda yapılan çalışmalar da bu sonucu desteklemektedir. Miller-Matero ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, kronik pelvik ağrısı olan kadınların %25,7'sinde depresyon, %38,6'sında anksiyete riski tespit edilmiştir. Yarı yapılandırılmış görüşme ile en sık bildirilen psikiyatrik semptomlar sırasıyla; uyku bozukluğu (%52,3), gerginlik (%52,3), yorgunluk (%44,9), iştah bozukluğu (%43,9), kaygı (%41,1), panik atak (%38,3), depresif duygudurum, sosyal kapanma, konsantrasyon güçlüğü (%36,4) olarak bildirilmiştir. Hastaların %53,8'inin öz geçmişinde depresif epizod, %44,9'unda istismar öyküsü bulunmuştur (3). Bryant ve ark. da kronik pelvik ağrısı olan kadınların %53'ünün orta veya ciddi düzeyde anksiyete, %26,7'sinin depresyon yaşadığını; depresyon semptomları ile ağrıya bağlı engellilik, ağrının felaketçi (katastrofik) algılanması ve öz-yeterlilik inançları arasında güçlü ilişki olduğunu bildirmiştir. Tedavi planında hastaların düşünce biçimlerini ve ağrı öz-yeterliliğini dahil ederek genişletmek gerektiği, sonuçların psikolojik sorunun işlevsellikte bozulmayı gösterdiği belirtilmiştir (14). Kronik pelvik ağrılı hastalarda yaşam kalitesinde azalmanın, işlevsellikte bozulmanın anksiyete ve depresyonla ilişkili olduğu diğer çalışmalarda da bildirilmiştir (2,13).

Kronik ağrının diğer biçimlerinden farklı olarak kronik pelvik ağrısı olan hastalarda cinsel istismar öyküsünün sıklığı dikkat çekicidir. Yapılan çalışmalarda, kronik pelvik ağrısı

olan kadınların en az yarısında fiziksel ve cinsel istismar öyküsü olduğu, bu kadınların travma sonrası stres bozukluğu gelişme oranının yüksek olduğu bulunmuştur (12,15). Leserman ve ark. kronik pelvik ağrının yedi alt tipinde travma öyküsünün nasıl farklılaştığını incelediği çalışmada, yaygın abdominal/pelvik ağrısı olan hastalarda daha fazla travma ve ruhsal/fiziksel sağlık durumunun daha kötü olduğu sonucuna ulaşmıştır (16). Çocukluk ve yetişkin dönemde cinsel istismara maruz kalan kadınların, istismara uğramayanlara göre dismenore, dispareni veya kronik pelvik ağrı semptomlarının arttığı tespit edilmiştir (17). Kronik pelvik ağrısı olan kadınlarda da, vajinal şikayetlerin, cinsel kaçınmanın, cinsel tatminsizliğin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Ayrıca cinsel sorunların depresyon, anksiyete ve cinsel istismar öyküsü ile ilişkili olduğu ancak ağrı ve fiziksel şikayetler gibi somatik faktörlerle ilişkili olmadığı bulunmuştur. Bu hastalarda cinsel sorunların değerlendirilmesinde anksiyete ve depresyonun önemli faktörler olduğuna dikkat çekilmiştir (18). As-Sanie ve ark. tarafından kronik pelvik ağrılı kadınlarda depresif semptomlar, ağrı deneyimi ve fiziksel, cinsel istismar öyküsü arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada; ergen veya yetişkin dönemde cinsel istismar öyküsü ile ağrıya bağlı engellilik arasında anlamlı ilişki belirlenmiştir. Eğitim düzeyinin, ağrı şiddeti, ağrıya bağlı engellilik ve depresyonla anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur. Ancak yaş ve eğitim kontrol edildikten sonra, çocukluk, ergenlik, yetişkinlik dönemlerinde fiziksel veya cinsel istismarın ağrı şiddeti ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. İstismar öyküsünün ağrı deneyiminden ziyade, depresyonla daha güçlü ilişki içinde olduğu vurgulanmış ve demografik faktörlerin rolüne dikkat çekilmiştir (19).

Kronik pelvik ağrıda cinsiyete özgü farklılıklar da önemli olabilir. Naliboff ve ark. yaptıkları çalışmada, sağlıklı kontrollerle eşleştirilen erkek ve kadın kronik pelvik ağrı sendromu olan hastalarda mevcut ve yaşam boyu stresin yüksek düzeylerde olduğu, hastalıkla başetmede yetersiz oldukları, kognitif defisitlerin arttığı ve daha yaygın ağrı semptomları olduğu gösterilmiştir. Kadın hastalarda çocukluk çağında zorluklar daha belirgin, belirtiler daha yaygın olsa da, erkek ve kadın hastalarda benzer problemlerin olduğu sonucu bildirilmiştir (4). Kronik pelvik ağrılı erkek hastalarda yapılan 69 çalışmanın sistematik olarak gözden geçirildiği bir çalışmada, mevcut literatürün psikolojik ve sosyal boyut ile ağrı arasındaki ilişkiyi vurguladığı, psikiyatrik komorbiditenin incelendiği bildirilmiştir. Psikolojik boyutta, ağrının felaketçi algılanmasının semptom şiddetini etkilediğine dair güçlü kanıtlar tespit edildiği, stresin etkisi hakkında sonuçların tutarsız olduğu belirlenmiştir. Kişilik özellikleri hakkında çok az çalışma bulunmuştur. Sosyal boyutta, eşin tepkisinin ve sosyal etkileşimlerin önemli rol oynadığı, ağrıyı olumsuz etkilediği anlaşılmıştır. İncelenen çalışmaların çoğunluğunun, bu hastalarda kontrollere kıyasla depresyon prevalansının ve genel anksiyetenin artmış olduğuna dair kanıtlar ortaya koyduğunu,

travmatik deneyimlerin etkisine ilişkin ise sonuçların tutarsız olduğunu bildirmiştir. Diğer muhtemel eşlik eden hastalıkların somatoform bozukluklar olduğu ancak yeterince araştırılmadığı belirtilmiştir (5). Bu konuda biri ülkemizde olmak üzere yapılan iki çalışmada, sağlıklı kontrollere göre kronik pelvik ağrılı erkek hastalarda somatizasyon puanının anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (20,21). Ayrıca, Çam Çelikel ve ark. ağrının algılanma şiddeti arttıkça, hem somatizasyon, hem de depresyon düzeylerinin arttığını göstermiştir (21). Başka bir çalışmada, pelvik ağrılı hastalarda %65 oranda fonksiyonel somatik sendrom saptanmıştır (22). Mevcut veriler, tedavi yaklaşımlarına sıklıkla yansımayan psikiyatrik hastalıkların önemini vurgulamaktadır. Birçok çalışmada bütüncül ve multidisipliner yaklaşımın en iyi yol olduğuna dikkat çekilmektedir. Riegel ve ark. psikiyatrik olmayan tedavi stratejilerinin neredeyse hiçbirinin, psikiyatrik komorbiditeyi azaltmadığını bildirmiştir (5). Psikososyal eksiklikleri gidermek için, eşlik eden psikiyatrik bozuklukların daha iyi anlaşılmasına, tanı yöntemlerinin ve özel tedavi yaklaşımlarının, psikiyatrik müdahalelerin uyarlanmasına ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır.

#### **Pelvik taban disfonksiyonunda psikiyatrik sorunlar**

Pelvik taban disfonksiyonu olan hastalarda psikiyatrik komorbidite yeterince araştırılmamıştır. Vrijens ve ark. Pelvik Bakım Merkezine başvuran pelvik taban disfonksiyonu saptanan hastaların %30,9'unda anksiyete, %20,3'ünde depresyon riski saptamışlardır. Katkıda bulunabilecek diğer değişkenler kontrol altına alındığında depresyonun %12'si ve anksiyetenin %7,4'ünün doğrudan pelvik taban disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (2). İnkontinans ve pelvik organ prolapsusu olan hastalarda yapılan çalışmalar ayrı ayrı incelenmiş, benzer psikiyatrik sorunlar yaşadıkları görülmüştür.

İnkontinanslı kişiler utanma, kendini kusurlu ve eksik olarak görme, öz-güvende azalma, beden imajında bozulma gibi sorunlar yaşamaktadırlar. Psikolojik iyilik hali azalmakta, cinsel yaşamları olumsuz etkilenmekte, sosyal izolasyon sıklıkla ortaya çıkmaktadır (23-25). İnkontinans ile depresyon ve anksiyete arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi, zayıf ilişki olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (26,27). Bu sonuç inkontinansın stres, urge ve miks tipleri, inkontinansın şiddeti ve çalışılan popülasyonun yaşıyla ilişkili olabilir. Stach-Lempinen ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada urge tipte inkontinansı olan kadınlardaki majör depresyon oranının (%44), stres tipte inkontinansı olanlara göre (%17,5) daha yüksek olduğunu saptamışlardır (28). Perry ve ark. urge inkontinansı olan kadınların çoğunda (%56,6) anksiyete ve üçte birinden fazlasında (%37,6) depresyon bildirmişlerdir (29). Geniş popülasyonda yapılan çalışmalar, depresyonun inkontinansın şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (6). İnkontinans genç yaşta kişilerde daha fazla psikolojik sıkıntıya yol açma eğiliminde olduğu gibi (25), inkontinans sorunu yaşayan yaşlılarda sağlıklı yaşlılara göre depresyonun 2

kat (30), huzur evinde kalanlarda ise depresyonun 4,5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (31). Üriner inkontinansı olan kadınlar cinsel birleşme esnasında idrar kaçırmaktan korktukları için cinsel ilişkiden kaçınabilmektedirler ve bu durum hastaların %11 ile %45'inde bildirilmiştir (32).

İnkontinans gibi pelvik organ prolapsusu da kadınların yaşamını, beden imajını, cinsel fonksiyonlarını önemli ölçüde etkiler ve semptomların şiddetinin artması beraberinde psikoseksüel sorunların artmasına, yaşam kalitesinin azalmasına yol açar (33,34). İlerlemiş pelvik organ prolapsusu için tedavi arayan kadınlarda depresyon prevalansı %22 olarak saptanmıştır. Ayrıca depresif semptomları olmayanlara göre, depresyon semptomları olan pelvik organ prolapsusu kadınlarda hem yaşam kalitesinin daha düşük, hem de prolapsusla ilgili semptomların daha kötü olduğu bulunmuştur (35). Pelvik organ prolapsusu olan kadınların yaşadığı emosyonel yükü ilgili Ghetti ve ark. tarafından yapılan kalitatif bir çalışmada da, kadınların psikolojik iyilik halinin pelvik taban semptomlarıyla yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (36). Pelvik organ prolapsusu ile beraber inkontinans varlığı cinsel fonksiyonda bozulmayı (%31-44) daha da artırmaktadır (37,38). Ayrıca, radikal pelvik cerrahi sonrasında da cinsel işlev bozukluğu devam edebilmektedir. Robotik cerrahi gibi yeniliklere rağmen halen az sayıda hastanın radikal prostatektomi sonrası normal ereksiyonunu devam ettirebildiği belirtilmektedir (39). Üriner inkontinans hastalarında cerrahi öncesi ve sonrası cinsel işlevi değerlendiren çalışmalar üzerinde yapılan bir meta-analizde, hastaların yaklaşık yarısında cinsel işlevde değişiklik olmadığı ve diğer yarısında da iyileşme oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (40).

### Değerlendirme ve tedavi

Tanı ve tedavi sürecinde; hasta-hekim ilişkisi, semptomun ayrıntılı değerlendirilmesi, tüm sistemlere (gastrointestinal, ürolojik, jinekolojik, psikolojik, nörolojik, kas ve iskelet sistemi) ait öykünün alınması, gerekli konsültasyonların planlanması ve hastayla işbirliğinin devam ettirilmesi önemlidir. Birden fazla patolojinin birlikte bulunma ihtimali akılda tutulmalıdır. Bu konuda holistik yaklaşımla hazırlanmış, özellikle kronik pelvik ağrı klavuzları oldukça kapsamlı kaynaklardır. Psikososyal değerlendirmeye ve tedavisine yönelik olarak da öneriler yer almaktadır.

**Psikososyal ve psikiyatrik değerlendirme;** depresyon, anksiyete, somatizasyon, somatoform ağrı bozukluğu gibi psikiyatrik bozuklukları, ilaç ya da madde bağımlılığını, fiziksel ya da cinsel istismar öyküsünü (çocukluk, ergenlik veya yetişkinlik dönemi), aile ya da evlilik problemlerini, cinsel problemleri, psikososyal stres faktörlerini ve başatma biçimini içermelidir (41). Psikososyal değerlendirme ve tedaviden fayda görecekt kadınları tanımlamada bazı sorular yardımcı olabilir: Ağrınız çalışma, ilişkiler, uyku, cinsel aktivite gibi fonksiyonlarınızı nasıl etkiliyor?, Ağrı duygu durumunuzu nasıl etkiliyor?, Huzursuzluk, gerginlik veya

üzüntü, çökkünlük hissediyor musunuz?, Hayatınızda ne kadar stres yaşıyorsunuz?, Az, orta, yüksek miktarda mı?, Eğer yüksek miktarda ise bunun ağrı ile ilişkisi var mı?, Hiç cinsel, duygusal veya fiziksel istismara maruz kaldınız mı?, Bu günkü yaşamınızı nasıl etkiliyor?, Şu an istismara maruz kalıyor musunuz?, Ağrı, istismar veya stres ile nasıl başa çıkıyorsunuz?, Size destek olan kişiler var mı?, Ağrı ile başa çıkmayla, stres yönetimiyle, depresyon tedavisiyle veya çözümlenmemiş istismar ile ilgili danışmanlık almakla ilgilenir misiniz?, Psikolojik tedavinin, medikal tedavinin yerine değil ona ilave edilmesinin başarıyı ve yaşam kalitesini arttırabileceği, acı çekmeyi azaltabileceği bilgisi verilmelidir (1). Bedensel semptomlar beklenenden daha yoğun, yaygın, şiddeti gün içinde ve yapılan aktivite ile değişmiyor, tedaviye yanıt kötü ise somatoform bozukluk akla gelmelidir (7,9). Hemen hemen her gün, gün boyu devam eden çökkün ruh hali, hayattan zevk alamama ya da ilgi kaybı başta olmak üzere çabuk öfkelenme, uyku ve iştahta değişim gibi belirtiler depresyonu düşündürmelidir. Öyküde psikiyatrik tanı varlığı araştırılmalıdır. Cinsel sorunlar hakkında konuşmakta çekimserlik yaşanabilmektedir. Hastaya cinsel hayatı hakkında herhangi bir sorusu/sorunu olup olmadığı şeklinde genel bir giriş ile başlayıp, daha sonra detaylı olarak ağrı/rahatsızlık hissi olup olmadığı sorulabilir. Bedensel semptomun nedeni hakkında hastanın kendi fikri, azaltan ve arttıran etkenler arasında psikososyal faktörlerin etkisi veya ağrının ortaya çıkmasının özel bir durumun etkili olup olmadığı sorulmalıdır.

**Tedavide,** psikotropoların yanı sıra bilişsel davranışçı ve psikodinamik terapiler kullanılabilir. Kronik ağrı tedavisinde trisiklik antidepressanlar depresyonda olduğundan daha hızlı etki gösterebilmekte ve sıklıkla bu ilaçların nispeten düşük dozları tedavide yeterli olmaktadır (42). Depresyonun tedavisinde özellikle yan etkilerinin daha az olması nedeniyle ön plana çıkan yeni ilaçlar arasında kronik ağrının tedavisinde de etkili bulunanlar ilk planda tetrasiklik antidepressanlar (amoksapin, maprotilin), seçici serotonin geri alım inhibitörleri (sitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertalin, fluvoksamin) ve seçici serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleridir (duloksetin, venlafaksin, milnasipran). Son yıllarda üzerinde durulan seçici serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü olan duloksetinin kronik ağrıdaki etkinliği hakkında yayımlanan bir derlemede 60-120 mg/gün dozlarında verildiğinde fibromiyalji ve periferik nöropatide ağrı şiddetini azaltmada etkili olduğu sonucu bildirilmiştir (43). Düşük dozda antipsikotik ilaçlar adjuvan bir analjezik olarak kronik ağrılı durumların tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır. Nitekim bu konuda yürütülmüş randomize çift kör plasebo çalışmalarının bütününden çıkan sonuç, bu ilaçların akut ve kronik ağrılı sendromların tedavisinde ekleme tedavisi olarak etkili oldukları yönündedir (44). Anksiyete sonrası şiddetli ağrı alevlenmelerinin görüldüğü durumlarda anksiyolitik tedavi faydalıdır. Her ne kadar rahatlama egzersizleri ve stres yönetimi anksiyete ve gerginliği azaltmada yardımcı olbilse de psikososyal

müdahalelerin faydasız olduğu durumda oral anksiyolitik ajanlar düşünülmelidir. Bu ajanları kullanırken, düşük dozda başlanması, orta-uzun etkili olanların tercih edilmesi ve kısa etkili olanlardan kaçınılması gerekir (1).

Kronik pelvik ağrısı olan kişilerde psikoterapinin etkinliğini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Champaneria ve ark. kronik pelvik ağrısı olan kadınlarda psikolojik müdahalelerin öz bildirim dayalı ağrı skorları üzerinde etkisi olduğu yönünde henüz yeterli kanıt olmadığını bildirmiştir (45). Hastalara beden duruşu, nefes alıp-verme ve ağrıyı azaltmak için hareket etme biçimlerinin öğretilmesinin yanı sıra, hastaların bedenleriyle ilgili farkındalıklarının artmasına yönelik bilişsel yaklaşımın kullanıldığı Mensendieck Somato Kognitif tedavi yaklaşımı ile ağrıyı gidermeye çalışan araştırmacılar olumlu sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir (46). Son yıllarda yapılan çalışmalar da umut verici olabilir. Anderson ve ark. paradoksal relaksasyon ile birlikte pelvik tabanda tetik noktalarına değme yöntemi uyguladıkları hastalarda 6 aylık tedavinin sonucunda ağrının şiddetinde üç puanlık azalma olduğunu saptamışlardır (47). Sutar ve ark. beden ile zihin arasındaki dengeyi sağlama amacını taşıyan yoga-temelli müdahalelerin fonksiyonel ağrı sendromlarında genellikle niteliksel olarak etkili olduğunu bildirmiştir (48). Bu konudaki çalışmaların artmasına ihtiyaç olduğu görülmektedir.

## SONUÇ

Kronik pelvik bozukluğu olan hastalarda psikolojik sorunların ve psikiyatrik bozuklukların yüksek olduğu, özellikle depresyon, anksiyete ve istismar öyküsünün değerlendirilmesinin gerekli olduğu görülmektedir. Ağrı yaşanmasını biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörlerin etkileşimi olarak kavrayan biyopsikososyal ağrı modelinin geçerli olduğu anlaşılmaktadır. Pelvik bozuklukların tedavisinde hasta-merkezli yaklaşımla bireye yönelik bir tedavi planı oluşturulması ve multidisipliner yaklaşımla ilgili disiplinlerin işbirliği, tanı ve tedavi sürecinin ilerlemesini sağlayabilir, kısır döngüye girmeyi engelleyebilir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- N.Y., M.Ö.; Yazı Taslağı- N.Y.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- M.Ö.; Son Onay ve Sorumluluk- N.Y., M.Ö.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- N.Y., M.Ö.; Drafting Manuscript- N.Y.; Critical Revision of Manuscript- M.Ö.; Final Approval and Accountability- N.Y., M.Ö.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Oral E, Usta AT. Kronik Pelvik Ağrı, Güneş Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. Ankara, 2016;31-46, 165-70, 185-238.
2. Vrijens D, Berghmans B, Nieman F, van Os J, van Koeveeringe G, Leue C. Prevalence of anxiety and depressive symptoms and their association with pelvic floor dysfunctions-A cross sectional cohort study at a Pelvic Care Centre. *Neurourology Urodyn* 2017;36(7):1816-23. [CrossRef]
3. Miller-Matero LR, Saulino C, Clark S, Bugenski M, Eshelman A, Eisenstein D. When treating the pain is not enough: a multidisciplinary approach for chronic pelvic pain. *Arch Womens Ment Health* 2016;19(2):349-54. [CrossRef]
4. Naliboff BD, Stephens AJ, Afari N, Lai H, Krieger JN, Hong B, et al Widespread psychosocial difficulties in men and women with urologic chronic pelvic pain syndromes: Case-control findings from the multidisciplinary approach to the study of chronic pelvic pain research network. *Urology* 2015;85(6):1319-27. [CrossRef]
5. Riegel B, Bruenahl CA, Ahyai S, Bingel U, Fisch M, Löwe B. Assessing psychological factors, social aspects and psychiatric co-morbidity associated with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS) in men – a systematic review. *J Psychosom Res* 2014;77(5):333-50. [CrossRef]
6. Çelik DB, Beji NK. Pelvik taban fonksiyon bozuklukları ve yaşam kalitesi. *İ.Ü. Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi* 2012;20(1):69-79.
7. Özkan S. Psikiyatrik Tıp: Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi, Roche Yayınları. İstanbul, 1993;5-25.
8. Kocaman N. Konsültasyon liyezon psikiyatrisi hemşireliği ve genel hastanede psikososyal bakım. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(47):97-107.
9. Mete HE, Noyan A, Sertöz ÖÖ. Ağrının psikososyal yönü. *Ağrı* 2006;18(1):20-5.
10. Çeliker R. Kronik ağrı sendromları. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005;51(Özel Ek B):B14-B18.
11. Reed BD, Haefner HK, Punch MR, Roth RS, Gorenflo DW, Gillespie BW. Psychosocial and sexual functioning in women with vulvodynia and chronic pelvic pain. A comparative evaluation. *J Reprod Med* 2000;45(8):624-32.
12. Randolph ME, Reddy DM. Sexual functioning in women with chronic pelvic pain: the impact of depression, support, and abuse. *J Sex Res* 2006;43(1):38-45. [CrossRef]
13. Romão AP, Gorayeb R, Romão GS, Poli-Neto OB, dos Reis FJ, Rosa-e-Silva JC, Nogueira AA. High levels of anxiety and depression have a negative effect on quality of life of women with chronic pelvic pain. *Int J Clin Pract* 2009;63(5):707-11. [CrossRef]
14. Bryant C, Cockburn R, Plante AF, Chia A. The psychological profile of women presenting to a multidisciplinary clinic for chronic pelvic pain: high levels of psychological dysfunction and implications for practice. *J Pain Res* 2016;16(9):1049-56. [CrossRef]
15. Meltzer-Brody S, Leserman J. Psychiatric comorbidity in women with chronic pelvic pain. *CNS Spectr* 2011;16(2):29-35. [CrossRef]



16. Leserman J, Zolnoun D, Meltzer-Brody S, Lamvu G, Steege JF. Identification of diagnostic subtypes of chronic pelvic pain and how subtypes differ in health status and trauma history. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(2):554-61. [\[CrossRef\]](#)
17. Jamieson DJ, Steege JF. The association of sexual abuse with pelvic pain complaints in a primary care population. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1408-12. [\[CrossRef\]](#)
18. ter Kuile MM, Weijnen PT, Spinhoven P. Sexual functioning in women with chronic pelvic pain: the role of anxiety and depression. *J Sex Med* 2010;7(5):1901-10. [\[CrossRef\]](#)
19. As-Sanie S, Clevenger LA, Geisser ME, Williams DA, Roth RS. History of abuse and its relationship to pain experience and depression in women with chronic pelvic pain. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(4):317.e1-317.e8. [\[CrossRef\]](#)
20. Anderson RU, Orenberg EK, Chan CA, Morey A, Flores V. Psychometric profiles and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2008;179(3):956-60. [\[CrossRef\]](#)
21. Çam Çelikel F, Erdemir F, Celep AM, Elbozan Cumurcu B, Erkorkmaz Ü. Kronik Pelvik Ağrılı erkeklerde aleksitimi, depresyon ve somatizasyon. *Yeni Symposium Journal* 2009;47(2):70-5.
22. Potts JM. Chronic pelvic pain syndrome: a non-prostatocentric perspective. *World J Urol* 2003;21(2):54-6. [\[CrossRef\]](#)
23. Gündücü N, Özcan NK. Üriner inkontinanslı kadınların cinsel fonksiyonlarının değerlendirilmesi. *JAREN* 2016;2(1):16-23.
24. Yılmaz E, Muslu A, Özcan E. Üriner inkontinanslı kadınlarda yaşam kalitesi. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2014;2(2):1-14.
25. Weber AM. Epidemiology and psychosocial impact of pelvic floor disorders. In: Walters MD, Karam MM, editors. *Urogynecology and Reconstructive Pelvic Surgery*. 3rd ed., Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007:44-54. [\[CrossRef\]](#)
26. Hung KJ, Awtrey CS, Tsai AC. Urinary incontinence, depression, and economic outcomes in a cohort of women between the ages of 54 and 65 years. *Obstet Gynecol* 2014;123(4):822-7. [\[CrossRef\]](#)
27. Addis IB. Social impact of urinary incontinence and pelvic floor dysfunction. In: Raz S, Rodriguez L, editors. *Female Urology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:69-73. [\[CrossRef\]](#)
28. Stach-Lempinen B, Hakala AL, Laippala P, Lehtinen K, Metsänoja R, Kujansuu E. Severe depression determines quality of life in urinary incontinent women. *Neurourol Urodyn* 2003;22(6):563-8. [\[CrossRef\]](#)
29. Perry S, McGrother CW, Turner K; Leicestershire MRC Incontinence Study Group. An investigation of the relationship between anxiety and depression and urge incontinence in women: development of a psychological model. *Br J Health Psychol* 2006;11(Pt 3):463-82. [\[CrossRef\]](#)
30. Ko Y, Lin SJ, Salmon JW, Bron MS. The impact of urinary incontinence on quality of life of the elderly. *Am J Manag Care* 2005;11(4 Suppl):S103-11.
31. Yip SK, Cardozo L. Psychological morbidity and female urinary incontinence. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21(2):321-9. [\[CrossRef\]](#)
32. Rogers GR, Villareal A, Kammer-Doak D, Qualls C. Sexual function in women with and without urinary incontinence and/or pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12(6):361-5. [\[CrossRef\]](#)
33. Kenton K, Mueller ER. The global burden of female pelvic floor disorders. *BJU Int* 2006;98(Suppl 1):1-7. [\[CrossRef\]](#)
34. Sacomori C, Cardoso FL. Predictors of improvement in sexual function of women with urinary incontinence after treatment with pelvic floor exercises: a secondary analysis. *J Sex Med* 2015;12:746-55. [\[CrossRef\]](#)
35. Ghetti C, Lowder JL, Ellison R, Krohn MA, Moalli P. Depressive symptoms in women seeking surgery for pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J* 2010;21(7):855-60. [\[CrossRef\]](#)
36. Ghetti C, Skoczylas LC, Oliphant SS, Nikolajski C, Lowder JL. The emotional burden of pelvic organ prolapse in women seeking treatment: A qualitative study. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2015;21(6):332-8. [\[CrossRef\]](#)
37. Stoutjesdijk JA, Vierhout ME, Spruijt JW, Massolt ET. Does vaginal reconstructive surgery with or without vaginal hysterectomy or trachelectomy improve sexual well-being? A prospective follow-up study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17(2):131-5. [\[CrossRef\]](#)
38. Ozel B, White T, Urwitz-Lane R, Minaglia S. The impact of pelvic organ prolapse on sexual function in women with urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17(1):14-7. [\[CrossRef\]](#)
39. Başbüyük İ, Armağan A. Radikal pelvik cerrahi sonrası erkek cinsel sağlığı. *Androloji Bülteni* 2016;18(66):170-6.
40. Jha S, Ammenbal M, Metwally M. Impact of incontinence surgery on sexual function: A systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2012;9(1):34-43. [\[CrossRef\]](#)
41. Singh MK. Chronic pelvic pain in women. [www.medscape.com](http://www.medscape.com), Updated: Dec 4, 2012.
42. Guay DRP. Adjunctive agents in the management of chronic pain. *Pharmacother* 2001;21(9):1070-81. [\[CrossRef\]](#)
43. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3(1):CD007115. [\[CrossRef\]](#)
44. Seidel S, Aigner M, Ossege M, Pernicka E, Wildner B, Sycha T. Antipsychotics for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;29(8):CD004844. [\[CrossRef\]](#)
45. Champaneria R, Daniels JP, Raza A, Pattison HM, Khan KS. Psychological therapies for chronic pelvic pain: systematic review of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(3):281-6. [\[CrossRef\]](#)
46. Haugstad GK, Haugstad TS, Kirste UM, Leganger S, Klemmetsen I, Malt UF. Mensendieck somatocognitive therapy as treatment approach to chronic pelvic pain: results of a randomized controlled intervention study. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(5):1303-10. [\[CrossRef\]](#)
47. Anderson RU, Wise D, Sawyer T, Nathanson BH, Nevin Smith J. Equal improvement in men and women in the treatment of urologic chronic pelvic pain syndrome using a multi-modal protocol with an internal myofascial trigger point wand. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2016;41(2):215-24. [\[CrossRef\]](#)
48. Sutar R, Yadav S, Desai G. Yoga intervention and functional pain syndromes: a selective review. *Int Rev Psychiatry* 2016;28(3):316-22. [\[CrossRef\]](#)

# GALAKTOZEMİ VE SİTUS İNVERSUS TOTALİS BERABERLİĞİ: NADİR BİR OLGU SUNUMU

## COEXISTENCE OF TWO RARE DISORDERS GALACTOSEMIA AND SITUS INVERSUS TOTALIS: A CASE REPORT

İlksen DEMİR<sup>1</sup> , Fatma Derya BULUT<sup>1</sup> , Zahide ORHAN<sup>1</sup> , Sebile KILAVUZ<sup>1</sup> , Sevcan ERDEM<sup>1</sup> ,  
Tuğsan BALLI<sup>2</sup> , Deniz KOR<sup>1</sup> , Neslihan ÖNENLİ MÜNGAN<sup>1</sup> 

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Radyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** İ.D. 0000-0002-6455-2459; F.D.B. 0000-0003-0529-2404; Z.O. 0000-0003-2748-9654; S.K. 0000-0002-7527-2620; S.E. 0000-0001-5914-9166; T.B. 0000-0002-5324-0097; D.K. 0000-0001-7659-0500; N.Ö.M. 0000-0001-7862-3038

**Cite this article as:** Demir I, Bulut FD, Orhan Z, Kilavuz S, Erdem S, Balli T, et al. Coexistence of two rare disorders galactosemia and situs inversus totalis: a case report. J Ist Faculty Med 2020;83(2):168-71. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0061

### ÖZET

Galaktozemi, otozomal resesif olarak kalıtılan, karbonhidrat metabolizmasının nadir bir hastalığıdır. En sık görülen formu klasik galaktozeminin nedeni galaktoz-1-fosfat-üridil transferaz enzim eksikliğidir. Situs inversus totalis; torasik ve abdominal solid organların komplet transpozisyonunu tanımlayan başka bir nadir konjenital durumdur. Yenidoğan döneminden itibaren galaktozemi tanısıyla izlenen bir hastada 10 yaşına geldiğinde ayrıntılı bir fizik muayene sayesinde situs inversus totalis anomalisi saptandı ve radyolojik olarak doğrulandı. İki nadir ve birbiri ile ilişkisiz kalıtsal ve konjenital hastalığın birlikteliği daha önce hiç bildirilmediği için ilginç bularak sunmak ve ayrıntılı bir fizik muayenenin önemine bir kez daha dikkat çekmek istedik.

**Anahtar Kelimeler:** Galaktozemi, situs inversus totalis, kalıtsal metabolik hastalık, konjenital anomaliler

### ABSTRACT

Galactosemia is a rare autosomal recessively inherited disease of the carbohydrate metabolism. The most common subtype is the galactose-1-phosphate-uridyl transferase deficiency that leads to classical galactosemia. Situs inversus totalis is another rare congenital condition which defines the heterotopy of thoracic and abdominal organs. Although our patient was diagnosed with galactosemia in the neonatal period, situs inversus totalis could not be recognized until the age of 10 years. An association between these two rare and unrelated congenital conditions has not been reported before. We want to present this interesting case and emphasize the importance of a detailed physical examination.

**Keywords:** Galactosemia, situs inversus totalis, inherited metabolic disease, congenital malformations

### GİRİŞ

Galaktozemi, galaktoz metabolizmasındaki 3 farklı enzimin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan bir kalıtsal metabolik hastalıktır. Bu enzimler; galaktoz-1-fosfat-üridil transferaz (GALT), galaktokinaz ve epimeraz'dır. En sık görülen formu klasik galaktozemiye neden olan GALT eksikliğidir. Tüm dünyadaki insidansı 1/40000-1/80000'dir (1, 2). Akraba evliliğinin yoğun olduğu ülkemizde ise insidansı 1/23775 olarak bildirilmektedir (1). GALT eksikliğinde galaktoz-1-fosfat karaciğer, böbrek, beyin, lens, dil ve deri fibroblastlarında birikerek klinik bulgulara yol açmak-

tadır. Hastalar genellikle doğumda normal olup, beslenmeyi takiben birkaç gün içinde emmede zayıflık, kusma, ishal, hipoglisemi, kolestaz, kilo kaybı, letarji ve kanamaya eğilim gibi bulgularla getirilmektedirler (1-3). Galaktozeminin bir diğer önemli ve karakteristik bulgusu olan katarakt da zaman içinde yerleşip kalıcı görme kayıplarına neden olabilmektedir. Tanı alamayan hastalar çoğunlukla *E. Coli* sepsisi ve hepatorenal yetmezlik nedeniyle kaybedilmektedir. Tanı; klinik bulgulara eşlik eden galaktozürinin varlığında düşünülür ve eritrositlerde galaktoz-1-fosfat üridil transferaz aktivitesinin eksikliği ve GALT geninde mutasyon saptanmasıyla doğrulanır. Tedavi, diyetten

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** deryaozduran@yahoo.com

**Başvuru/Submitted:** 16.08.2019 • **Kabul/Accepted:** 07.01.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 27.02.2020

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

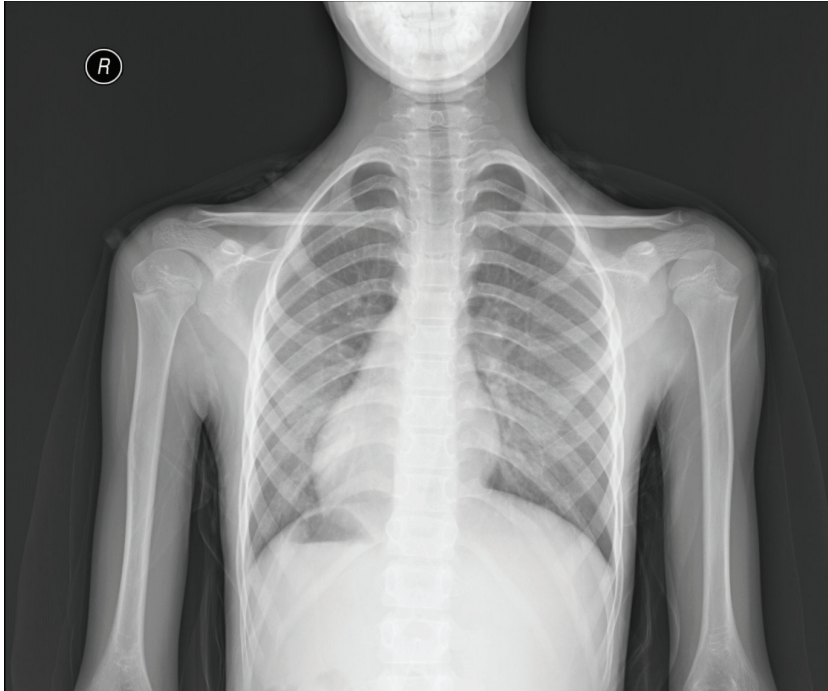
©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

galaktoz ve laktozun ömür boyu çıkarılması şeklindedir. Tanıdaki gecikmeler kronik karaciğer hastalığına, renal tubuler asidoza ve gelişimsel geriliğe neden olmaktadır. Erken tedaviye rağmen dil gelişiminde sorunlar ve kızlarda hipergonadotropik hipogonadizm görülebilmektedir (1-3). Situs inversus totalis insidansı 1/10000 olan diğer nadir bir konjenital hastalıktır (4). İç organlar vücutta ayna görüntüsü şeklinde yerleşmişlerdir; kalp apeksi sağ hemitoraksta, sol akciğer trilobe, sağ akciğer bilobe, karaciğer solda, dalak ve mide sağda yer almaktadır. Bu duruma %3-5 oranında konjenital kalp hastalığı, en sık olarak da büyük arterlerin transpozisyonu eşlik etmektedir (4, 5). Olguların %20'sinde siliyer disfonksiyona bağlı bronşiektazi ve sinüzitin görüldüğü Kartagener sendromu tablosu vardır (4, 5). Eşlik eden anomalilerin varlığı ve şiddetine göre olguların bir bölümüne erken çocukluk döneminde tanı konulabilse de çoğunlukla asemptomatik hastalar erişkin dönemde tesadüfen saptanmaktadır (5).

#### OLGU SUNUMU

Yirmialtı günlük erkek hasta sarılık, karın şişliği, kilo almama, ishal ve kusma nedeniyle götürüldüğü merkezde yapılan batın ultrasonografisinde assit saptanması üzerine hastanemize getirildi. Doğduğundan beri, günde 5-6 kez olan kansız ve mukussuz ishal öyküsü vardı. Özgeçmişinden, ailenin 1. gebelikten yaşayan 1. çocuğu olarak sezaryen ile 3100 gr olarak doğduğu, 10 günlük iken sarılığının başladığı öğrenildi. Anne ve babasının 3. dereceden akraba olduğu ve ailede bilinen başka bir

kalıtsal hastalık öyküsü olmadığı bilgisi alındı. Hastanın başvuru anındaki ağırlığı: 3840 gr (-1,6 SDS), boyu: 54 cm (-1,1 SDS) ve baş çevresi: 36 cm (-1,8 SDS) idi. Genel durumu orta, septik görünümde, cildi ikterik ve karını distandü idi. Kot altında 4 cm hepatomegali ve assit saptandı. Laboratuvar incelemede karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, hipoalbüminemi, direk bilirubin yüksekliği ve koagülopati mevcuttu. Kolestaz etiyojisi için bakılan viral enfeksiyonlar açısından serolojik testleri negatifti. Kan aminoasit analizi ile tirozinemi tip I ve sitrüllinemi tip II ekarte edildi. İdrarda redüktan madde pozitifliği olan ve idrar şeker kromatografisinde yüksek dansitede galaktoz pozitifliği bulunan hastaya galaktozemi ön tanısıyla galaktozsuz diyet tedavisi başlandı. Galaktoz-1-fosfat-ürütil transferaz enzim düzeyi: 1,9 U/g Hb (N≥18,5) düşüktü. *GALT* geninde homozigot p.S135L (c.404C>T) mutasyonu saptanarak galaktozemi tanısı doğrulandı. Hastanın galaktozsuz diyet ile takibinde kısa sürede karaciğer enzimleri ile bilirubin düzeyleri düştü ve koagülasyon testleri normale geldi. İzleminde büyümesi normal seyreden, kataraktı gelişmeyen ve sık enfeksiyon öyküsü olmayan hastanın 10 yaşında iken yapılan rutin poliklinik kontrolünde, kalp seslerinin belirgin olarak sağda duyulması üzerine çekilen akciğer grafisinde dekstrocardi saptandı (Şekil 1). Ekokardiyografide dekstrocardi dışında başka kardiyak anomali görülmedi. Karın ultrasonografisinde intraabdominal organlar da simetrik olarak ters yerleşimli bulununca galaktozemiye ek olarak situs inversus totalis tanısı konuldu. Hastanın yasal varisinden yazılı olarak bilgilendirilmiş olur alındı.



Şekil 1: Olgunun posteroanterior akciğer grafisinde dekstrocardi görüntüsü.

## TARTIŞMA

Galaktozemi, galaktoz metabolizmasındaki 3 farklı enzim eksikliği sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtım gösteren nadir bir kalıtsal karbonhidrat metabolizması hastalığıdır. En sık görülen formu klasik galaktozemiye neden olan Galaktoz-1-fosfat uridiltransferaz eksikliğidir. Klinik bulguları kolestaz, karaciğer yetmezliği, renal tubuler asidoz, galaktozuri, hipoglisemi ve katarakttır (1, 2, 6). Olgumuzda hastalığın tipik bulguları olan kolestaz, karaciğer disfonksiyonu, hipoglisemi ve galaktozuri mevcuttu. Katarakt görülmedi. Zamanında başlanan galaktoz ve laktosuz diyet ile hastanın bulguları tamamen düzeldi, büyüme ve gelişmesi akranlarından farklı olmadı ve hafif üst solunum yolu enfeksiyonları dışında tanıdan sonra ciddi hiçbir enfeksiyon geçirmedi. Ancak ilginç olarak hastanın tanı öncesinde birkaç kez çekilen akciğer grafilerine ve 6 ayda bir yapılan rutin fizik ve ultrasonografik incelemelerine rağmen 10 yaşına kadar fark edilmeyen situs inversus totalis anomalisi de vardı. Situs inversus totalis nadir bir konjenital anomalidir (4, 5). Abdominal ve torasik organlar ayna görüntüsü şeklinde transpoze yerleşmiştir. Situs solitus şeklinde izole görülebildiği gibi, konjenital kalp hastalıkları, kalp ileti defektleri, silier diskinezi, Kartagener sendromu ve polispleni olmak üzere başka anomalilerin birlikteliği de olabilir (4, 5). Eşlik eden anomalilerin şiddetine göre hastalar erken çocukluk döneminde de tanı alabilirler (4, 5). Ancak olgular çoğunlukla asemptomatiktir ve erişkin döneminde tesadüfen bu kompleks anomalileri saptanabilir (4, 5). Benzer şekilde hastamız da galaktozemi nedeniyle rutin takiplerine gelmekteyken, ilk kez 10 yaşında yapılan muayenesinde kalp seslerinin belirgin olarak sağda duyulması üzerine çekilen akciğer grafisinde dekstrokarde saptanıp, karın ultrasonografisinde intraabdominal organların da simetrik olarak ters yerleştiğinin görülmesi sonucu situs inversus totalis tanısı almıştır. Altmış sekiz yaşındaki bir erkek hastada halsizlik, gece terlemesi, abdominal distansiyon ve hassasiyet ile hastane başvurusunda çekilen akciğer grafisinde kalbinin sağda yerleştiği fark edilmiş ve kronik myeloid lösemiyle eş zamanlı olarak tesadüfen situs inversus totalis tanısı bildirilmiştir (8). Kırkbeş yaşındaki tip 2 diyabetes mellitus ve bronşial astım tanıları ile uzun süre izlenen bir hastada ani başlayan göğüs ağrısı, terleme ve takipne nedeniyle hastaneye başvurusunda çekilen telegrafisinde miyokard enfarktüsüne eşlik eden dekstrokarde saptanmıştır (9). 2017'de Sivri ve arkadaşları (10), bir kalıtsal metabolik hastalık olan Fankoni-Bickel sendromu ile situs inversus totalis anomalisinin birlikteliğini rapor etmişlerdir.

## SONUÇ

Akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemizde aynı ailede birden fazla kalıtsal metabolik hastalığın yanı sıra aynı hastada kalıtsal metabolik hastalık ve konjenital anoma-

lilerin beraberliğine de rastlanmaktadır. Biz de bu olgu sunumu ile literatürde ilk kez galaktozemi ve situs inversus birlikteliğini sunarken dikkatli bir fizik muayenenin en değerli tanı metodu olduğunu da bir kez daha vurgulamak istedik.

**Etik Komite Onayı:** Etik komite onayı alınmamıştır. (Olgu sunumu)

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- N.Ö.M., İ.D., Z.O., F.D.B., S.E., T.B.; Veri Toplama- D.K., S.K.; Yazı Taslağı- F.D.B., Z.O., S.K., S.E., T.B., İ.D.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- N.Ö.M., F.D.B., S.E., T.B., D.K.; Son Onay ve Sorumluluk- İ.D., F.D.B., Z.O., S.K., S.E., T.B., D.K., N.Ö.M.; Süpervizyon- N.Ö.M., S.K., F.D.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** This study was not approved by an ethical committee. (Case Report)

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- N.Ö.M., İ.D., Z.O., F.D.B., S.E., T.B.; Data Acquisition- D.K., S.K.; Drafting Manuscript- F.D.B., Z.O., S.K., S.E., T.B., İ.D.; Critical Revision of Manuscript- N.Ö.M., F.D.B., S.E., T.B., D.K.; Final Approval and Accountability- İ.D., F.D.B., Z.O., S.K., S.E., T.B., D.K., N.Ö.M.; Supervision- N.Ö.M., S.K., F.D.B.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Atik S U, Gürsoy S, Koçkar T, Önal H, Adal SE. Clinical, molecular, and genetic evaluation of galactosemia in Turkish children. *Türk Pediatri Arş* 2016;51:204-9. [CrossRef]
2. Berry GT, Walter J, Fridovich-Keil JL. Chapter 6; Disorders of Galactose Metabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J (Eds). *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment*, 6<sup>th</sup> Edition. Heidelberg: Springer Berlin; 2016:139-46. [CrossRef]
3. Fridovich-Keil J, Walter. Galactosemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw Hill Medical Publishing Division; 2008. p.72.
4. Teele SA, Jacobs JP, Border WL, Chanani NK. Heterotaxy Syndrome: Proceedings From the 10th International PCICS Meeting. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery* 2015;6(4):616-29. [CrossRef]

5. Niu MC, Dickerson HA, Moore JA, de la Uz C, Valdés SO, Kim JJ, et al. Heterotaxy syndrome and associated arrhythmias in pediatric patients. *Heart Rhythm* 2018;15(4):548-54. [\[CrossRef\]](#)
6. Fedakar A, Dursun F, Ceyhan İ, Yıldız M, Ergüven M. Galaktozemi. *Göztepe Tıp Dergisi* 2004;19:248-50.
7. Tokatlı A. Galaktozemi taraması. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21:214-23.
8. Sun Y, Li X, Li L, Liu H, Xu Q, Liu B. A patient with chronic myeloid leukemia and situs inversus totalis: A case report. *Oncol Lett* 2017;14(6):7425-30. [\[CrossRef\]](#)
9. Tat KK, Said A, Yee OY, Adinan SNBC, Kiam OT. ST-Elevation Myocardial infarction in situs inversus dextrocardia: A case report. *ASEAN Heart Journal* 2016;24(1):122-4. [\[CrossRef\]](#)
10. Taştemel-Öztürk T, Bilginer-Gürbüz B, Tekşam Ö, Sivri S. A Fanconi-Bickel syndrome patient with a novel mutation and accompanying situs inversus totalis. *Turk J Pediatr* 2017;59(6):693-5. [\[CrossRef\]](#)



# VASCULAR PLUG EMBOLIZATION OF TWO ARTERIES OF PULMONARY SEQUESTRATION PRIOR TO LOBECTOMY

## LOBEKTOMİ ÖNCESİ PULMONER SEKESTRASYONUN VASKÜLER PLAK EMBOLİZASYONU

Ahmet Arif YALÇIN<sup>1</sup> , Serkan KAHRAMAN<sup>1</sup> , Murat AKKUŞ<sup>2</sup> , Aydın YILDIRIM<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>University of Health Sciences, Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Center, Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>University of Health Sciences, Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Center, Training and Research Hospital, Department of Thoracic Surgery, Istanbul, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** A.A.Y. 0000-0002-9258-5389; S.K. 0000-0003-2796-0987; M.A. 0000-0002-3762-6328; A.Y. 0000-0002-0766-1544

**Cite this article as:** Yalcin AA, Kahraman S, Akkus M, Yildirim A. Vascular plug embolization of two arteries of pulmonary sequestration prior to lobectomy. J Ist Faculty Med 2020;83(2):172-6. doi: 10.26650/IUITFD.2018.0021

### ABSTRACT

A 40-year-old male patient was admitted to our emergency department with hemoptysis. A contrast-enhanced thoracic computed tomography demonstrated pulmonary sequestration supplied by two separate aberrant arteries. Due to the risk of excessive bleeding during elective surgery, transcatheter embolization of aberrant arteries was planned before the operation. A 10 mm Amplatzer Vascular Plug 2 was deployed to the proximal and a 6 mm Amplatzer Vascular Plug 1 was deployed to the distal artery via the right femoral artery. The procedure was terminated with successful vascular embolization of the two afore-mentioned arteries. One month after the embolization, the robotic left lower lobectomy was performed electively.

**Keywords:** Pulmonary sequestration, robotic lobectomy, vascular plugs

### ÖZET

40 yaşında bilinen sistemik hastalık öyküsü olmayan hemoptizi şikayeti ile acil servisimize başvuran hastanın çekilen kontrastlı toraks BT'sinde sol alt akciğer parenkiminin torasik aortadan kaynaklı iki aberran arter ile kanlandığı saptanmıştır. Göğüs cerrahisi tarafından değerlendirilerek lobektomi planlanan hastanın peroperatif kanama riskini azaltmak için elektif cerrahi öncesi aberran arterlerin transkateterik kapatılması planlandı. Sağ femoral yolla yapılan anjiyografi sonrası proksimal artere 10 mm Amplatzer Vasküler Plak 2, distal artere ise 6 mm Amplatzer Vasküler Plak 1 yerleştirilerek işlem başarı ile sonlandırıldı. Hastaya 1 ay sonra elektif olarak başarılı robotik lobektomi uygulandı. Bu hibrid yaklaşım nadir bir tedavi stratejisi olarak uygulanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Pulmoner sekestrasyon, robotik lobektomi, vasküler plak

### INTRODUCTION

Pulmonary sequestration is a rare congenital malformation that is characterized by the presence of lung tissue which does not have any communication with the normal bronchopulmonary tree and is supplied by one or more aberrant arteries (1). This condition is only likely to occur in 0.15-1.8% of the general population. There are two types of sequestration: intralobar and extralobar sequestration. Intralobar sequestration that has its own

separate pleura which is a more common type and generally presents in adults. Although it is well known that surgical treatment is recommended for symptomatic patients, transcatheter embolization is an effective treatment modality for patients at risk of excessive bleeding (2). We herein present a case of successful transcatheter vascular plug embolization of pulmonary sequestration patient with recurrent hemoptysis prior to robotic left lower lobectomy.

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** serkankahraman\_86@outlook.com

**Submitted/Başvuru:** 06.10.2018 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 18.09.2019 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 25.09.2019 • **Accepted/Kabul:** 04.10.2019 • **Published Online/Online Yayın:** 06.03.2020

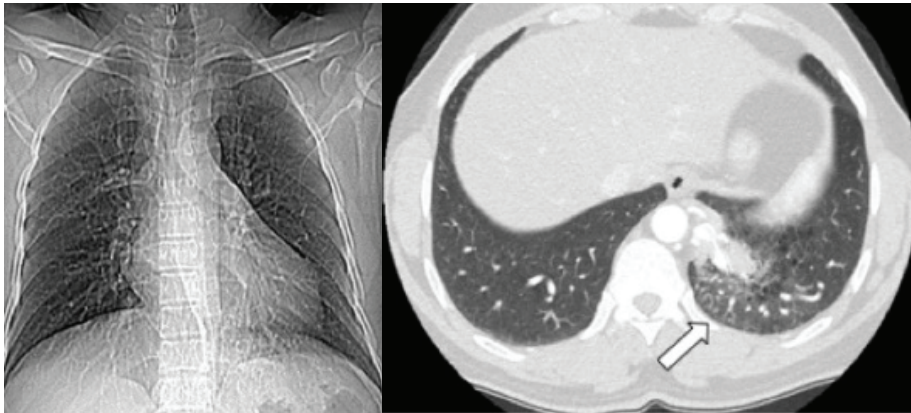
©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

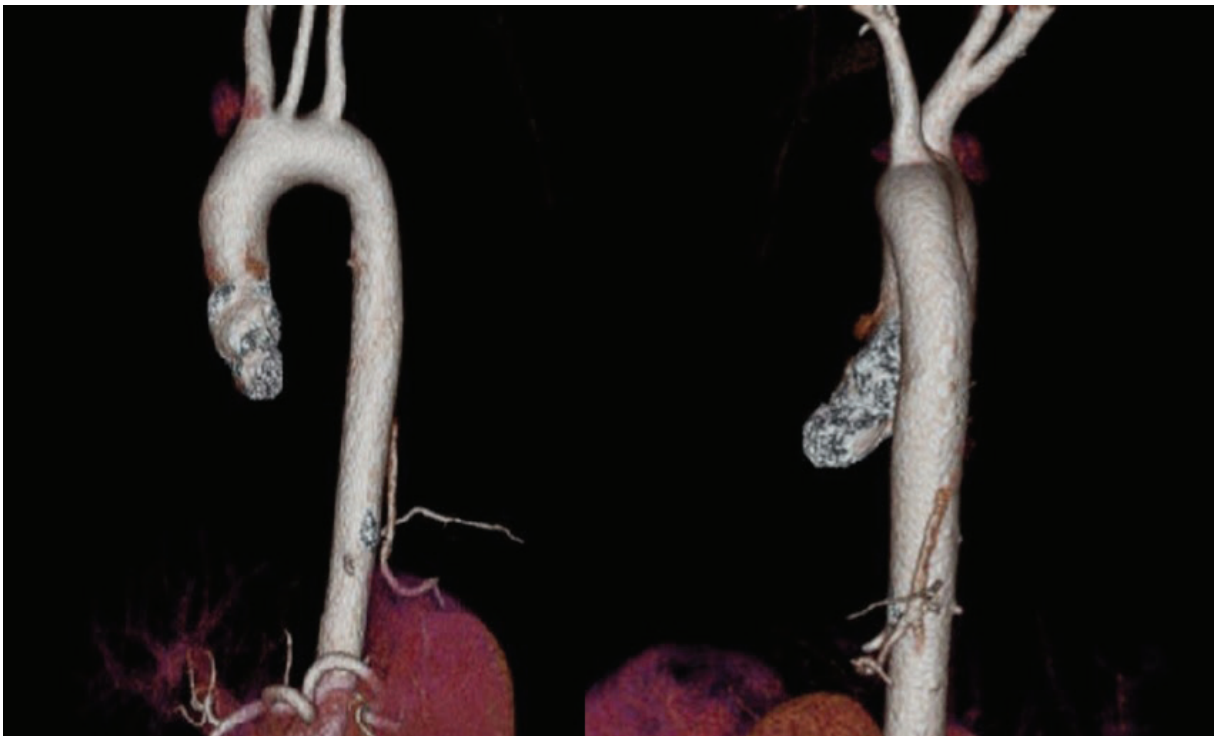
## CASE PRESENTATION

A 40-year-old male patient without any chronic disease was admitted to our emergency department with recurrent episodes of hemoptysis. He was a non-smoker and did not use any medication. His hemodynamic parameters including O<sub>2</sub> saturation were normal and also physical examination and routine laboratory investigations were unremarkable. While a chest radiograph did not have any significant pulmonary parenchymal or pleural abnormality,

thoracic computed tomography demonstrated pulmonary sequestration with increased parenchymal consolidation at the left lower pulmonary area (Figure 1A/B). A contrast-enhanced thoracic computed tomography demonstrated left lower pulmonary parenchyma supplied by two separate aberrant arteries originating from lower thoracic aorta (Figure 2). The proximal aberrant artery (Figure 3A) was bigger than the distal aberrant artery (Figure 3B). The patient was evaluated by our division of thoracic surgery and a left lower lobectomy operation was



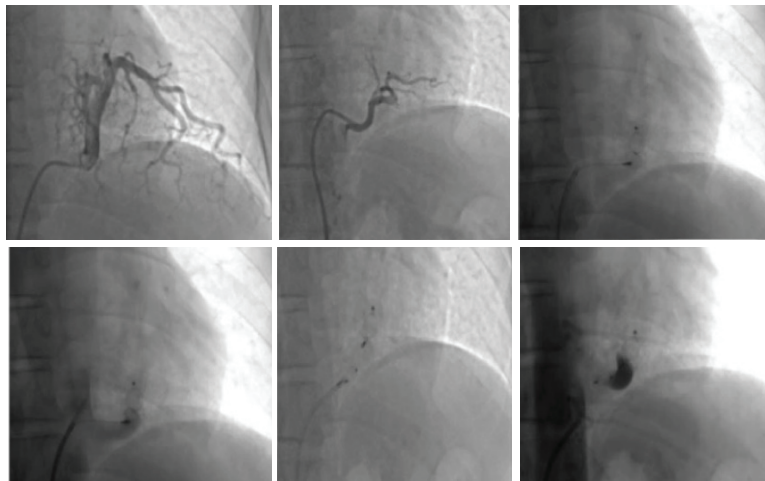
**Figure 1:** A-Chest radiograph of patient with pulmonary sequestration B-Thoracic computed tomography demonstrated pulmonary sequestration with increased parenchymal consolidation at the left lower pulmonary area (arrowhead).



**Figure 2:** Contrast-enhanced thoracic computed tomography demonstrated two separate aberrant arteries originating from lower thoracic aorta.



**Figure 3:** Contrast-enhanced thoracic computed tomography imaging of two aberrant arteries of pulmonary sequestration A- proximal artery B- distal artery.



**Figure 4:** Angiographic imaging of vascular plug embolization of aberrant arteries of pulmonary sequestration A-Angiographic imaging of proximal aberrant artery B-Angiographic imaging of distal aberrant artery C-Amplatzer Vascular Plug 2 implantation to proximal aberrant artery D-Cutting off the blood flow of the proximal artery E-Amplatzer Vascular Plug 1 implantation to distal aberrant artery F-Successful embolization of two aberrant arteries.

planned. Due to the risk of high bleeding during elective surgery, transcatheter embolization of aberrant arteries was approved before the operation by our cardiology and thoracic surgery team. The digital subtraction angiography was performed via the right common femoral artery using 7French (7F) femoral sheath. The two aberrant arteries were selectively cannulated with a Judkins Right (JR) 4-6F diagnostic catheter (Medtronic, New York, USA) and the angiographic images of these arteries were obtained (Figure 4A/B). A 10 mm Amplatzer Vascular Plug 2 (AVP; St. Jude Medical, St. Paul, MN) was deployed to the proximal segment of the artery via 7F Destination sheath (Terumo Medical, Somerset, NJ) (Figure

4C). Then the blood flow of the artery was completely cut off (Figure 4D). After this, a 6 mm Amplatzer Vascular Plug 1 (AVP; St. Jude Medical, St. Paul, MN) was deployed in the distal one via Judkins Right (JR) 4-6F guiding catheter (Medtronic, New York, USA) (Figure 4E). The procedure was terminated with successful vascular embolization of the afore-mentioned two arteries (Figure 4F). The patient was discharged from hospital without any complication on the day after embolization. Although hemoptysis regressed comparatively, a surgical operation was planned by our cardiology and thoracic surgery team due to increased risk of recurrent inflammation at the sequestration area. It is known that interruption of

the arterial supply of the sequestration is not enough to suppress the inflammation. One month after the embolization the robotic left lower lobectomy was performed electively.

## DISCUSSION

Pulmonary sequestration is first described by Rektorzik as a congenital malformation of lung tissue which has its own arterial supply without any communication with the normal bronchopulmonary tree (3). Intralobar sequestration having its own separate pleura is more common than the extralobar type, and generally more than half of the cases of the intralobar type present in later childhood or adulthood, while extralobar is generally diagnosed in infants. Intralobar sequestration is generally located in the lower lobes of lung tissue (98%) and arterial supply often arises from the lower thoracic aorta (4). 2625 patients are evaluated by Young et al. and the most common symptoms are detected as cough, sputum production, fever, hemoptysis and chest pain. 13% of patients presented without any symptom with incidental imaging findings (5). While the digital subtraction angiography is the gold standard procedure for detection of abnormal arterial supply, contrast-enhanced thoracic computed tomography and magnetic resonance imaging are alternative options.

Surgical resection of pulmonary sequestration is the most commonly accepted treatment procedure. However, some patients, having more than one aberrant artery or having arteries arising from the posterolateral area of the aorta, are under high risk of surgical bleeding, such as our patient. Spontaneous regression of pulmonary sequestration due to progressive fibrosis of the dysplastic lung tissue is seen to be difficult in these patients. The other possible mechanism of induced hemorrhage risk is based on friable arterial supply of sequestration due to inflammation from repeated infection. Embolization of the aberrant arteries mimics this mechanism by occluding the arterial supply and it has been demonstrated that embolization can reduce the risk of intraoperative hemorrhage (6). Moreover, embolization can be an alternative treatment strategy of surgical lobectomy or it can be performed prior to surgery in patients under high risk of intraoperative hemorrhage such as our patient. According to the mentioned strategy, our patient was treated successfully with vascular plug embolization of two aberrant arteries of the sequestration to reduce the risk of bleeding during surgery. While there is no data in the literature regarding the optimal timing of the surgical procedure after embolization, one month after embolization, the surgical robotic lobectomy, having a low perioperative hemorrhage risk, was performed electively on the decision of our cardiology and thoracic surgery team. For a month after the embolization had been carried out antiplatelet monotherapy with was given to re-

duce thromboembolic occurrence. Thus, a surgical operation was performed one month after the procedure. This hybrid procedure is quite a rare option in the treatment of pulmonary sequestration due to the high perioperative risk of bleeding due to more than one aberrant artery. It has been reported that vascular embolization has some complications including femoral arterial access site thrombosis and transient limb ischemia, non-target embolization of the pulmonary arteries and aorta, transient hypertension, pain, and fever (2,5). Adamkiewicz arterial occlusion is one of the most serious complications of this procedure. Some of these complications can give rise to increased morbidity and mortality rates. However, the complication rates of vascular plug embolization are low in an experienced center.

## CONCLUSION

Pulmonary sequestration is a rare congenital malformation of lung tissue with aberrant arterial supply. Although surgical lobectomy is the gold standard treatment, vascular embolization is the common accepted strategy that is used instead of or prior to surgery in selected patients. Vascular plug embolization of two aberrant arteries of the sequestration in the same procedure prior to surgical robotic lobectomy is a rare type of treatment. It can enable robotic surgery to reduce the risk of intraoperative hemorrhage. Furthermore, studies on a large scale are needed to evaluate the long term outcome of vascular plug embolization.

---

**Etik Komite Onayı:** Etik komite onayı alınmamıştır.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- A.A.A, S.K., M.A., A.A.; Veri Toplama- A.A.A, S.K.; Veri Analizi/Yorumlama- B.K, N.B.; Yazı Taslağı- A.A.A, S.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- A.A.A, S.K., M.A., A.A.; Son Onay ve Sorumluluk- A.A.A, S.K., M.A., A.A.; Malzeme ve Teknik Destek- A.A.Y.; Süpervizyon- A.A.A, S.K., M.A., A.A.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

---

**Ethics Committee Approval:** This study was not approved by an ethical committee.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- A.A.A, S.K., M.A., A.A.; Data Acquisition- A.A.A, S.K.; Data Analysis/Interpretation- A.A.A, S.K., M.A., A.A.; Drafting Manuscript- A.A.A, S.K.; Critical Revision of Manuscript- B A.A.A, S.K., M.A., A.A.; Final Approval and Accountability- A.A.A, S.K., M.A., A.A.; Technical or Material Support- A.A.Y.; Supervision- A.A.A, S.K., M.A., A.A.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## REFERENCES

1. Yucel O, Gurkok S, Gozubuyuk A, Caylak H, Sapmaz E, Kavakli K, et al. Diagnosis and surgical treatment of pulmonary sequestration. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56(3):154-57. [\[CrossRef\]](#)
2. Ganeshan A, Freedman J, Hoey ET, Steyn R, Henderson J, Crowe PM. Transcatheter coil embolization: a novel definitive treatment option for intralobar pulmonary sequestration. *Heart Lung Circ* 2010;19(9):561-5. [\[CrossRef\]](#)
3. Felker RE, Tonkin IL. Imaging of pulmonary sequestration. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154(2):241-9. [\[CrossRef\]](#)
4. Savic B, Birtel FJ, Tholen W, Funke HD, Knoche R. Lung sequestration: Report of seven cases and review of 540 published cases. *Thorax* 1979;34(1):96-101. [\[CrossRef\]](#)
5. Yong W, Fan L. Pulmonary sequestration: a retrospective analysis of 2625 cases in China. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40(1):39-42. [\[CrossRef\]](#)
6. Tokel K, Boyvat F, Varan B. Coil embolization of pulmonary sequestration in two infants; a safe alternative to surgery. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(4):993-5. [\[CrossRef\]](#)