



ISSN 2146-4006

Bozok Medical Journal

Cilt: 10, Sayı: 2, Haziran 2020

BOZOK TIP DERGİSİ

Volume: 10, Number: 2, June 2020

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır

Official Journal of Yozgat Bozok University Medical Faculty

BOZOK TIP DERGİSİ



Cilt 10, Sayı 2, 2020

Tıp Fakültesi Adına Sahibi
Prof. Dr. Ferit ÇİÇEKÇİOĞLU

Yazı İşleri Müdürü
Doç. Dr. Yunus HACIMUSALAR

Editör
Prof. Dr. Ethem Serdar YALVAÇ

Editör Başyardımcısı
Prof. Dr. Ahmet Şükrü SOLAK
Prof. Dr. Levent IŞIKAY

Editör Yardımcıları
Prof. Dr. Hülya ŞİMŞEK
Prof. Dr. Mustafa KARA
Doç. Dr. Çiğdem KADER
Doç. Dr. Murat KORKMAZ
Doç. Dr. Yavuz Selim İNTEPE
Dr. Öğretim Üyesi Emre GÖKÇEN
Dr. Öğr. Üyesi Elif TURAN
Dr. Öğr. Üyesi Seda SABAH ÖZCAN
Dr. Öğr. Üyesi Sinan KARACABEY
Dr. Öğretim Üyesi Taylan ONAT
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Tuğba OZAN

(İstatistik Editörü)
Doç. Dr. Mahmut KILIÇ
Dr. Öğretim Üyesi Elif ULUDAĞ
Dr. Öğretim Üyesi Gökçen AYDIN AKBUĞA
Öğr. Görevlisi Gözde ERTÜRK ZARARSIZ

Dergimiz Türkiye Atıf Dizini (Türkiye Citation Index), ULAKBİM Tıp Veri Tabanı (Türk Tıp Dizini) ve Türk Medline Ulusal Sağlık Bilimleri Süreli Yayınlar Veritabanı'na kayıtlıdır.

Yayın Türü / Type of Publication
Yerel Süreli Yayın / Periodical Publication

Basım Tarihi / Date of Publication
Haziran 2020 / June 2020

Tasarım - Dizgi / Designing- Editing
Neşe KARABACAK

BOZOK TIP DERGİSİ

Cilt 10, Sayı 02, 2020

DANIŞMA KURULU

Ak Hakan, Yozgat	Durusoy Serhat, Yozgat	Onat Taylan, Yozgat
Anlar Ömer, Ankara	Ede Hüseyin, Katar	Ozan Zeynep Tuğba, Yozgat
Aral Yalçın, Yozgat	Ede Ghaniye, Katar	Özkan Akyüz Esra, Yozgat
Arıkan Fatma İnci, Yozgat	Ekim Hasan, Yozgat	Öztekin Ünal, Yozgat
Arslan Ergin, Yozgat	Er Zafer Cengiz, Yozgat	Öztürk Hayati, Sivas
Arslan Halil, Ankara	Erbay Ali Rıza, Ankara	Öztürk Kahraman, İstanbul
Atabek Didem, Ankara	Erbay Ayşe, Yozgat	Presmann Mark R, ABD
Ataseven Hilmi, Sivas	Erdem Senay Bengin, Yozgat	Polat Muhammed Fevzi, Yozgat
Ateş Yalım, Ankara	Eren Gök Şebnem, Yozgat	Sabah Özcan Seda, Yozgat
Atılğan Kıvanç, Yozgat	Fırat Selma, Ankara	Sarı Sercan, Yozgat
Aypar Ülkü, Yozgat	Göçmen Ayşe Yeşim, Yozgat	Sarıkaya Pervin, Yozgat
Banlı Oktay, Ankara	Gümüşlü Saadet, Antalya	Sarıçoğlu Levent, Antalya
Bakırtaş Hasan, Ankara	Günaydın İlhan, Almanya	Saydam Levent, Ankara
Başer Emre, Yozgat	Gürdal Canan, Ankara	Selmi Volkan, Yozgat
Bavbek Canıgür Nehir, Ankara	Gürdal Mesut, Ankara	Sevcan Levent, Yozgat
Bayhan Seray Aslan, Yozgat	Gürel Abdullah, Yozgat	Sipahi Mesut, Yozgat
Bayhan Hasan Ali, Yozgat	Gürel Gülhan, Yozgat	Solak Ahmet Şükrü, Yozgat
Boran Mediha, Yozgat	Haberal Can İlknur, Yozgat	Suher Mehmet Murat, Ankara
Boynueğri Süleyman, Ankara	Hacimusalar Yunus, Yozgat	Şen İlker, Ankara
Bozkurt Murat, Ankara	Hamamcı Mehmet, Yozgat	Talih Gamze, Yozgat
Börekçi Elif, Yozgat	İmamoğlu M. Abdurrahim, Ankara	Tanık Nermin, Yozgat
Börekçi Hasan, Yozgat	İnan Levent Ertuğrul, Yozgat	Tubaş Filiz, Kayseri
Caltekin İbrahim, Yozgat	İnandıklıoğlu Nihal, Yozgat	Tuncer Baloş Burcu, Ankara
Canıklıoğlu Aysen, Yozgat	İntepe Yavuz Selim, Yozgat	Turan Elif, Yozgat
Cengiz Gül Ferda, Yozgat	Kader Çiğdem, Yozgat	Turan Yaşar, Yozgat
Çakmak Ayça, Yozgat	Kahraman Fatih Ahmet, Yozgat	Tutkun Lütfiye, Yozgat
Çiçekçioğlu Ferit, Yozgat	Kantekin Yunus, Yozgat	Tutkun Engin, Yozgat
Çiftçi Bülent, Yozgat	Kantekin Ünal Çiğdem, Yozgat	Türksoy Vugar Ali, Yozgat
Çölgeçen Emine, Yozgat	Kara Mustafa, Yozgat	Ulukavak Çiftçi Tansu, Ankara
Dağistan Hakan, Yozgat	Karaaslan Fatih, Kayseri	Ulusoy Tangül Sevgi, Yozgat
Daltaban İskender Samet, Yozgat	Karaaslan Özgül, Yozgat	Üstün Yaprak, Ankara
Demir Çaltekin Melike, Yozgat	Karacabey Sinan, İstanbul	Vural Sevilay, Yozgat
Demir Vahit, Yozgat	Karadöl Müjgan, Urfa	Yalvaç Ethem Serdar, Yozgat
Demirdaş Ertan, Yozgat	Korkmaz Murat, Yozgat	Yıldırım Tekin, Yozgat
Demirtürk Fazlı, Tokat	Külah Bahadır, Ankara	Yılmaz Neziha, Yozgat
Dinç Soykan, Yozgat	Marklund Marie, İsveç	Yılmaz Seher, Yozgat
Doğanyigit Züleyha, Yozgat	Metin Bayram, Yozgat	

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır. Yılda 4 kez, Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanır.

Yazışma Adresi: Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Çapanoğlu Mah. Cemil Çiçek Cad. Erdoğan Akdağ Yerleşkesi Atatürk Yolu 7. Km 66100 YOZGAT

YASAL UYARI: Bu dergide yayımlanan içerik kullanımından doğabilecek sonuçlardan veya yanlışlıklardan yayınevi ve editörler sorumlu tutulamayacaklardır. İçeriklerde yer alan görüşler ve fikirler yayınevi ve editörlerin görüşlerini yansıtmaz.

BOZOK TIP DERGİSİ

Cilt 10, Sayı 02, 2020

YAYIN KURULU

Ak Hakan, Yozgat	Tokat Ali Osman, Yozgat
Aran Turhan, Trabzon	Turan Elif, Yozgat
Aral Yalçın, Yozgat	Türkan Hülya, Yozgat
Arıkan Fatma İnci, Yozgat	Ulusoy Tangül Sevgi, Yozgat
Atılgan Remzi, Elazığ	Yalvaç Ethem Serdar, Yozgat
Bayhan Hasan Ali, Yozgat	Yılmaz Ercan, Malatya
Çiçekçioğlu Ferit, Yozgat	Yılmaz Seher, Yozgat
Çiftçi Bülent, Yozgat	Yılmaz Neziha, Yozgat
Çölgeçen Emine, Yozgat	
Dinç Soykan, Yozgat	
Doğanyigit Züleyha, Yozgat	
Ede Ghaniye, Katar	
Erbay Ali Rıza, Ankara	
Eren Gök Şebnem, Yozgat	
Ertürk Zararsız Gözde, Yozgat	
Gözalan Ayşegül, Yozgat	
Göçmen Ayşe Yeşim, Yozgat	
Günaydın İlhan, Almanya	
Gürdal Canan, Ankara	
Gürel Abdullah, Yozgat	
Haberal Can İlknur, Yozgat	
Hacimusalar Yunus, Yozgat	
İmamoğlu M. Abdurrahim, Ankara	
İnan Levent Ertuğrul, Yozgat	
Kader Çiğdem, Yozgat	
Marklund Marie, İsveç	
Öztemur Zekeriya, Sivas	
Öztürk Hayati, Sivas	
Öztürk Kahraman, İstanbul	
Presmann Mark R, ABD	
Polat Muhammed Fevzi, Yozgat	
Sabah Özcan Seda, Yozgat	
Solak Ahmet Şükrü, Yozgat	
Saydam Levent, Ankara	
Şahin Sevinç, Yozgat	
Şimşek Hülya, Yozgat	

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır. Yılda 4 kez, Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanır.

Yazışma Adresi: Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Çapanoğlu Mah. Cemil Çiçek Cad. Erdoğan Akdağ Yerleşkesi Atatürk Yolu 7. Km 66100 YOZGAT

YASAL UYARI: Bu dergide yayımlanan içerik kullanımından doğabilecek sonuçlardan veya yanlışlardan yayınevi ve editörler sorumlu tutulamayacaklardır. İçeriklerde yer alan görüşler ve fikirler yayınevi ve editörlerin görüşlerini yansıtmaz.

ORJİNAL ÇALIŞMA

1. Tomografi ve Mamografinin Karşılaştırılması, Bilgisayarlı Tomografide Meme Kanserin Tanısal Özellikleri İsmet Miraç ÇAKIR, Hatice Ayça ATA KORKMAZ, Eser BULUT, Nahide Gökçe ÇAKIR	1-9
2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Şehirçi Otobüs Şoförlerinde Vücut Kitle İndeksi, 25-Hidroksi Vitamin D ve Parathormon Düzeyleri Hakan ÇELİKHİSAR, Gülay İlkhan DAŞDEMİR	10-15
3. Medial Meniscal Ekstrüzyon İle Dejeneratif Artrit Neden Sonuç İlişkisi Bakımından İncelenmesi Nilüfer AYLANÇ, Şenay Bengin ERTEM	16-22
4. Vitamin D ve Uterin Prolapsus Arasındaki İlişki Can ATA, Alper İLERİ, Varol GÜLSEREN, Mustafa KOCAER, Eftal TANER	23-27
5. Endometrial Örnekleme Sonuçlarımız: 365 Olgunun Analizi Anıl TURHAN ÇAKIR, İsa Şükrü ÖZ, Burak ÜN	28-32
6. Genç Kadınlarda Meme Kanseri Tümörlerinin Agresifliğinin Analizi Refik BADEMÇİ, Ersan EROĞLU, Arzu AKAN	33-38
7. Boyun, Bel ve Diz Ağrısı Olan Yaşlılarda Fizik Tedavi ve Balneoterapi, Retrospektif Çalışma Erdal DİLEKÇİ, Kağan ÖZKUK	39-46
8. HER2-Pozitif Lokal İleri Meme Kanseri Neoadjuvan Trastuzumab Sıralamasının Patolojik Tam Yanıt Üzerine Etkisi Yakup ERGÜN, Nuriye YILDIRIM ÖZDEMİR, Ozan YAZICI, Gökhan UÇAR, Yusuf AÇIKGÖZ, Öznur BAL, Doğan UNCU	47-54
9. Multiple Sklerozda Optik Koherens Tomografi ile Retina Sinir Lifi Tabakasının Değerlendirilmesi Murat Serkan SONGUR, Mehmet HAMAMCI, Seray ASLAN BAYHAN, Hasan Ali BAYHAN, Levent Ertuğrul İNAN	55-59
10. Akrep Sokması Nedeniyle Başvuran Çocuk Olguların Değerlendirilmesi: Bir Üniversite Hastanesi Deneyimi Elif ÇELİK, Adem DURSUN	60-66
11. Meme Ucu Çatlağı ile İlgili YouTube'daki Videoların İncelenmesi Yeliz KAYA, Pelin PALAS KARACA	67-72
12. El ve El Bilek Yumuşak Doku Tümörlü Hastalarda Eksizyonel Cerrahi Kısa Dönem Sonuçları Erdoğan ACAR, Alper GÜLTEKİN	73-79
13. Genel Pediatri Ünitesinde Ampirik Mono/Kombine Antibiyotik Uygulamaları ve İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi: Kesitsel Retrospektif Çalışma Turgay ÇOKYAMAN, Taylan ÇELİK, Fatih BATTAL	80-87
14. Çocukluk Çağı Akut Skrotum Olgularında Tanı ve Tedavinin Değerlendirilmesi: 5 Yıllık Deneyimimiz Demet AYDOĞAN KIRMIZI, Emre BAŞER, Taylan ONAT, Melike DEMİR ÇALTEKİN, Mustafa KARA, Ethem Serdar YALVAÇ	88-94
15. Yozgat Bozok Üniversitesinde Endoskopik Taş Cerrahisi Deneyimimiz Mehmet CANIKLIOĞLU, Ünal ÖZTEKİN, Sercan SARI, Abdullah GÜREL, Volkan SELMİ, Levent İŞIKAY	95-99
16. Gülen Yüzlerin Ardından: Angelman Sendromu Ünal AKÇA, Aslihan SANRI, Gülfer AKÇA, Merve Hilal DOLU, Haydar Ali TAŞDEMİR	100-104
17. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanısına Eşlik Eden Hastalıklar: Tek Merkez Deneyimi Ayşenur PAÇ KISAARSLAN, Sümeyra ÖZDEMİR ÇİÇEK, Nihal ŞAHİN, Sema Nur TAŞKIN, Hakan POYRAZOĞLU, Zübeyde GÜNDÜZ, Ruhan DÜŞÜNSEL	105-110
18. Etilen Glikolün Mide Üzerine Etkisi: Histolojik Çalışma Derya KARABULUT, Emin KAYMAK, Betül YALÇIN, Harun ÜLGER, Ali Tuğrul AKIN, Emel ÖZTÜRK, Birkan YAKAN	111-116
19. Çocuklarda Akut, Komplike Apandisit ve Karın Ağrısı Gözlem Hastalarında Hemogram Parametreleri ve C-Reaktif Protein Değerlerinin Karşılaştırılması Gül DOĞAN, Hülya İPEK, Emre DEMİR, Çağatay Evrim AFŞARLAR	117-124
20. Humerus Üzerinde Anatomik Yapıların Morfometrik Olarak İncelenmesi Seher YILMAZ, Adem TOKPINAR, Mustafa TAŞTAN, Şükrü ATEŞ, Demet ÜNALMIŞ, Dilara PATAT	125-131
21. Maternal Serum D Vitamini Seviyesinin Gebelik Sonuçlarına Etkisi Taylan ONAT, Emre BAŞER, Melike DEMİR ÇALTEKİN, Demet AYDOĞAN KIRMIZI, Mustafa KARA, Ethem Serdar YALVAÇ	132-136
22. Gastrointestinal Stromal Tümörlerin Yönetimi: Bir Üniversite Hastanesinin Deneyimi Ahmet AKBAŞ, Hüseyin BAKIR, Hasan DAGMURA, M. Fatih DAŞIRAN, Emin DALDAL, Yavuz Selim ANGIN, F. Alev DERESÖY, İsmail OKAN	137-144
23. Abdominal Aort Anevrizması ve Ephx2 Geni K55r Polimorfizmi İsmail SARI, Meral YILMAZ, Nurkay KATRANCIOĞLU	145-151
24. İntihar Girişimi ile Acil Servise Başvuran Hastaların Demografik Özelliklerinin ve Klinik Sonuçlarının Değerlendirilmesi Dilek ATİK, Nusin YALIMOL, Benu BULUT, Ahmet ERDUR, Hilmi KAYA, Ramazan ÜNAL, Ramazan GÜVEN, Başar CANDER	152-158
25. Preeklampside Sistemik Enflamatuvar Cevap Belirteçleri Taylan ONAT, Demet AYDOĞAN KIRMIZI, Melike DEMİR ÇALTEKİN, Emre BAŞER, Ethem Serdar YALVAÇ	159-163
26. Fototerapi Alan Hastalarda Demodex Folliculorum ve Demodex Brevis Türlerinin Araştırılması Ebru ÇELİK, Özlem Makbule Ayçan KAYA	164-170
27. Gelişimsel Kalça Displazisi Hastalarında Tanı ve Tedavide Gecikme Nedenlerinin Araştırılması: Tek Merkezli Çalışma Seyran KILINÇ, Özhan PAZARCI, Muhammed Yasir ALTUNIŞIK, Hayati ÖZTÜRK	171-176

İÇİNDEKİLER

28. 65 Yaş Üstü Hastalarda Femur Boyun Kırığı Tedavisinde Sementli ve Sementsiz Hemiartroplastisi Sonrası Mortalitenin Karşılaştırılması Necati EMİRHAN, Akif ALBAYRAK, İsmet Yalkın ÇAMURCU, Hanifi ÜÇPUNAR, Furkan YAPICI, Adem ÇÖBDEN	177-183
29. Diz Osteoartrit Hastalarında Serum Salusin-Alfa ve Salusin-Beta Düzeyleri Seda SABAH ÖZCAN, Murat ÇAKIR, Mehmet GÜMÜŞ, Murat KORKMAZ	184-188
30. Seruleinle Oluşturulmuş Siçan Akut Pankreatit Modelinde Beta Glukan ve Fukoksantin Etkisi Dilek ÖZBEYLİ, Özlem Tuğçe ÇİLİNGİR KAYA, Aslı AYKAÇ, Sezgin AYDEMİR, Esra Bihter GÜRLER, Meral YÜKSEL	189-197
31. Türkiye’de Ortopedik Onkoloji Eğitim ve Gözlemcilik Deneyimi Özhan PAZARCI, Evrim ŞİRİN, Fevzi SAĞLAM, Ömer SOFULU, Bülent EROL	198-202
32. Yüksek Hızlı ve Düşük Hızlı Penetran Abdominal Ateşli Silah Yaralanmalarında Mortaliteyi Etkileyen Faktörler; 2962 Olgunun Retrospektif Analizi Şahin KAYMAK, Vahit Onur GUL	203-209
DERLEME	
33. Hipertansiyon Kontrolünde Tamamlayıcı ve Bütünleşik (İntegratif) Tedavi Örneği: Masaj Gürcan ARSLAN, Özlem CEYHAN	210-214
34. Propolis- Literatür Ne Diyor? Mustafa ÜNAL, Onur ÖZTÜRK, Mustafa Yasin SELCUK, Muhammet Ali ORUÇ	215-223
35. Epilepsi Hastalığında İl-1β Ve İl-6'nın Rolü Naciye Nur GÜLERYÜZ, Seliha ŞAHİN, Nihal İNANDIKLIOĞLU	224-229
OLGU SUNUMU	
36. Hipertrofik Peroneal Tüberkül ile İlişkisi Peroneal Tendonların Tenosinoviti: Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları Ahmet VURAL, Kamber GÖKSU, Ahmet Nedim KAHRAMAN	230-233
37. Spontan Regresyon Gösteren Servikal ve Lomber Disk Hernisi: 3 Olgu Sunumu Mehmet AKTOKLU, Tuğrul Cem ÜNAL, Turgut BOZAN	234-237
38. Orşitin Geç Dönem Nadir Bir Komplikasyonu Murat DEMİR	238-240
39. Uzun Dönem Bifosfonat Kullanımına Bağlı Eşzamanlı Bilateral Femur Subtrokanterik Kırık ile Başvuran Hasta Recep ÖZTÜRK, Coşkun ULUCAKÖY, Emre ÖZANLAĞAN, Ömer Faruk ATEŞ, Mehmet Fatih EKŞİOĞLU	241-244
40. Gebelikte Antikoagülan Kullanımı ile İlişkisi Postpartum Hemoraji ve Sonrasında Aspirasyon Pnömonisi Gelişen Vakanın Yönetimi Emre BAŞER, Taylan ONAT, Melike Demir ÇALTEKİN, Demet AYDOĞAN KIRMIZI, Şiho HİDAYET, Mustafa KARA, E. Serdar YALVAÇ	245-248
EDİTÖRE MEKTUP	
41. Editöre Mektup: Balın Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi Onur ÖZTÜRK, Muhammed Emin GÖKTEPE	249
42. Editöre Mektup: Balın Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi Ayşe TOPAL HANÇER, Pınar YILMAZ	250-251

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLE

1. Features of Breast Cancer on Computerized Tomography with the Comparison of Mammography to Tomography
İsmet Miraç ÇAKIR, Hatice Ayça ATA KORKMAZ, Eser BULUT, Nahide Gökçe ÇAKIR 1-9
2. Body Mass Index, 25-Hydroxy Vitamin D and Parathormone levels in City Bus Drivers with Obstructive Sleep Apnea Syndrome
Hakan ÇELİKHİSAR, Gülay İlkhan DAŞDEMİR 10-15
3. Investigation of the Cause-Effect Relationship Between Degenerative Arthritis and Medial Meniscal Extrusion
Nilüfer AYLANÇ, Şenay Bengin ERTEM 16-22
4. The Association Between Vitamin D and Uterine Prolapse
Can ATA, Alper İLERİ, Varol GÜLSEREN, Mustafa KOCAER, Eftal TANER 23-27
5. Results of Our Endometrial Samplings: Analysis of 365 Cases
Anil TURHAN ÇAKIR, İsa Şükrü ÖZ, Burak ÜN 28-32
6. Analysis of the Aggressiveness of Breast Cancer Tumors in Younger Women
Refik BADEMCI, Ersan EROĞLU, Arzu AKAN 33-38
7. Physical Therapy and Balneotherapy in Elderly Patients with Neck, Low Back and Knee Pain, Retrospective Study
Erdal DİLEKÇİ, Kağan ÖZKUK 39-46
8. The effect of neoadjuvant trastuzumab treatment sequence on pathologic complete response in HER2-positive locally advanced breast cancer
Yakup ERGÜN, Nuriye YILDIRIM ÖZDEMİR, Ozan YAZICI, Gökhan UÇAR, Yusuf AÇIKGÖZ, Öznur BAL, Doğan UNCU 47-54
9. Evaluation of Pediatric Cases That Present with Scorpion Stings: The Experience Of An University Hospital
Murat Serkan SONGUR, Mehmet HAMAMCI, Seray ASLAN BAYHAN, Hasan Ali BAYHAN, Levent Ertuğrul İNAN 55-59
10. Evaluation of Retina Nerve Fiber Layer with Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis
Elif ÇELİK, Adem DURSUN 60-66
11. Evaluation of YouTube Videos Related to Nipple Cracks
Yeliz KAYA, Pelin PALAS KARACA 67-72
12. Short-term Results of Excisional Surgery in Patients with Soft Tissue Tumors of the Hand and Wrist
Erdoğan ACAR, Alper GÜLTEKİN 73-79
13. Evaluation of Empirical Mono / Combined Antibiotherapy Consumption and Related Factors in General Pediatric Ward: A Cross-Sectional Retrospective Study
Turgay ÇOKYAMAN, Taylan ÇELİK, Fatih BATTAL 80-87
14. Evaluation of Diagnosis and Treatment in Childhood Acute Scrotum: Our 5-Year Experience
Demet AYDOĞAN KIRMIZI, Emre BAŞER, Taylan ONAT, Melike DEMİR ÇALTEKİN, Mustafa KARA, Ethem Serdar YALVAÇ 88-94
15. Our Endoscopic Stone Surgery Experience at Yozgat Bozok University
Mehmet CANIKLIOĞLU, Ünal ÖZTEKİN, Sercan SARI, Abdullah GÜREL, Volkan SELMİ, Levent İŞIKAY 95-99
16. Behind smiling faces: Angelman Syndrome
Ünal AKÇA, Aslihan SANRI, Gülfer AKÇA, Merve Hilal DOLU, Haydar Ali TAŞDEMİR 100-104
17. Diseases Accompanying Familial Mediterranean Fever: A Single-centre Experience
Ayşenur PAÇ KISAARSLAN, Sümeyra ÖZDEMİR ÇİÇEK, Nihal ŞAHİN, Sema Nur TAŞKIN, Hakan POYRAZOĞLU, Zübeyde GÜNDÜZ, Ruhan DÜŞÜNSEL 105-110
18. Effect of Ethylene Glycol on The Stomach: Histological Study
Derya KARABULUT, Emin KAYMAK, Betül YALÇIN, Harun ÜLGER, Ali Tuğrul AKIN, Emel ÖZTÜRK, Birkan YAKAN 111-116
19. Comparison of the Hemogram Parameters and C-reactive Protein Values in Patients with Acute, Complicated Appendicitis and Non-specific Abdominal Pain in Children
Gül DOĞAN, Hülya İPEK, Emre DEMİR, Çağatay Evrim AFŞARLAR 117-124
20. Morphometric Investigation of Anatomic Structures on Humerus
Seher YILMAZ, Adem TOKPINAR, Mustafa TAŞTAN, Şükrü ATEŞ, Demet ÜNALMIŞ, Dilara PATAT 125-131
21. The Effect of Maternal Serum Vitamin D Level on Pregnancy Results
Taylan ONAT, Emre BAŞER, Melike DEMİR ÇALTEKİN, Demet AYDOĞAN KIRMIZI, Mustafa KARA, Ethem Serdar YALVAÇ 132-136
22. Management of Gastrointestinal Stromal Tumors: Experience of a University Hospital
Ahmet AKBAŞ, Hüseyin BAKIR, Hasan DAGMURA, M. Fatih DAŞIRAN, Emin DALDAL, Yavuz Selim ANGIN, F. Alev DERESÖY, İsmail OKAN 137-144
23. Abdominal Aortic Aneurysm and EPHX2 Gene K55R Polymorphism
İsmail SARI, Meral YILMAZ, Nurkay KATRANCIOĞLU 145-151
24. Evaluation of Demographic Characteristics and Clinical Outcomes of Patients Presenting to the Emergency Department with Suicide Attempt
Dilek ATİK, Nusin YALIMOL, Benu BULUT, Ahmet ERDUR, Hilmi KAYA, Ramazan ÜNAL, Ramazan GÜVEN, Başar CANDER 152-158
25. Systemic Inflammation Response Markers in Preeclampsia
Taylan ONAT, Demet AYDOĞAN KIRMIZI, Melike DEMİR ÇALTEKİN, Emre BAŞER, Ethem Serdar YALVAÇ 159-163
26. Investigation Of Demodex folliculorum and Demodex brevis in Patients Undergoing Phototherapy
Ebru ÇELİK, Özlem Makbule Ayçan KAYA 164-170
27. An Investigation of the Causes of Delay in the Diagnosis and Treatment of Patients with Developmental Hip Dysplasia: A Single-Centre Study
Seyran KILINÇ, Özhan PAZARCI, Muhammed Yasir ALTUNIŞIK, Hayati ÖZTÜRK 171-176

CONTENTS

28. Comparison of Mortality After Cemented and Cementless Hemiarthroplasty for the Treatment of Femoral Neck Fracture in Patients Aged Over 65 Years Old Mortality After Hemiarthroplasty Necati EMİRHAN, Akif ALBAYRAK, İsmet Yalkın ÇAMURCU, Hanifi ÜÇPUNAR, Furkan YAPICI, Adem ÇÖBDEN	177-183
29. Serum Salusin-Alpha and Salusin-Beta Levels in Patients with Knee Osteoarthritis Seda SABAH ÖZCAN, Murat ÇAKIR, Mehmet GÜMÜŞ, Murat KORKMAZ	184-188
30. The Effect of Beta Glucan and Fucoxanthine in a Serulein- Induced Acute Pancreatitis in Rats Dilek ÖZBEYLİ, Özlem Tuğçe ÇİLİNGİR KAYA, Aslı AYKAÇ, Sezgin AYDEMİR, Esra Bihter GÜRLER, Meral YÜKSEL	189-197
31. Orthopedic Oncology Education in Turkey and Observership Experience Özhan PAZARCI, Evrim ŞİRİN, Fevzi SAĞLAM, Ömer SOFULU, Bülent EROL	198-202
32. The Factors Affecting Mortality In Isolated Penetrating Abdominal High Velocity and Low Velocity Firearm Injuries; Retrospective analysis of 2962 cases Şahin KAYMAK, Vahit Onur GUL	203-209
REVIEW	
33. Complementary and Integrative Treatment In Hypertension Control: Massage Gürcan ARSLAN, Özlem CEYHAN	210-214
34. Propolis- What does the literature say? Mustafa ÜNAL, Onur ÖZTÜRK, Mustafa Yasin SELCUK, Muhammet Ali ORUÇ	215-223
35. The Role of IL-1 β and IL-6 in Epilepsy Disease Naciye Nur GÜLERYÜZ, Seliha ŞAHİN, Nihal İNANDIKLIOĞLU	224-229
CASE REPORT	
36. Hypertrophic Peroneal Tubercule With Peroneal Tenosynovitis: MRI Findings Ahmet VURAL, Kamber GÖKSU, Ahmet Nedim KAHRAMAN	230-233
37. Cervical and Lumbar Disc Hernia with Spontaneous Regression: 3 Case Report Mehmet AKTOKLU, Tuğrul Cem ÜNAL, Turgut BOZAN	234-237
38. A Rare Complication Of The Orchit's Late Period Murat DEMİR	238-240
39. Concurrent Bilateral Subtrochanteric Femoral Fracture Related with Long-Term Bisphosphonate Usage Recep ÖZTÜRK, Coşkun ULUCAKÖY, Emre ÖZANLAĞAN, Ömer Faruk ATEŞ, Mehmet Fatih EKŞİOĞLU	241-244
40. Management of Aspiration Pneumonia Case Occured After a Serious Post-partum Hemorrhage Related to Anticoagulant Treatment During Pregnancy Emre BAŞER, Taylan ONAT, Melike Demir ÇALTEKİN, Demet AYDOĞAN KIRMIZI, Şiho HİDAYET, Mustafa KARA, E. Serdar YALVAÇ	245-248
LETTER TO THE EDITOR	
41. Letter to the Editor: Evaluation of the Effect of Honey on Wound Healing Onur ÖZTÜRK, Muhammed Emin GÖKTEPE	249
42. Letter to the Editor: Evaluation of the Effect of Honey on Wound Healing Ayşe TOPAL HANÇER, Pınar YILMAZ	250-251

TOMOGRAFİ VE MAMOGRAFİNİN KARŞILAŞTIRILMASI, BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİDE MEME KANSERİNİN TANISAL ÖZELLİKLERİ

Features of Breast Cancer on Computerized Tomography with the Comparison of Mammography to Tomography

İsmet Miraç ÇAKIR¹(0000-0002-4229-7493), Hatice Ayça ATA KORKMAZ²(0000-0001-9987-3351),
Eser BULUT²(0000-0002-6765-6552), Nahide Gökçe ÇAKIR²(0000-0001-8096-3971)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, meme kanserinin bilgisayarlı tomografi (BT)'de tanısal özelliklerini belirlemek ve meme kanserinin tomografi görülebilirlik derecesini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Mayıs 2010-Ocak 2016 tarihleri arasında histopatolojik tanısı bulunan 1000 meme lezyonu değerlendirildi. Bu lezyonların 604 (% 60,4)'ünde meme kanseri tanısı vardı. 604 meme kanseri olgusunun 161 (% 16,1)'inin mamografi ve toraks BT görüntüleri vardı. Çalışmaya dahil edilen bu 161 lezyonun BT ve mamografi (MG)'de lezyonların tanısal özellikleri, görülebilirlik oranları, malign ek odak ve patolojik LAP varlığı lezyonların tipi, boyutu ve lokalizasyonundan haberi olmayan iki radyolog tarafından değerlendirildi.

Bulgular: Lezyon boyutları BT'de 7-110 (25.82) mm ve MG'de 6-92 (24.97) mm arasında değişmekteydi. BT ve MG'de kitle şekilleri ve kontürleri büyük oranda düzensiz idi. İki görüntüleme yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p < 0,001$). Cerrahi patolojisi mevcut olan 133 hastanın 38'inde (% 28) tümörden ayrı malign ek odak saptanmış olup, MG'de lezyonların 18'i (% 47), BT'de ise 32'si (% 84) tespit edildi. Cerrahi patolojide 133 hastanın 55'inde (%41) patolojik lenfadenopati (LAP) tespit edilmiş olup MG'de 17 (% 30,1), BT'de ise 45 (% 81,9) patolojik LAP tespit edildi. Lezyonların yaklaşık % 70'inde hem BT hem de MG'de oldukça iyi görülebilirlik oranları vardı. İki gözlemci arasında, gözlemciler arası uyum anlamlıydı.

Sonuç: Tomografi kullanımındaki artıştan dolayı, toraks BT'de meme dokusuna dikkat edilmesi ve meme kitlelerinin BT görüntüleme özellikleri bilinmesi meme kanserinin erken teşhisinde hayati öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Bilgisayarlı tomografi; Meme kanseri; Meme tomografisi

ABSTRACT

Aim: The main purpose of present study was to determine the diagnostic features of breast cancer on tomography (CT) and investigating the degree of tomographic visibility of breast cancer.

Methods: A total amount of 1000 breast lesions with histopathologic diagnose evaluated between may 2010 and january 2016. 604 (60.4%) of these lesions were diagnosed as breast cancer. Of these, 161 (16.1%) patients were evaluated with chest CT. These 161 patient included to study and lesion's diagnostic features in mammography (MG) and CT, tomographic visibility rates, presence of malignant additional focus and pathological LAP were evaluated by two specialist blinded to lesions type, size and location, independently.

Results: The lesion sizes ranged from 7 to 110 (25.82) mm in the CT and from 6 to 92 (24.97) mm in the MG. Most of the mass shapes and margins were irregular on CT and MG. No statistically significant difference was found between the two imaging modalities ($p < 0.001$). Of the 133 patients, 38 (28%) lesions had additional focuses on surgical pathology. MG could detect 18 (47%), CT could detect of these 32 (84%), additional focus. Of the 133 patients, 55 (41%) lesions had pathological LAP on surgical pathology. MG could detect 17 (30,1%), CT could detect of these 45 (81,9%), pathological LAP. Nearly 70% of the lesion was clearly identified on both CT and MG. There were significant interobserver reliability rates between the two observers.

Conclusions: Due to the increase in the use of tomography, attention to the breasts in the study area and knowledge of CT imaging features of breast masses is of vital importance in the early diagnosis of breast cancer.

Keywords: Computerized tomography; Breast cancer; Breast tomography

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü Trabzon, Türkiye

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farabi Hastanesi, Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye.

İsmet Miraç Çakır, Uzm. Dr.
Hatice Ayça Ata Korkmaz, Dr. Öğr. Üyesi
Eser Bulut, Uzm. Dr.
Nahide Gökçe Çakır, Araş. Gör.

İletişim:

Uzm. Dr. İsmet Miraç Çakır,
Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Radyoloji Bölümü, Trabzon, Türkiye.
Telefon: + 90-4623415656,
e-mail: ismetcakir_55@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 13.02.2019
Kabul tarihi/Accepted: 20.05.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.526878

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):1-9
Bozok Med J 2020;10(2):1-9

INTRODUCTION

Mammography (MG), sonography and magnetic resonance imaging (MRI) are standard imaging modalities used to diagnose breast cancer worldwide (1). However, the increased use of multidetector computed tomography (MDCT) in the last two decades increased the proportion of incidentally detected breast lesions, even if MDCT is not the primary breast cancer screening method. New generation MDCTs have especially high resolution and enable imaging of previously undetectable lesions (2).

Thorax computerized tomography (CT) is routinely used in the imaging of lung, mediastinum, pleura, diaphragm and chest wall pathologies, rather than breast tissue. However, breast tissue is generally included in the area of thoracic CT imaging. Increased use of thorax CT for many different reasons such as pulmonary embolism, infections, trauma, cardiac imaging or for staging any type of cancer in clinics, increases the chance of encountering random breast masses. In some cases, CT may be the first imaging method to show breast lesions (3, 4) (4-7) (6-9).

Furthermore, some types of breast cancer can be better visualised by CT than by MG such as inflammatory breast cancer. Also, for patients with ulcerated breast lesions, CT is much easier to apply. Additionally, in the detection of breast cancers that are located close to the chest wall, located in the axillary region or hidden in dense breast types, CT also provides better visualisation than MG.

Studies are describing the characteristics of breast lesions detected by CT incidentally (4, 8-12).

According to our current literature, there is also little information assessing the characteristics and features of known breast cancer in tomography. Existing studies are used to investigate incidental lesions, and none of them mentions the presence of known breast cancer cases in tomography.

Our main purpose is in this study is rather than evaluating the usefulness of tomography in breast masses as a screening method, is determining the tomographic features of breast masses on CT by evaluating the breasts on CT scans with different

clinical indications of CT and by this, comparing the ability of CT by accepting mammography as the gold standard breast imaging modality.

In this context, our study has the only and the largest series in the current literature.

MATERIALS AND METHODS

Study population

This retrospective study was conducted to investigate the imaging features of breast cancer on CT. We searched our institution's Pathology department database to identify pathology reports of breast lesions. All patients were evaluated with breast sonography and MG before sonographically-guided core-needle biopsy or surgery. Breast cancer cases were identified from the pathology department database for patients screened from 2010 to 2016.

For our study, 1000 breast lesions with histopathologic diagnoses were evaluated. Of these lesions, 604 (60.4%) were diagnosed with breast cancer. After searching the Radiology picture archiving and communication system (PACS) database, we detected 161 (16.1%) of these patients with malignant lesions were also evaluated with chest CT for any reason other than breast pathologies such as pulmonary embolism, infections, trauma, cardiac imaging or for staging any type of cancer in clinics within one or two month before mammographic examination.

Patients who underwent tomographic examination for different clinical indications were included in our study at most two months prior to ultrasound and mammography examinations.

In our radiology department, all patients who are considered to have pathological evaluation due to the mammographic findings are used to taken to ultrasound examination on the same day. CT examinations were performed all the study population within one or two month before sonographic and mammographic examination.

Patients without available CT images were excluded from our study.

The study was approved by the local ethics committee of our institution, and all participants provided written informed consent. This prospective, single-institution study was conducted in compliance with the Helsinki Declaration and good clinical practice guidelines of our country.

All examinations were retrospectively performed by two radiologists with a combined experience of more than ten years in breast imaging. The reviewers knew of the presence of breast lesions on thorax CT; however, they were blinded to the locations and final diagnosis of patients.

CT technique

The thorax CT was performed in the supine position, using a 16-detector MDCT scanner (Somatom Sensation, Siemens Medical Systems, Erlangen Germany Wizard; Siemens, Germany). Intravenous contrast-enhanced scans were performed. Standard protocol at our hospital: a pitch of 2, 0.5 s scanner rotation, 120 kV, 160 mAs, 38 cm field of view and 1 mm slice thickness. Subsequently, a contrast-enhanced helical CT was performed with intravenous administration of non-ionic contrast material Iopromide (Ultravist®, Shering, Berlin, Germany), 300 mg/mL, was injected as a 2 mL/kg dose at a speed of 4–6 mL/min using an automatic injector system. Scanning was performed 50 seconds after injection of the contrast medium. Imaging parameters were similar to those used for unenhanced CT.

Image analysis

Breast density was evaluated on MG according to BI-RADS classification system. The breast density patterns of these patients on MG was classified as follows: type 1, almost entirely fat, scattered fibroglandular tissue; type 2, heterogeneously dense parenchyma; type 3, ranging from 51%–75% of the breast tissue and finally type 4, the breast contains greater than 75% glandular and fibrous tissue patterns according to the American College of Radiology classification Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) (13).

Our gold standard imaging modality method for determining CT diagnostic features of breast cancer was specified by MG. Tomography findings were compared with MG findings.

Lesion distribution patterns, positive imaging findings such as margins, shape, lesion dimensions, enhancement patterns, calcifications and related lymph nodes of these malignant breast lesions were also evaluated. Margins of masses were described as well-circumscribed, irregular and speculated (Fig 1). Shapes of lesions were divided into three subgroups: oval, round or irregular.

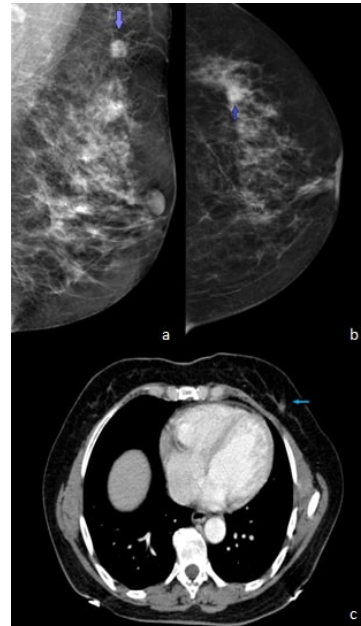


Figure 1. Left CC projection (a), MLO projection (b) MG images and axial CT image (c) were demonstrated spiculated margin mass appearance in the lower inner quadrant of left breast (arrows).

Enhancement patterns of the masses were divided into three subgroups: homogenous enhancement, heterogeneous enhancement and round enhancement. These breast cancers were arranged in classes or categories as either mass or non-mass enhancing lesions (Fig 2).

Our second group, non-mass-like enhancement lesions, refers to lesions that could only be detected on contrast-enhanced CT, which was defined as regional enhancement of the breast. The enhancement area did not reflect a mass-like effect. The distribution region of enhancement (therefore >25% of a quadrant) was divided into three subgroups: focal, segmental and regional enhancement.

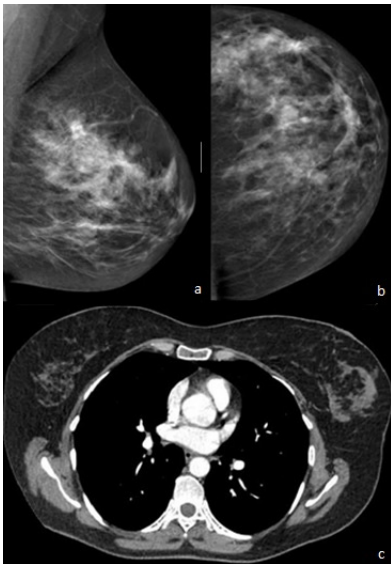


Figure 2. Left CC projection (a) MG image and Aksial CT image (b) were demonstrated, increased fibroglandular tissue density in the upper outer quadrant on MG and axial CT image was shown asymmetric enhancement.

If CT detected any accompanying calcifications, they were noted and compared with their visibility on MG (Fig 3).

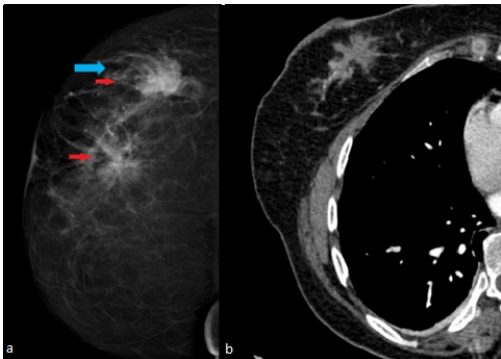


Figure 3. Right MLO projection (a) MG image and axial CT image (b) was shown two spiculated neighbouring lesion with calcifications and axial CT image (b) was demonstrated spiculated margin mass appearance in the upper outer quadrant of left breast with calcifications.

Lesion's multifocality and multicentricity have also been evaluated.

Any lesion that occurred as a mass density other than breast cancer was also considered as an additional focus (Fig 4).

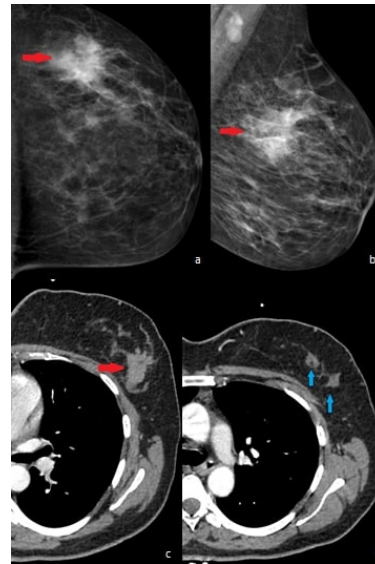


Figure 4. Left MLO projection (a) and CC projection (b) MG images. (c) Aksial CT image were demonstrated well defined, spiculated countered mass appearance in the upper outer quadrant of left breast (red arrows). (d) Axial CT image show additional focuses were also demonstrated on CT (blue arrows).

Axillary lymph nodes were defined as pathologic if the ratio of the long-short axis was under two or cortical irregular thickening was detected (Fig 5).

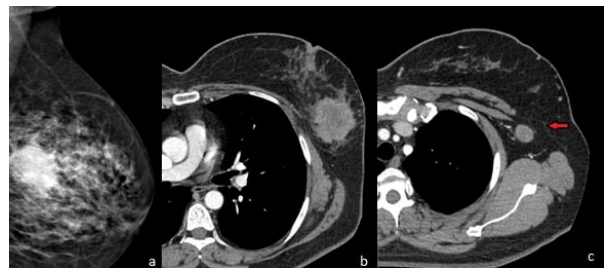


Figure 5. MLO projected left mammography image (a) and axial CT images (b) were demonstrated well defined, spiculated countered mass appearance in the outer central quadrant of left breast. CT image (c) axial region LAP's also demonstrated on CT (red arrow) which was not seen on MG secondary to macroscopic breast structure.

Multicentric cancer was accepted as the occurrence of at least two masses in two different quadrants of the breast or in the same quadrant but at least 50mm apart. Multifocal cancer was accepted as the occurrence of multiple masses in the ipsilaterally

quadrant of the breast or in different quadrants is the measurement between focus is at least 50 mm. Since CT has not a standard lexicon for describing breast masses, MRI lexicon was used in this study because of it’s nature of contrast enhanced and cross-sectional imaging modality.

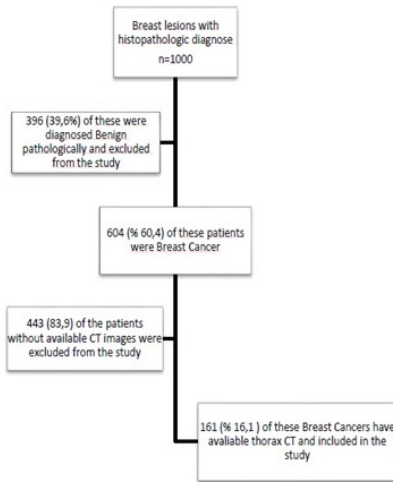


Figure 6 . Flow diagram of the participants

CT breast cancer analysis

Reviewers retrospectively evaluated both MG and CT images without any knowledge about the locations of the lesions and the final differential diagnosis of the pathologic subtypes of these malignant lesions.

The degree of being able to distinguish the lesions on the CT by radiologist was called as lesion visibility. Lesion visibility was classified into four groups; no visibility, low visibility, moderate visibility, high visibility. Our gold standard for the investigating the tomographic features of breast masses on CT and comparing the ability of CT and mammography for detecting breast cancer, was pathologic data.Both reviewers were blinded to each other’s findings and decisions. We compared the results of both researchers statistically.

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as the mean ± standard deviation and categorical variables are expressed as percentages.

Normal distributions were verified using the Kolmogorov-Smirnov test. Imaging features of breast cancer on CT and MG were analyzed by Chi-Square test, and the correlation between variables was analyzed by the Pearson correlation coefficients. P< 0.05 was considered to be statistically significant.

Interobserver agreement between the radiologists was evaluated with Cohen kappa statistics. A kappa value of 0.20 or less was regarded as poor agreement; 0.21-0.40, fair; 0.41-0.60, moderate; 0,61-0,80, good; and greater than 0.80, excellent. The Wilcoxon sign test was used to assess variability among mass measurements with different imaging modalities.

P values less than 0.05 were considered statistically significant. Statistical analysis was conducted using SPSS 22.0 statistical software.

Results

Image analyses results

The flow charts of participants are shown in (Fig 6). The mean age was 52.14 years (range, 29–91 years).

Breast density of patients according to the BI-RADS classification system and pathologic results of lesions are summarised in Table 1.

Table 1. Types of breast density according to BI-RADS and pathologic results of the lesions

BreastDensity	
Type 1. Entirely Fatty	29 (18)
Type 2. Scattered areas of fibroglandular density	80 (49,7)
Type 3. Heterogenously dense	42 (26,1)
Type 4. Extremely Dense	10 (6,2)
Pathology	Number (n%)
invasive ductal cancer	113 (70,2)
invasive lobular cancer	24 (14,9)
invasive carcinoma	4 (2,5)
invasive mucinous cancer	6 (3,7)
Ductal carcinoma in situ	6 (3,7)
Mix cancer	4 (2,5)
intraductal papiller cancer	4 (2,5)

BI-RADS, breast imaging reporting and data system

According to our study results, the most prevalent type of breast type was type 2. Invasive ductal cancer (IDC) constitutes the largest proportions of all lesions (113, 70%) whereas all the other types account for 30%.

The lesion sizes ranged from 7 to 110 (25.82) mm in the tomography and from 6 to 92 (24.97) mm in the MG. Imaging features of breast masses on MG and CT were shown in Table 2.

Table 2. Lesions imaging findings and visibility according to imaging modality

LesionFindings	CT	MG
Measurement	7-110 (25,82) mm	6-92 (24,97) mm
Findings		
Assymetry		5 (3,1)
Mass-Density	138 (85,7)	113 (70,2)
Calsification		11 (6,8)
Mass-Density+Calsification	9 (5,6)	29 (18)
Distortion		3 (1,9)
Non-mass effect Enhancement	8 (5)	
No findings	6 (3,7)	
lesion visibility		
No	6 (3,7)	
Low (%25)	22 (13,7)	12 (7,5)
Moderate (%25-50)	24 (14,9)	35 (21,7)
High (%50-100)	109 (67,7)	114 (70,8)
All lesions	161 (100)	161 (100)

CT; Computer tomography, MG: Mammography

Asymmetry, calcification and distortion were not determined on CT without the appearance of a mass forming. On CT, 138 (85.7%) of the lesions evaluated as mass-density, 9 (5.6%) of the lesions evaluated as mass and calcification, 8 (5%) of the lesions evaluated as non-mass enhancement and 6 (3.7 %) of the lesions had no findings.

Findings of the lesions on MG were 113 (70.2%) mass-density, 11 (6.8%) calcification, 29 (18%) mass and calcification and 3 (1.9%) were distortion.

Morphological findings were also evaluated by CT and MG (Table 3). Most of the mass shapes and margins were irregular on CT and MG. There was no statistical difference between MG and CT in Pearson correlation test ($p < 0.001$).

Table 3. Lesions morphology according to imaging modality

Morphological Findings	CT	MG
Shape		
Oval	15 (10,2)	10 (7)
Round	10 (6,8)	8 (5,7)
Irregular	122 (83)	124 (87,3)
Margin		
Sharp	3 (2)	3 (2,1)
Irregular	99 (67,3)	89 (65,7)
Spiculated	45 (30,6)	50 (35,2)
Internal Enhancement		
Homogenous	69 (46,9)	28 (19,7)
Heterogeneous	45 (30,6)	25 (17,6)
Rim enhancement	33 (22,4)	9 (6,3)
Calsifications	10 (6,8)	45(81,9)
Multifocality	43 (29,3)	142 (100)
Multicentricity	15 (10,2)	
Pathologic LAP	17 (30,1)	
All lesions	147 (100)	

CT, Computer tomography; LAP, lymphadenopathy “MG: Mammography

For masses, enhancement patterns on CT, homogeneous, heterogeneous and rim were 69 (46. 9), 45 (30.6) and 33 (22.4), respectively. On tomography, non mass enhancement patterns were mostly focal altered segmental patern 4 (50), regional 3 (37.5%) and focal 1 (12.5%) contrast pattern.

Moreover, compared with MG, masses appeared more multifocal and multicentered on CT (table 3). Pathology was accepted as the gold standard in comparison with both examinations. Of the 161 lesions, 133 had a surgical pathology result, because some of the lesions diagnosed with sonography guided tru-cut biyopsy. Of the 133 patients, 38 lesions had additional focuses on surgical pathology. MG could detect 18 of these 38 additional focus. However, false positively,

four lesions were diagnosed as additional focus on the mammogram. Tomography was able to detect 32 lesions of these 38 additional focuses. But false positively ten lesions were diagnosed as additional focus on the tomography. Of the 133 patients, 55 were diagnosed surgically as pathological LAP. MG diagnosed 17 (30,1) of them. No false positives were detected. Tomography diagnosed 45 (81, 9) of them. But, false positively four LAPs were evaluated as malignant.

CT reports of patients who underwent thorax CT for breast cancer staging were retrospectively reviewed by our researchers. Of these, 75 lesions were noted in the radiologic reports and 30 of them were found to be suspicious in terms of malignancy.

Lesion visibility rates were shown in Table 2. Nearly 70% of the lesion was clearly identified on both CT and MG. Six lesions were not detected on CT. Four of them had malignancies characterised as calcification on MG that could not be distinguished on tomography, and two of them was the dense breast type pattern. According to Wilcoxon test to assess variability among mass measurements with CT and MG, the p-value of examiner 1 was calculated 0.092, and the p-value of examiner 2 was 0.705. No statistically differences was detected between mass measurements among both techniques. Cohen kappa statistics in interobserver variability were excellent compatible; for visibility, shape and margin, internal enhancement, calsification, pathologic LAP and single focus in CT and MG (95%CI) 0.82- 0.99. Good agreement was found internal enhancement in CT (95%CI) 0.67 - 0.75 (Table 4).

Table 4 . Inter observer variability among all radiologist

95% Confidence Interval		
Parameters	CT	MG
Findings	0,95 (0,89-0,99)**	0,95 (0,89-0,99)**
Shape	0,87 (0,82-0,88)*	0,90 (0,89-0,99)**
Margin	0,85 (0,82-0,88)*	0,83 (0,82-0,88)*
Internal Enhancement	0,72 (0,67-0,75)	
Calsifications	0,99 (0,89-0,99)**	1 (0,89-0,99)**
Single Focus	0,96 (0,89-0,99)**	0,97 (0,89-0,99)**
Pathologic LAP	0,93 (0,89-0,99)**	0,95 (0,89-0,99)**
LesionVisibility	0,82 (0,82-0,88)*	0,82 (0,82-0,88)*

CT, Computer tomography ; LAP, lymphadenopathy

DISCUSSION

In our current literature review, only a few researchers identified the CT features of incidental breast lesions (7, 8, 11, 14, 15). Very limited researchers investigate breast lesion's imaging features with CT and have attempted to compare other imaging modalities (3, 16, 17).

A few investigators have reviewed tomographic imaging features and pathology results of breast lesions incidentally detected on tomography (7, 8).

Swensen and colleagues found breast cancer in three (4%) of 735 female patients who underwent treatment for lung cancer (2). Shojaku et al. identified four (0.4%) cases of incidental and metastatic breast cancer of 1008 patients by non-contrast thorax CT [1]. Lin and et al. included only incidental enhancing breast lesions in their study, which amounted to 16 (0.7%) patients of 2250 who underwent routine contrast-enhanced chest CT (11). Consequently, none of these studies is sufficient to quantify the adequacy of breast cancer diagnosis of CT because their study designs include only incidental breast lesions with low rates of malignant lesions.

Furthermore, our study includes the largest group number (161 malignant lesions) of known breast cancer cases that studied on this topic in the literature. Lin et al. have shown that primary breast cancer has a higher association with irregularity. Also in our study, the irregular border was the most common breast cancer finding. According to our study in 128 of the 140 patients, there was consistency of irregularity between MG and CT (91%). No statistically significant difference was found between the two imaging modalities.

Furthermore, in addition to indistinct margins, breast cancer features were also reported as rim enhancement and axillary lymphadenopathy on thorax CT (6, 9, 18). The results of our study were also compatible with the literature except for the rim enhancement pattern. According to our study results, malignant masses could show high proportion of homogenous enhancement pattern other than heterogenous and rim enhancement patterns. This result may be due to our study design that included not only incidentally detected lesions but also well-known pathologically confirmed breast cancers. We also showed that the enhancement

pattern has no significance in the differential diagnosis of the subtypes of breast cancer.

In addition to the current literature, we have shown that breast cancer can also be recognised by CT using focal, segmental and regional non mass effect enhancement patterns.

There was a decrease in breast mass detection on tomography with an increase in breast density.

Six lesions those detected by only MG were may be the result of insufficient diagnostic value of CT to show microcalcifications, structural distortion and focal asymmetry secondary to low spatial resolution of CT .

Four breast cancer cases that were difficult to detect on MG but could be visualised well and moderately on CT. The reason for this was the use of contrast material in tomography and the higher contrast resolution of tomography.

According to our results, the rate of detection of pathological LAP on CT is superior to MG, probably because the evaluation area included the axillary region, supraclavicular region and the deep pectoral muscle region completely and high contrast resolution of CT.

CT was superior on detecting additional focuses. This result can be explained by the high contrast resolution of the tomography.

Our results showed that tomography provide lower accuracy than mammograms in detection of microcalcifications. The most probable cause of this difference is that the spatial resolution properties of a CT are lower than those of mamogram.

According to our study, only we recognized that 75 of the 155 patients those which we could detect on retrospective evaluation of CT images were noted in the Picture Archiving and Communication System DATA torax CT reports.

Even though CT scans were performed for breast cancer staging, breast cancer was omitted in 86 cases, as the examiner was not focused on the breast.

Our study had several limitations. First, the researchers were aware of the patient's lesion, second, we did not evaluate the venous contrast enhancement pattern of the lesions because the thorax tomography was conducted in only one phase (arterial phase) and non-contrast CTs were excluded from the study, this could be a selection bias as all patients with cancer have not

been enrolled in the study, and finally, the granular appearance due to the signal/noise ratio in overweight patients reduced the sensitivity of the examiner.

With the increased use of thorax CT, CT may be the first imaging modality to be applied to a patient with breast cancer for different reasons such as pulmonary embolism, infections, trauma or for staging of any kind of cancer. Some types of breast cancer can be better visualised by CT than MG and for some patients, such as those with ulcerated and inflamed breast lesions, CT is much easier to both perform and evaluate.

Additionally, in the detection of breast cancers that are located close to the chest wall, located in the axillary region or hidden in dense breast types, CT also provides better visualisation than MG.

According to our study results, no statistically significant difference was found for the diagnosis of breast cancer between CT and MG ($p < 0.001$).

However, even thorax CTs performed for breast cancer staging; many lesions were omitted because the CT was not focused on the breast.

The main CT criteria for the diagnosis of breast cancer include irregular border, high-density masses and dense tissue spicules radiating to adjacent breast tissue.

Today, due to the increase in the use of tomography, knowledge of CT imaging properties of breast masses is of vital importance in the early diagnosis of breast cancer.

For all of these reasons, it is essential to be able to both understand and interpret the imaging findings of breast cancer correctly in tomography.

REFERENCES

1. Orel SG, Troupin RH. Nonmammographic imaging of the breast: Current issues and future prospects. In: Seminars in roentgenology: Elsevier, 1993; 231-241.
2. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Sloan JA, Sykes A-M et al. Lung cancer screening with ct: Mayo clinic experience 1. Radiology 2003;226:756-761
3. Kim SM, Park JM. Computed tomography of the breast: Abnormal findings with mammographic and sonographic correlation. Journal of computer assisted tomography 2003;27:761-770
4. Shojaku H, Seto H, Iwai H, Kitazawa S, Fukushima W, Saito K. Detection of incidental breast tumors by noncontrast spiral computed tomography of the chest. Radiation medicine 2008;26:362-367
5. Yi JG, Kim SJ, Marom EM, Park JH, Jung SI, Lee MW. Chest ct of incidental breast lesions. Journal of thoracic imaging 2008;23:148-155

6. Harish MG, Konda SD, MacMahon H, Newstead GM. Breast lesions incidentally detected with ct: What the general radiologist needs to know 1. *Radiographics* 2007;27:S37-S51
7. Hussain A, Gordon-Dixon A, Almusawy H, Sinha P, Desai A. The incidence and outcome of incidental breast lesions detected by computed tomography. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England* 2010;92:124-126
8. Moyle P, Sonoda L, Britton P, Sinnatamby R. Incidental breast lesions detected on ct: What is their significance? *The British journal of radiology* 2014
9. Porter G, Steel J, Paisley K, Watkins R, Holgate C. Incidental breast masses detected by computed tomography: Are any imaging features predictive of malignancy? *Clinical radiology* 2009;64:529-533
10. Meller MT, Cox JE, Callanan KW. Incidental detection of breast lesions with computed tomography. *Clinical breast cancer* 2007;7:634-637
11. Lin W-C, Hsu H-H, Li C-S, Yu J-C, Hsu G-C, Yu C-P et al. Incidentally detected enhancing breast lesions on chest computed tomography. *Korean journal of radiology* 2011;12:44-51
12. Monzawa S, Washio T, Yasuoka R, Mitsuo M, Kadotani Y, Hanioka K. Incidental detection of clinically unexpected breast lesions by computed tomography. *Acta Radiologica* 2013;54:374-379
13. Liberman L, Menell JH. Breast imaging reporting and data system (bi-rads). *Radiologic Clinics of North America* 2002;40:409-430
14. Poyraz N, Emlik GD, Keskin S, Kalkan H. Incidental breast lesions detected on computed thorax tomography. *The Journal of Breast Health* 2015;11:163
15. Son JH, Jung HK, Song JW, Baek HJ, Doo KW, Kim W et al. Incidentally detected breast lesions on chest ct with us correlation: A pictorial essay. *Diagnostic and Interventional Radiology* 2016;22:514
16. Inoue M, Sano T, Watai R, Ashikaga R, Ueda K, Watatani M et al. Dynamic multidetector ct of breast tumors: Diagnostic features and comparison with conventional techniques. *American Journal of Roentgenology* 2003;181:679-686
17. Krug KB, Houbois C, Grinstein O, Borggreffe J, Puesken M, Hanstein B et al. Focal breast lesions in clinical ct examinations of the chest: A retrospective analysis. In: *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*: © Georg Thieme Verlag KG, 2010; 142-148.
18. Moyle P, Sonoda L, Britton P, Sinnatamby R. Incidental breast lesions detected on ct: What is their significance? *The British journal of radiology* 2010;83:233-240

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU ŞEHİRİÇİ OTOBÜS ŞOFÖRLERİNDE VÜCUT KİTLE İNDEKSİ, 25-HİDROKSİ VİTAMİN D VE PARATHORMON DÜZEYLERİ

Body Mass Index, 25- Hydroxy Vitamin D and Parathormone levels in City Bus Drivers with Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Hakan ÇELİKHİSAR¹(0000-0002-0109-3208), Gülay İLKHAN DAŞDEMİR²(0000-0001-6453-3867)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada; Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu (OUAS) şehir içi otobüs şoförlerinin D vitamini ve Parathormon (PTH) serum düzeylerini incelemek ve herhangi bir tedavi almayan hastaların (normal ve hafif OUAS'lı) sonuçları ile karşılaştırmak planlandı.

Materyal ve Metod: Berlin Uyukuluk Anketi'ne göre yüksek risk grubundaki 162 erkek şehir içi otobüs şoförüne Eşrefpaşa Hastanesi'nin uyku laboratuvarında polisomnografi (PSG) uygulandı. Çalışmaya katılan tüm sürücüler için serum D Vitamini, PTH, kalsiyum ve fosfor düzeyleri ölçüldü. Boyları, ağırlıkları, vücut kitle indeksleri (VKİ), Apne Hipopne İndeksleri (AHI), oksijen desatürasyon indeksleri (ODI) belirlendi. Hasta grubu orta ve şiddetli OUAS ile tedavi gören 88 sürücüyü, kontrol grubu ise hafif OSAS'lı tedavi görmeyen veya OUAS olmayan sürücülerini içeren 74 sürücüyü içermekteydi.

Bulgular: Tedavi alan ve almayan grupların yaş, fosfor, kalsiyum, serum Vitamin D ve serum parathormon düzeyleri arasında yapılan analizler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ek olarak, VKİ, ODI ve AHI düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi.

Sonuç: VKİ [(30.45+3.85), (33.14+3.20), p<0.001], ODI [(4.55 (7), 28.90 (22,20) (p<0.001)] ve AHI [5.65 (9.88), 32.60 (32.18) (p <0.001)] değerleri arasında kontrol grubu ile OUAS'lı sürücüler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. Öte yandan, tedavi alan ve almayan grupların yaş, fosfor, kalsiyum, D vitamini ve serum parathormon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızda şehir içinde araç kullanan OUAS hastalarının yaş ortalaması 41 (8) idi. Yoğun trafik ve trafik ışıkları nedeniyle, hızlanma, fren hareketlerinin ve dur-kalkların şehir içi trafiğinde oldukça sık olduğu bilinmektedir. Bu nedenle kalça, bacak ve kol aktivitesi oldukça yüksektir. Bu tür fiziksel aktiviteler, düzenli egzersiz yapanlarda olduğu gibi, D vitamini eksikliğini ve yüksek parathormon seviyelerinin saptanmamasına sebep olabilecek düzenli egzersizlere eşdeğerdir.

Anahtar Sözcükler: *Obstrüktif uyku apne sendromu; Vitamin D; Parat hormon; Şehir içi otobüs şoförleri*

ABSTRACT

Objectives: In this study; it was planned to examine the Vitamin D and Parathormone (PTH) serum levels of city bus drivers with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and to compare the results with those of patients who do not receive any treatment (normal and light OSAS).

Materials and Methods: Polysomnography (PSG) was applied at the sleep laboratory of Eşrefpaşa Hospital on 162 male city bus drivers who are in a high risk group according to Berlin Sleepiness Questionnaire. The serum Vitamin D, PTH, calcium and phosphor levels were measured for all drivers included in the study. Their heights, weights, body mass indexes (BMI), Apnea Hypopnea Indexes (AHI), oxygen desaturation indexes (ODI) were determined. The patient group was comprised of 88 drivers under treatment with moderate and severe OSAS whereas the control group was comprised of 74 drivers with light OSAS who are not under treatment or drivers with no OSAS.

Results: No statistically significant difference was determined as a result of statistical analysis carried out between the age, phosphor, calcium, serum Vitamin D and serum parathormone levels of groups that receive and do not receive treatment. In addition, a statistically significant difference was determined between the BMI, ODI and AHI levels.

Conclusion: A statistically significant difference was determined with regard to BMI [(30.45+3.85), (33.14+3.20), p<0.001], ODI [(4.55(7), 28.90 (22,20) (p<0.001)] and AHI [5.65 (9.88), 32.60 (32.18) (p<0.001)] levels between the control group and drivers with moderate and severe OSAS. On the other hand, a statistically significant difference could not be determined between the age, phosphor, calcium, serum Vitamin D and serum parathormone levels of groups that do and do not receive any treatment. The age average of OSAS patients in our study who drive a vehicle in local traffic was (41) and these patients spent all of their shifts in local traffic. It is known that speeding-braking movements and start-stops are quite frequent in local traffic due to intensive traffic, traffic lights and stops. Accordingly, hip, leg and arm activity is quite high. Indeed, such physical activities are equivalent to regular exercise which may have resulted in the failure to detect vitamin D deficiency and high levels of parathormone as is the case for patients who exercise regularly.

Keywords: *Obstructive sleep apnea syndrome; Vitamin D, Parathormone; City bus drivers*

¹Eşrefpaşa Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Yenişehir- İZMİR

²Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Okmeydanı İSTANBUL

Hakan ÇELİKHİSAR, Uzm. Dr.
Gülay İLKHAN DAŞDEMİR, Uzm. Dr.

İletişim:

Hakan Çelikhisar, MD
Eşrefpaşa Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği
Gaziler Caddesi No:315, 35110
Yenişehir- İZMİR
Tel: 0232 2938000
e-mail: hcelikhisar@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 26.02.2019

Kabul tarihi/Accepted: 28.03.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.532840

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):10-12
Bozok Med J 2020;10(2):10-12

INTRODUCTION

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is the most frequently observed sleep disorder which develops as a result of the full or partial obstruction of the upper respiratory tract (1). The prevalence of OSAS has been determined according to many studies in the world as 3-7% in men and as 2-5% in women (2). Studies related to its etiology are still ongoing, however the most important risk factors are male gender, advanced age, neck circumference and obesity (4).

The gold standard for OSAS diagnosis and treatment selection is the polysomnography (PSG) examination (5). According to the classification by American Academy of Sleep Medicine, OSAS can be classified into 3 groups as light OSAS (AHI = 5-15), moderate OSAS (AHI = 15-30) and severe OSAS (AHI > 30) (5). Continuous positive air pressure (CPAP) is the standard treatment for OSAS (6,7).

It has been reported in recent studies that one of two males with Body Mass Index (BMI)≥40 have vitamin D deficiency subject to obesity which is among the risk factors (4). The relationship between vitamin D serum concentrations and OSAS has been evaluated in a limited number of studies until now which have put forth various inconsistent results. On the other hand, there are also various studies which indicate that there is no relationship between OSAS and Vitamin D and Parathormone (PTH) serum levels but which also report confusing results due to comorbidity and primarily obesity (19,21).

PTH and Vitamin D is a steroid type molecule effective on bone metabolism and calcium homeostasis. It is known as a hormone due to the metabolic role it plays in many tissues. Vitamin D deficiency is closely related with certain diseases such as coronary artery disease, coronary failure, arrhythmia and diabetes mellitus (3,4).

In this study; it was planned to examine the Vitamin D and Parathormone (PTH) serum levels in city bus drivers undergoing treatment for moderate and severe obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and to compare the acquired results with normal and light

OSAS patients who are not undergoing any treatment. It was also planned to determine the relationship between Vitamin D and Parathormone serum levels on the disease diagnosis and severity in the city bus driver group comprised of drivers with OSAS who have to work in a physically active manner due to their profession.

MATERIALS AND METHODS

Our study was carried out retrospectively at the Eşrefpaşa Hospital Sleep Center.

A total of 162 city bus drivers currently working actively who were in the high risk group according to the Berlin Sleepiness Questionnaire result were included in the study.

Signed consent forms were obtained from all participants. The Berlin questionnaire comprised of a total of 10 questions and 3 categories was applied on all participants for evaluating the level of excessive daytime sleepiness. Those who responded as "yes" to two or more of the three categories were evaluated to have high OSAS risk and were subject to polysomnography (PSG) (19).

Other than OSAS, cases with sleep disorder, chronic liver disease, active infection, antibiotic – vitamin D – diuretic – calcium use, malignancy story, thyroid disease, osteoporosis were not included in the study.

Women patients were not included in the study thereby ensuring that the results are not affected from changes that may occur due to the physiological changes in the hormone profile during the postmenopausal period.

Demographic characteristics of each participant were recorded such as age, weight, height, alcohol and cigarette use, medical story and habits. Comparisons were made between two groups as those undergoing treatment (moderate and severe OSAS) and those who are not undergoing any treatment (normal and light OSAS) according to PSG scoring results. The group that is not undergoing any treatment was accepted as the control group. All patients who took part in our study were subject to monitoring by a trained sleep technician at our sleep center via PSG device. At least 6 hours of PSG records were acquired. PSG was carried

out in accordance with the American Academy of Sleep Medicine Classification criteria (1). Blood samples were taken into biochemistry tubes in the morning during 08.00-09.00 after full night fasting in order to measure the serum Vitamin D, PTH, calcium and phosphor levels. Vitamin D was measured via Roche Elecsys E411/2010 (Roche Diagnostics, Germany) autoanalyzer by ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay) method; PTH was measured via Unicel Dxl 800 autoanalyzer Access (Beckman Coulter, Ireland) chemiluminescence method. Calcium and phosphor levels were measured via UniCel DxC 800 autoanalyzer using Calc (Selective Electrode and Phosphomolybdate methods). All test results were recorded.

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analyses were carried out via SPSS version 22 software. The accordance of the variables with normal distribution was examined by way of visual (histogram and probability graphs) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk tests). Descriptive analyses were provided by using average+standard deviation for normal distributions, median and interquartile range (*and using frequency tables for ordinal variables) for all other distributions. Independent sample t-test or Mann-Whitney-u test was used for comparisons between treated and untreated groups. ANOVA or Kruskal-Wallis tests were used for comparisons between OSAS stages. Binary comparisons were evaluated using Bonferroni correction. Cases for which the value of p was below 0.05 were evaluated as statistically significant. Values of $p < 0.00125$ were accepted to be statistically significant in cases subject to Bonferroni correction.

RESULTS

A statistically significant difference could not be determined as a result of the statistical analysis carried out between the age, phosphor, calcium, serum Vitamin D and serum parathormone levels of the treated and untreated groups. However, there was a statistically significant difference between the BMI, ODI and AHI levels (Table 1). The serum Vitamin D levels between the two groups are given in Figure 1.

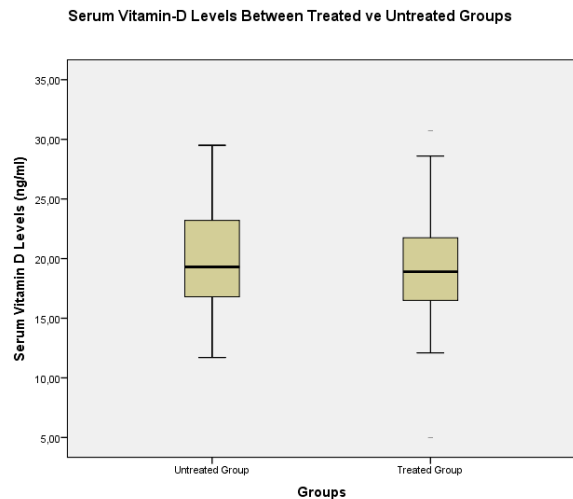
Table.1: Evaluation of the Studied Parameters for Treated and Untreated Individuals

Treatment	Treated	Untreated	*p
Age	41 (9)	41 (21)	0.49
BMI	30.45+3.85	33.14+3.20	<0.001
Phosphor	3.55+0.61	3.56+0.61	0.89
Calcium	9.56+0.76	9.64+0.8	0.46
Serum Vitamin D	22.87+4.50	22.38+4.29	0.48
Serum PTH	56.90 (13.08)	57.60 (11.70)	0.93
ODI	4.55 (7)	28.90 (22.20)	<0.001
AHI	5.65 (9.88)	32.60 (32.18)	<0.001

AHI Apnea-hypopnea Index, ODI: Oxygen Desaturation Index, BMI: Body Mass Index

The data were presented as median (interquartile range) and average +standard deviation (Independent Sample t-Test and Mann-Whitney U Test).

*According to statistical significance level of $P < 0.05$.



A statistically significant difference could not be determined between severity of the disease and parameters other than BMI, ODI and AHI as a result of the analysis carried out for the examined parameters of patients included in the study with OSAS pre-diagnosis (Table.2). Intergroup analyses are given in Table 3.

Table.2: Examination of the Studied Parameters According to OSAS Classification

OSAS	N/A	Light	Moderate	Severe	p
Age	42.26+5.90	41.41+5.64	42.26+6.05	42.32+4.98	0.87
Calcium	9.43+0.72	9.68+0.77	9.72+0.67	9.60+0.69	0.32
Phosphor	3.65+0.57	3.45+0.64	3.43+0.56	3.65+0.63	0.21
BMI	29.82+2.80	31.03+4.56	31.90+3.23	33.97+2.92	<0.001
ODI	2 (1.20)	7.40(5.70)	18 (8.80)	41.20(25.70)	<0.001
AHI	2.30 (2)	11.90 (7.20)	21.00 (7.40)	50.90 (28.45)	<0.001
Vitamin D	23.76+4.28	22.07+4.60	23.10+3.96	21.90+4.46	0.19
Parathormone	56.40 (13.80)	60.00 (13.65)	56.70 (11.43)	59.50(13.20)	0.59

AHI Apnea-hypopnea Index, ODI: Oxygen Desaturation Index, BMI: Body Mass Index
 The data were presented as median (interquartile range) and average +standard deviation
 *According to statistical significance level of P<0.05. (ANOVA and Kruskal Wallis)

Table.3: Inter-group Comparison for the Studied Parameters

Groups	1.2	1.3	1.4	2.3	2.4	3.4
BMI	0.82	0.07	<0.001	1	<0.001	0.04
ODI	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
AHI	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

AHI Apnea-hypopnea Index, ODI: Oxygen Desaturation Index, BMI: Body Mass Index
 Group 1: Normal, Group 2: Light OSAS patients, Group 3: Moderate OSAS patients, Group 4: Severe OSAS patients
 According to statistical significance level of P<0.00125 (with Bonferroni correction)

DISCUSSION

While no statistically significant could be determined in our study between the moderate and severe OSAS patients and the control group with regard to vitamin D, Parathormone levels and OSAS; there was a statistically significant difference between the BMI, ODI and AHI values. This difference makes it a requirement to evaluate the factors affecting vitamin D levels.

Vitamin D is a fat soluble, steroid structure hormone and plays a role in bone formation by stimulating mineralization as a result of increasing the intestinal absorption of calcium and phosphate. It is helpful in establishing the calcium and phosphor balance required for the growing bone tissue in children and for providing bone reformation and mineralization in adults (10, 17, 18). Vitamin D plays an important role

in calcium absorption at the intestinal level in addition to its effectiveness on the immune, cardiovascular and bone-skeletal systems. Thus, lack of vitamin D may contribute to OSAS development by way of immune system modulation, myopathy and inflammation (15). However, studies that evaluate the serum vitamin D concentrations of OSAS patients yield conflicting results under the impact of various factors such as the effect of CPAP treatment and obesity (19). The patients in our study are moderate and severe OSAS patients for whom treatments have been planned but who are not yet undergoing any treatment. It is known that vitamin D is mostly synthesized by exposure to sun (10). However, it is a well-known scientific fact that many factors such as ethnic origin, lack of physical activity, nutrition, smoking, obesity and genetic factors are effective on vitamin D metabolism (16,17). The fact that the age

average in our study was 41 with a maximum age of 54 as well as the fact that all subjects were actively working individuals may explain the different results in comparison with relatively similar studies. Indeed, the osteoporosis age for males was determined on average as 60,15 in our country (20, 21). Moreover, local city bus drivers emerge as a rarely encountered study group in similar studies. On the other hand, while it was observed that $BMI \geq 40$ in studies carried out with OSAS patients with low vitamin D levels, it was observed in our study that $BMI = 31,8 + 3,52$. When similar studies carried out with truck drivers, highway truck drivers, commercial intercity bus drivers were compared with regard to patient group, various differences were observed especially with regard to the effort spent as physical activity throughout the day and during working hours. The physical differences between the roads inside and outside of the city may be an important factor. The fact that intercity bus drivers drive straight for longer periods of time with minimum steering wheel movement as well as the lack of continuous car horns and similar stimulants may result in less physical activity on the part of intercity bus drivers. However, the differences in stimulants as well as the frequent stops and traffic lights inside the city, higher demand for physical activity due to more winding roads and intense traffic are striking factors for driving in the city in comparison with intercity roads. Leg and hip muscles are subject to muscular activity and pressure on the locomotor system due to irregular speeding and changes in speed. The physical activity levels of city bus drivers are actually almost close to regular exercise due to reasons such as continuous gear shifting and wheel rotation. This may explain why lack of vitamin D and excessive parathormone levels have not been observed as is supported by many other studies carried out on OSAS patients. Hence, it can be stated that the data acquired from OSAS patients included in our study actually do not conflict with similar studies and that they emphasize a different point by putting forth the importance of age, gender, physical activity and regular exercise. This opinion is also supported by studies carried out on vitamin D levels and exercise/physical activity regardless of interior-exterior space differences (18). As was the case in our study, the fact that acquired

results change when details of parameters related with vitamin D in OSAS change indicate the necessity that more proofs and further studies are required to reach definitive judgments.

CONCLUSION

The relationship between vitamin D levels and OSAS was examined in our study on bus drivers with OSAS. The acquired results indicate that vitamin D levels may not be low in some OSAS patients. We are of the opinion that our study will shed light on future studies by showing that different results may be obtained due to the impact of the selected variables in studies carried out with parameters such as profession, age, physical activity, gender, weight which in turn will contribute to the advancement of sleep medicine.

Acknowledgement: For his contributions to critical review and statistical evaluation, we would like to thank Abdulkadir Küçükbayrak, MD

REFERENCES

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd Ed. IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 136-43.
3. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 159-65.
4. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004; 291: 2013-6.
5. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications. 1st ed: Wenchester, Illionis: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
6. Peter G, Terri W, Daniel L, Conrad I. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. A review by the Positive Airway Pressure Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep* 2006;29(3):381-401.
7. Nigel M, Graham D, Hassan H, Heather M, Thomas W, Neil J. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/ hypopnea syndrome. *Am J Crit Care Med* 1999;159(4 Pt 1):1108-1114.
8. Mete T, Yalcin Y, Berker D, Ciftci B, Guven SF, Topaloglu O, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and its association with Vitamin D deficiency. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 681-5
9. Barceló A, Esquinas C, Piérola J, De la Peña M, Sánchez-de-la-Torre M, Montserrat JM, et al. Vitamin D status and parathyroid

hormone levels in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration* 2013; 86: 295-301.

10. McCarty DE, Chesson AL, Jain SK, Marino AA. The link between Vitamin D metabolism and sleep medicine. *Sleep Med Rev* 2014; 18: 311-9.

11. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJH, Dekker JM, Bouter LM, et al. Adiposity in relation to Vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4119-23.

12. Liguori C, Romigi A, Izzi F, Mercuri NB, Cordella A, Tarquini E, et al. Continuous Positive Airway Pressure Treatment Increases Serum Vitamin D Levels in Male Patients with Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med* 2015; 11: 603-7.

13. Young T, Skatrud J., Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004; 291: 2013-6.

14. Erden ES, Genc S, Motor S, Ustun I, Ulutas KT, Bilgic HK, et al. Investigation of serum bisphenol A, Vitamin D, and parathyroid hormone levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Endocrine* 2014; 45: 311-8.

15. Bozkurt NC, Çakal E, ŞAHİN M, Özkaya AK, Fırat H, Delibaşı T. Serum 25-hidroksivitamin-D düzeylerinin obstrüktif uyku apnesi ve glukoz metabolizması anormallikleri ile ilişkisi. *Endokrin.* 2012; 41: 518-25.

16. Mete T, Yalçın Y, Berker D et al. Obstrüktif uyku apne sendromu ve D vitamini eksikliği ile ilişkisi. *J Endocrinol Invest.* 2013; 36: 681-5.

17. Marcos R. Waldivino B. Association between physical activity and Vitamin D: A narrative literature review. *RevHYPERLINK* "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28876433>"HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28876433>"

AssocHYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28876433>"HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28876433>" MedHYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28876433>"HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28876433>" BrasHYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28876433>" (1992). 2017 Jun; 63 (6): 550-556

18. Nikolaus C. Riccardo A. Cordula M. Kathryn C. Kingman P. Using the Berlin Questionnaire To Identify Patients at Risk for the Sleep Apnea Syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131(7):485-49

19. Randell A, Sambrook PN, Nguyen TV, Lapsley H, Jones G, Kelly PJ, et al. Direct clinical and welfare costs of osteoporotic fractures in elderly men and women. *Osteoporosis Int* 1995; 5: 427-32

20. Duman AE, Güven GS, Gürlek A. Erkek osteoporozu. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005; 36: 175-83.

21. Archontogeorgis K, Nena E, Papanas N, Steiropoulos P. The role of Vitamin D in obstructive sleep apnea syndrome. *Breathe (Sheff)* 2018 Sep;14(3):206-215.

MEDIAL MENİSKAL EKSTRÜZYON İLE DEJENERATİF ARTRİTİN NEDEN SONUÇ İLİŞKİSİ BAKIMINDAN İNCELENMESİ

Investigation of the Cause-Effect Relationship Between Degenerative Arthritis and Medial Meniscal Extrusion

Nilüfer AYLANÇ¹(0000-0002-5889-9763), Şenay Bengin ERTEM¹(0000-0002-7237-6061)

ÖZET

Amaç: Diz ekleminde önemli bir biyomekanik etkiye sahip olan menisküsün yapısal bozukluklar ile, erişkin bireylerde sık rastlanan osteoartrit süreci ile olan ilişkisinin neden-sonuç ilişkisi bakımından irdelemek.

Yöntem: 46 kadın ve 48 erkekte oluşan hastalara ait 94 diz MR tetkiki retrospektif olarak gözden geçirildi. Bu olgularda medial meniskal yer değişiklikleri-ekstrüzyonlar ve aynı zamanda MR görüntülerde tibiofemoral kartilaj kalınlıkları, eklem mesafeleri ve medial menisküsü destekleyen temel ligamanlardan olan MCL'nin durumu ya da hasar dereceleri değerlendirildi ve bulgular karşılaştırıldı.

Bulgular: Yaş ortalaması 47,9±12,7 olan 46 kadın ve 48 erkek hastaya ait toplamda 94 diz MR değerlendirildi. Olguların yaş ortalamaları arttıkça medial eklem aralığı ve medial menisküs ekstrüzyon (MME) derecesi arasında anlamlı korelasyon saptandı. Medial eklem mesafesi ile medial ve lateral kartilaj kalınlıkları arasında ve lateral eklem aralığı arasında pozitif korelasyon saptandı. Medial menisküs hasar derecesi arttıkça medial kartilaj kalınlıkları azalırken MME derecesi artmakta idi. Ayrıca lateral kartilaj kalınlıkları ile lateral meniskal ekstrüzyon (LME) derecesi arasında negatif korelasyon saptandı. MCL hasar derecelerine göre gruplar arasında medial ekstrüzyon (MME) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Sonuç: Meniskal ekstrüzyon yaş ile artan dejeneratif süreçlerin de birlikteliğinde oldukça sık görülmektedir. Meniskal ekstrüzyon oranı, MCL gibi komşu ligaman hasarlarında da artmaktadır. Gerek osteoartrit gerek meniskopati ve gerekse ligaman hasarları bir arada görülebilmekle birlikte meniskal ekstrüzyon, kartilaj hasarını kolaylaştırdığından dejeneratif artrit gelişiminin nedenlerinden sayılabilir.

Anahtar sözcükler: Manyetik rezonans görüntüleme; Menisküsler; Medial; Medial; Medial; Lateral; Osteoartrit; Diz; ligamentler.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the relationship between the structural disorders of the meniscus with a significant biomechanical effect in the knee joint with the common osteoarthritis process in adult subjects.

Methods: Knee MRI images of 94 females and 48 males were retrospectively evaluated in this study. In these cases, medial meniscal displacements-extrusions, as well as the tibiofemoral cartilage thickness and injury of the MCL, one of the basic ligaments supporting the knee medially, joint distances and meniscus injury were investigated, and the findings were compared.

Results: A total of 94 knee MRIs of 46 female and 48 male patients with a mean age of 47.9 ± 12.7 were evaluated. There was a significant correlation between medial joint space and medial meniscus extrusion (MME) degree as the mean age of the patients increased. There was a positive correlation between medial joint distance and medial and lateral cartilage thicknesses and lateral joint space. As the medial meniscus damage degree increased, the medial cartilage thickness decreased and the MME degree was increased. In addition, there was a negative correlation between lateral cartilage thickness and lateral meniscal extrusion (LME) degree. There was a statistically significant difference between the groups with MME and MCL injury ($p<0,001$).

Conclusion: Meniscal extrusion is a common finding with degenerative processes that increase with age. The meniscal extrusion ratio is also increased in adjacent ligament damage such as MCL. Although both OA and meniscopati and ligament damage can be seen together, meniscal extrusion can be considered as a cause of degenerative arthritis because it facilitates cartilage damage.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging; Meniscus; osteoarthritis; Knee joint; Ligaments; MME.

Çanakkale Onsekiz Mart
Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji
Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

Nilüfer AYLANÇ, Dr.Öğr. Üyesi
Şenay Bengin ERTEM, Dr.Öğr. Üyesi

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Nilüfer Aylanç,
Çanakkale Onsekiz Mart
Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji
Anabilim Dalı, Terzioğlu Yerleşkesi,
17100 Çanakkale, Türkiye.

Tel: +90 5058569606

e-mail:

niluferaylanc@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 01.03.2019

Kabul tarihi/Accepted: 29.05.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.534499

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):16-22

Bozok Med J 2020;10(2):16-22

GİRİŞ

Osteoartrit, mekanik olarak eklemlerde ağrı ve hareket kısıtlılığına neden olan en önemli sebeplerin başında gelmekte olup tanı aşamasında klinik semptomlar ile birlikte radyolojik yöntemler büyük oranda katkı sağlamaktadır. Tibiofemoral eklem mesafesindeki değişimlerin kartilaj volümündeki değişimlere etkisi yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (1). Bu bulgu osteoartrit değerlendirilmesinde ve klinik bulguların gelişiminde altın standart olarak kabul edilmektedir (1).

Menisküs, diz ekleminin fizyolojik fonksiyon görebilmesi için gerekli bir anatomik bileşendir. En önemli fonksiyonu, yük binmesi sırasında şok absorpsiyonu ve eklem stabilitesi olarak sayılabilir. Menisküsün bu önemli fonksiyonları gerek meniskal yırtılmalar gerekse meniskal ekstrüzyonlar nedeniyle sınırlanmaktadır. Menisküsün yük taşıma sırasında gelen yükü dağıtma görevindeki yetersizlik, eklem kartilajında harabiyete ve dolayısı ile osteoartrit gelişiminde hızlanmaya yol açmaktadır. Vücut kitle indeksindeki artış ve dejeneratif değişiklikler, meniskal yırtıklar ve ekstrüzyonlar kartilaj harabiyetini hızlandırmaktadır. Bu nedenle meniskal ekstrüzyonun ve derecesinin belirlenmesi eşlik edebilecek osteoartritin ve dejeneratif değişikliklerin progresyonunun değerlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Dizde kötü anatomik pozisyon ve tibiofemoral kartilaj kaybının da neden olabileceği meniskal ekstrüzyon, belirgin bir meniskal yırtık olmaksızın da var olabilir (2).

Karşılaştırmalı çalışmalarda MR ile değerlendirilen kartilaj volüm kaybı ve radyografik olarak değerlendirilen eklem mesafesinin korele olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte eklem mesafesinin meniskal patolojiler ve kartilaj defektleri ile de ilişkili olduğu ve bu durumların zamanla eklem mesafesindeki daralmaya katkıda buldukları görülmüştür. Hall ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada medial meniskal ekstrüzyonların eklem aralığındaki değişime kıyasla kartilaj volümündeki değişimler ile daha sıkı ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak bununla birlikte kartilaj dokunun radyografiye oranla MR görüntüleme ile daha efektif değerlendirilebiliyor olması nedeni ile eklem mesafesinin kartilaj volümündeki kaybı yansıtmayacağı konusunda net bir kanıya varılmamıştır

(3). Arno ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise MR görüntülemeye meniskal dejenerasyonu düşündüren meniskal sinyal değişiminin eklem kartilajında dejenerasyon oluşumu için risk faktörü olduğu görülmüştür (4).

Medial menisküs ekstrüzyonu (MME), medial menisküsün eklem düzeyine göre medikale ekstrüzyonu olarak tanımlanmaktadır. Kenny ilk kez 1997 de MME'nin menisküs disfonksiyonuna neden olduğunu bildirmiştir (5). Birçok çalışmada MME'nin osteoartrit (OA) progresyonuna katkı sağladığı ve MME'nin kartilaj hasarını radyografi bulgularına göre daha belirgin yansıttığı gösterilmiştir (6,7).

Biz çalışmamızda dejeneratif artrit bulguları ve meniskal ekstrüzyon varlığını araştırarak olası ilişkilerini neden-sonuç bakımından değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine diz bölgesine ait çeşitli şikayetlerle başvuran hastalar arasından Ocak 2016 – Ocak 2017 tarihleri arasında radyoloji bölümü PACS sisteminde diz MR tetkikleri olan toplam 94 olgu (46 kadın ve 48 erkek hasta) incelenerek olguların radyolojik görüntüleri retrospektif olarak radyoloji uzmanınca değerlendirildi. Diz bölgesinden gerek travma gerekse yer kaplayan lezyon ya da meniskopati gibi nedenler ile operasyon geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Olguların görüntülerinde özellikle tibiofemoral eklem mesafesi, eklemi oluşturan kartilaj kalınlıkları milimetre (mm) cinsinden ölçüldü. Ayrıca eklem medial kompartmanına özellikle medial menisküsü destekleyen medial cruciate ligamanının (MCL) durumuna bakıldı. Menisküs ekstrüzyonu ise menisküs korpus dış konturunun tibial medial plato sınırını geçmesi olarak değerlendirildi ve bu yer değiştirme düzeyi de mm cinsinden kantitatif olarak alındı. Eklem mekaniğini destekleyen meniskal yapıların patolojileri normal, hafif (evre 1), orta (evre 2-intramenskal sinyal artışı) ve ileri (evre 3-meniskal yırtık) dejenerasyon şeklinde sınıflandırılarak değerlendirildi. Meniskal yırtıklar ayrıca tiplendirilmedi.

MR görüntüleri 1.5 TESLA -Signa Excite cihazı ile (GE Medical Systems, WI) 4 mm kesit kalınlığında sagittal T1 ve T2 ve axial T2 ağırlıklı sekanslar üzerinden yapıldı. Veriler SPSS Paket Program 20.0 sürümü ile analiz edildi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum kullanıldı. Kategoriksel verilerin analizinde Ki-Kare Testi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi ve Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin korelasyonu için Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. Korelasyonun değerlendirilmesi '0,00-0,24: zayıf korelasyon, 0,25-0,049: orta düzeyli korelasyon, 0,50-0,74: güçlü korelasyon ve 0,75-1,00: çok güçlü korelasyon' olarak yorumlandı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 46'sı (%48.9) kadın, 48'i (%51.1) erkek olmak üzere toplam 94 kişi dahil edildi. Çalışma grubunun yaş ortalaması 47.9 ± 12.7 yıldır. Yaş ile eklem aralıkları ile MME arasındaki ilişkisi açısından bakıldığında; Yaş ile MME arasında pozitif yönlü orta düzeyli istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r: 0.490$, $p: 0.0001$)

(Şekil 1). Yaş arttıkça MME derecesi artmakta idi. Ancak yaş ile medial eklem aralığı, arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 1). Meniskal hasarlar ile yaş ve cinsiyet verilerinin ilişkisinde; olguların yaş ortalamaları arttıkça menisküs hasar derecesi artmaktaydı.

Vakaların cinsiyetlerine göre tibiofemoral eklem mesafesi ve eklemi oluşturan kartilaj yapı kalınlıkları ve MME karşılaştırıldığında; Kadın cinsiyette tibiofemoral eklem mesafesi ile femoral kartilaj kalınlıkları erkek cinsiyete göre daha düşük saptandı ($p < 0.05$). Cinsiyetler arasında tibial kartilaj kalınlıkları, MME dereceleri arasında belirgin ilişki saptanmadı (Tablo 1). Tibiofemoral eklem mesafeleri ile eklem kartilaj kalınlıkları karşılaştırıldığında; medial eklem mesafesi ile kartilaj kalınlıkları arasında pozitif korelasyon saptandı. Tibiofemoral medial kartilaj kalınlıkları, eklem mesafesi ve MME dereceleri karşılaştırıldığında; Medial kartilaj kalınlıkları ile medial menisküs ekstrüzyon derecesi arasında negatif korelasyon saptandı. Medial kartilaj kalınlığı azaldıkça meniskal ekstrüzyon derecesi artmakta idi. Tibiofemoral medial eklem aralığı ile MME arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 1. Tibiofemoral eklem mesafesi, kırkırdak kalınlıkları ve menisküs ekstrüzyonları arasındaki korelasyon

		Lateral ekstrüzyon	Medial ekstrüzyon	Tibia lateral kartilaj	Femur lateral kartilaj	Tibia medial kartilaj	Femur medial kartilaj	Lateral eklem mesafesi
Medial ekstrüzyon	r	0,119						
	p	0,257						
Tibia lateral kartilaj	r	-0,435	-0,109					
	p	<0,001	0,299					
Femur lateral kartilaj	r	-0,219	-0,072	0,533				
	p	0,035	0,493	<0,001				
Tibia medial kartilaj	r	-0,068	-0,558	0,275	0,259			
	p	0,515	<0,001	0,007	0,012			
Femur medial kartilaj	r	-0,150	-0,549	0,215	0,267	0,750		
	p	0,151	<0,001	0,038	0,009	<0,001		
Lateral eklem mesafesi	r	-0,346	-0,002	0,727	0,585	0,210	0,138	
	p	0,001	0,982	<0,001	<0,001	0,044	0,187	
Medial eklem mesafesi	r	-0,106	-0,069	0,478	0,420	0,319	0,334	0,523
	p	0,313	0,516	<0,001	<0,001	0,002	0,001	<0,001

r: correlation coefficient, p: Spearman correlation test

Medial menisküs hasar derecesi ile MME derecesi artarken; eklem mesafesi ile arasında belirgin korelasyon saptanmadı. Dolayısıyla hasar derecesi arttıkça ekstrüzyon düzeyi de artmaktaydı. MCL hasarının , cinsiyet ve yaş bakımından ilişkileri değerlendirildiğinde; MCL hasar durumuna göre gruplar arasında yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmakta olup ($p<0.001$) yaş ortalamaları arttıkça MCL hasar dereceleri de artmakta idi. MCL hasarı ile medial menisküs hasar

durumu karşılaştırıldığında ise Medial menisküs hasar durumuna göre de gruplar arasında MCL hasarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.005$). MCL hasar derecesi ile meniskal hasar derecesi korele idi (Tablo 2). MCL hasar dereceleri ile medial ekstrüzyon (MME) karşılaştırıldığında ise; MCL hasar derecelerine göre gruplar arasında medial ekstrüzyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). MCL hasar oranı arttıkça meniskal ekstrüzyon derecesi artıyordu.

Tablo 2. Medial ve lateral ekstrüzyonların MCL yaralanma dereceleriyle karşılaştırılması

	Normal (ortalama±SS)	Grade 1 (ortalama±SS)	Grade 2 (ortalama±SS)	p
Lateral ekstrüzyon	1,3±0,7	1,3±1,0	2,9±2,4	0,073
Medial ekstrüzyon	1,6±1,2	2,8±1,3	5,0±2,3	<0,001

sd: standart deviation, p: Kruskal Wallis Test

TARTIŞMA

Bu çalışma diz ekleminde dejeneratif sürecin önemli komponentlerinden olan medial tibiofemoral kartilaj kalınlıkları ve eklem mesafesi ile birlikte MME varlığını ve derecesini ve ayrıca MCL gibi eklem medial stabilizasyonunu kuvvetlendiren ligamentöz yapılarla ait hasar ile olan ilişkilerini irdelleyen bir çalışmadır. Olgularımızda yaş arttıkça tibiofemoral eklem medial kompartmanındaki kartilaj kalınlıkları azalırken MME derecesi artmakta idi. Yaş ile medial kartilaj kalınlığı arasındaki negatif ve MME derecesi arasında saptanan pozitif korelasyon, ilerleyen yaş ile birlikte artması beklenen dejeneratif süreçler de düşünüldüğünde beklenen bir bulgu idi. Ancak yaş ile eklem medial mesafesinde negatif de olsa anlamlı korelasyon saptanmaması beklenen bir sonuç değildi.

Diz ekleminde yapısal bozukluklar ve eklem mesafesindeki değişimleri araştıran Hall ve ark'nın yaptığı bir çalışmada söz konusu değişiklikleri 5 yıllık bir süreçte izleyerek eklemdeki kartilaj kalınlığı ile eklem mesafesi arasında zayıf korelasyon olduğunu, eklemdeki daralmanın 5 yıldan fazla bir süreç gerektirirken kartilaj kaybının 2.4 yıldan fazla bir süreci gerektirdiğini göstermişlerdir. Ancak söz konusu çalışmada eklem

mesafesinde belirgin azalma olmamasının ölçüm farklılıklarına bağlı ya da çalışma sürecinde hastaların kartilaj reparasyonuna yönelik aldığı medikal tedavilerin etkisi olabileceğini vurgulamışlardır. Söz konusu çalışmada meniskal ekstrüzyon ile eklem mesafesi arasında zayıf ilişki saptanırken biz ise MME derecesi ile medial eklem mesafesi arasında belirgin korelasyon saptamadık, (8).

Hada ve ark'nın yaptığı bir çalışmada MME ile dejeneratif diz bulguları arasındaki ilişki irdelenmiş olup MME'nin meniskal yırtık olmadan da meniskal dejenerasyonu olan dizlerde görülebileceği vurgulanmıştır (8).

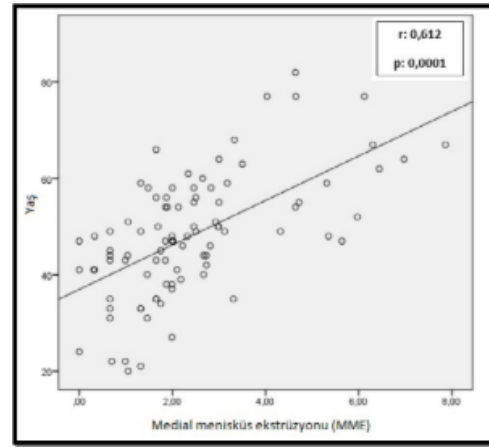
Meniskal ekstrüzyonların OA riski ile olan ilişkisini araştıran Teichtahl ve arkadaşlarının bir çalışmasında; bazalde mevcut olan ME'nin OA riski ve progresyonu ile ilişkili olduğunu ve yapısal değişimlerin tedavisinin OA in önlenmesinde önemli rol oynadığını vurgulamışlardır (9). ME ile OA ilişkisi açısından çalışmamızdan aldığımız sonuçlarda; medial kartilaj kalınlığı azaldıkça meniskal ekstrüzyon derecesinin ve lateral kartilaj kalınlığı azaldıkça ise lateral meniskal ekstrüzyon derecesinin arttığını gördük. Bu durumda OA sürecinde beklenen kartilaj kaybı ile ME arasındaki pozitif korelasyonu dolayısı ile ME'nin OA gelişimi ile ilişkili olduğunu

gördük. Ancak konuyu neden-sonuç ilişkisi açısından irdeleyecek olursak, yine literatürde belirtildiği üzere ME, MR incelemede saptanabilen ve OA için risk faktörü olan lezyonlardır. Meniskal ekstrüzyon (ME) menisküsün tibial artiküler kartilaj üzerinden ilerleyerek deplase olduğu bir yapısal anormallik olup literatürdeki bazı prospektif kohort çalışmaları ME'nin eklem kartilaj kaybı ile birlikte OA de progresyon riskini arttırdığını göstermişlerdir (10,11).

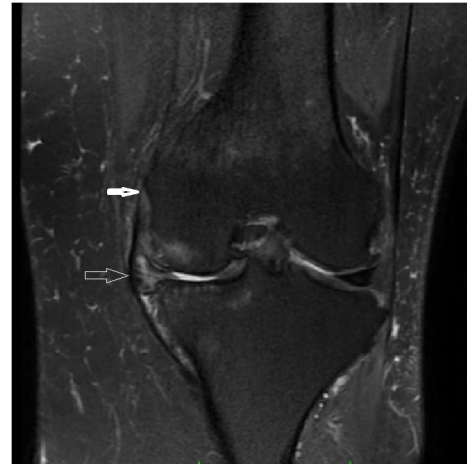
Meniskal hasar erişkin hastalar arasında oldukça yaygın olup OA gelişimi ve progresyonu açısından önemli bir risk faktörüdür. Meniskal patolojiler kemik iliği ödemi, kartilaj volüm kaybı ve azalmış subkondral kemik mineral yoğunluğu gibi OA ile ilişkili yapısal bozuklukların gelişimi açısından risk oluşturmaktadır. Bununla birlikte birçok farklı çeşitte meniskopati hasarı tanımlanmış olup bazı meniskopati tipleri (maserasyon-yırtık gibi), bazı diğer meniskopatilere (sınırlı- hafif derecede) oranla eklemdeki yüklenmeyi daha çok etkileyebilmektedir. Örneğin rüptür gibi meniskal hasarlar, daha hafif derecedeki hasarlara oranla yapısal ve klinik olarak OA progresyonunu daha fazla etkileyebilir. Majör ve belirgin meniskal hasarlar, OA i olmayan bireylerde bile ağrı ile ilişkilidir. Osteoartrit olmayan erişkinlerin %5 inde maserasyon gibi belirgin meniskal hasar saptanırken olguların dörtte birinde meniskal patolojilerden en az bir tipi mevcut olmaktadır. Bu durum yırtılma gibi belli tip meniskal patolojilerin OA progresyonu için majör hızlandırıcı olamayabileceğini göstermiştir. Bu nedenle bir literatür çalışmasında yalnızca meniskal fonksiyonu ciddi oranda etkileyen maserasyon, meniskal şekil bozukluğu, ekstrüzyon gibi belli tip meniskopatilerin OA şiddeti ve progresyonu ile ilişkili olduğu savunulmuştur (12). Ayrıca yine literatüre baktığımızda Chan CX ve arkadaşları, artmış yaş ile artmış kartilaj hasarı prevalansına işaret ederken aynı zamanda erkek cinsiyetin hem medial hem de lateral men yırtıkları ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (13). Bazı MR çalışmaları eklem aralığındaki daralmanın hiyalen kartilaj kaybı, meniskal ekstrüzyon ve meniskal dejenerasyon kompleksi ile korele olduğunu göstermiştir (1). Biz ise mevcut çalışmamızda medial eklem mesafesi ile meniskal ekstrüzyonlar arasında belirli bir korelasyon saptamamışken ($p>0.05$); lateral eklem aralığı ile lateral menisküs ekstrüzyonu arasında

istatistiksel olarak orta düzeyli anlamlı korelasyon saptadık ($p=0.001$).

Yaş ile eklem mesafeleri arasında belirgin ilişki saptamadığımız çalışmamızda yaş ile yalnızca MME arasında pozitif yönlü orta düzeyli istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p=0.0001$) (Şekil 1). Dikkatimizi çeken bir başka bulgu ise medial eklem aralığı ile lateral eklem aralığı arasında pozitif yönlü orta düzeyli istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptamamız ve medial eklem aralığı azaldıkça lateral eklem aralığı da azalıyordu. Lateral eklem aralığı ile ise LME arasında negatif yönlü orta düzeyli istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 1).

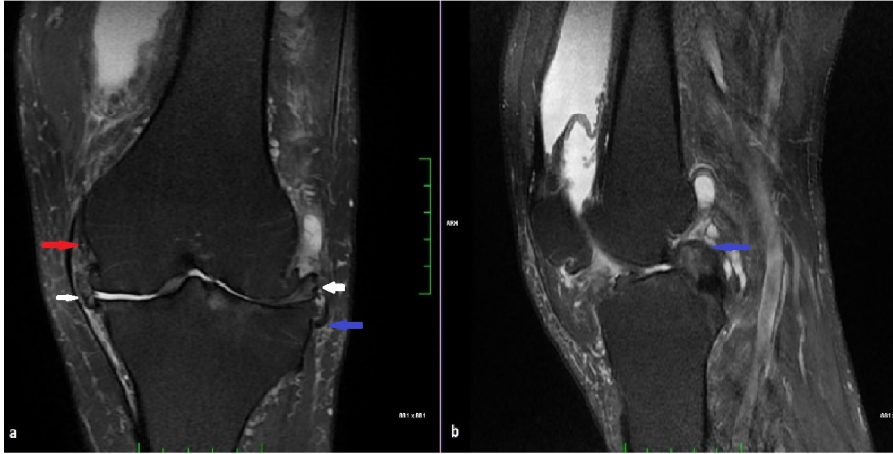


Tablo 1: Yaş ile medial menisküs ekstrüzyon arasındaki korelasyon



Şekil 1: Koronal yağ baskılı PD MR; hasarlı MCL (kalın ok), MME ile medial meniskopati (açık ok) ve ayrıca tibiofemoral ekleminde belirgin kartilaj hasarı

Tibiofemoral eklemin medial kompartmanda güçlü



Şekil 2: Yağ baskılı koronal (a) ve sagittal (b) PD MR imajlar; Tibiofemoral eklem köşelerinde osteofit formasyonları, eklem mesafesindeki daralma ve belirgin kıkırdak kaybı izleniyor. Ayrıca diz ekleminde posterior çapraz ve lateral kollateral ligament hasarı (mavi oklar) ile birlikte MCL ve ön çapraz bağ yaralanması da mevcut. Dikkat çekici başka bir bulgu da lateral ve medial meniskal ekstrüzyon ile birlikte (beyaz oklar), medial anteromedial kapsülofemoral bant yaralanması da (kırmızı ok) görülüyor. Sagittal görüntüde ayrıca suprapatellar şiddetli efüzyon ve plika sendromu da izleniyor.

bir stabilizatörü olan MCL, kontakt sportif aktivite ile uğraşanlarda daha belirgin olmak üzere genel popülasyonda da yaygın olarak hasarlanabilmektedir. MCL hasarı ile yaş ilişkisini irdeleyen Aronson ve ark'nın bir çalışmasında yaş ilerledikçe inaktif yaşam ile birlikte iskelet dokuyu destekleyen yumuşak dokularda zayıflama görülmüş olup ligamanların gerilme kuvvetinin immobilizasyon ile azalması sebep olarak gösterilmiştir. Bununla birlikte yaş ile artan dejeneratif diz değişiklikleri ile de ligaman gerginliği değişmektedir (14).

Aydınöz ve arkadaşlarının bir çalışmasında da MME olan olgularda, transvers oblik fascicular anteromedial kapsülofemoral bandın kısmen MCL derin parçasına bitişik kısmında daha belirgin ve kalın olduğunu belirtmişlerdir (15). Anteromedial kapsülofemoral bant lifleri derin MCL'nin meniskofemoral uzanımı ve eklem kapsülünün anteromedial parçası ile de devamlılık göstermektedir. Aydınöz ve arkadaşları MR incelemelerini yaptıkları dizlerde, bazı anteromedial kapsülofemoral bant liflerinin medial menisküs anterior hornunun en üst anteromedial konturu ile devamlılık gösterdiğini saptamışlardır ki bu anatomik bölgede söz konusu anatomik yapılar arasında ayırt edici bir yumuşak doku izlememişlerdir. (Şekil 3)

Bu bulgu da aynı bizim çalışmamızda olduğu gibi medial meniskopati sürecinde MCL de de hasarlanma olabileceğini ya da tam tersi durum olan MCL hasarından medial menisküsün gerek yer değiştirme ekstrüzyon anlamında ve gerekse yapısal hasar anlamında etkilenebileceğini göstermektedir (15).

Literatürde meniskal hasar ve ekstrüzyonların kartilaj kaybı ve OA ile olan ilişkisi gösterilmiştir. Ancak gerek literatür taramamız ve gerekse çalışmamızdan aldığımız sonuçlar gösteriyor ki; MME, medial eklem mesafesi ile direkt ilişkili değildir. Bununla birlikte eklem kartilaj kaybının meniskal ekstrüzyona neden olmasından ziyade öncelikle meniskal yer değişikliği yani ekstrüzyonların kartilaj kaybını hızlandırarak OA gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte MCL gibi komşu yumuşak dokuya ait hasarların da MME düzeyini arttırdığını bu çalışmamızda birkez daha göstermiş olduk.

KAYNAKLAR

1. Conaghan PG, Hunter DJ, Maillefert JF, Reichmann WM, Losina E. Summary and recommendations of the OARSI FDA osteoarthritis assessment of structural change working group. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:606–10.
2. Patel R, Eltgroth M, Souza R, Zhang CA, Majumdar S, Link TM, et

- al. Loaded versus unloaded magnetic resonance imaging (MRI) of the knee: Effect on meniscus extrusion in healthy volunteers and patients with osteoarthritis. *Eur J Radiol Open*. 2016;20;3:100-7.
3. Hall J, Laslett LL, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Abram F, Ding CH. Change in knee structure and change in tibiofemoral joint space width: a five-year longitudinal population-based study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;14:17-25.
4. Arno S, Bell CP, Xia D, Regatte RR, Krasnokutsky S, Samuels J. Relationship between meniscal integrity and risk factors for cartilage degeneration. *Knee*. 2016;23(4):686-91
5. Kenny C. Radial displacement of the medial meniscus and Fairbank's signs. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1997; 339:163-173.
6. Ohi G, Kimura M, Asagumo H, Kanbayashi S, Kobayashi A, Taki M. The relation between radial displacement of medial meniscus and grade of chondral lesion in early osteoarthritis of the knee. *East Japan Journal of Orthopaedic and Traumatology*. 2006; Vol. 18: 155-159.
7. Kijima H, Miyakoshi N, Kasukawa Y, Ishikawa Y, Kinoshita H, Ohuchi K et al. Cut-Off Value of Medial Meniscal Extrusion for Knee Pain. *Adv Orthop*. 2017;2017:6793026.
8. Hada S, Ishijima M, Kaneko H, Kinoshita M, Liu L, Sadatsuki R et al. Association of medial meniscal extrusion with medial tibial osteophyte distance detected by T2 mapping MRI in patients with early-stage knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017; 12;19(1):201.
9. Teichtahl AJ, Cicuttini FM, Abram F, Wang Y, Pelletier JP, Dodin P et al. Meniscal extrusion and bone marrow lesions are associated with incident and progressive knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(7):1076-1083.
10. Roubille C, Martel-Pelletier J, Raynaud JP, Abram F, Dorais M, Delorme P, et al. Meniscal extrusion promotes knee osteoarthritis structural progression: protective effect of strontium ranelate treatment in a phase III clinical trial. *Arthritis Res Ther* 2015 Mar 23;17(1):82.
11. Roemer FW, Kwok CK, Hannon MJ, Green SM, Jakicic JM, Boudreau R et al. Risk factors for magnetic resonance imaging detected patellofemoral and tibiofemoral cartilage loss during a six-month period: the joints on glucosamine study. *Arthritis Rheum* 2012 Jun;64(6):1888e98, Epub 2011 Dec 27.
12. Antony B, Driban JB, Price LL, Lo GH, Ward RJ, Nevitt M et al. The relationship between meniscal pathology and osteoarthritis depends on the type of meniscal damage visible on magnetic resonance images: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(1):76-84.
13. Chan CX, Wong KL, Toh SJ, Krishna L. Chinese Ethnicity Is Associated with Concomitant Cartilage Injuries in Anterior Cruciate Ligament Tears. *Orthop J Sports Med*. 2018;18;6(1):2325967117750083.
14. Aronson P, Rijke A, Hertel J, Ingersoll CD. Medial Tibiofemoral Joint Stiffness in Males and Females Across the Lifespan. *J Athl Train*. 2014 ;49(3):399-405
15. Aydingöz Ü, Demirhan M, Gümüş T, Erçakmak B, Beşer CG, Kösemehmetoğlu K et al. Association of Medial Meniscus Extrusion with the Prominence of a Fascicular Capsulofemoral Band Subjacent to the Deep Medial Colateral Ligament. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;206(4):810-6.

VİTAMİN D VE UTERİN PROLAPSUS ARASINDAKİ İLİŞKİ

The Association Between Vitamin D and Uterine Prolapse

Can ATA¹(0000-0002-0841-0480), Alper İLERİ¹(0000-0002-4713-5805), Varol GÜLSEREN²
(0000-0002-0779-8305), Mustafa KOCAER³(0000-0003-1813-0500), Eftal TANER⁴(0000-0002-5973-4231)

ÖZET

Amaç: Pelvik organ prolapsusu pelvik organların vajinal duvarlara veya ötesine herniasyonu olarak tanımlanır. Vitamin D eksikliğinin pelvik taban kas güçsüzlüğüne sebep olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızın amacı uterin prolapsusu olan hastalarda vitamin D eksikliğini ve incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Şubat 2015-2016 arasında peri- ve postmenapozal yaşta vajinal değerlendirmede evre 3-4 uterin prolapsusu saptanan ve opere olan hastalar; kontrol grubu olarak da aynı yaş grubunda herhangi bir jinekolojik durum nedeniyle opere olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Vitamin D metabolizmasını etkileyecek hastalık veya fekal inkontinans sebebi olabilecek evre 3 kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, gastric bypass, kolovajinal fistül ve pelvik radyasyon öyküsü olan kişiler çalışmadan çıkarıldı.olan kişiler çalışmadan çıkarıldı. Dahil edilen kişilerin yaş, gravida parite, doğum şekli ve 25 (OH) vitamin D, ICS prolapsus evreleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışma kriterlerine uygun 40 hasta ve 40 kişi kontrol olarak kaydedildi. Hasta grubunun 25-OH D vitamini düzeyleri (9,5±14,0 ng/ml) kontrol grubundan (15,3 ± 20,3 ng/ml) düşük olarak saptandı (p=0,140). Hasta grubunun 95,0%'i ve kontrol grubunun 77,5%'inde 25-OH D vitamini eksikliği (<20 ng/mL) saptandı (p=0,024). 25-OH D vitamini eksikliği uterin prolapsus için bağımlı risk faktörü olarak saptandı (OR=5,8, 95% CI=1,0 – 33,3).

Sonuç: Vitamin D eksikliği uterin prolapsus gelişimi için risk faktörü olabilir.

Anahtar Kelimeler: Pelvik organ prolapsusu; Vitamin D; Risk faktörü

ABSTRACT

Aim: Pelvic organ prolapse, the herniation of the pelvic organs or beyond the vaginal walls. Vitamin D deficiency appears to be cause for pelvic muscle weakness. The aim of this study is to investigate the lack of vitamin D in patients with uterine prolapse.

Methods: The records of patients were evaluated retrospectively in peri- and postmenopausal age group who were diagnosed with ICS stage 3-4 uterine prolapse based on vaginal examination and operated between February 2015-2016 in İzmir Tepecik Education and Research Hospital Gynecology and Obstetrics clinic. The files of 40 patients with ICS stage 0 in the peri- and postmenopausal period, whose 25 (OH) vitamin D were measured at the same time with the patient group and who underwent surgery due to any gynecologic indication, were evaluated as control group (p=0,024). Women were excluded if they had any medical conditions known to impair absorption or metabolism of vitamin D, or to be a major cause of fecal incontinence including Stage ≥3 chronic kidney disease, chronic liver disease, gastric bypass, colovaginal fistula, and pelvic irradiation.

Results: 40 patients' and 40 control cases' data who met the study criteria were recorded. The patient group had a lower level of 25 (OH) vitamin D (9,5 ± 14,0 ng/ml) than the control group (15,3 ± 20,3 ng/ml). Furthermore, 25 (OH) vitamin D deficiency (25 [OH] vitamin D level <20 ng/mL) was found in 95,0% of the patient group and 77,5% of the control group (p=0,024). A 25 (OH) vitamin D level of <20 ng/mL was found to be the independent risk factor for uterine prolapse (OR=5,8, 95% CI=1,0 – 33,3).

Conclusion: Vitamin D deficiency may be a risk factor in the development of uterine prolapse.

Key words: Pelvic organ prolapse; Vitamin D; Risk factor

¹Buca Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

²Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

³Gaziantep Nizip Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Can ATA, Op.Dr.

Alper İLERİ, Op.Dr.

Varol GÜLSEREN, Op.Dr.

Mustafa KOCAER, Op.Dr.

Eftal TANER, Doç. Dr.

İletişim:

Op. Dr. Can ATA

Buca Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği (Buca Obstetrics and Pediatrics Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology)

Buca Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Atatürk Mh. Hoca Ahmet Yesevi Caddesi No: 42-44 35100

Tel: 05558508873

e-mail:

drcanata@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 13.03.2019

Kabul tarihi/Accepted: 17.04.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.539110

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):23-7

Bozok Med J 2020;10(2):23-7

INTRODUCTION

International Continence Society (ICS) as the downward displacement of the female reproductive organs during Valsalva maneuver (1). The risk of surgery due to pelvic organ disorders (POP or stress urinary incontinence) for a woman is 11%, and it is the third most common indication for hysterectomy (2). The incidence of POP stage 2 and 3 in women presenting to gynecology outpatient clinics is 51% according to the ICS staging (3). But prevalence of stage 3 and 4 could only reach 2,6% (3).

Risk factors for the development of POP are hysterectomy, ethnic origin, age, the number of parities and births, myopathy, neuropathy, smoking, constipation, menopause, and body mass index (4,5). The modification of risk factors such as obesity, smoking, chronic constipation may reduce the likelihood of prolapse. Although the increase in the number of parities is a risk factor for prolapse, Hendrix et al. (6) detected different stages of prolapse in one in five nulliparous women. In addition, POP risk increases by 100% for every 10 years of age. Menopause is not an independent risk factor.

Vitamin D has the most significant effects on calcium and phosphorus metabolism and bone mineralization. Vitamin D deficiency and insufficiency have been found to be associated with many chronic diseases including rickets, osteoporosis, osteomalacia, common cancers, cardiovascular diseases, metabolic syndrome, infectious and autoimmune diseases. It has been thought that vitamin D directly and indirectly, by the effect on calcium, affects muscle contraction (7). Immunohistochemical staining of the muscle biopsies of women has shown that vitamin D receptors in muscle cells decrease with aging (7). There are also several studies showing that vitamin D deficiency causes pelvic floor muscle weakness, which makes it a risk factor for overactive bladder and urinary incontinence (8-10).

In the present study, we aimed to investigate the lack of vitamin D in patients with uterine prolapse.

MATERIALS AND METHOD

The records of 40 patients were evaluated

retrospectively in peri- and postmenopausal age group who were diagnosed with ICS stage 3-4 uterine prolapse (desensus uteri) based on vaginal examination and who underwent surgery between February 2015 and February 2016 at Tepecik Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic. The age, gravida, parity, vaginal birth, and cesarean birth rates of the patients were analyzed. Levels of 25 (OH) vitamin D and ICS prolapse stages were recorded.

Terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction was classification according to study of Bump et al (1). The examination of pelvic organ prolapsus was performed by standing and Valsalva maneuver. At ICS stage 0, prolapse was not. At ICS stage 3, the distal portion of the prolapsus is less than 1 cm below the hymen. At ICS stage 4, there was total eversion of total vaginal length. The files of 40 patients with ICS stage 0 in the peri- and postmenopausal period, whose 25 (OH) vitamin D were measured at the same time with the patient group and who underwent surgery due to any gynecologic indication, were evaluated as control group. There was not 2, 3. or 4. stage cystocele or rectocele at control group. At population of control, point of C was -7 or -8, point of D was -9 or -10, point of Ba was -3 or -4 and point of Bp was -3 or -4. The control group comprised the patients who underwent surgery due to reasons such as a leiomyoma, benign adnexal mass, and endometrial hyperplasia. For the case group, 40 appropriate patients were available during the study time. The case and control group planned to match 1-1. So, the patients who control groups were selected by the simple random sampling method among patients who underwent gynecology operation between the same time. Patients (for case and control group) who were previously treated with vitamin D therapy, multivitamin supplementation, calcium supplementation for any indication, fatty fish $\geq 2\times$ /week, smoking and those with malignancy were excluded from the study. Season of blood sampling of 20 patients at case and control group was summer. Season of blood sampling of 20 patients at case and control group was winter. All of the patients have the same ethnicity.

A venous sample was taken in a clotted tube for

serum vitamin D analysis at the time of recruitment and 25-hydroxy vitamin D levels were measured by electro chemiluminescent immunoassay (ECLIA, Roche Diagnostic, Basel, Switzerland). Before all gynecologic surgery the level of vitamin D is measured routinely in our center. To increase the external validity and generalizability of our data, women were excluded if they had any medical conditions known to impair absorption or metabolism of vitamin D, or to be a major cause of fecal incontinence including Stage ≥ 3 chronic kidney disease, chronic liver disease, gastric bypass, colovaginal fistula, and pelvic irradiation. Vitamin D deficiency was defined as a total serum vitamin D level of ≤ 20 ng/mL (8). The patients with total serum vitamin D levels of ≥ 30 ng/mL were classified as vitamin D sufficient (8). The patients with serum levels between 21 and 29 ng/mL were classified as vitamin D insufficient (8).

This study was approved by the institutional Ethics Committee A written informed consent was obtained from each patient.

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Science (SPSS) for Windows version 21.0 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Descriptive data were expressed in mean and standard deviation (SD), and number and percentage. The chi-square (χ^2) test and Student's t-test were used to analyze unpaired data. Univariate and multivariate logistic regression analyses were conducted to identify the factors affecting formation of a uterine prolapse, and the results were presented in odds ratios (OR) with 95% confidence interval (CI). A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Table 1. Demographic data and clinical characteristics of case and control groups

	Case group (n=40)	Control group (n=40)	p
Age, mean \pm SD (years) (median)	58.6 \pm 11.1 (59)	54.8 \pm 7.2 (54)	0.076*
Postmenopause, n (%)	32 (80.0)	33 (82.5)	0.500**
Gravida, mean \pm SD (median)	4.6 \pm 2.6 (3,5)	3.7 \pm 3.2 (3,0)	0.159*
Body mass index, mean \pm SD, (kg/cm ²) (median)	28.1 \pm 5.2 (27,5)	27.5 \pm 3.9 (28,0)	0.613*
25 (OH) vitamin D, mean \pm SD (ng/ml) (median)	9.5 \pm 14.0 (5,28)	15.3 \pm 20.3 (5,36)	0.140*
Vitamin D deficiency, n (%)	38 (95.0)	31 (77.5)	0.024**
Stress Urinary Incontinence, n (%)	9 (22.5)	6 (15.0)	0.284**

(SD = Standart Deviation, Vitamin D deficiency = 25 (OH) vitamin D < 20 ng/ml, POP = Pelvic organ prolapse, * = According to student's t-test, ** = According to χ^2 test)

Table 2. Results of univariate and multivariate analyses of odds ratios using the logistic regression model, with desensus uteri as the dependent variable

	Univariate analyses			Multivariate analyses		
	%95 CI	OR	p	%95 CI	OR	p
Number of vaginal births (≥ 4)						
Menopause age (menopause for ≥ 10 years)	1.1-8.8	3.1	0.030	0.7-7.3	2.3	0.140
Age (≥ 60)	0.9-5.5	2.2	0.076	0.5-10.0	2.2	0.306
25 (OH) vitamin D (<20ng/ml)	1.1-6.9	2.7	0.039	0.3-6.4	1.3	0.742
Body mass index (>25) (kg/cm ²)	1.1-27.4	5.5	0.037	1.1-33.3	5.8	0.043
Vitamin D deficiency, n (%)	0.3-2.0	0.8	0.626	0.6-5.2	1.8	0.284

(CI = Confidence Intervals , OR = Odds Ratios)

RESULTS

Demographic data and clinical characteristics of uterine prolapse patients with the patient (ICS stage 3 and 4) and control groups (ICS stage 0) are shown in Table 1. There was no statistically significant difference in the age ($p=0.076$) and the number of postmenopausal patients ($p=0.500$) between the groups. Also, there was no statistically significant difference in the mean gravity ($P=0.159$) between the groups. The patient group had a lower level of 25 (OH) vitamin D (9.5 ± 14.0) than the control group (15.3 ± 20.3); however, it did not reach statistical significance ($p=0.140$). Furthermore, 25 (OH) vitamin D deficiency (25 (OH) vitamin D level <20 ng/mL) was found in 95.0% of the patient group and 77.5% of the control group ($p=0.024$).

The results of univariate and multivariate logistic regression analyses are summarized in Table 2. Vitamin D deficiency (25 (OH) vitamin D level <20 ng/mL), number of vaginal deliveries (≥ 4), menopause age (menopause for ≥ 10 years), age (≥ 60), and body mass index were found to be the risk factors for pelvic floor dysfunction. Our considerable result of a 25 (OH) vitamin D level of <20 ng/mL was found to be the independent risk factor for uterine prolapse (OR=5.8, 95% CI=1.0 – 33.3).

DISCUSSION

In this retrospective, case-control study, the deficiency of vitamin D was analyzed as a possible etiological risk factor for descensus uteri. Despite the reduction of POP stages and complaints by modifying risk factors for pelvic floor disorders, the outcomes were not satisfactory for the patients. It was thought that it might cause pelvic floor disorders indirectly by changing calcium levels and directly due to the presence of vitamin D receptors in pelvic floor muscle cells. In the literature, there is a limited number of studies investigating the relationship between vitamin D levels and pelvic floor disorder.

The mean age of the patients with pelvic floor disorder was found to be between 47.9 and 64.3 (10,11) in our study. Navaneethan et al. shown that 74.5% of the patients with pelvic floor disorders were at the age of 50 years and over, 72.9% of them delivered 4 or more

infants, and 72.5% of them were in the menopause for at least five years (12). In our patient group, the mean age was 58.6 ± 11.1 and the mean menopause period was 12.4 ± 9.9 years. The mean gravida number of our patient group was found to be not difference.

The patients who had pelvic floor disorders were reported to have vitamin D deficiency more frequently than the control group (10,12). In the pelvic floor disorders group, the level of 25 (OH) vitamin D (29.3 ng/mL) was lower than the control group (35.0 ng/mL) ($p<0.001$) (11). There was no significant difference in the relationship between vitamin D levels and POP, according to the regression analysis of the study (12). However, risk factors for pelvic floor disorders were assessed using the multivariate logistic regression analysis in another study (10). The risk decreased by 6% for every 5 ng/mL increase in 25 (OH) vitamin D levels for all age groups, indicating statistical significance ($p=0.043$) (10). In our study, the 25 (OH) vitamin D level was found to be lower than 20 ng/mL in 95.0% of the patients with uterine prolapse, and there was a significant difference between the patient and control groups ($p=0.024$). In the patient group, the mean 25 (OH) vitamin D level was 9.5 ± 14.0 ng/mL, whereas it was 15.3 ± 20.3 ng/mL in the control groups ($p=0.140$). In the regression analysis which was conducted to identify the risk factors of uterine prolapse, D vitamini deficiency was statistically significant risk factor (95% CI=1.1–33.3, OR=5.8, $p=0.043$).

Another result of pelvic floor dysfunction is fecal incontinence, cystocele, rectocele, and stress urinary incontinence. In a study, the mean 25 (OH) vitamin D level of patients with fecal incontinence was lower than the control group ($p=0.04$) (13). The most common finding of vitamin D deficiency in postmenopausal women is osteoporosis.

Our study's retrospective design may have several selection and measuring biases, as retrospective cohort studies are subject to selection and may include unknown confounding variables, which may adversely affect the accuracy of the results. Despite this limitation, however, the similarity of demographic characteristics in the study population and the availability of follow-up

data increased the validity of our results and mitigated the weaknesses.

In conclusion, vitamin D deficiency may be a risk factor in the development of uterine prolapse. In the light of our study results and the literature data, we conclude that the administration of hormone therapy to patients with POP prevented postmenopausal osteoporosis-related fractures, which were as a consequence of vitamin D deficiency. However, further large-scale, long-term, prospective studies are required to confirm these findings and to investigate whether vitamin D replacement can be used to prevent POP. The possible effects of vitamin D treatment on postoperative recurrence and quality of life in patients who develop POP and are treated by surgical methods may also be other issues to be addressed.

REFERENCES

1. Bump RC, Mattiason A, Bo K: The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:10-17.
2. Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC,: Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 1997 Apr;89(4):501-6.
3. Swift SE.: The distribution of pelvic organ support in a population of female subjects seen for routine gynecologic health care. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:277-285.
4. Brown JS, Waetjen LE, Subak LL, Thom DH, Van den Eeden S, Vittinghoff E. Pelvic organ prolapse surgery in the United States, 1997. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 ;186(4):712-6.
5. Bump RC, Norton PA. Epidemiology and natural history of pelvic floor dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998;25:723.
6. Hendrix SL, Clark A, Nygaard I et al. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1160.
7. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Guddat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W. Vitamin D Receptor Expression in Human Muscle Tissue Decreases with Age. *J Bone Miner Res.* 2004; 19:265–269.
8. Candace Y. Parker-Autry, Kathryn L. Burgio, and Holly E. Richter. Vitamin D Status – A Clinical Review with Implications for the Pelvic Floor. *Int Urogynecol J.* 2012 November ; 23(11): 1517–1526.
9. Dallosso HM, McGrother CW, Matthes RU, Donaldson MMK. Nutrient Composition of the Diet and the Development of Overactive Bladder: A Longitudinal Study in Women. *Neurourol Urodynam.* 2004; 23:204–210.
10. Badalian SS, Rosenbaum PF. Vitamin D and pelvic Floor Disorders in Women: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Obstet Gynecol.* 2010; 115:795–803.
11. Candace Y. Parker-Autry, Alayne D. Markland, Alicia C. Ballard, Deidra Downs-Gunn and Holly E. Richter. Vitamin D Status in Women with Pelvic Floor Disorder Symptoms. *Int Urogynecol J.* 2012 December ; 23(12): 1699–1705.
12. Navaneethan PR, Kekre A, Jacob KS, Varghese L. Vitamin D deficiency in postmenopausal women with pelvic floor disorders. *J Mid-life Health* 2015;6:66-9.
13. Candace Y. Parker-Autry, Jonathan L. Gleason, Russell L. Griffin, Alayne Markland, and Holly E. Richter. Vitamin D deficiency is associated with increased fecal incontinence Symptoms. *Int Urogynecol J.* 2014 November ; 25(11): 1483–1489.

ENDOMETRİAL ÖRNEKLEME SONUÇLARIMIZ: 365 OLGUNUN ANALİZİ

Results of Our Endometrial Samplings: Analysis of 365 Cases

Anıl TURHAN ÇAKIR¹(0000-0001-7976-4123), İsa Şükrü ÖZ²(0000-0001-8849-2705), Burak ÜN² (0000-0002-8885-7062)

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı çeşitli nedenler ile yapılan endometrial örnekleme işleminin; endikasyonları ve histopatolojik tanıların değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Ocak 2015-Mart 2018 tarihleri arasında kliniğimizde çeşitli nedenler ile endometrial biyopsi yapılan 365 hastanın endometrial biyopsi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 46,7±9,9 idi. Endometrial biyopsi endikasyonları sırasıyla anormal uterin kanama (%74), postmenopozal kanama (%11,5) ve postmenopozal endometrial kalınlık artışı (%14,5) idi. Histopatolojik sonuçlar ise en sık proliferatif endometrium (%32,1) sonrasında sırasıyla sekretuar endometrium (%23), endometrial polip (%16,4), yetersiz materyal (%12,9), atrofi (%8,8), basit atipisiz endometrial hiperplazi (%5,2), endometrial kanser (%1,1) olarak raporlandı. Premenopozal dönemde sekretuar endometrium ve proliferatif endometrium yüksek oranda bulunurken (p<0.001); postmenopozal dönemde ise atrofi (p<0.001), yetersiz materyal (p<0.001) ve endometrium kanseri (p=0.004) yüksek oranda bulundu.

Sonuç: Endometrial biyopsiye esas amaç endometrium kanserini saptamaktır. Özellikle postmenopozal dönemde endometrium kanseri açısından dikkatli olunmalıdır.

Anahtar kelimeler: Uterus kanaması; Menoraji; Metroraji; Biyopsi; Histopatoloji

ABSTRACT

Aim: Aim of the recent study to evaluate the relation between indications and histopathological diagnosis of the endometrial sampling procedures performed for various indications.

Material and Methods: In this retrospective study endometrial biopsies of 365 patients who had undergone endometrial biopsy due to various causes between January 2015 and March 2018 at our clinic were evaluated retrospectively.

Results: The mean age of patients was 46,7±9,9. The indications were abnormal uterine bleeding (%74), postmenopausal bleeding (%11.5), postmenopausal increased endometrial thickness (%14,5). The most common histopathological result was proliferative endometrium (%32.1) the others respectively; secretory endometrium (%23), endometrial polyps (%16.4), insufficient material (%12.9), atrophy (%8.8), simple endometrial hyperplasia without atypia (%5.2), endometrial cancer (%1.1). In premenopausal group had a higher incidence of secretory and proliferative endometrium (p<0.001) while in postmenopausal group had a higher incidence of atrophy, insufficient material and malignancy (p<0.001).

Conclusion: In endometrial biopsy the main aim is to determine endometrial cancer. Particular attention should be paid to endometrial cancer in postmenopausal period.

Key words: Uterine bleeding; Menorrhagia; Metrorrhagia; Biopsy; Histopathology

¹Zonguldak Kadın-Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Uzmanı

²Zonguldak Kadın-Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı

Anıl TURHAN ÇAKIR, Op.Dr.
İsa Şükrü ÖZ, Op.Dr.
Burak ÜN, Op.Dr.

İletişim:

Op. Dr. Anıl TURHAN ÇAKIR
Zonguldak Kadın-Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Uzmanı
Tel: 0372 2683222
e-mail:
dranilturhan@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 14.03.2019
Kabul tarihi/Accepted: 16.04.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.539875

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):28-32
Bozok Med J 2020;10(2):28-32

GİRİŞ

Anormal uterin kanama (AUK) normal menstrüel siklus düzeni dışında oluşan kanamalardır. Anormal uterin kanama jinekoloji polikliniklerine en sık başvuru sebebidir (1). Tüm jinekolojik şikâyetlerin yaklaşık 1/3'ü anormal uterin kanama ile ilişkilidir. ACOG 2013 konsensüs raporuna göre anormal uterin kanaması olan 45 yaş üstü kadınlar ile karşılanmamış östrojene maruz kalan 45 yaş altı kadınlardan endometrial biyopsi alınmalıdır (2). Özellikle postmenopozal kadınlarda malignite yönünden dikkatli olunmalıdır.

Endometrial biyopsi anormal uterin kanamada başvurulan bir tanı yöntemidir. Endometrial biyopsi; pipelle, karmen aspiratör ile veya dilatasyon-küretaj şeklinde yapılabilir. Hastaların %80'inde altta yatan yapısal bir anormallik yoktur. FIGO 2011 yılında anormal uterin kanamalar için PALM-COEIN (polip, adenomyozis, leiomyoma, malignite ve hiperplazi, koagülopati, ovulatuvar disfonksiyon, endometrial, iatrojenik, sınıflandırılmayan) sınıflamasını oluşturmuştur (3).

Bu çalışmadaki amacımız kliniğimizde çeşitli endikasyonlar ile yapılan endometrial biyopsi olgularında endikasyon ve menopoz durumu ile histopatolojik tanıları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14.02.2019 tarihinde, 2019-24-14/02 protokol numarası ile onay alındıktan sonra başlandı. Bu çalışmada Zonguldak Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde Ocak 2015-Mart 2018 tarihleri arasında jinekolojik nedenler ile endometrial örnekleme yapılan hastaların endometrial biyopsi sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi. Obstetrik nedenler ile dilatasyon ve küretaj yapılan vakalar çalışmaya dâhil edilmedi. Verilere hastanede kullanılan otomasyon programından ve hasta dosyalarından ulaşıldı. Dosyalardan hastaların yaşları, endometrial biyopsi yöntemi, endometrial örnekleme endikasyonları ve histopatolojik tanıları elde edildi. Postmenopozal endometrial kalınlık artışı için sınır değer 5 mm olarak kabul edildi. Kullanılan endometrial biyopsi yöntemi; probe küretaj (p/c) ve pipelle olarak,

endometrial örnekleme endikasyonları; anormal uterin kanama, postmenopozal kanama ve postmenopozal endometrial kalınlık artışı olarak, endometrial örneklerin patoloji sonuçları; endometrial polip, sekretuar endometrium, proliferatif endometrium, atrofi, yetersiz materyal, endometrium kanseri, basit atipisiz hiperplazi, kompleks atipisiz hiperplazi ve kompleks atipili hiperplazi olarak sınıflandırıldı.

Çalışmanın istatistiksel analizleri R 3.3.2. paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan sürekli değişkenler medyan, min, maks değerleri ile kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile verilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya kriterlere uyan toplam 365 hasta dâhil edildi. Hastalar 22-84 yaş arasıydı. Hastaların yaş ortalaması 46,7±9,9 idi. Hastaların 270 (%74)'i premenopozal dönemde iken 95 (%26)'i postmenopozal dönemde idi. Hastaların %80,8 (295)'ine dilatasyon-küretaj ile endometrial biyopsi yapılırken %19,2 (70)'sine pipelle endometrial biyopsi yapıldı. Endometrial örnekleme işlemi için endikasyonların dağılımı Tablo 1'de, histopatolojik tanıların dağılımları Tablo 2'de, endikasyonlarına göre histopatolojik tanıların dağılımı da Tablo 3'de gösterilmiştir.

Pre ve post menopozal dönemdeki hastaların p/c sonuçları karşılaştırıldığında premenopozal dönemde postmenopozal döneme göre anlamlı olarak sekretuar endometrium (p<0.001) ve proliferatif endometrium (p<0.001) yüksek oranda bulunurken (p<0.001); postmenopozal dönemde ise premenopozal döneme göre anlamlı olarak atrofi (p<0.001), yetersiz materyal (p<0.001) ve endometrium kanseri (p=0.004) yüksek oranda bulundu (Tablo 4).

Tablo 1. Endikasyonlara göre hastaların dağılımı

Endikasyon	Sayı	%
Anormal uterin kanama	270	74
Postmenopozal kanama	42	11,5
Postmenopozal ek artışı	53	14,5
Toplam	365	100

(ek: endometrial kalınlık)

Tablo 2. Endometrial biyopsi sonuçlarına göre hastaların dağılımı

Endometrial biyopsi sonuçları	Sayı	%
Endometrial polip	60	16,4
Sekretuar endometrium	84	23
Proliferatif endometrium	117	32,1
Atrofi	32	8,8
Yetersiz materyal	47	12,9
Endometrium kanseri	4	1,1
Basit atipisiz hiperplazi	19	5,2
Kompleks atipisiz hiperplazi	1	0,3
Kompleks atipili hiperplazi	1	0,3
Toplam	365	100

Tablo 3. Endikasyonlara göre endometrial biyopsi sonuçlarının dağılımı

Endikasyon	Endometrial biyopsi sonuçları									
	Polip	Sekretuar end	Proliferatif end	Atrofi	YM	End ca	Basit atipisiz hip	Kompleks atipisiz hip	Kompleks atipili hip	Toplam
Anormal uterin kanama	43 (%15)	82 (%30,4)	105 (%38,9)	2 (%0,7)	21 (%7,8)	0	17 (%6,3)	0	0	270 (%100)
Post menopozal kanama	11 (%26,2)	1 (%2,4)	5 (%11,9)	11 (%26,2)	9 (%21,4)	3 (%7,1)	1 (%2,4)	0	1 (%2,4)	42 (%100)
Post menopozal ek artışı	6 (%11,3)	1 (%1,9)	7 (%13,2)	19 (%35,8)	17 (%32,1)	1 (%1,9)	1 (%1,9)	1 (%1,9)	0	53 (%100)
Toplam	60 (%16,4)	84 (%23)	117 (%32,1)	32 (%8,8)	47 (%12,9)	4 (%1,1)	19 (%5,2)	1 (%0,3)	1 (%0,3)	365 (%100)

(End ca: Endometrium kanseri, ek: endometrial kalınlık, hip: hiperplazi, YM: Yetersiz materyal)

Tablo 4. Pre ve post menopozal dönemdeki hastaların endometrial biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması

Endometrial biyopsi sonuçları	Premenopozal	Postmenopozal	p
Endometrial polip	43(%15,9)	17(%17,9)	0.776
Sekretuar endometrium	82(%30,4)	2(%2,1)	<0.001
Proliferatif endometrium	105(%38,9)	12(%12,6)	<0.001
Atrofi	2(%0,7)	30(%31,6)	<0.001
Yetersiz materyal	21(%7,8)	26(%27,4)	<0.001
Endometrium ca	0	4(%4,2)	0.004
Basit atipisiz hiperplazi	17(%6,3)	2(%2,1)	0.177
Kompleks atipisiz hiperplazi	0(%0)	1(%1,1)	0.260
Kompleks atipili hiperplazi	0(%0)	1(%1,1)	0.260
Toplam	270(%100)	95(%100)	

TARTIŞMA

Anormal uterin kanama, kadın-doğum kliniklerine sık başvuru sebeplerindendir. Kanama organik nedenlere bağlı olabileceği gibi sistemik ve hormonal sebepler de kanamaya neden olabilir. Anormal uterin kanama değerlendirmesinde endometrial biyopsi önemli bir yer almaktadır. Endometrial örnekleme düşük yanlı negatiflik oranına sahiptir. Çalışmamızda jinekolojik nedenler ile endometrial örnekleme yapılan 365 hastanın endometrial biyopsi sonuçları geriye dönük olarak incelendi.

Sarı ve arkadaşlarının, anormal uterin kanama nedeniyle endometrial biyopsi yapılan hastaların sonuçlarını incelediği çalışmasında en sık patoloji sonucu proliferatif endometrium (%38,2) imiş (4). Kucur ve arkadaşlarının çalışmasında %72,8 proliferatif veya sekretuar endometrium saptanırken; Jetley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %32,4 ile sekretuar endometrium en sık iken, ikinci en sık proliferatif endometrium (%30,5) imiş (5,6). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer olarak %32,1 ile en sık proliferatif endometrium, ikinci olarak da sekretuar endometrium (%23) saptandı ve premenopozal dönemde postmenopozal döneme göre anlamlı olarak sekretuar endometrium ve proliferatif endometrium yüksek oranda bulundu. Proliferatif ve sekretuar endometrium, menstruel siklusun endometrial fazlarıdır. Premenopozal dönemde sekretuar ve proliferatif endometrium sonuçlarının postmenopozal dönemden daha yüksek oranda bulunması reproduktif dönemdeki hormonal etkilere bağlanabilir.

Çalışmamızda 47 (%12,9) olgunun endometrial örnekleme sonucu yetersiz olarak geldi. Postmenopozal dönemdeki hastalarda yetersiz materyal oranı %27,4 iken premenopozal dönemde %7,8 idi. Postmenopozal dönemde, premenopozal döneme göre anlamlı olarak yetersiz materyal yüksek oranda bulundu. Çitesun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yetersiz materyal oranı % 8,7 olarak gelmiş (7). Aker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu oran % 10,3 imiş ve premenopozal grupta yetersiz materyal görülme oranı %5,7 iken postmenopozal grupta %23,3 imiş ve çalışmamıza benzer olarak postmenopozal dönemde, premenopozal döneme göre anlamlı olarak yetersiz

materyal yüksek oranda bulunmuş (8). Endometrial örnekleme sonucunun, yetersiz materyal olarak gelmesine neden olabilecek etmenler; postmenopozal dönemde olma, doğum yapmama, yaş, endometrial kalınlık ve biyopsiy yapan cerrahın tekniğine bağlı sebepler olarak söylenebilir (9,10). Postmenopozal kadınlarda atrofiye bağlı endometrium örnekleri çok kısıtlıdır ve patologlar için endometrial bez/stroma oranını değerlendirebilmek için intakt endometrial doku parçasının bulunması zordur.

Çalışmamızda 37 hastada (% 5,64) sonuç atrofi olarak geldi. Bunların sadece 2'si premenopozal dönemde idi ve postmenopozal dönemde, premenopozal döneme göre anlamlı olarak atrofi yüksek oranda bulundu. Abdullah ve arkadaşları (11) anormal uterin kanamalı hastaların patolojik sonuçlarını inceledikleri çalışmalarında atrofi oranını %3,1 olarak bulmuşlar. Yine yapılan başka bir çalışmada postmenopozal dönemde, premenopozal döneme göre anlamlı olarak atrofi yüksek oranda bulunmuş (8). Endometrial biyopside atrofi sonucu non-fonsiyone overlerin göstergesidir ve postmenopozal dönemdeki hastalara yapılan endometrial biyopsi sonuçlarının büyük bir kısmını oluşturur.

Endometrial hiperplazi anormal uterin kanama nedenlerindendir. Kompleks endometrial hiperplazi ve nükleer atipi varlığında kanser gelişim riski artsa da tüm hiperplazilerde kanser gelişme riski vardır. Basit atipisiz hiperplazi çalışmamızda 32 (%4,2) olguda rastlandı ve bunların sadece 2'si postmenapozal dönemde idi. Kompleks hiperplazi hastaların 9 (%1,2)'unda saptandı ve istatistiksel olarak premenapozal ve postmenapozal grupta fark izlenmedi. Tuncer ve arkadaşları hiperplazi oranını %9 olarak bulmuşlar ve bunların %10'unda atipi tespit edilmiş (12). Çalışmamızda hiperplazi oranı %5,35 olarak bulundu ve bunların %12'sinde atipi mevcuttu.

Jinekolojik kanserler arasında en sık rastlanılan kanser endometrium kanseridir ve ilk semptomu genelde anormal uterin kanamadır. Endometrial örneklemedeki esas amaç endometrial maligniteyi dışlamaktır. Aker ve arkadaşlarının (8) 765 hasta ile yaptıkları çalışmada malignite 12 (%1,6) olguda

saptanmış ve %75'i (9) postmenapozal dönemde imiş. Premenopozda malignite oranı %0,5 iken postmenapozda %4,5 imiş. Ronnet ve arkadaşlarının (13) çalışmasında ise premenopozda malignite oranı %0,4 iken postmenapozda %7 saptanmış. Çalışmamızda kanser %1,1 (4) olguda saptandı ve bu hastaların hepsi postmenapozal dönemde idi. Postmenopozal dönemde premenopozal döneme göre anlamlı olarak endometrium kanseri yüksek oranda bulundu. Anormal uterin kanaması olan kadınlarda görülebilecek en önemli patoloji endometrium kanseridir. Ortalama tanı yaşı 61 iken olguların yalnız % 10-15'i premenopozal dönemde görülür.

Anormal uterin kanama, kadınlarda sık olarak görülen jinekolojik bir yakınmadır ve birçok sebebe bağlı olabilir. İntrauterin patolojileri saptamak için endometrial örnekleme yapılır. Anormal uterin kanamada yapılan endometrial biyopside esas amaç endometrium kanserini saptamaktır. Özellikle postmenopozal dönemde endometrium kanseri açısından dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Doraiswami S, Johnson T, Rao S, Rajkumar A, Vijayaraghavan J, Panicker VK. Study of endometrial pathology in abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol India* 2011;61(4):426-30.
2. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2012;120:197-206.
3. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113:3-13.
4. Sarı N, Şahin S, Çağlayan EK, Seçkin L, Kara M, Engin Üstün Y. Endometrial Örnekleme Sonuçlarımız: 495 Olgunun Analizi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2015; 17(2):70-72.
5. Kucur SK, Şencan H, Yüksel KB, Gözükara İ, Seven A, Keskin N, et al. Endometrial Örnekleme Sonuçlarımız: 744 Olgunun Analizi (Evaluation Of Endometrial Biopsy Results In Our Clinic; Analysis Of 744 Cases). *Zeynep Kamil Tıp Bülteni.* 2014;45:146-50.
6. Jetley S, Rana S, Jairajpuri ZS. Morphological spectrum of endometrial pathology in middle-aged women with atypical uterine bleeding: A study of 219 cases. *J. Mid-life Health.* 2013;4:216-20.
7. Çintusun E, Çintusun FNİ, Aslan BK, Uçar MG, Yarıkkaya E. Endometrial Örnekleme Sonuçlarımız: 655 Olgunun Analizi. *Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2017;14(2):56-9.
8. Aker SŞ, Yüce T, Acar D, Atabekoğlu CS. Anormal Uterin Kanaması olan Kadınlarda Endometrial Örnekleme Sonuçları: 765 Vakanın Retrospektif Analizi. *Cukurova Medical Journal.* 2015;40:306-10.
9. Williams AR, Brechin S, Porter AJL, Warner P, Critchley HOD. Factors affecting adequacy of pipelle and Tao Brush endometrial sampling. *BJOG* 2008;115:1028–36.
10. Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. Controlled analysis of factors associated with insufficient sample on outpatient endometrial biopsy. *BJOG* 2000;107:1312–4.
11. Abdullah LS, Bondagji NS. Histopathological Pattern of Endometrial Sampling Performed for Abnormal Uterine Bleeding. *Bahrain Medical Bulletin.* 2011;33:1-6.
12. Tuncer R, Uygur R, Kış S. Ankara Zübeyde Hanım Doğumevi 2000 Yılı Endometrial Biopsi Sonuçları: 676 Olgunun Analizi. *MN Klinik Bilimler&Doktor.* 2003;9:97-9.
13. Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman RT. Endometrial Carcinoma. In: Kurman RJ, editor. *Blaustein's pathology of the female genital tract.* New York Springer. 2001;501-59.

GENÇ KADINLARDA MEME KANSERİ TÜMÖRLERİNİN AGRESİFLİĞİNİN ANALİZİ

Analysis of the Aggressiveness of Breast Cancer Tumors in Younger Women

Refik BADEMCI¹(0000-0001-9378-4438), Ersan EROĞLU²(0000-0002-6654-185X), Arzu AKAN³,
(0000-0001-8435-9771)

ÖZET

Giriş: Genç yaşta tespit edilen meme kanseri insidansı artmakta olup bu hastalarda mortalite yüksek seyretmektedir. Çalışmamızın amacı kırk yaş altı kadınlarda görülen meme kanseri hastalarının klinik, histopatolojik ve operatif özelliklerini belirlemek.

Materyel ve metod: 2013 ile 2017 tarihleri arasında 40 yaş altında olup meme kanseri tanısı konulmuş hastaların klinikopatolojik ve operatif özellikleri değerlendirildi.

Bulgular: 103 hastamız olduğunu tespit ettik. Ortalama yaş 35.4 (3.8) olarak tespit edildi. Hastalarımızın %13.4'üne evre 1, %57.2'sine evre 2, %22.3'ü evre 3, %6.7'si tanı anında uzak metastazı olduğu için evre 4 olarak tespit edildi. %22.3 T1, %48.5 T2, %23.3 T3, %2.9 T4 olarak tespit edildi. Tümörlerin ortalama çapını 2.1 cm (± 1.3) olarak belirledik. %37.8 luminal A, %35.9 luminal B, %20.3 tripple negatif ve HER 2 pozitifliğini %21.3 olarak tespit edildi. %55.3 hastaya modifiye radikal mastektomi, %39.8 hastaya segmenter mastektomi yapıldı. 76 (%73.7) hasta da aksillar lenf nodalarında metastaz saptandı.

Sonuç: Genç yaşta tespit edilen meme kanseri hastalarını özellikli hasta grubu olarak değerlendirip tedavi protokollerini buna göre belirlemekte fayda olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Genç yaş meme kanseri; Tümör histolojisi; Tedavi

ABSTRACT

Background: The incidence of breast cancer detected at a young age is increasing in the modern age and mortality is also observed to be high in these types of patients. The aim of this study is to determine the clinical, histopathological and operative characteristics of breast cancer patients under 40 years of age.

Materials and Methods: In this study, clinicopathologic and operative characteristics of patients under the age of 40, who were diagnosed with breast cancer between the years of 2013 and 2017, were evaluated.

Results: We identified 103 patients for the study. The mean age was determined to be 35.4 (3.8). 13.4% of our patients were observed to be at Stage 1, 57.2% were at stage 2, 22.3% were at stage 3, and 6.7% were found to have Stage 4 Cancer due to distant metastasis at the time of the diagnosis. 22.3% were identified as T1, 48.5% as T2, 23.3% as T3, and 2.9% were identified as T4. The mean diameter of the tumors was 2.1 cm (± 1.3). It was determined that 37.8% were luminal A, 35.9% were luminal B, 20.3% were triple negative and HER 2 positivity was found to be 21.3%. Modified radical mastectomy was performed in 55.3% of the patients and segmental mastectomy was performed in 39.8% of the patients. 76 (73.7%) patients were found to have metastasis in their axillary lymph nodes.

Conclusion: We think it is useful to evaluate and treat breast cancer patients diagnosed at young age as a special patient group and thus we recommend determining the treatment protocols accordingly.

Keywords: Young women breast cancer; Tumor histology; Treatment

¹Istanbul Medipol Üniversitesi Genel Cerrahi AD., İstanbul

²Istanbul Bilim Üniversitesi, Genel Cerrahi AD., İstanbul, Turkey

³SBU Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği., İstanbul,

Refik BADEMCI, Op. Dr.
Ersan EROĞLU, Op. Dr.
Arzu AKAN, Doç. Dr.

İletişim:

Op. Dr. Refik BADEMCI
Istanbul Medipol Üniversitesi Genel Cerrahi AD., İstanbul
Tel: +905326641200

e-mail:
refikbademci@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 22.03.2019

Kabul tarihi/Accepted: 09.07.2019

DOI: 10.16919/bozoktip. 543439

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):33-8
Bozok Med J 2020;10(2):33-8

INTRODUCTION

Breast cancer is generally observed to be a disease of the advanced age. However, it has been determined that breast cancer is observed in 5 to 7% of women who are under the age of 40 and furthermore it has also been observed that the prevalence of breast cancer in women under the age of 40 has also increased in the recent years. (1-3). In the US, 14,000 breast cancer patients under the age of 40 years are diagnosed annually and 3,000 young women die each year due to breast cancer. Hence, breast cancer is the leading cause of cancer death in the world at a young age (4). Low rates of five-year survival are observed in young breast cancer patients in both western and in developing countries [5, 6]. There are also reports indicating that young patients have more aggressive biological tumor properties as compared to elder patients. There are also reports indicating that the risk of distant metastasis is higher in young breast cancer patients (7). Young age in breast cancer has also been shown to be an independent risk factor in many studies (8-10).

The aim of our study was to determine the clinical, histopathological and operative characteristics of breast cancer patients under 40 years of age.

MATERIALS AND METHODS

Clinicopathologic and operative characteristics of patients, who were diagnosed with breast cancer between the years of 2013 and 2017, who were also under the age of 40 were evaluated in the Okmeydanı Training and Research Hospital and at Şişli Florence Nightingale General Surgery Clinic.

During the study, it was recorded whether surgical procedures were performed on the patients as well as the surgical procedure type (modified radical mastectomy, segmental mastectomy, mastectomy) performed, along with Sentinel lymph node biopsy (snlb) and / or axillary dissection.

Histologic features of the specimens, estrogen and progesterone receptors, their *cerb2* (+) status, tumor grade, axillary involvement and the stages of the patients were also recorded. The TNM staging system

for breast carcinoma of the 7th edition of the American Joint Cancer Committee was used as a staging system. The four molecular subtypes of breast cancer have been identified:

- 1- Luminal A; estrogen receptor (ER) + and / or Progesterone receptor (PR) +, HER2, grade 1 and grade 2 tumor,
 - 2- Luminal B; ER + and / or PR + and HER2 + tumors or ER + and / or PR + and HER2 grade 3 tumors,
 - 3- HER2 +; ER -, PR - and HER2 + tumors,
 - 4- Triple negative; ER-, PR-, HER2- tumors.
- Statistical analysis was performed using SPSS 25.0. (SPSSFW; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

We identified 103 patients for our study. The mean age was observed to be 35.4 (3.8). We found that 55% of the patients had cancer in their right breast. When we looked at the stage of the patients, it was observed that 13.4% were at Stage 1, while 57.2% were at Stage 2 and 22.3% were found to be in Stage 3, and 6.7% was diagnosed as Stage 4, since these patients had distant metastases. As for the distant metastases results, we found that most of them were metastases of the liver, lungs and then the metastases of the brain and bone. As a pathological diagnosis, we found that 90% of the patients had ductal adenocarcinoma and 3.8% of them had lobular carcinoma. The tumors were found to be 22.3% T1, 48.5% T2, 23.3% T3, 2.9% as T4. The mean diameter of the tumors was 2.1 cm (\pm 1.3). We found 1.9% grade 1, 65% grade 2, 30% grade 3. Ki 67 positivity rate was 69.9%, ER positivity was 54.3% and PR positivity was 46%. In our findings, it was observed that 37.8% were luminal A, 35.9% luminal B, 20.3% triple negative and HER 2 positivity was found to be 21.3%. Modified radical mastectomy was performed in 55.3% of the cases and segmental mastectomy was performed in 39.8% of the patients. 5 (4.8%) patients could not be operated on, because they were at metastatic stage. 46 (44.6%) patients underwent snlb, while 27 (61.3%) of these patients were not detected with the metastasis of the sentinel lymph node. Also, in 19 (38.7%) patients who underwent snlb were detected with metastatic lymph node and thus axillary lymph node dissection was performed. Overall, 76 (73.7%) patients had metastases in axillary lymph nodes. It was

observed that 31 (30%) patients received neoadjuvant therapy. 14 (13.5%) patients were observed to have a family history of breast cancer. It was also observed

that 45 (43.6%) patients had given birth, and 3 (2.9%) of the patients were found to be pregnant at the time of the diagnosis (Table 1).

Table 1. Clinicopathologic and operative characteristics of patients under 40 years

		Total: 103
Age*		35.4 (3.8)
Right Breast n (%)		57 (55)
Stage n (%)		
	1	14 (13.4)
	2	59 (57.2)
	3	23 (22.3)
	4	7 (6.7)
Pathological diagnosis n (%)		
	ductal adenocarcinoma	93 (90)
	Lobular carcinoma	4 (3.8)
	Ductal adenocarcinoma+Lobular carcinoma	3 (2.9)
	Other	3 (2.9)
T		
	1	23 (22.3)
	2	50 (48.5)
	3	24 (23.3)
	4	3 (2.9)
Tumor diameter, (cm)*		2.1 (1.3)
Tumor grade n (%)		
	Grade 1	2 (1.9)
	Grade 2	67 (65)
	Grade 3	31 (30)
Ki67 positive n (%)		72 (69.9)
ER n (%)	positive	54 (54.3)
PR n (%)	positive	48 (46)
Molecular subtype n (%)		
	Luminal A	39 (37.8)
	Luminal B	37 (35.9)
	Triple negative	21 (20.3)
	Her 2 n (%)	22 (21.3)
Surgical procedure n (%)		
	Breast conservative surgery	41 (39.8)
	Modified radical mastectomy	55 (53.3)
	Mastectomy	2 (1.9)
	Unoperated	5 (4.8)
SNLB n (%)		46 (44.6)
	(+)	19 (38.7)
	(-)	27 (61.3)
Axillary metastatic lymph node n (%)		76 (73.7)
neoadjuvant chemotherapy n (%)		31 (30)
Family history of breast cancer n (%)		14 (13.5)
	mean±SD * estrogen receptor: ER, Progesterone receptor: PR	
	SNLB: Sentinel lymph node biopsy	

DISCUSSION

Women with breast cancer are the largest group among women who have cancer. Breast cancer on women below 40 years of age constitutes 6% of breast cancers (7).

Despite the inconsistencies in the negative prognostic factors, it was reported that the mortality rate was higher in young women and that the mortality rate was higher even in the early stages as compared to the women aged over 40 years. (8).

In our study, we aimed to determine the clinical, histopathological and operative characteristics of breast cancer patients in women who are under forty years old.

It has been reported that young patients are usually diagnosed in advanced stages (11). The reason for the diagnosis of advanced stage in young patients is the lack of routine screening under the age of 40, as well as the low quality of mammography in dense breasts, the lack of knowledge of women concerning breast cancer and finally their low expectation of cancer. It has been reported that diagnosis, which is late for more than 3 months, adversely affects prognosis (12). In addition, breast cancer is now considered a heterogeneous disease based on different molecular subgroups, and this sub-classification may exhibit a prognostic value (13). In the literature, breast cancer in very young women has different histopathological features compared to advanced age breast cancer. Higher rates of high grade, advanced stage and lymph node positive tumors, vascular or lymphatic invasion and low HR positivity, high P53 gene mutation, high tumor proliferation rate and higher HER2 positivity can be detected. As a result, it has been shown to cause a more aggressive breast cancer molecular subtype frequency (7, 14, 15). In a study comparing young patients with advanced age patients, low ER positivity rate and high recurrence rate were determined in young age breast cancer patients (16). In our series, ER positivity was 54.3%, PR positivity was 46%, Ki 67 positivity rate was 69.9%, 55% were grade 2, 30% were grade 3, 37.8% were found to be luminal A, 35.9%

luminal B, and 20.3% were found to be triple negative. Furthermore, it was seen that 57.2% of the patients were at stage 2, while 22.3% of them were at stage 3 and these findings were seen to be compatible with the literature.

HER2 positive disease is more common in young women (14). It has been shown that overexpressing subtypes of HER2 are the most aggressive subtypes of breast cancer and there is a positive correlation between the number of metastatic lymph nodes and HER2 amplification in many studies (18, 19). It has been reported that a greater rate of HER2 expression was detected in young patients with breast cancer [20, 21]. This can show that the more negative results of the younger age patients can be partially explained (22, 23). It was observed that HER positivity was determined as 21.3% and 76 (73.7%) patients had metastasis in their axillary lymph nodes.

There are also specific problems in the treatment of breast cancer at a younger age. These problems appear to be potentially aggressive tumor biology, larger tumor size, as well as psychosocial factors specific to young women. These problems should be considered when treating these patients. Breast-conserving surgery is an acceptable cosmetic appearance, so that there is less anxiety, lesser depression, and also more improved body image as compared to mastectomy (23, 24). Many young women are more likely to have a lower survival rate and higher overall failure rates as compared to older premenopausal counterparts, with local recurrence, mastectomy and breast conservation (23, 26). As the patients in our series had larger tumors, 55.3% of the patients underwent a modified radical mastectomy and 39.8% of the patients underwent segmental mastectomy.

Family history of breast cancers at a young age may be as high as 16%, suggesting a high rate of familial breast cancer, such as breast cancer susceptibility gene 1 [BRCA1] and breast cancer susceptibility gene 2 [BRCA2] (27, 28). P53 gene mutation and Cowden syndrome are rarely caused by familial breast cancer (29). Therefore, it is important to perform gene screening especially in young patients with a family

history. We found that the rate of familial breast cancer was 13.5%, but we couldn't reach the results of the patients whom we requested BRCA 1-2 test and this was seen as a deficiency in our study.

The choice of chemotherapy regimen is determined by prognostic factors. Preoperative or neoadjuvant chemotherapy can locally reduce advanced disease and make them operable and also increases the chances of BCS rather than mastectomy (30). In our series, 31 (30%) patients received neoadjuvant treatment, but 5 (4.8%) patients could not be operated on, because of non-regression in their follow-up after chemotherapy. The fact that our study was retrospective, as well as the fact that the long-term prognosis of the patients was not specified and the lack of comparison with the elderly patients were seen as the deficiencies in our study. It may be useful to study with larger groups of breast cancer patients at a young age who show the effects of molecular subgroups on prognosis.

CONCLUSION

It is stated that the prognosis of breast cancer in young patients is poor and the reason for this is that there is no advanced stage diagnosis and also that the histological structure of these tumors is more aggressive. The results of our study have supported these conclusions and it is observed that young breast cancer patients differ from advanced breast cancer patients in many ways such as expectation of pregnancy and psychosocial factors. For these reasons, we think that these patients should be treated as a specific patient group in surgical and in oncological treatments.

There is no conflict of interest pertaining to this study among the authors.

The authors have no financial interests in companies or other entities that have an interest in the information included in the contribution.

REFERENCES

1. Brinton LA, Sherman ME, Carreon JD, Anderson WF: Recent trends in breast cancer among younger women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2008, 100:1643–1648.
2. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, et al; European Society of Breast Cancer Specialists. The European Society of Breast Cancer Special-

- ists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer*, 2012; 48, 3355-77.
3. Anders CK, Johnson R, Litton J, et al. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol*, 2009; 36, 237-49.
4. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2013e2014.
5. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, et al. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis* 2013;5(Suppl. 1): S2e8.
6. Azim HA, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res* 2014; 16:427.
7. Tichy JR, Lim E, Anders CK. Breast cancer in adolescents and young adults: a review with a focus on biology. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11:1060-9.
8. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, et al: Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg* 2009; 208:341–347.
9. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, et al: Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One* 2009;4:e7695.
10. Canello G, Maisonneuve P, et al: Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21:1974–1981.
11. Thapa B, Singh Y, Sayami P, et al. Breast cancer in young women from a low risk population in Nepal. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(9):5095–5099
12. Yao S, Xu B, Ma F, Liao Y, Fan Y Breast cancer in women younger than 25: clinicopathological features and prognostic factors. *Ann Oncol* 2009; 20(2):387–389.
13. André F, Domont J, Delaloue S. What can breast cancer molecular sub-classification add to conventional diagnostic tools? *Ann Oncol* 2007 18(Suppl 9):ix33–6.
14. US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;151: 716 e26.
15. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *Breast* 2004; 13:297e306.
16. Agarwal S, Kidwell KM, Kraft CT, et al. Defining the relationship between patient decisions to undergo breast reconstruction and contralateral prophylactic mastectomy. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135:661e70.
17. Lee E, McKean-Cowdin R, Ma H, et al. Characteristics of triple-negative breast cancer in patients with a BRCA 1 mutation: results from a population-based study of young women. *J Clin Oncol*, 2011;29, 4373-80.
18. Ross JS, Fletcher J. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor and target for therapy. *The Oncologist* 1998; 3: 237-252.
19. Rilkke F, Colnaghi MI, Cascinelli N, et al. Prognostic significance of HER-2/neu expression in breast cancer and its relationship to other prognostic factors. *Int J Cancer* 1991; 49: 44-49.
20. Mahmood U, Morris C, Neuner G, et al. Similar survival with

breast conservation therapy or mastectomy in the management of young women with early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83:1387e93.

21. Nichols HB, Berrington de Gonzalez A, Lacey Jr JV, et al. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *J Clin Oncol* 2011; 29:1564e9.

22. Keegan TH, DeRouen MC, Press DJ, et al. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res* 2012;14(2):R55.

23. Gabriel CA, Domchek SM. Breast cancer in young women. *Breast Cancer Res.* 2010; 12(5):212.

24. Al-Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW. Comparison of psychological aspects and patient satisfaction following breast conserving surgery, simple mastectomy and breast reconstruction. *Eur J Cancer*, 2000; 36, 1938-43.

25. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. *Lancet*, 2992; 339, 1-15.

26. Dimitrakakis C, Tsigginou A, Zagouri F, et al. Breast S.B. Abdelkrim et al. cancer in women aged 25 years and younger. *Obstet Gynecol* 2013;121(6):1235–1240.

27. Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, et. Al.: Ten-year survival in patients with BRCA1-negative and BRCA1-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2013, 31:3191–3196.

28. Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, et al: The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2009, 9:86.

29. Mintzer D, Glassburn J, Mason BA, Sataloff D. Breast cancer in the very young patient: a multidisciplinary case presentation. *Oncologist.* 2002; 7(6):547–554

30. Gonzalez-Anquolo AM, Walters R, Borglio K, et al. Using response to primary chemotherapy to select postoperative therapy: long-term results from a prospective phase II trial in locally advanced primary breast cancer. *Clin Breast Cancer*,2008; 8, 516-2

BOYUN, BEL VE DİZ AĞRISI OLAN YAŞLILARDA FİZİK TEDAVİ VE BALNEOTERAPİ, RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Physical Therapy and Balneotherapy in Elderly Patients with Neck, Low Back and Knee Pain, Retrospective Study

Erdal DİLEKÇİ¹(0000-0001-7507-2808), Kağan ÖZKUK²(0000-0001-6448-8146)

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı, boyun bel ve diz ağrısı olan yaşlı bireylerde balneoterapinin fizik tedaviye olan katkısını incelemektir.

Gereç ve yöntem: Bu retrospektif çalışmada, 2013 ve 2018 yılları arasında fizik tedavi veya fizik tedavi+balneoterapi alan hastaların kayıtları incelendi. Tespit edilen 704 yaşlı hasta arasından değerlendirme parametreleri tam olan 482 hastanın verileri analiz edildi.

Bulgular: Hastaların 196'sına sadece fizik tedavi uygulanmıştı (grup 1). 286 hasta hem fizik tedavi hemde balneoterapi uygulanmıştı (grup2). 173 hasta boyundan, 338 hasta belden, 287 hasta dizden tedavi almıştı. Bazı hastalar iki bölgeden tedavi almıştı. Genel değerlendirmede 482 hastada Ağrı Görsel Analog Ölçeği (VAS) ve 276 hastada Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ), boyundan tedavi alan 173 hastada VAS, 120 hastada HAQ, belden tedavi alan 338 hastada VAS, 238 hastada HAQ ve dizden tedavi alan 287 hastada VAS, 177 hastada HAQ, sonuçları incelendiğinde tedaviden sonra değerlendirilen tüm sonuç ölçütlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme ($p<0.001$) bulundu. Grup 2 de iyileşme oranları istatistiksel olarak grup 1'den daha yüksekti (tüm parametrelerde $p<0.001$).

Sonuç: Bu çalışmanın sonunda boyun, bel ve diz ağrısı olan yaşlılarda balneoterapi ile kombine edilen fizik tedavinin ağrı ve yaşam kalitesi üzerine tek başına uygulanan fizik tedaviye göre daha etkili olduğu saptanmıştır. Tüm vücut uygulanan balneoterapi fizik tedavinin etkinliğini artırabilir.

Anahtar kelimeler: Balneoterapi; Fizik tedavi; Yaşlı; Ağrı

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the contribution of balneotherapy to physical therapy in elderly people with neck, low back and knee pain.

Materials and methods: In this retrospective study, the records of patients who received physical therapy or physical therapy + balneotherapy between 2013 and 2018 were examined. The data of 482 patients with the exact evaluation parameters were analyzed among 704 elderly patients.

Results: Only 196 patients had physical therapy (group 1). 286 patients underwent both physical therapy and balneotherapy (group 2). The treatment was applied to 173 patients from the neck, 338 patients from the low back and 287 patients from the knee. Some patients received treatment from two regions. In the general evaluation, the Pain Visual Analog Scale (VAS) results in 482 patients and the Health Assessment Questionnaire (HAQ) results in 276 patients, VAS results in 173 patients and HAQ results in 120 patients who received treatment from the neck, VAS results in 338 patients and HAQ results in 238 patients who received treatment from the low back and VAS results in 287 patients and HAQ results in 177 patients who received treatment from the knee results were examined. A statistically significant improvement was found in all outcome measures evaluated after treatment ($p<0.001$). In Group 2, recovery rates were statistically higher than group 1 (in all parameters $p<0.001$).

Conclusion: At the end of this study, physical therapy combined with balneotherapy in elderly patients suffering from neck, low back and knee pain were found to be more effective on pain and quality of life than on physical therapy alone. Balneotherapy applied to the whole body may increase the effectiveness of physical therapy.

Keywords: Balneotherapy; Physical therapy; Elderly; Pain

¹İzzet Baysal Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Bolu, Türkiye

²Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye

Erdal DİLEKÇİ, Uzm. Dr.
Kağan ÖZKUK, Dr. Öğr. Üyesi

İletişim:

Uzm. Dr. Erdal DİLEKÇİ
İzzet Baysal Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Bölümü, Bolu
Tel: +903742628445
e-mail: erdaldilekci@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 09.04.2019
Kabul tarihi/Accepted: 29.05.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.551133

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):39-46
Bozok Med J 2020;10(2):39-46

GİRİŞ

Günümüzde yaşam koşullarındaki iyileşmeler sonucunda beklenen yaşam süresi artmaktadır. Bu artışla beraber yaşlı nüfus oranında hızla artmaktadır. Dünya üzerindeki nüfusun %10'unu 65 yaş ve üstü bireyler oluştururken, 2050'de bu oranın %16'nın üzerine çıkması beklenmektedir (1).

Dünyada, kronik ağrı ve özürülülüğe yol açan en sık nedenler arasında kas iskelet sistemi hastalıkları yer almaktadır (2). Toplumda kas iskelet sistemi hastalıklarına bağlı diz, bel ve boyun ağrıları sık karşılaşılan bir problemdir. Zamanında ve doğru şekilde tedavi edilmeyen bu ağrılar sıklıkla kronikleşme eğilimindedirler. Kronik ağrı sık görülen ve dünya genelinde insanların % 20'sini etkileyen ve doktor ziyaretlerinin %15 ila %20'sini oluşturan sık bir durumdur (3). Sonuçta ağrı ve ağrıya bağlı gelişen günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma ve psikolojik problemler hastaların yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemektedir (4).

Ağrı tedavisinde farmakolojik veya non farmakolojik birçok tedavi yaklaşımı bulunmaktadır. Fakat yaşla birlikte artan kronik hastalık sayısı nedeniyle yaşlı bireylerde non farmakolojik tedavi yöntemleri giderek önem kazanmaktadır. Diz, boyun ve bel ağrılarının tedavisinde medikal tedavi, egzersiz, fizik tedavi, kaplıca tedavileri, manuel tedavi ve akupunktur gibi tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Fakat multidisipliner yaklaşımlar tedavi etkinliğini arttırmaktadır. Tedavilerdeki amaç ağrıyı azaltmak, fiziksel aktiviteleri arttırmak ve disabilitayı azaltmaktır. Fizik tedavide (FT) elektroterapi ajanları, yüzeysel ve derin ısıtıcılar birlikte kullanılmaktadır. Kaplıca tedavisi birçok tıbbi uygulamayı içermekle birlikte en çok kullanılan tedavi yöntemi balneoterapi (BT)dir (5). BT, ülkemizde olduğu gibi birçok ülkede kronik kas-iskelet sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılan geleneksel bir yöntemdir (5).

Günümüzde kas iskelet sistemine bağlı problemlerin tedavisinde bir çok tedavi modilitesi kombine olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı boyun, bel ve diz ağrısı nedeniyle fizik tedavi alan yaşlı bireylerde balneoterapinin fizik tedavi uygulamalarına ek olumlu etkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

METOD

Çalışma Dizayını

Çalışma retrospektif, tek merkezli, gözlemsel, kohort bir çalışmadır.

Çalışma Verileri

Bu çalışmada veriler AİBÜ İzzet Baysal Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2013-2018 yılları arasında boyun, bel ve diz ağrısı nedeniyle tedavi alan 65 yaş ve üstü hastaların kayıtlarını inceleyerek toplanmıştır. 2013 ile 2018 yılları arasında tedavi aldığı saptanan hastaya ait 1850 dosya incelendi. Bu hastalardan 65 yaş altı, eksik veri ve/veya diz, boyun ve bel bölgesi dışında tedavi almış olan 1368 hasta verisi dışlandı. 482 hastaya ait veri çalışmaya dahil edildi. 196 hastaya sadece fizik tedavi (Grup 1), 286 hasta hem fizik tedavi hemde balneoterapi (Grup 2) uygulandığı tespit edildi. Akış diagramı şekil -1 de gösterilmiştir. Tedaviye alınan hastaların tanıları sıklıkla bel, boyun ve diz bölgesi ile ilgili olması nedeniyle çalışmaya bu gruplar dahil edildi. Hastalar uygulanan fizik tedavi modalitelerinin kombinasyonları açısından değerlendirildi. Benzer tedaviler (TENS, Hotpack ve Ultrason kombinasyonu) uygulanan hastalar çalışma kapsamına alındı.

Çalışmada diz boyun ve bel dışı bölge tedavileri olan, tedavi başı ve/veya sonu ölçümü eksik olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Girişimler

Çalışma kapsamında değerlendirilen dosyalardan elde edilen veriler sadece fizik tedavi alanlar ile fizik tedavi ve balneoterapi alanlar olarak 2 gruba ayrıldı. Sosyal Güvenlik Kurumu geri ödeme kuralları gereği yatan hastalar iki tedavi bölgesinden, ayaktan hastalar bir tedavi bölgesinden tedavi alabilmektedirler. Bu sebeple bazı hastaların aynı tedavi döneminde iki farklı tedavi bölgesi bulunmaktadır. Hastalar fizik tedavi aldıkları bölgelere göre boyun, bel ve diz bölgesi olarak gruplandırıldı.

Değerlendirme Parametreleri

Değerlendirme tedavi öncesinde (T0) ve tedavi bitiminde (T1) sonuçlarına ulaşılabilen Vizüel Analog Skala-Ağrı (VAS) ve Sağlık Değerlendirme Anketi (Health

Assessment Questionnaire (HAQ)) değerleri ile yapıldı. VAS ağrı derecesinin saptanmasında yaygın olarak kullanılan yöntemlerdendir. Yatay veya dikey ekseninde çizilmiş 10 cm uzunluğunda bir çizgiden oluşur. En düşük VAS değerinden hastanın işaretine kadar olan mesafe ölçülerek hastanın ağrı şiddetinin sayısal değeri belirlenir (6).

HAQ anketinde giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama ve günlük işler ile ilgili sekiz alanı kapsayan toplam 20 soru vardır. Skorlaması 0 ile 3 puan arasındadır (0: Aktiviteyi zorluk çekmeden yapma, 1: Biraz zorlukla yapma, 2: Çok zorlukla yapma, 3: Hiç yapamama) (7).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz IBM SPSS 22.0 paket program ile yapıldı. Demografik verilerin analizinde tanımlayıcı istatistik yöntemleri kullanıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk test ile değerlendirildi. Verilerin normal dağıldığı tespit edildi. Grup içi karşılaştırmalarda paired sample t test, gruplar arası karşılaştırmalarda independent sample t test kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

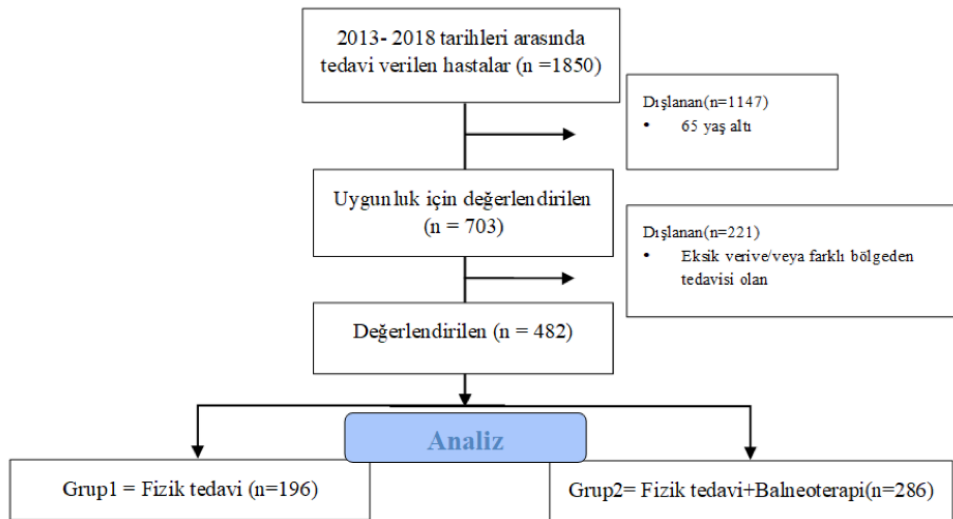
BULGULAR

2013 ile 2018 yılları arasında tedavi aldığı saptanan hastaya ait 1850 dosya incelendi. Bu hastalardan 65 yaş altı, eksik veri ve/veya diz, boyun ve bel bölgesi

dışında tedavi almış olan 1368 hasta verisi dışlandı. 482 hastaya ait veri çalışmaya dahil edildi. 196 hastaya sadece fizik tedavi (Grup 1), 286 hasta hem fizik tedavi hemde balneoterapi (Grup 2) uygulandığı tespit edildi. Akış diagramı şekil -1 de gösterilmiştir.

Bu hastaların tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Her iki grupta da kadın sayısı fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark saptanmadı. Grup 1 yaş ortalaması 71.91 ± 4.71 , Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ortalaması 28.64 ± 3.63 , Grup 2'nin yaş ortalaması 70.09 ± 3.93 , VKİ ortalaması 28.87 ± 3.97 idi. Tedavi uygulanan bölgeler (boyun, bel, diz) karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastalar boyun, bel ve diz tedavisi alanlar şeklinde alt gruplara ayrılarak tanımlayıcı özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. 173 hastanın (Grup 1 (n=74), Grup 2 (n=99)) boyun bölgesine, 338 hastanın (Grup 1 (n=140), Grup 2 (n=198)) bel bölgesine, 287 hastanın (Grup 1 (n=113), Grup 2 (n=174)) diz bölgesine tedavi uygulandığı saptandı.

Ağrı: Tüm hastalar ortak değerlendirildiğinde grup içi değişim her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Fark skorlarında ki değişim açısından yapılan gruplar arası karşılaştırmada (Grup 1= -2.87 ± 1.53 , Grup 2= -5.15 ± 1.73) değişim grup 2 lehine istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$) (Tablo 3).



Şekil 1: Çalışma akış diagramı

Tablo 1: Tüm hastaların demografik verileri

TOTAL		Grup 1(n=196)	Grup 2(n=286)	p
YAŞ Mean±SD		71.91±4.71	70.09±3.93	<0.001*
VKİ Mean±SD		28.64±3.63	28.87±3.97	0.525*
CİNSİYET	KADIN	101(51.5%)	163(57%)	0.237**
	ERKEK	95(48.5%)	123(43%)	
BOYUN	YOK	122(62.2%)	187(65.4%)	0.48**
	VAR	74(37.8%)	99(34.6%)	
BEL	YOK	56(28.6%)	88(30.8%)	0.605**
	VAR	140(71.4%)	198(69.2%)	
DİZ	YOK	83(42.3%)	112(39.2%)	0.484**
	VAR	113(57.7%)	174(60.8%)	

*Independent samples t test ** Pearson χ^2 test.

VKİ: Vücut kitle indeksi kg/cm²

VAR: İlgili bölgeye tedavi alan hasta sayısı (oranı) YOK: İlgili bölgeye tedavi almayan hasta sayısı (oranı)

Tablo 2: Alt grupların demografik verileri

BOYUN		Grup 1(n=74)	Grup 2(n=99)	p
YAŞ Mean±SD		71.43±5.12	69.66±3.59	0.008*
VKİ Mean±SD		28.53±3.34	28.38±4.16	0.809*
CİNSİYET	KADIN	43(58.1%)	53(53.5%)	0.015**
	ERKEK	31(41.9%)	46(46.5%)	
BEL		Grup 1(n=140)	Grup 2(n=198)	p
YAŞ Mean±SD		72.24±4.63	70.31±4.09	<0.001*
VKİ Mean±SD		28.62±3.60	29.10±3.99	0.254*
CİNSİYET	KADIN	71(50.7%)	102(51.5%)	0.039**
	ERKEK	69(49.3%)	96(48.5%)	
DİZ		Grup 1(n=113)	Grup 2(n=174)	p
YAŞ Mean±SD		72.19±4.40	70.14±3.97	<0.001*
VKİ Mean±SD		28.59±3.99	29.07±3.90	0.306*
CİNSİYET	KADIN	57(50.4%)	96(55.2%)	0.022**
	ERKEK	56(49.6%)	78(44.8%)	

*Independent samples t test ** Pearson χ^2 test

Tablo 3: Tüm hastaların grup içi ve gruplar arası değerlendirme parametreleri

TOTAL		T0	T1	T1-T0	p**(T1-T0)
Ağrı-VAS	Grup 1(n=196)	7.30±1.13	4.43±1.37	-2.87±1.53	<0.001
	Grup 2(n=286)	7.60±1.27	2.45±1.62	-5.15±1.73	<0.001
p*		<0.001	<0.001	<0.001	
HAQ	Grup 1(n=129)	1.61±0.61	1.00±0.54	-0.61±0.32	<0.001
	Grup 2(n=147)	1.75±0.55	0.64±0.40	-1.12±0.40	<0.001
p*		0.032	<0.001	<0.001	

Vizüel Analog Skala-Ağrı(VAS) Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ)

*independent sample test **paired sample t test

Boyun bölgesi alt grubunda grup içi değişim her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Fark skorlarında ki değişim açısından yapılan gruplar arası karşılaştırmada (Grup 1= -2.82±1.48, Grup 2= -5.48±1.62) değişim grup 2 lehine istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05) (Tablo 4).

Bel bölgesi alt grubunda grup içi değişim her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Fark skorlarında ki değişim açısından yapılan gruplar arası karşılaştırmada (Grup 1= -2.97±1.60, Grup 2= -5.36±1.65) değişim grup 2 lehine istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05) (Tablo 4).

Tablo 4: Alt grupların grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

BOYUN		T0	T1	T1-T0	p**(T1-T0)
Ağrı-VAS	Grup 1(n=74)	7.51±1.05	4.54±1.48	-2.97±1.60	<0.001
	Grup 2(n=99)	7.81±1.26	2.33±1.68	-5.48±1.62	<0.001
p*		0.104	<0.001	<0.001	
HAQ	Grup 1(n=56)	1.67±0.54	1.01±0.49	-0.66±0.31	<0.001
	Grup 2(n=64)	1.88±0.58	0.71±0.47	-1.17±0.39	<0.001
p*		0.043	0.001	<0.001	
BEL					
Ağrı-VAS	Grup 1(n=140)	7.26±1.10	4.43±1.32	-2.82±1.48	<0.001
	Grup 2(n=198)	7.71±1.22	2.35±1.45	-5.36±1.65	<0.001
p*		0.001	<0.001	<0.001	
HAQ	Grup 1(n=103)	1.74±0.51	1.08±0.44	-0.66±0.31	<0.001
	Grup 2(n=135)	1.84±0.46	0.68±0.39	-1.16±0.36	<0.001
p*		0.113	<0.001	<0.001	
DİZ					
Ağrı-VAS	Grup 1(n=113)	7.31±1.06	4.32±1.30	-2.98±1.51	<0.001
	Grup 2(n=174)	7.62±1.31	2.40±1.41	-5.23±1.57	<0.001
p*		<0.001	<0.001	<0.001	
HAQ	Grup 1(n=84)	1.56±0.66	0.98±0.54	-0.58±0.32	<0.001
	Grup 2(n=93)	1.75±0.51	0.64±0.33	-1.11±0.37	<0.001
p*		0.031	<0.001	<0.001	

Vizüel Analog Skala-Ağrı(VAS) Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ)

*independent sample test **paired sample t test

Diz bölgesi alt grubunda grup içi değişim her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Fark skorlarında ki değişim açısından yapılan gruplar arası karşılaştırmada (Grup 1= -2.98±1.51, Grup 2= -5.23±1.57) değişim grup 2 lehine istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$) (Tablo 4).

Sağlık Değerlendirme Anketi: Tüm hastalar ortak değerlendirildiğinde grup içi değişim her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Fark skorlarında ki değişim açısından yapılan gruplar arası karşılaştırmada (Grup 1=-0.61±0.32, Grup 2=-1.12±0.40) değişim grup 2 lehine istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$) (Tablo 3).

Boyun bölgesi alt grubunda grup içi değişim her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Fark skorlarında ki değişim açısından yapılan gruplar arası karşılaştırmada (Grup 1= -0.66±0.31, Grup 2= -1.17±0.39) değişim grup 2 lehine istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$) (Tablo 4).

Bel bölgesi alt grubunda grup içi değişim her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Fark skorlarında ki değişim açısından yapılan gruplar arası karşılaştırmada (Grup 1= -0.66±0.31, Grup 2= -1.16±0.36) değişim grup 2 lehine istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$) (Tablo 4).

Diz bölgesi alt grubunda grup içi değişim her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Fark skorlarında ki değişim açısından yapılan gruplar arası karşılaştırmada (Grup 1= -0.58±0.32, Grup 2= -1.11±0.37) değişim grup 2 lehine istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Çalışmamızda yaşlı hastalarda boyun, bel ve diz ağrısı nedeniyle FT veya FT+BT uygulanma sonuçları kıyaslandığında FT ile kombine uygulanan BT nin ağrı ve yaşam kalitesi üzerine daha olumlu etkileri olduğu saptandı.

Yaşlılık kaçınılmaz bir süreçtir. Geriatrik hastalarda kas iskelet sistemi hastalıkları önemli morbidite nedenlerindedir. Artan yaşla birlikte birçok kas iskelet sistemi hastalığının da görülme sıklığı artmaktadır. Kronik ağrısı olan yaşlılar sağlık durumlarını daha kötü olarak tanımlar ve ağrısız yaşlılara göre sağlık hizmetini daha fazla kullanırlar (8). Yaşlılık dönemi

sırasında yaşam kalitesinin artırılması ve sağlıklı yaşlanma ile ilgili stratejilerin geliştirilmesi toplumsal açıdan önemlidir. Kas iskelet sistemine bağlı kronik hastalıkların yönetiminde sağlığı bütünüyle ve non-farmakolojik tedaviler önem kazanmaktadır.

FT tüm dünyada yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemidir. FT'de ultrasound (US), transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), kısa dalga diatermi, laser gibi birçok tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Bunların kombine kullanımı tedavi etkinliğini arttırsada bu yöntemlerin etkinliği hala tartışmalıdır (9). FT modaliteleri arasında TENS, akut ve kronik ağrılı durumlarda düşük frekanslı elektrik akım vererek endojen opiyatları salınımını arttırarak ve duyu sinirlerinin uyarılmasıyla ağrıyı inhibe etmek için yaygın olarak kullanılan bir FT modalitesidir (10). Etkinliği tartışmalı olsa da kas iskelet sistemine bağlı ve birçok ağrılı durumda (Kronik boyun-bel ağrısı, osteoartrit, fibromiyalji vb) ağrıyı azaltmak için kullanılmaktadır (11). Derin ısıtıcı olarak kabul edilen fizik tedavi ajanları, kronik inflamasyondaki inflamatuvar süreci baskılayarak iyileşme sürecine katkıda bulunarak ağrı ve şişliği kontrol altına aldığı kabul edilmektedir (12). Derin ısıtıcı olarak US sık kullanılan fizik tedavi yöntemlerinden biridir (13). Çeşitli çalışmalar US'nin tek başına veya kombinasyon halinde veya diğer fizyoterapötik ajanlarla karşılaştırıldığında kas-iskelet sistemi hastalıklarının yönetimindeki etkinliğini araştırmıştır. Etkinliği ve güvenilirliği tartışmalı olsa da çeşitli meta analiz ve reviewlerde ultrasonun kesikli ve sürekli modlarda hastaların ağrılarında ve fiziksel fonksiyonlarında etkili olabileceği bildirilmiştir (14-16). Egzersiz, uzun zamandır kronik ağrıda kullanılan çok önemli bir araçtır. Egzersizlerin amacı; ağrıyı azaltmak, zayıf kasları güçlendirmek, vertebral yapılarıdaki mekanik yükü azaltmak, form düzeyini geliştirmek, hiper mobil segmentleri stabilize etmek, duruşu düzeltmek ve hareketi geliştirmektir (17). TENS, US ve egzersiz tedavilerinin kombine olarak uygulamanın tek başına TENS veya egzersiz uygulamasına üstünlüğünü çeşitli çalışmalarda gösterilmiş ve kombine tedaviler önerilmiştir (18,19).

Çalışmamızda uygulanan modalitelerin ayrı ayrı etkileri değerlendirilmemiş olup FT alan grupta hem

VAS hem de HAQ skorlarında anlamlı düzelmeye ulaşılması (sırasıyla VAS ve HAQ skorlarında değişim boyun bölgesi $p<0.001$, $p<0.001$; bel bölgesi $p<0.001$, $p<0.001$; diz bölgesi $p<0.001$, $p<0.001$)(tablo 4) bu modalitelerin kombine kullanımının boyun, bel ve diz ağrısına yol açan kas-iskelet sistemi hastalıklarında etkili olduğunu düşündürmektedir.

Kaplıca tedavileri kas iskelet sistemi hastalıklarında yüzyıllardır kullanılmaktadır. Bir çok çalışmada ağrı, fiziksel fonksiyon bozukluğu, stres, yorgunluk, günlük yaşam aktivitesinde baskılanma gibi birçok problem üzerine BT'nin olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (19-27). Yaşlılarda BT'nin etkinliği ve güvenilirliğine yönelik araştırmalar son dönemde artmaktadır. Yaşlılarda BT'nin ağrı, fiziksel fonksiyon, genel iyilik hali, uyku kalitesi, anksiyete ve depresyon üzerine olumlu etkileri yanında kardiyak koruyucu etkinliği olabileceği yönünde olumlu etkileri bildirilmiştir (2, 22, 27-30). Çalışmamızda BT ve FT kombine kullanımının etkinliği incelenmiş, kombine kullanımın tek başına FT kullanımına göre VAS ve HAQ skorlarında tüm hasta populasyonu ile boyun, bel ve diz gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkinliği arttırdığı (sırasıyla FT ile BT+FT gruplarında VAS ve HAQ skorlarında değişim boyun bölgesi $p<0.001$, $p<0.001$; bel bölgesi $p<0.001$, $p<0.001$; diz bölgesi $p<0.001$, $p<0.001$)(tablo 4) saptanmıştır. BT'nin etki mekanizması tam bilinmesede bu olumlu katkının sebepleri arasında tüm vücutta uygulanması olabilir. BT mekanik, termik ve kimyasal yollarla tüm vücutta nosisepsiyon ve kas spazmının azaltılması, dokuların esnekliği artırması ve tüm vücutta uygulanan sıcak uygulamaya bağlı oluşan diğer adaptif mekanizmalar hastalardaki ek olumlu değişiklikleri açıklayabilir.

Çalışmamızın retrospektif dizayn edilmesi, fizik tedavi uygulamalarında standard bir uygulamanın olmaması en önemli kısıtlılıkları sayılabilir.

SONUÇ

Günümüzde yaşlılarda kombine fizik tedavi uygulamalarının ağrılı kas iskelet sistemi hastalıklarında ağrı ve yaşam kalitesi üzerine etkili olduğunu, tüm vücutta uygulanan BT'nin FT etkinliğini arttırabileceğini düşünmekteyiz.

Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Bu araştırma finanse edilmedi.

KAYNAKLAR

1. Health in older age, World Report on Ageing and Health, World Health Organization 2015. ISBN 978924156504 2
2. Özkuk K, Uysal B, Ateş Z, Ökmen BM, Sezer R, Dilek G. The effects of inpatient versus outpatient spa therapy on pain, anxiety, and quality of life in elderly patients with generalized osteoarthritis: a pilot study Int J Biometeorol 2018; 62: 1823-1832 <https://doi.org/10.1007/s00484-018-1584-5>
3. Treede R-D, Rief W, Barke A et al. A classification of chronic pain for ICD-11. Pain; 2015;156(6):1003-1007. doi:10.1097/j.pain.000000000000160
4. Bushnell MC, Čeko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. Nature reviews Neurosci-ence. 2013;14(7):502-511. doi:10.1038/nrn3516
5. Gutenbrunner C, Bender T, Cantista P, Karagülle Z. A proposal for a worldwide definition of health resort medicine, balneology, medical hydrology and climatology. Int J Biometeorol 2010;54(5):495-507. doi: 10.1007/s00484-010-0321-5.
6. Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale, 2001; 38(6):633-638
7. Kucukdeveci AA, Sahin H, Ataman S ve ark. Issues in crosscultural validity:example from the adaptation, reliability and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. Arthritis & Rheumatism ;Arthritis Care & Research. 2004;51-1: 14-19.
8. Reyes-Gibby CC, Aday L, Cleeland C. Impact of pain on self-rated health in the community-dwelling older adults. Pain 2002; 95: 75-82
9. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klaber-Moffett J, Kovacs F,Staal J B, Reis S, Ursin H, Zanoli G. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. Eur Spine J 2006;15:192-300.
10. Sluka KA, Walsh D Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. J Pain 2003; 4:109-121
11. Nnoaham KE, Kumbang J Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. Cochrane Database Syst Rev. 2008; 16(3), CD003222 doi:10.1002/14651858.CD003222.pub2
12. Sarıfakioğlu B, Yıldırım Güzelant A, Özduvan E. Gonartroz Tedavisinde Kısa Dalga Diatermi ve Ultrason Tedavi Etkinliğinin Karşılaştırılması. Turk J Osteoporos 2014; 20: 16-20
13. Loyola-Sánchez A, Richardson J, MacIntyre NJ Efficacy of ultrasound therapy for the management of knee osteoarthritis: a systematic review with meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage, 2010; 18: 1117-1126.
14. Ferreira RM1, Duarte JA2, Gonçalves RS3. Non-pharmacological and non-surgical interventions to manage patients with knee osteoarthritis: An umbrella review. Acta Reumatol Port. 2018;43(3):182-200.

15. Zeng C, Li H, Yang T, Deng Z-h, Yang Y, Zhang Y, et al. Effectiveness of continuous and pulsed ultrasound for the management of knee osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014;22(8):1090-1099.
16. Ebadi S, Henschke N, Nakhostin Ansari N, Fallah E, van Tulder MW. Therapeutic ultrasound for chronic low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3. Art. No.: CD009169. DOI: 10.1002/14651858.CD009169.pub2
17. Hurwitz EL, Morgenstern H, Harber P, Kominski GF, Yu F et al. Randomized Trial of Chiropractic Manipulation and Mobilization for Patients with Neck Pain: Clinical Outcomes from the UCLA Neck-Pain Study *Am. J. Public Health* 2002; 96(10): 1634-1641
18. Filiz MB, Firat SC. Effects of Physical Therapy on Pain, Functional Status, Sagittal Spinal Alignment, and Spinal Mobility in Chronic Non-specific Low Back Pain. *Eurasian J Med*. 2018;51(1):22-26. doi:10.5152/eurasianjmed.2018.18126
19. Sangtong, K., Chupinijrobkob, C., Putthakumnerd, W., & Kuptniratsaikul, V. Does adding transcutaneous electrical nerve stimulation to therapeutic ultrasound affect pain or function in people with osteoarthritis of the knee? A randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2019 [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1177/0269215519838017>
20. Koyuncu, E., Ökmen, B.M., Özkuk, K. et al. The effectiveness of balneotherapy in chronic neck pain *Clin Rheumatol*. 2016;35(10):2549-55. doi: 10.1007/s10067-016-3199-8.
21. Özkuk K , Gürdal H , Karagülle M , Karagülle M . Diz Osteoartirtili Hastaların Balneolojik Tedavilerinde Süreye Alternatif Bir Yaklaşım. *Ege Tıp Bilimleri Dergisi* 2018; 1 (1), 1-6. Retrieved from <http://dergipark.gov.tr/egtb/issue/37116/423237>
22. Karagülle, M., Kardeş, S. & Karagülle, M.Z. Real-life effectiveness of spa therapy in rheumatic and musculoskeletal diseases: a retrospective study of 819 patients. *Int J Biometeorol* 2017; 61: 1945. <https://doi.org/10.1007/s00484-017-1384-3>
23. Karagülle M, Kardeş S, Dişçi R, Gürdal H, Karagülle MZ. Spa therapy for elderly: a retrospective study of 239 older patients with osteoarthritis *Int J Biometeorol* 2016; 60: 1481. <https://doi.org/10.1007/s00484-016-1138-7>
24. Yücesoy H, Geçmen İ, Adıgüzel T, Karagülle M, Karagülle MZ. Efficacy of balneological outpatient treatment (hydrotherapy and peloidotherapy) for the management of chronic low back pain: a retrospective study *Int J Biometeorol* 2019. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1007/s00484-018-01668-9>
25. Onat ŞŞ, Taşoğlu Ö, Güneri FD, Özişler Z, Safer VB, Özgirgin N. The effectiveness of balneotherapy in chronic low back pain. *Clin Rheumatol* 2014; 33:1509-1513
26. Rapolienė, L., Razbadauskas, A., Salyga, J., & Martinkėnas, A. Stress and Fatigue Management Using Balneotherapy in a Short-Time Randomized Controlled Trial. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, 2016, 9631684.
27. Kardeş S, Karagülle M, Geçmen İ, Adıgüzel T, Yücesoy H, Karagülle MZ. Outpatient balneological treatment of osteoarthritis in older persons : A retrospective study. *Z Gerontol Geriatr*. 2018 doi: 10.1007/s00391-018-1370-3. [Epub ahead of print]
28. Latorre-Román, P. Á., Rentero-Blanco, M., Laredo-Aguilera, J. A. and García-Pinillos, F. Effect of a 12-day balneotherapy programme on pain, mood, sleep, and depression in healthy elderly people. *Psychogeriatrics*. 2015;15(1):14-9. doi: 10.1111/psyg.12068.
29. Karaarslan F, Özkuk K, Seringec Karabulut S, Bekpınar S, Karagülle MZ, Erdoğan N. How does spa treatment affect cardiovascular function and vascular endothelium in patients with generalized osteoarthritis? A pilot study through plasma asymmetric di-methyl arginine (ADMA) and L-arginine/ADMA ratio *Int J Biometeorol* 2018; 62: 833. <https://doi.org/10.1007/s00484-017-1484-0>
30. Jolanta Zwolińska, Aneta Weres, and Justyna Wysztyńska, "One-Year Follow-Up of Spa Treatment in Older Patients with Osteoarthritis: A Prospective, Single Group Study," *BioMed Research International*, vol. 2018, Article ID 7492106, 7 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7492106>.

HER2-POZİTİF LOKAL İLERİ MEME KANSERİNDE NEOADJUVAN TRASTUZUMAB SIRALAMASININ PATOLOJİK TAM YANIT ÜZERİNE ETKİSİ

The effect of neoadjuvant trastuzumab treatment sequence on pathologic complete response in HER2-positive locally advanced breast cancer

Yakup ERGÜN¹(0000-0003-4784-6743), Nuriye YILDIRIM ÖZDEMİR²(0000-0002-9235-9592), Ozan YAZICI²(0000-0003-0038-3569), Gökhan UÇAR¹(0000-0002-7649-1075), Yusuf AÇIKGÖZ¹(0000-0002-0360-7938), Öznur BAL¹(0000-0002-6901-2646), Doğan UNCU¹(0000-0002-0929-3271)

ÖZET

Amaç: Trastuzumabın meme kanserinde neoadjuvan tedaviye eklenmesiyle patolojik tam yanıt (PTY) oranını arttırdığı bilinmektedir. Ancak trastuzumabın kullanım sırasıyla ilgili kısıtlı veri bulunmaktadır. HER2 pozitif lokal ileri meme kanserinde neoadjuvan trastuzumab uygulama sırasının PTY üzerine etkisi olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 2010-2018 yılları arasında HER2 pozitif evre 2 ve 3 meme kanseri nedeniyle neoadjuvan trastuzumab kullanan hastaların verileri retrospektif incelenmiş olup antrasiklin bazlı tedavi sonrası trastuzumab alan 30 hasta ve tam tersi sıralama ile tedavi alan 16 hasta çalışmaya alındı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 46 hasta alınmış olup ortalama takip süresi 31 aydı (aralık; 7–98). Hastaların ortalama yaşı 51 yıldır (19–72). Tüm hastaların %52'si postmenopozal, %67'si hormon reseptör pozitif. Tüm hastalarda klinik nod pozitifliği olup %54'ü cN1 idi. Hastalar trastuzumab sıralamasına göre grupla ayrıldı. Bazal özellikler açısından gruplar arasında fark yoktu. PTY oranı trastuzumab ile tedaviye başlayanlarda %63 olup diğer grupta %37 idi (p=0.1). Üç yıllık kümülatif hastalısız sağ kalım oranları ise sırasıyla %100 ve %80 idi (p=0.2). Tek değişkenli analizde evre 2 ve Vücut kitle indeksi (VKİ) <25 kg/m² olan grupta PTY oranı anlamlı olarak daha yüksekti. Çok değişkenli analizde ise sadece VKİ <25 kg/m² olmasının bağımsız prediktif faktör olduğu bulundu (Odds oranı: 18.1; %95 Güven aralığı 1.39–36.0, p=0.03).

Sonuç: Neoadjuvan tedaviye trastuzumab ile başlanması PTY oranını sayısal olarak arttırmış olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Farkın istatistiksel olarak anlamlı olmamasının nedeni hasta sayımızın az olması olabilir. Trastuzumab sıralamasının PTY ile ilişkisine yönelik daha büyük hasta popülasyonuna sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Meme kanseri; Neoadjuvan tedavi; Trastuzumab sıralaması; Patolojik tam yanıt

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate the effect of neoadjuvant trastuzumab administration order on PCR in locally advanced breast cancer.

Material and Method: The data of patients who had received neoadjuvant trastuzumab for HER 2 positive stage 2 and 3 breast cancer between 2010 and 2018 were retrospectively analyzed; 30 patients who firstly had received anthracycline treatment then trastuzumab and 16 patients who had received in reverse order included to our study.

Results: A number of 46 patients included study and median follow-up time was 31 months (range; 7–98). The median age of whole group was 51 years (19–72). There was no significant difference in basal characteristics when the patients were grouped according to the order of trastuzumab. PCR rates were 63% in patients whose treatment had started with trastuzumab, 37% in the other group (p=0.1) and the 3-year cumulative disease-free survival rates were 100% and 80%, respectively (p=0.2). In the univariate analysis, the PCR ratio was significantly higher in the stage 2 and BMI<25 kg/m² group; in multivariate analysis, only having a BMI<25 kg / m² was found to be an independent predictive factor (Odds ratio: 18.1; 95% CI 1.39–36.0, p=0.03).

Conclusion: Although starting neoadjuvant therapy with trastuzumab increased the rate of PCR numerically, the difference was not statistically significant. The reason of not reaching statistical significance may be the insufficient number of patients. Prospective trials are needed to assign the treatment sequence that may affect PCR.

Keywords: Breast cancer; Neoadjuvant treatment; Trastuzumab sequencing; Pathologic complete response

¹SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Yakup ERGÜN, Uzm. Dr.
Nuriye YILDIRIM ÖZDEMİR, Prof. Dr.
Ozan YAZICI, Doç. Dr.
Gökhan UÇAR, Uzm. Dr.
Yusuf AÇIKGÖZ, Uzm. Dr.
Öznur BAL, Doç. Dr.
Doğan UNCU, Prof. Dr.

İletişim:

Dr. Yakup ERGÜN
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji,
06230 Sıhhiye/Ankara, Türkiye
Tel: +90 506 2059659- +90 312 5084603
e-mail:
dr.yakupergun@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 23.05.2019

Kabul tarihi/Accepted: 17.06.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.569169

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):47-54
Bozok Med J 2020;10(2):47-54

Giriş

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser türü olup kadınlarda kanserden ölümlerin de en sık nedenidir. Hastaların %65'i lokal, %27'si ise lokal ileri evrede başvurmakta olup evre 2 ve 3 için 5 yıllık genel sağ kalım (GSK) oranı sırasıyla %93 ve %72'dir (1).

Lokal veya lokal ileri meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi uygulamanın adjuvan uygulamaya göre hastalısız sağ kalım (HSK) veya GSK üstünlüğü olamamakla birlikte patolojik tam yanıt (PTY) sağlanması uzamış sağ kalımla ilişkilidir (2-3). Neoadjuvan tedavinin tümör boyutunu küçültüp radikal cerrahi oranını azaltılmasının yanı sıra kemoterapiye in-vivo tümör cevabını erken saptama gibi avantajları da mevcuttur (4-6). Neoadjuvan tedavinin bu avantajlarından dolayı lokal ileri meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi standart hale gelmiştir.

Tüm meme kanserlerinin %20-25'inde insan epidermal büyüme faktör reseptör 2 (HER2) aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu mevcut olup HER2 pozitifliği kötü prognozla ilişkilidir (7-8). Bununla birlikte HER2'yi bloke eden humanize monoklonal bir antikor olan trastuzumabın adjuvan kullanımıyla HSK ve GSK'de anlamlı uzama sağlanmıştır (9-11). Sonraki çalışmalarda da neoadjuvan trastuzumab kullanımının PTY oranını önemli ölçüde arttırdığı ve trastuzumab almayanlara kıyasla progresyon ve ölüm riskini azalttığı gösterildi (12-14). PTY elde edilen hastalarda HSK ve GSK daha uzun olduğu gösterildikten sonra tüm çabalar PTY elde etme üzerine yoğunlaşmıştır (15).

Adjuvan ve neoadjuvan tedavide genellikle antrasiklin bazlı kemoterapi rejimi ile tedaviye başlanıp daha sonra taksan +/- trastuzumab (HER2 durumuna göre) ile tedaviye devam edilir (16). Ancak bu sıralamanın biyolojik temelden ziyade ilaçların keşif tarihine göre yapıldığı görülmektedir (17-18). Taksan grubu ilaçların antrasiklinlerden önce verildiği adjuvan ve neoadjuvan çalışmalarda herhangi bir negatif etki görülmemiş, hatta ilaç direncini azaltabileceği gösterilmiştir (19). Trastuzumabın önce verilmesinin önemini araştıran çalışma sayısı sınırlı olup dosetaksel ve trastuzumabın antrasiklinlerden önce verilmesinin kardiyotoksisteyi

azaltabileceği düşünülmektedir (20). Bu veriler ışığında bu konuda henüz bir konsensüs sağlanamadığı görülmektedir. HER2 pozitif meme kanserinin kötü prognozlu seyir izlediği bilindiğinden klinik pratiğimizde yüksek riskli gördüğümüz bazı hastalarda (lenf nodu pozitifliği, T4 tümör, grade 3 gibi) FinHer çalışmasının verilerini de göz önünde bulundurarak HER2 blokajını daha erken yapmak için trastuzumab ve taksan kombinasyonunu antrasiklinlerden önce vermekteyiz. Bu çalışmamızda klinik olarak evre 2 ve evre 3 meme kanserli hastalarda neoadjuvan trastuzumab sıralamasının patolojik tam yanıt üzerine etkisini ve kardiyak güvenlik profilini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta Özellikleri

2010-2018 yılları arasında HER2 pozitif klinik evre 2 ve evre 3 meme kanseri nedeniyle merkezimize başvuran 117 hastanın verileri retrospektif analiz edildi. Neoadjuvan adriamisin + siklofosfamid (AC) alıp sonrasında paklitaksel/dosetaksel (P/D) + trastuzumab (T) alan veya tam tersi sıralama ile tedavi alıp sonrasında ameliyat olan 46 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma hastanemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından Helsinki Deklarasyonu ilkelerine göre değerlendirilip onaylanmıştır (Karar No: 2263/2018, Tarih: 18.10.2018).

On sekiz yaş ve üzerinde olan kadın hastalar, histopatolojik olarak kanıtlanmış meme kanseri olan, immünohistokimyasal olarak (İHK) HER2 3+ olan veya İHK 2+ olup in-situ hibridizasyon (FISH) metoduyla amplifikasyon saptanan, yeterli kardiyak, renal, hepatik ve kemik iliği fonksiyonu olan hastalar çalışmaya alındı. İkinci primer kanseri olan, metastatik hastalığı olan, erkek hastalar, A-C-P-D-T dışında neoadjuvan tedavi alanlar, neoadjuvan tedavi sonrası operasyon kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Daha önce yapılmış çalışmalar temel alınarak patolojik tam yanıt için prediktif olabilecek faktörler hasta dosyalarından tespit edildi (21). Bu faktörler yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), menopoiz durumu, tümör grade, ki-67 proliferasyon indeksi, hormon reseptör durumu ve başlangıç klinik evreydi. Kardiyak yan etki tespiti için bazal ve takipte ekokardiyografi (EKO) ile ölçülen

sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) değerleri kaydedildi.

Prosedür

Dosetaksel alan hastamız yoktu. AC protokolüyle tedaviye başlayan grup 3 haftada bir olmak üzere 60 mg/m² adriamisin + 600 mg/m² siklofosamid 4 siklus verilip sonrasında haftada bir olmak üzere 80 mg/m² paklitaksel + ilk hafta 4 mg/kg yükleme sonrasında 2 mg/kg idame olacak şekilde trastuzumab 12 siklus verildi. Diğer gruba ise aynı dozlarda önce PT sonrasında AC verildi. EKO kontrolü 12 haftada bir yapıldı. Tedavi sonrası değerlendirme için fizik muayene ve meme ultrasonografisi/mamografi veya meme MR, batın ultrasonografisi ve akciğer grafisi kullanıldı.

PTY; primer tümör bölgesinde ve bölgesel lenf nodlarında invaziv tümör hücrelerinin saptanmaması olarak tanımlandı (22). Tümör yanıt değerlendirmesi için RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1) kriterleri kullanıldı. Tümör boyutunda %30'dan fazla boyut azalması parsiyel yanıt, %20'den fazla büyüme veya yeni lezyon saptanması progresif hastalık, bu iki durum arasındaki yanıtlar ise stabil hastalık olarak tanımlandı. Kardiyotoksisite; kalp yetmezliği ile ilişkili semptomlara bakılmaksızın bazal LVEF'nin %10 dan daha fazla düşüp %55'in altına düşmesi veya herhangi bir oranda LVEF düşüklüğüne eşlik eden semptom olması olarak tanımlandı (23).

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesi için SPSS v22.0 (Statistical Package for the Social Sciences) istatistik programı kullanıldı. İki grup arasındaki özelliklerin farklılıkları Pearson ki-kare veya Fisher's exact testi ile analiz edildi. Hasta özellikleri normal dağılım gösterip göstermemelerine göre ortanca değer (aralık), ortalama değer ± standart sapma, veya frekans ve yüzde kullanılarak tanımlandı. Kategorik değişkenler 2 gruba ayrıldı. Patolojik tam yanıt ile ilişkili prediktif faktörler lojistik regresyon testi ile analiz edildi. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta özellikleri

Çalışmaya toplam 46 hasta alınmış olup 30 hasta AC

sonrası PT, 16 hasta ise PT sonrası AC aldı. Hastaların ortanca yaşı 51 yıldır (aralık; 19–72). Tüm hastaların %52'si postmenopozal, %67'si hormon reseptör pozitif. Tüm hastalarda klinik lenf nodu pozitifliği olup %54'ü cN1 idi. Hastalar tedavi sıralamasına göre gruplara ayrıldığında bazal hasta özellikleri açısından gruplar arasında fark yoktu. Bazal hasta özellikleri tablo 1'de verilmiştir.

Etkinlik

PT ile tedaviye başlayanlarda PTY oranı %63 (n:10) iken, AC ile başlayanlarda %37 (n:11) olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.1). Hiçbir hastada neoadjuvan kemoterapi sonrası progresyon saptanmadı. PT ile tedaviye başlayıp PTY elde edilemeyen 5 hastada (%31) parsiyel yanıt, 1 hastada (%5) ise stabil yanıt elde edildi. AC ile tedaviye başlayanlarda ise parsiyel yanıt oranı %44, stabil hastalık oranı %17 olarak saptandı. Her iki grup arasında parsiyel yanıt oranı açısından da istatistiksel fark yoktu (p=0.2). Tedavi etkinliği sonuçları tablo 2'de verilmiştir.

Ortanca takip süresi 31 ay (aralık; 7–98) olup takip süresince tüm hastalarımız hayattaydı. Üç hastada nüks gelişmiş olup her 3 hastada AC ile başlayan gruptaydı. Nüks izlenen hastaların tümü başlangıçta klinik olarak evre 3 olup hiçbirinde PTY elde edilememişti. Nüks gelişen 3 hastanın 2'sinde nüks bölgesi karşı meme olup diğer hastada ise kemik metastazı saptandı. Üç yıllık kümülatif HSK oranları PT ve AC ile tedaviye başlayanlarda sırasıyla %100 ve %80 idi (p=0.2). Tüm hasta popülasyonunda PTY elde edilen ve edilmeyen hastaların 3 yıllık kümülatif HSK oranı %100'e karşı %73 olup aradaki fark anlamlı değildi (p=0.1).

Patolojik tam yanıt için prediktif faktör analizi

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde başlangıçta klinik evre 2 (Odds oranı (OR): 6.3, p=0.04) ve VKİ <25 kg/m² (OR: 6.6, p=0.02) olan grupta PTY oranı anlamlı olarak daha yüksekti. Çok değişkenli analizde ise sadece VKİ <25 kg/m² olmasının bağımsız prediktif faktör olduğu bulundu (OR: 18.1; %95 Güven aralığı (GA) 1.39–36.0, p=0.03). Çok değişkenli analizde trastuzumab ile tedaviye başlamanın istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anlamlılığa yakın değerlerde PTY ile

ilişkili olduğu görüldü (OR: 11.7; %95 GA 0.89–18.5, $p=0.08$). Tek ve çok değişkenli analiz sonuçları tablo 3'te verilmiştir.

Kardiak yan etki

PT ile tedaviye başlayan hastaların ortalama bazal

LVEF'si 65.6 ± 2.6 olup AC ile başlayanların 65.1 ± 2.6 idi. Her iki grupta da tedavi süresince yapılan kontrol EKO'da kardiyak yan etki olarak tanımladığımız olay saptanmadı. Tedavi sonrası ortalama LVEF, PT ve AC ile başlayanlarda sırasıyla 65.1 ± 1.7 ve 64.45 ± 2.9 idi ($p=0.6$).

Tablo 1. Hasta özellikleri

Özellik	PT→AC	AC→PT	p-değeri	Tüm hastalar N=46 (%100)
	n:16 (%35)	n:30 (%65)		
Yaş,ortanca (aralık)	54.5 (36–71)	45.5 (19–72)	0.1	
≥ 50	10 (%63)	15 (%50)		25 (%54)
< 50	6 (%37)	15 (%50)		21 (%46)
VKİ (kg/m ²), ortanca	30.1 (17.3–47.5)	26.0 (17–45.6)	0.2	
≥ 25	12 (%75)	16 (%53)		28 (%61)
< 25	4 (%25)	14 (%47)		18 (%39)
Meponoz durumu			0.8	
Premenopoz	8 (%50)	14 (%47)		22 (%48)
Postmenopoz	8 (%50)	16 (%53)		24 (%52)
Hormon reseptörü			0.5	
Pozitif	10 (%63)	21 (%70)		31 (%67)
Negatif	6 (%37)	9 (%30)		15 (%33)
Grade			0.9	
Grade 2	9 (%56)	17 (%57)		26 (%57)
Grade 3	7 (%44)	13 (%43)		20 (%43)
Ki-67			0.2	
≥ 20	7 (%44)	9 (%30)		16 (%35)
< 20	9 (%56)	21 (%70)		30 (% 65)
Klinik T evresi			0.4	
T1–2	11 (%69)	18 (%60)		29 (%63)
T3–4	5 (%31)	12 (%40)		17 (%37)
Klinik N evresi			0.8	
N1	9 (%56)	16 (%53)		25 (%54)
N2-3	7 (%44)	14 (%47)		21 (%46)
Klinik Evre			0.5	
Evre 2	6 (%38)	10 (%33)		16 (%35)
Evre 3	10 (%62)	20 (%37)		30 (%65)

PT: paklitaksel+trastuzumab; AC: adriamisin+siklofosamid, VKİ: vücut kitle indeksi

Tablo 2. Tedavi sıralamasına göre etkinlik analizi

	PT→A C	AC→P T	p-değeri
	%	%	
Patolojik tam yanıt	63	37	0.1
Parsiyel yanıt (RECIST)	31	46	0.2
Stabil hastalık (RECIST)	6	17	
Progresyon (RECIST)	-	-	
3 yıllık hastaliksız sağkalım	100	80	0.2

PT: paklitaksel+trastuzumab; AC: adriamisin+siklofosamid

Tablo 3. Patolojik tam yanıt için klinikopatolojik değişkenlerin lojistik regresyon analizi

Değişken	PTY (%)	Tek değişkenli analiz için OR	%95 GA	p-değeri	Çok değişkenli analiz
Yaş					
≥ 50	44	0.71	0.35–3.10	0.41	
< 50	57				
VKI (kg/m ²)					
≥ 25	36	6.6	10.7–28.5	0.02	OR:18.1; %95 GA 1.39–36.0, p=0.03
< 25	78				
Menopoz durumu					
Premenopoz	55	0.72	0.15–3.25	0.72	
Postmenopoz	46				
Hormon reseptörü					
Negatif	67	0.48	0.19–2.11	0.12	OR:0.81; %95 GA 0.12–32.4, p=0.4
Pozitif	35				
Grade					
Grade 2	42	2.83	0.61–8.63	0.21	
Grade 3	60				
Ki-67					
≥ 20	56	0.81	0.33–8.52	0.65	
< 20	47				
Klinik T evresi					
T1–2	59	0.79	0.45–10.30	0.63	
T3–4	53				
Klinik N evresi					
N1	72	5.17	0.86–16.7	0.09	OR:2.63; %95 GA 0.46–22.4, p=0.3
N2-3	38				
Klinik Evre					
Evre 2	75	6.3	9.40–48.6	0.04	OR:1.32; %95 GA 0.35–28.7, p=0.8
Evre 3	37				
Trastuzumab					
İlk sıra	63	3.17	0.56–15.9	0.14	OR:11.7; %95 GA 0.89–18.5, p=0.08
ikinci sıra	37				

PTY: patolojik tam yanıt; OR: odds oranı; GA: güven aralığı; VKİ: vücut kitle indeksi

TARTIŞMA

Çalışmamızda HER2 pozitif klinik olarak evre 2 ve evre 3 hastaların neoadjuvan tedavisine trastuzumab ve paklitaksel kombinasyonu ile başlanması sayısal olarak PTY oranını artmış olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İstatistiksel anlamlılığa ulaşmasının sebebi hasta sayımızın az olması olabilir. Literatürde neoadjuvan tedaviye trastuzumab eklemenin PTY oranını arttırdığı ve PTY elde edilen hastalarda HSK ve GSK'nin daha iyi olduğu net olarak gösterilmiştir (13). Ancak neoadjuvan tedavide optimal tedavi sıralaması ile ilgili kısıtlı çalışma mevcuttur. Bu konuda yapılan çalışmaların çoğu taksan ve adriamisin sıralama çalışmaları olup literatürde trastuzumab sıralaması ile ilgili sınırlı veri mevcuttur. Neoadjuvan taksan ve adriamisin sıralaması ile ilgili yapılan en büyük çalışma MD Anderson kanser grubunun yapmış olduğu 1414 hastayı içeren retrospektif çalışmadır (24). Bu çalışmada FEC/FAC (fluorouracil + epirubisin/ adriamisin + siklofosamid) rejimi sonrası paklitaksel alan hastalar ile paklitaksel sonrası FEC/FAC rejimi alan hastalar karşılaştırılmış olup paklitaksel ile tedaviye başlayanlarda PTY oranı daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla, %20.9 ve %12.4, p=0.04). Earl ve arkadaşları tarafından yapılan ve 831 hastayı içeren faz 3 randomize bir çalışmada taksan ve gemsitabin kombinasyonu ile tedaviye başlanmasının epirubisin ve siklofosamid kombinasyonu ile başlamaya göre PTY oranını arttırdığı tespit edilmiştir (sırasıyla; %20 ve %15, p=0.003) (25). Yapılan bazı retrospektif ve prospektif randomize çalışmalarda ise taksan ve adriamisin sıralamasının PTY oranı üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (26-28). Literatür taramasında çalışma dizaynı tam olarak aynı olmasa da bizim çalışmamıza benzeyen bir çalışma tespit edebildik. Bu çalışmada HER2 pozitif lokal ileri meme kanseri olan hastalar 4 kür FEC sonrası 12 hafta PT alan hastalar ile 12 hafta PT sonrası 4 kür FEC+ trastuzumab alan hastalar karşılaştırılmış (trastuzumab FEC rejimine geçilince de devam edilmiş). PTY açısından her iki grup arasında fark saptanmamış (sırasıyla %56.5 ve %54.2). Sekiz neoadjuvan sıralama çalışmasının değerlendirildiği bir meta analizde tedaviye taksan grubu ilaçlarla başlamanın hiçbir çalışmada inferior olmadığı ya benzer ya da üstün olduğu görülmüştür (16). Çalışma sonuçlarımız ve literatürde bildirilen diğer sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde tedavi

sıralamasının PTY üzerinde etkisi ile ilgili çelişkili veriler olup ve trastuzumabın sıralamaya dahil edildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

MD Anderson grubunun yaptığı çalışmada antrasiklin grubu ilaçlar ile tedaviye başlayanlarda relaps riski daha yüksek olup (HR: 1.49, p=0.01) ölüm riski açısından fark olmadığı görülmüştür (HR: 1.28, p=0.17) (17). Biz de çalışmamızda adriamisin ile tedaviye başlayanlarda 3 yıllık HSK oranını numerik olarak daha düşük bulduk ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla %73 ve %100, p=0.1). Ortanca 31 aylık takipte hiçbir hastamızda ölüm gözlenmedi bu nedenle GSK verileri karşılaştırılmadı.

Tedavi sıralamasının da dahil edildiği çok değişkenli analizde PTY üzerine etki eden bağımsız tek faktörün VKİ olduğunu saptadık. Normal kiloya sahip olanlarda PTY elde etme oranını fazla kilolulara göre 18,1 kat daha fazla olduğunu saptadık. Karataş ve arkadaşlarının 295 hastayla yaptıkları Türkiye kohortunun sonuçları çalışmamızda ki sonuç ile benzer olup obezitenin PTY için bağımsız negatif prediktif faktör olduğu görüldü (OR=0.34 95% GA 0.13–0.85, p=0.02) (29). MD Anderson grubunun 1.169 hastayla yaptıkları çalışmada da obezitenin PTY için negatif prediktif faktör olduğu bulunmuştur (30). Farr ve arkadaşları ise antrasiklin ve taksan bazlı neoadjuvan kemoterapi rejimi alan meme kanserli hastalarda obezitenin bağımsız pozitif prediktif faktör olduğunu bildirdiler (OR: 4.29 95% GA 1.42–3.91, p=0.011) (31). Literatürde VKİ ile PTY arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (32). Bu çelişkili verilerin muhtemel nedeni hasta popülasyonlarının heterojenliğidir. Bu nedenle PTY ile ilişkili prediktif faktör analizine yönelik homojen hasta gruplarıyla prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın retrospektif olması, hasta sayısının az olması ve tek merkezli çalışma olması en önemli kısıtlılıklarımızdı. Diğer yandan çalışmamızın gerçek yaşam verisi olması ve neoadjuvan trastuzumab sıralamasının araştırıldığı kısıtlı çalışma sayısı göz önüne alındığında çalışma dizaynımızın önemli olduğunu düşünüyoruz.

SONUÇ

HER2 pozitif klinik olarak evre 2 ve evre 3 meme kanserinde neoadjuvan trastuzumabın antrasiklin grubu ilaçlardan önce verilmesinin sayısal olarak PTY oranını arttırdığı ve 3 yıllık HSK oranının daha iyi olduğu ancak bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Tedavi sıralamasının kardiyak olay açısından da fark yaratmadığı görüldü. PTY'yi predikte edebilecek tek bağımsız faktörün VKİ olduğunu bulduk. Normal kiloya sahip hastalarda PTY oranı 18,1 kat daha fazlaydı. PTY üzerine etki edebilecek tedavi sıralaması ve diğer prediktif faktörler için literatür verileri ve çalışma sonuçlarımız birlikte değerlendirildiğinde bu konuda prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

REFERANSLAR

1. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1553-68.
2. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(3):188-94.
3. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):27-39.
4. Buzdar AU. Preoperative chemotherapy treatment of breast cancer--a review. *Cancer.* 2007;110(11):2394-407.
5. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):814-19.
6. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, Leitch AM, Ellis MJ, Boughey JC et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1317-25.
7. Chang HR. Trastuzumab-based neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer. *Cancer.* 2010;116(12):2856-67.
8. Cronin KA, Harlan LC, Dodd KW, Abrams JS, Ballard-Barbash R. Population-based Estimate of the Prevalence of HER-2 Positive Breast Cancer Tumors for Early Stage Patients in the US. *Cancer Invest.* 2010;28(9):963-8.
9. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer:

a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer.* 2007;7:153.

10. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673-84.
11. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leylandnes B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1659-72.
12. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP5, Wolmark N et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164-72
13. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010;375(9712):377-84.
14. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):640-7.
15. Liu S.V, Melstrom L, Yao K, Russell CA, Sener SF. Neoadjuvant therapy for breast cancer. *J Surg Oncol.* 2010;101(4):283-91.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. October 5, 2018- Version 2.2018
17. Wildiers H, Forceville K, Paridaens R, Joensuu H. Taxanes and anthracyclines in early breast cancer: which first? *Lancet Oncol.* 2010;11(3):219-20.
18. Bines J, Earl H, Buzaid AC, Saad ED. Anthracyclines and taxanes in the neo/adjuvant treatment of breast cancer: does the sequence matter?. *Ann Oncol.* 2014;25(6):1079-85.
19. Guo B, Villeneuve DJ, Hembruff SL, Kirwan AF, Blais DE, Bonin M et al. Cross-resistance studies of isogenic drug-resistant breast tumor cell lines support recent clinical evidence suggesting that sensitivity to paclitaxel may be strongly compromised by prior doxorubicin exposure. *Breast Cancer Res Treat.* 2004;85(1):31-51.
20. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5685-92.
21. Buzatto IP, Ribeiro-Silva A, Andrade JM, Carrara HH, Silveira WA, Tiezzi DG. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: pathologic complete response rate, predictive and prognostic factors. *Braz J Med Biol Res.* 2017;50(2):e5674.
22. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1796-804.
23. Seidman A, Hudis C, Pierri MC, Shak S, Paton V, Ashby M et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1215-21.

24. Alvarez RH, Bianchini G, Hsu L, Cristofanilli M, Esteva FJ, Pusztai L et al. Clinical outcome of two sequences of administering paclitaxel (P) and anthracyclines (A) as primary systemic therapy (PST) and adjuvant chemotherapy (ACT) in breast cancer (BC) patients: a retrospective analysis from the M. D. Anderson Cancer Center (MDACC). *Cancer Res.* 2010;70(24 Suppl):p384
25. Earl HM, Vallier AL, Hiller L, Fenwick N, Young J, Iddawela M et al. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label, 2x2 factorial randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):201-12.
26. Thiery-Vuillemin A, Llombart-Cussac A, Chaigneau L, Villanueva C, Bazan F, Montcuquet P et al. Sequential taxane and anthracycline-containing neoadjuvant regimens: the sequential order impact. *Breast.* 2011;20(1):46-9.
27. Miller KD, Soule SE, Calley C, Emerson RE, Hutchins GD, Kopecky K et al. Randomized phase II trial of the anti-angiogenic potential of doxorubicin and docetaxel; primary chemotherapy as Biomarker Discovery Laboratory. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Jan;89(2):187-97.
28. Stearns V, Singh B, Tsangaris T, Crawford JG, Novielli A, Ellis MJ et al. A prospective randomized pilot study to evaluate predictors of response in serial core biopsies to single agent neoadjuvant doxorubicin or paclitaxel for patients with locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2003;9(1):124-33.
29. Karatas F, Erdem GU, Sahin S, Aytakin A, Yuce D, Sever AR et al. Obesity is an independent prognostic factor of decreased pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast.* 2017;32:237-44.
30. Litton JK, Gonzalez-Angulo AM, Warneke CL, Buzdar AU, Kau SW, Bondy M et al. Relationship between obesity and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy among women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(25):4072-7
31. Farr A, Stolz M, Baumann L, Bago-Horvath Z, Oppolzer E, Pfeiler G et al. The effect of obesity on pathological complete response and survival in breast cancer patients receiving uncapped doses of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy. *Breast.* 2017;33:153-8.
32. Warner ET, Ballman KV, Strand C, Boughey JC, Buzdar AU, Carey LA et al. Impact of race, ethnicity, and BMI on achievement of pathologic complete response following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a pooled analysis of four prospective Alliance clinical trials (A151426). *Breast Cancer Res Treat.* 2016;159(1):109-18.

MULTİPLE SKLEROZDA OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of Retina Nerve Fiber Layer with Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis

Murat Serkan SONGUR¹(0000-0001-6234-3680), Mehmet HAMAMCI²(0000-0001-7100-3952), Seray ASLAN BAYHAN¹(0000-0001-8514-9450), Hasan Ali BAYHAN¹(0000-0002-3364-6890), Levent Ertuğrul İNAN² (0000-0002-2441-0624)

ÖZET

Amaç: Multiple skleroz (MS) hastalarında spektral optik koherens tomografi (OKT) ile retina sinir lifi tabakası(RSLT) kalınlığını ölçmek ve bu değerlerle hastaların genişletilmiş özürüllük durum ölçeğinin (EDSS) ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu ileri dönük çalışmada iki grup oluşturuldu. Çalışmaya nöroloji kliniğinde Mc Donald kriterlerine göre multiple skleroz tanısı konmuş, takip edilen ve aktif hastalığı olmayan 30 hastanın 30 gözü ve 33 sağlıklı kontrol grubunun 33 gözü dahil edildi. Nöroloji kliniğinde multiple skleroz hastalarına genişletilmiş özürüllük durum ölçeğinin testi yapıldı. Tüm hastalara tam detaylı oftalmolojik muayene yapıldıktan sonra spektral optik koherens tomografi ile temporal,nasal,inferior ve superior kadrantlarda retina sinir lifi tabakası kalınlıkları incelendi. Her iki grupta da oküler patoloji saptanan ve oküler hastalık hikayesi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Sonuçlar: Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı açısından birbirinden farkı yoktu($p<0,005$). İstatiksel olarak iki grup arasında dört kadranda da anlamlı fark bulundu. Sırasıyla; hastaların temporal retina sinir lifi tabakası kalınlığı ortalaması $77,93 \pm 7,71 \mu\text{m}$, kontrol grubunun $83,66 \pm 5,16 \mu\text{m}$ ($p=0,001$); hastaların nasal retina sinir lifi tabakası kalınlığı ortalaması $76,76 \pm 6,43 \mu\text{m}$, kontrol grubunun $80,18 \pm 4,17 \mu\text{m}$ ($p=0,014$); hastaların superior retina sinir lifi tabakası kalınlığı ortalaması $120,26 \pm 11,84 \mu\text{m}$, kontrol grubunun $126,90 \pm 10,33 \mu\text{m}$ ($p=0,021$); hastaların inferior retina sinir lifi tabakası kalınlığı ortalaması $124,83 \pm 12,00 \mu\text{m}$, kontrol grubunun ise $133,12 \pm 12,77 \mu\text{m}$ ($p=0,010$) idi. multiple skleroz hastalarına yapılan genişletilmiş özürüllük durum ölçeğinin testinin ortalaması $2,46 \pm 1,83$ olarak bulundu. Genişletilmiş özürüllük durum ölçeğinin sonuçlarıyla temporal ($p<0,001, r = -0,724$) ve nasal ($p<0,001, r = -0,777$) retina sinir lifi tabakası kadrantları arasında anlamlı ve yüksek düzeyde negatif korelasyon; superior($p=0,001, r = -0,562$) ve inferior($p=0,004, r = -0,515$) retina sinir lifi tabakası kadrantları arasında anlamlı ve orta düzeyde negatif korelasyon olduğunu tespit ettik.

Tartışma: Multiple skleroz hastalarında retina sinir lifi tabakası kalınlığında azalma olmaktadır. Bu azalmada genişletilmiş özürüllük durum ölçeğinin skoruyla korele şekilde gerçekleşmektedir. Optik koherens tomografi ile retina sinir lifi tabakası ölçümü, klinik olarak ortaya çıkmamış nörodejenerasyonun tespitinde, tedavinin izleminde ve takipte yardımcı bir yöntem olabilir.

Anahtar Kelimeler: Multiple skleroz; optik koherens tomografi; retina sinir lifi tabakası; optik nörit

ABSTRACT

Aim: To measure the thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL) with spectral optical coherence tomography (OCT) in patients with multiple sclerosis (MS) and to evaluate the correlation between these values and the calculated extended disability status scale (EDSS) of the patient.

Material and Method: Two groups were formed in this prospective study. Thirty eyes of 30 patients who were diagnosed with multiple sclerosis according to Mc Donald criteria in neurology clinic and without active disease and 33 eyes of 33 healthy controls were included in the study. Extended disability status scale test was performed in the neurology clinic. After all patients underwent a fully detailed ophthalmological examination and the spectral optical coherence tomography examine retinal nerve fiber layer thicknesses in the temporal, nasal, inferior and superior quadrants. Patients with a history of ocular disease in both groups were excluded from the study.

Results: There was no difference between the patient and control groups in terms of age and gender distribution ($p < 0,005$). Statistically significant differences were found between the two groups in four quadrants. Respectively; the mean temporal retinal nerve fiber layer thickness of the patients was $77,93 \pm 7,71 \mu\text{m}$, and the control group had $83,66 \pm 5,16 \mu\text{m}$ ($p = 0,001$); nasal retinal nerve fiber layer thickness of the patients was $76,76 \pm 6,43 \mu\text{m}$ and $80,18 \pm 4,17 \mu\text{m}$ in the control group ($p = 0,014$); the mean superior retinal nerve fiber layer thickness of the patients was $120,26 \pm 11,84 \mu\text{m}$ and the control group was $126,90 \pm 10,33 \mu\text{m}$ ($p = 0,021$); the mean inferior retinal nerve fiber layer thickness of the patients was $124,83 \pm 12,00 \mu\text{m}$ and the control group was $133,12 \pm 12,77 \mu\text{m}$ ($p = 0,010$). Statistically significant difference was found between the two groups in four quadrants. The mean value of extended disability status scale was $2,46 \pm 1,83$ for multiple sclerosis patients. A significant and high negative correlation was found between the extended disability status scale results of the temporal ($p < 0,001, r = -0,724$) and nasal ($p < 0,001, r = -0,777$) retinal nerve fiber layer quadrants; we found a significant and moderate negative correlation between the superior ($p = 0,01, r = -0,562$) and inferior ($p = 0,04, r = -0,515$) retinal nerve fiber layer quadrants.

Discussion: There is a decrease in retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis patients. This decrease is correlated with extended disability status scale score. Measurement of retinal nerve fiber layer with optical coherence tomography may be an adjunctive method in the detection, clinical follow-up, and follow-up of clinically unresolved neurodegeneration.

Key Words: Multiple sclerosis; optical coherence tomography; retinal nerve fiber layer; optic neurit

¹Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Yozgat

²Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı, Yozgat

Murat Serkan SONGUR, Dr.Öğr. Üyesi
Mehmet HAMAMCI, Dr.Öğr. Üyesi
Seray ASLAN BAYHAN, Doç. Dr.
Hasan Ali BAYHAN, Doç. Dr.
Levent Ertuğrul İNAN, Prof. Dr.

İletişim:

Dr.Öğr.Üyesi Murat Serkan SONGUR
Yozgat Bozok Üniversitesi,
Çapanoğlu Mah. Cemil Çiçek Cad Bozok
Üniversitesi Erdoğan Akdağ Yerleşkesi
Atatürk Yolu 7.km, Azizli Köyü/Yozgat
Merkez/Yozgat
Telefon: 0 505 798 85 28
e-posta: mssongur@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 24.05.2019
Kabul tarihi/Accepted: 21.08.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.569675

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):55-9
Bozok Med J 2020;10(2):55-9

Giriş

Multiple skleroz (MS), genellikle genç erişkin yaşta başlayan, santral sinir sistemini etkileyen alevlenme ve düzelme dönemleri ile seyreden bir hastalıktır. Patolojik olarak MS, oligodendrosit kaybı ve astroglial skarlanma ile çok sayıda demiyelinizasyon alanı ile karakterizedir(1).

Retina sinir lifi tabakası (RSLT), retina gangliyon hücrelerinin miyelinize olmayan aksonlarından oluşur ve afferent görme yollarının en proksimalidir. RSLT kalınlığındaki değişiklikler miyelin kaybı gibi optik sinirin aksonal bütünlüğündeki değişiklikleri de yansıtır. Geriye doğru gelişen aksonal dejenerasyon sebebiyle gelişen optik sinirin retrobulber harabiyeti, optik sinirde solukluk ve RSLT defekti olarak tespit edilir(2). OKT(Optik Koherens Tomografi), oftalmolojide çok sık kullanılan, yüksek sensitiviteye sahip ve hızlı veri alınabilen bir cihazdır. OKT ile anterior segment, retina ve optik sinir başı değerlendirilmesi yapılabilir(3).

EDSS multiple skleroz (MS) veya nöromiyelitis optika (NMO) gibi demiyelinizan hastalığa sahip hastaların nörolojik muayenelerinin değerlendirilmesi ve takibinde tüm dünyada yaygın olarak kullanılan bir ölçektir(4).

Bu çalışmada amacımız retina sinir lifi tabakası kalınlığının multiple skleroz hastalarıyla kontrol grubu arasındaki farkı değerlendirip, MS hastalarındaki genişletilmiş özürülülük durum ölçeği(EDSS) ile korelasyonuna bakarak MS hastalarının takip ve tedavinin izleminde kullanılabilmesini sağlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif ve kesitsel çalışma, hastanemiz nöroloji ve göz hastalıkları polikliniklerinde şubat 2019 ile nisan 2019 arasında yapılmıştır. Çalışmaya hastanemiz nöroloji kliniğinde Mc Donald kriterlerine göre MS tanısı konmuş, düzenli olarak takip edilen 30 hastanın sağ gözü ve 33 sağlıklı bireyin 33 sağ gözü dahil edildi. Olguların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, atak sayısı ve kullanılan ilaç dahil olmak üzere demografik özellikleri kaydedildi. Demans hastalığı, Parkinson hastalığı, epilepsi, vasküler hastalık, diabetes mellitus ve psikiyatrik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Alanin amino transferaz ve aspartat amino transferaz yüksekliği tespit edilenler, vitamin B12 eksikliği, folat eksikliği, anemi, üre yüksekliği ve diğer metabolik değerlerinde bozukluk saptanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya katılan tüm hastalara ayrıntılı oftalmolojik muayene yapıldı. Yapılan muayene sonucunda, RSLT kalınlığını etkileyebilecek glokom gibi hastalığı olanlar, OKT ile görüntü alınmasını engelleyen opasitesi olan hastalar, oküler patoloji tespit edilen ve oftalmolojik hastalık öyküsü olanlar çalışma dışında bırakılmıştır. Tüm MS hastalarına nöroloji kliniğinde, nöroloji uzmanı tarafından EDSS testi yapılmıştır. Çalışma öncesinde hastalardan “bilgilendirilmiş onam” ve hastanemiz etik kurulundan etik kurul onayı (protokol no:2017-KAEK-189_2019.03.13_02) alınmış ve çalışma boyunca Helsinki Deklarasyon İlkelerine bağlı kalmıştır.

Çalışmamızda RTVue OKT sistemi(RTVue-100; Optovue Inc, Fremont,CA,USA) ile retina sinir lifi kalınlığı ölçüldü. OKT(Optik Koherens Tomografi)'nin çalışma prensibi; ışık kaynağından gelen ışık beamsplitter denen yarı saydam ayna sayesinde ikiye ayrılır, yarısı göze diğer yarısı referans aynasına gönderilir Gözdeki doku katmanlarından geri yansıyan ışık dalgaları referans aynasından yansıyanlarla interferometrede birleştirilir. Dalgaların interferansından faydalanılarak doku katmanları görüntülenir. RSLT ölçülmesinde OKT ile optik sinir çevresinde silindirik bir tarama yapılmakta, bu kesit iki boyutlu düzlemde yansıtılmaktadır. RSLT kalınlığı, kullanıcı ya da referans düzlemi ihtiyacı olmaksızın otomatik bilgisayar algoritması ile belirlenmektedir. Yapılan tekrar edilebilirlik çalışmalarında en güvenilir sonuç 3.45 mm çaplı dairesel kesitle elde edilmektedir(3). Çalışmaya katılan tüm gönüllülere nörolojik muayene yapıldı ve MS' li her bir hasta için EDSS kullanılarak özürülülük oranı değerlendirildi. MS hastalarında EDSS puanı düzenli olarak kaydedilmektedir. Bu sayede takip süresi içinde özürülülüğün ortaya çıkıp çıkmadığı veya özürülülükte artış olup olmadığı anlaşılabilir. EDSS 0 ile 10 arasında puanlanır ve yüksek puanlar daha fazla özürülülüğe işaret eder(Tablo 4). Sıfır tamamen normal fonksiyonelliği gösterirken 10 puan MS'e bağlı ölümü gösterir (5).

İstatistiksel analiz SPSS, versiyon 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenleri kıyaslamak için ki kare testi kullanıldı. Verilerin dağılımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılan verileri için bağımsız örneklem t- testi normal dağılım göstermeyenler için Mann Whitney-u testi kullanıldı. Çalışmada ikiden fazla parametre kullanıldığı için bonferonni düzeltmesi yapıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Retina sinir lifi tabakası kalınlığı ile EDSS arasındaki ilişkiyi göstermek için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmada birinci grup MS hastalarından, ikinci grup ise sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubundan oluşturuldu. Birinci grubun yaş ortalaması 34.53 ± 7.21 ; ikinci grubun yaş ortalaması 35.15 ± 10.16 idi. Birinci grupta hastaların 10(% 33.3)'ü erkek, 20(% 66.7)'si kadındı. İkinci grupta ise hastaların 10(% 31.7)'u erkek, 23(% 68.3)'ü kadındı. Bu iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından herhangi bir fark yoktu (sırasıyla; $p=0,784$; $p=0.796$) (Tablo 1).

Hastalarla kontrol grubunun karşılaştırılmasında RSLT kalınlığının en çok temporal kadran olmak üzere tüm kadrantlarda MS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede incelendiği tespit edilmiştir (Tablo 2). Çalışmaya bonferonni düzeltmesi yapıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 1: Hastaların cinsiyet, yaş ve EDSS (genişletilmiş özür- lülük durum ölçeğinin) ortalamala ve standart sapmaları.

	Grup 1	Grup 2	p değeri
Cinsiyet	Erkek 10(% 33.3)	Erkek 10(% 30.3)	0,796*
	Kadın 20(% 66.7)	Kadın 23(% 69.7)	
Yaş	34.53 ± 7.21	35.15 ± 10.16	0,784**
EDSS	$2,46 \pm 1.83$	-	-

*Ki-Kare testi, **Student-t testi

Tablo 2: Hastaların kadrantlara göre RSLT (retina sinir lifi tabakası) kalınlık ortalama ve standart sapmaları

RSLT Kadran Kalınlık Ortalaması	Grup 1	Grup 2	p değeri
Superior	$120,26 \pm 11,84 \mu\text{m}$	$126,90 \pm 10,33 \mu\text{m}$	0,021
İnferior	$124,83 \pm 12,00 \mu\text{m}$	$133,12 \pm 12,77 \mu\text{m}$	0,010
Temporal	$77,93 \pm 7,71 \mu\text{m}$	$83,66 \pm 5,16 \mu\text{m}$	0,001
Nasal	$76,76 \pm 6,43 \mu\text{m}$	$80,18 \pm 4,17 \mu\text{m}$	0,014

Tablo 3: Retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlık ortalamasıyla, genişletilmiş özür- lülük durum ölçeğinin (EDSS) korelasyonu

RSLT Kadranları	EDSS	EDSS
Superior	r değeri	p değeri
İnferior	-0,562	0,001
Temporal	-0,515	0,004
Nasal	-0,724	<0,001
	-0,777	<0,001

Tablo 4: Genişletilmiş özür- lülük durum ölçeğinin (EDSS) puanlama skalası

EDSS Puanı	Fonksiyonel Durum
0	Normal
0-1,5	Normal yürüyen, belirgin bir özür- lülüğü olmayan hastalar
2-3,5	Hafif özür- lülük durumu olan, çift görme, bulanık görme, hafif düzeyde denge- sizlik veya yürürken hafif düzeyde aksama gibi belirtileri olan, 500 metreden daha uzun mesafeleri yardımsız ve dinlenmeden yürüyebilen hastalar
4-5,5	Yürürken ve merdiven çıkarken zorluk çeken, 100 metre mesafeyi yardımsız, dinlenmeden yürüyebilen hastalar
6,0-7,5	100 metre mesafeyi yardımsız ve dinlen- meden yürüyemeyen; ancak, ayağa kalkıp en az birkaç adım atabilen hastalar
8,0-9,5	Genel olarak tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı hastalar

MS hastalarında yapılan EDSS puanının ortalaması $2,46 \pm 1.83$ idi. MS hastalarında belirlenen EDSS skorlarıyla, OKT yapılarak ölçülen RSLT kalınlıklarının korelasyonuna superior, inferior, temporal ve nasal kadrantlarda bakıldı. Superior kadranda ölçülen RSLT kalınlığıyla EDSS skoru arasında anlamlı ve orta düzeyde negatif korelasyon tespit edilmiştir ($p=0.01$, $r=-0,562$). Inferior kadranda ölçülen RSLT kalınlığıyla EDSS skoru arasında da aynı şekilde anlamlı ve orta düzeyde negatif korelasyon tespit edilmiştir ($p=0.04$, $r=-0,515$). Temporal kadranda ölçülen RSLT kalınlığıyla EDSS skoru arasında ise anlamlı ve yüksek düzeyde negatif korelasyon tespit edilmiştir ($p<0.01$, $r=-0,724$). Nasal kadranda ölçülen RSLT kalınlığıyla EDSS skoru arasında da aynı şekilde anlamlı ve yüksek negatif korelasyon tespit edilmiştir ($p<0.01$, $r=-0,777$) (Tablo 3).

Burdan hareketle MS hastalarında RSLT kalınlığı EDSS oranıyla da tüm kadranslarda negatif korelasyon göstermektedir.

TARTIŞMA

MS'de ortaya çıkan nörolojik defisitlerin demyelinizasyon kaynaklı olduğuna yönelik genel inanışa rağmen, hastalığın patofizyolojisinde aksonal hasarın daha belirleyici rolü olduğu görüşü yaygınlık kazanmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme tekniği, merkezi sinir sisteminde meydana gelen demyelinizasyonun göstergesi olan plakları tanımlayabilirken, aksonal kaybı değerlendirememektedir. Retina, miyelinsiz optik sinir aksonları içerdiği için RSLT'deki değişiklikler akson kaybının önemli bir belirteci olabilir. Dolayısıyla RSLT incelemesi, hastalığın optik sinire olan etkisinin yanı sıra, genel kliniği ve prognozu hakkında da ipuçları verebilir(5,6).

İlk OKT sistemlerinde time domain teknolojisi kullanılmıştır. Stratus OKT'nin klinik kullanıma girmesi ile de saniyede 400 aksiyel tarama hızı ile yaklaşık 10 µm aksiyel çözünürlüğe sahip görüntüler sağlanmıştır. Spektral OKT de ise dokunun farklı tabakalarından yansıyan ışık demeti yüksek hızlı bir spektrometre tarafından algılanmakta ve derinliğine bir yansıma profili oluşturmak üzere bir Fourier transformatörüne aktarılmaktadır. Yüksek rezolüsyonlu bu OKT 'lerin klinik kullanımıyla çözünürlük 1-5 µm'ye kadar ilerlemiştir(7,8).

2005'te Trip ve ark.'ları bir kez geçirilmiş optik nörit öyküsü mevcut olan MS'li hastalarda üçüncü kuşak OKT kullanarak RSLT kalınlığına bakmışlar. Yaptıkları çalışmada MS hastalarının optik nörit öyküsü olmayan gözlerinde de RSLT'de inceleme olduğunu tespit etmişlerdir(9).

JM. Abalo-Lojo ve ark. 22'si optik nörit(ON) geçiren 57 MS hastasında RSLT düzeylerini kontrol grubu ve birbiriyle karşılaştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada hem ON geçiren hemde ON hikayesi olmayan hastalarda RSLT'de inceleme saptanmış, ancak; ON geçiren ve geçirmeyen hastaların arasındaki inceleme miktarında anlamlı bir fark bulamamışlardır(10). Ancak Jankowska-Lech ve ark.'nın 13'ü ON hikayesi olan 48

MS hastası üzerinde yaptığı çalışmada RSLT kalınlığının kontrol grubuna göre daha ince olduğu, ancak; ON geçiren hastalarda bu değer daha da düşük olduğunu bildirmişlerdir(11). Bizim hasta grubumuzdaki MS hastalarında da ON hikayesi olmamasına rağmen RSLT'de tüm kadranslarda önemli derecede inceleme saptanmıştır.

MS'de kognitif kayıpla RSLT kalınlığı arasındaki ilk çalışma 2008'de Toledo ve ark. tarafından yapılmış ve kognitif kayıpla RSLT kalınlığı arasında önemli bir korelasyon tespit etmişlerdir. Bu çalışmada hastalara kognitif kaybı belirleyebilmek için sembol rakam yöntemleri testini uygulamışlardır(12). Yine Sedighi ve ark.'nın OKT ile yaptığı çalışmada; kognitif kaybı olan MS hastalarının % 20'sinde RSLT düzeyi normalken; % 71,4'ünde RSLT atrofisi tespit etmişlerdir. Sedighi ve ark. MS hastası olupta RSLT'de inceleme tespit edilen hastalarda ilerde kognitif bozukluk gelişme ihtimalinin çok yüksek olduğunu bildirmişlerdir(13). 2015'de Ashtari ve ark.'nın yaptığı çalışmada da MS'de RSLT kalınlığı ile total IQ arasında kuvvetli ilişki olduğunu belirtmişlerdir(14). Ulrika Birkeldh ve ark. 546 MS hastası ve 175 kontrol hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, EDSS skoruyla en çok temporal RSLT kadrani arasında korelasyon olduğunu bildirmişlerdir(15). Ümit Doğan ve ark.'nın yaptığı çalışmada 52 ON öyküsü olmayan MS ve 42 ON'li MS hastasını incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmada EDSS skoruyla koroid kalınlığı arasında ilişki bulunmadığı, ancak; EDSS skorunda her artmaya karşılık RSLT kalınlığında 2.57 µm inceleme olduğunu belirtmişlerdir(16). Bizim yaptığımız çalışmada da MS hastalarına genişletilmiş özürülülük durum ölçeği(EDSS) uygulandı. Bu testle RSLT kalınlığı arasında önemli bir korelasyon olduğunu tespit ettik. Bu nedenle de MS hastalarında RSLT kalınlığının prognoz takibinde kullanılabileceğini öngörüyoruz.

Jessica Frau ve ark.'nın 66 MS hastası ve 16 kontrol grubu üzerine yaptığı çalışmada; MR(magnetik rezonans görüntüleme) ile beyin hacmi, OKT ile RSLT kalınlığı, BICAMS(MS için Kısa Uluslararası Bilişsel Değerlendirme) testi ile kognitif durum tespiti yapılmıştır. Çalışmada, gri cevher hacmindeki azalma ve BICAMS ile özellikle temporal kadranda RSLT'de inceleme arasında korelasyon tespit etmişlerdir(17). Oysa bizim

çalışmamızda EDSS skoru ile tüm kadranslardaki RSLT kalınlığındaki azalma arasında korelasyon tespit ettik. MS'de patofizyolojide hem demyelinizasyon hem de aksonal kayıp rol oynamaktadır. Retina, miyelinsiz optik sinir aksonları içerdiği için RSLT'deki değişiklikler akson kaybının önemli bir belirtici olabilir. Yaptığımız çalışmada MS hastalarının tüm kadranslarda RSLT kalınlığının kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığını tespit ettik. Bu hastalardaki fonksiyonel kaybın ortaya konulabilmesi için yapılan EDSS skorlarında yine tüm kadranslarda RSLT kalınlığıyla negatif korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Sonuç olarak, yaptığımız çalışma ve literatürdeki yayınların ışığında RSLT kalınlığı ve EDSS skorunun birlikte değerlendirilmesinin, MS hastalarının takibi ve prognozunun izlenmesinde etkin olarak kullanılabileceği öngörülebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Daldal H., Tök Ö. Y., Şengeze N., Koyuncuoğlu H. R., Tök L., Özkaya D. et al. Multiple Sklerozda Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı. Turkish Journal of Ophthalmology/Türk Oftalmoloji Dergisi. 2011;41(1):1-5.
2. Costello, F., Coupland, S., Hodge, W., Lorello, G. R., Koroluk, J., Pan, Y. I. et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 2006; 59(6): 963-969.
3. Schuman, J. S., Pedut-Kloizman, T., Hertzmark, E., Hee, M. R., Wilkins, J. R., Coker, J. G. et al (1996). Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. Ophthalmology. 1996; 103(11): 1889-1898.
4. Peresedova, AV., Baidina, EV., Trifonova, OV., Korepina, OS., Gnezditskii, VV., Krotenkova MV. et al. Pathophysiological aspects of the formation of neurological deficit in multiple sclerosis. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2009; 39(1): 39-45.
5. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983; 33(11): 1444-1452
6. Papadopoulos, D., Pham-Dinh, D., & Reynolds, R. Axon loss is responsible for chronic neurological deficit following inflammatory demyelination in the rat. Experimental neurology. 2006; 197(2): 373-385.
7. Chen T, Zeng A, Sun W, Mujat M, Boer JF. Spectral domain optical coherence tomography in glaucoma. Int Ophthalmol Clin. 2008 ; 48(4): 29-45.
8. Wojtkowski M, Srinivasan V, Ko T, Fujimoto J, Kowalczyk A, Duker J. Ultrahigh-resolution, high speed, Fourier domain optical coherence tomography and methods for dispersion compensation. Opt. Express. 2004 ;12(11): 2404-22 .
9. Trip, S. A., Schlottmann, P. G., Jones, S. J., Altmann, D. R., Garway-Heath, D. F., Thompson, A. J. et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. Annals of neurology. 2005; 58(3): 383-391.
10. Abalo-Lojo, J. M., Treus, A., Arias, M., Gómez-Ulla, F., & Gonzalez, F. Longitudinal study of retinal nerve fiber layer thickness changes in a multiple sclerosis patients cohort: a long term 5 year follow-up. Multiple sclerosis and related disorders. 2018; 19: 124-128.
11. Jankowska-Lech, I., Wasyluk, J., Palasik, W., Terelak-Borys, B., & Grabska-Liberek, I. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in different clinical subtypes of multiple sclerosis. Multiple sclerosis and related disorders. 2019; 27: 260-268.
12. Toledo, J., Sepulcre, J., Salinas-Alaman, A., Garcia-Layana, A., Murie-Fernandez, M., Bejarano, B. et al. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2008; 14(7): 906-912.
13. Sedighi, B., Shafa, M.A., Abna, Z. Association of cognitive deficits with optical coherence tomography changes in multiple sclerosis patients. J. Mult. Scler. 2014; 1:117.
14. Ashtari, F., Emami, P., Akbari, M.2. Association between retinal nerve fiber layer thickness and magnetic resonance imaging findings and intelligence in patients with multiple sclerosis. Adv. Biomed. Res. 2015; 4:223.
15. Birkeldh, U., Manouchehrinia, A., Hietala, M. A., Hillert, J., Olsson, T., Piehl, F. et al. The Temporal retinal nerve Fiber layer Thickness is the Most important Optical coherence Tomography estimate in Multiple sclerosis. Frontiers in neurology 2017; 8(675): 1-8.
16. Doğan, Ü., Ulaş, F., Aydın Türkoğlu, Ş., Nur Ögün, M., & Ağca, S. Eyes are Mirror of the Brain: Comparison of Multiple Sclerosis Patients and Healthy Controls Using OCT. International Journal of Neuroscience, (just-accepted). 2019; 1-9.
17. Frau, J., Fenu, G., Signori, A., Coghe, G., Loreface, L., Barracciu, M. A. et al. A cross-sectional and longitudinal study evaluating brain volumes, RNFL, and cognitive functions in MS patients and healthy controls. BMC neurology. 2018; 18(1): 67-73.

AKREP SOKMASI NEDENİYLE BAŞVURAN ÇOCUK OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİ DENEYİMİ

Evaluation of Pediatric Cases That Present with Scorpion Stings: The Experience Of An University Hospital

Elif ÇELİK¹(0000-0002-0298-4088), Adem DURSUN²(0000-0003-0855-780X)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada akrep tarafından sokulan çocukların demografik özellikleri, semptom ve bulguları ve tedavi sonuçları analiz edilerek bu konuda literatürde çocuk hastalarla ilgili kısıtlı bilgiye katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: Akrep sokması nedeniyle hastanemize başvuran toplam 37 çocuk geriye dönük incelendi. Olgular klinik şiddetlerine göre gruplandırıldı. Evrelerine göre klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Yaş ortalamaları 8±4.6 yıl olan 37 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. 24'ü (%65) erkek, 13'ü (%35) kızdı. Olguların %83,7'si hafif-orta klinik şiddete sahipti. Lokal ağrı (%60) ve lokal eritem(%30) başvuru anındaki en sık bulgulardı. En fazla sokma olayı yaz mevsiminde (%75.6), evde (%81) ve gece saatlerinde (%54) gerçekleşmişti. Hiçbir olgu da otonomik fırtına, kalp yetersizliğine bağlı veya kalp dışı nedenle akciğer ödemi ve kalp yetersizliği gelişmedi. Hiçbir olgu mekanik ventilatöre bağlanmadı ve ölmedi. Yoğun bakıma yatırılan ve antivenom uygulanan şiddetli olguların hiçbirinde alerjik reaksiyon gözlenmedi.

Sonuç: Bölgemizde akrep sokmasına bağlı mortalite oranı düşük olsa da, akrep sokması ülkemiz ve bölgemiz için halen önemli bir sağlık sorunudur. Bu nedenle halka öncelikle korunma tedbirleri öğretilmeli ve en kısa sürede sağlık kuruluşlarına başvurmaları sağlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Akrep; Çocuk ;Yoğun bakım

ABSTRACT

Aim: The aim of the study was to evaluate the demographic, clinical characteristics, symptoms, signs and outcomes of children who were bitten by scorpion and to contribute to the limited data in the literature about pediatric patients.

Material and Methods: A total of 37 children admitted to our hospital due to scorpion bites were examined retrospectively. The cases were grouped according to clinical severity. The clinical and laboratory characteristics were compared according to their stages.

Results: Thirty-seven patients with an average age of 8±4.6 years were evaluated retrospectively. It was determined that 24 (65%) were male, and 13 (35%) were female. A total of 83.7% of the patients had mild-moderate clinical severity. Local pain (60%) and local erythema (30%) were the most common symptoms when the patients presented. The stings occurred in summer with the highest frequency (75.6%), at home (81%) and at night (54%). No autonomic storm, pulmonary edema due to heart failure or non-cardiac reasons, and heart failure developed in any of the patients. None of the cases needed mechanical ventilator and did not die. No severe allergic reactions were observed in severe cases to whom antivenom was administered.

Conclusion: Although mortality rates due to this reason are low, scorpion bites are still an important problem in our country and region. Therefore people should be educated how to take protective measures, and they should apply to health institutions as soon as possible.

Keywords: Scorpion; Child; Intensive Care

¹Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın,
Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum
Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi,
Erzurum, Türkiye

Elif ÇELİK, Dr. Öğr. Üyesi
Adem DURSUN, Uzm. Dr.

İletişim:

Uzm. Dr. Adem DURSUN
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi,
Çocuk Yoğun Bakım, Erzurum
Tel: 05388967913
e-mail:dr.ademdursun@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 19.06.2019

Kabul tarihi/Accepted: 27.09.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.580016

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):60-6
Bozok Med J 2020;10(2):60-6

GİRİŞ

Akrep sokmaları, dünya genelinde her yıl yaklaşık 1,2 milyon kişiyi etkileyen ve 3250'den fazla vakanın hayatlarını kaybettiği(% 0,3) önemli bir sağlık sorunudur(1).Akrep sokmaları, Ortadoğu, Latin Amerika, Afrika ve Hindistan'ın da dahil olduğu dünyanın belirli alanlarında yaygın olarak görülmektedir (2).İklim özellikleri nedeniyle Türkiye, Güneydoğu Anadolu Bölgesi ve Ege bölgesi başta olmak üzere akrep sokmalarının sıklıkla görüldüğü ülkelerden birisidir (3). Bu yüzden akrep sokmaları ülkemiz için önemini korumaya devam etmektedir.

Türkiye'de bulunan akrep türleri, dünyadaki diğer türlerden daha az toksiktir ancak dünyanın en zehirli akrep türü olan *Leiurus quinquestriatus*, Adıyaman ili ve çevresinde tespit edilmiştir. Ayrıca doğu ve güneydoğu bölgelerinde *Androctonus crassicauda*, Ege bölgesinde ise *Mesobuthus gibbosus* türleri çoğunluktadır (4).

Akrep sokması, hafif lokal bulgulardan yaşamı tehdit edebilecek ağır sistemik bulgulara kadar değişebilen geniş bir klinik spektrumla karşımıza çıkabilir. Çocuklar akrep sokmalarına karşı daha duyarlıdır. Klinik belirtiler hem sempatik hem parasempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı olarak, çoklu organ yetmezliği ve ölümlü sonuçlanabilecek kadar şiddetli olabilir (5). Ülkemizde sıklıkla karşılaşılan ve hayatı tehdit edebilecek bulgular ortaya çıkarabilen akrep sokmasıyla alakalı çocuk hastalarda yapılmış deneyimlerin aktarıldığı çalışma sayısı ise sınırlıdır.

Bu çalışmada Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniğine akrep sokması nedeniyle başvuran çocuk olgularının demografik özellikleri, semptom ve bulguları, takip ve tedavi sonuçları analiz edilerek bu konuda literatürde çocuk hastalarla ilgili kısıtlı bilgiye katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya, Aydın Adnan Menderes Üniversite'si Tıp Fakültesi Çocuk Acil Sevisine 1 Nisan 2018-30 Eylül 2018 tarihleri arasında akrep zehirlenmesi nedeni ile başvuran hastalar dahil edilmiştir. Vakalara ait yaş, cinsiyet, klinik ve laboratuvar bulguları, başvuru zamanı, olay yeri (ev içi veya dışı), ısırılan vücut bölgesi, ilk başvuru merkezi, başka bir sağlık kuruluşundan

sevki geldiyse orada saptanan klinik bulgular ile uygulanan tedaviler, hastanede kalış süresi ve takibin sonucu (sağlıkla taburcu/morbidite/ölüm)gibi bilgiler hastaların epikrizlerinin geriye dönük taranması ile elde edilmiştir. Geriye dönük değerlendirme için kurumsal etik kurul onayı (etik kurul no: 2018/1551) alınmıştır. Hastanemize başvuran tüm olguların tam kan sayımı, temel biyokimyasal testleri, aktive parsiyeltromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PTZ), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR),venöz kan gazı incelemesi, troponin I değerleri çalışıldı ve en az bir kez elektrokardiyografi ile ritim değerlendirilmesi yapıldı. Kalp yetersizliği, pulmoner ödem ve miyokarditten şüphelenilen durumlarda, aritmi varlığında ve troponin I yüksekliği saptandığında çocuk kardioloji konsültasyonu istendi. Solunum sistemi bulguları olan hastalarda da akciğer grafisi çekildi.

Hastalar, nörolojik bulgu ve belirtilerin hakim olup olmamasına göre kategorize edildi. Nörolojik belirtilerin hakim olduğu olgular: Yerel ağrı ve parestezi; Evre 1, ağrı ve parestезinin proksimale ilerlemesi; Evre 2, kraniyal sinir tutulumu veya somatik nöromuskuler işlev bozukluğu; Evre 3, hem kraniyal sinir tutulumu hem de somatik nöromuskuler işlev bozukluğu birlikteliği; Evre 4 olarak tanımlandı(6).

Nörolojik olmayan bulguların hakim olduğu olgular ise: Yerel bulgular; hafif, proksimale doğru ilerleyen yerel bulgu ve/veya hafif sistemik bulgu; Orta, yaşamı tehdit eden sistemik bulgu; Ağır olarak tanımlandı(6).Evre 1 ve evre 2 hastalar pediatri servisinde evre 3 ve evre 4 hastalar ise pediatrik yoğun bakım ünitesinde takip edildi.

Evre 1-2 ve hafif olgular dışında kalan tüm hastalara antivenom uygulandı. Antivenom uygulama öncesinde 0,1 mL antivenom:1:10 oranında %0,9 serum fizyolojik ile dilüe edilerek 0,2 mL ön kola intradermal yapıldı. Diğer kola aynı miktarda %0,9 serum fizyolojik yapıldı ve 10 dakika beklendi. Alerjik reaksiyon yoksa bir ampul antivenom(5 mL), 50 mL %0,9 serum fizyolojik içinde 30 dakikalık intravenöz infüzyon ile uygulandı (6). Hastaların aşılama durumuna ve yaşlarına göre uygun şekilde tetanoz profilaksisi yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 22.0 paket programı ile analiz edildi. Tüm değişkenlere öncelikle Shapiro-Wilk testi uygulanarak normal ya da anormal dağılım olup olmadığı belirlendi. Normal dağılımı olmayan değişkenler ortanca ve çeyrekler arası açıklık, kategorik değişkenler sayı (%) olarak belirtildi. İkili grupların karşılaştırılmasında anormal dağılımlı değişkenler söz konusu ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki X2 testi kullanılarak değerlendirildi. Tüm sonuçlar için $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalamaları 8 ± 4.6 yıl olan 24'ü (%65) erkek, 13'ü kız (%35) toplam 37 hasta dahil edildi. Otuz bir (% 83.7) hasta hafif-orta, 6 (% 16.3) hasta ağır olarak sınıflandırıldı. Hastaların demografik ve epidemiyolojik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Isırılma bölgelerinin, hastaneye başvuru ve hastanede kalış sürelerinin dağılımı her iki grupta da benzerdi ($p > 0.05$).

En fazla sokma olayının yaz mevsiminde (%75.6) gerçekleştiği görüldü. On dokuz (% 51) hasta direkt hastanemize başvururken, 18 (%49) hasta diğer sağlık kuruluşlarından tarafımıza yönlendirilmişti. Vakaların hastaneye başvuru süresi median değerinin 75 (15-500) dakika olduğu saptandı. Bu sürenin yoğun bakımda takip edilen hastalarda 55 (39-162) dakika çocuk servisinde takip edilen hastalarda 80 (50-130) dakika olduğu görüldü ($p=0,432$). Alınan ayrıntılı anamnezlerde 30 (%81) hastada olayın ev içinde gerçekleştiği, 11 (%29) hastanın saat 12-18, 15 (%40) hastanın saat 18-24, 5 (%13,5) hastanın saat 24-06, 7 (%19) hastanın ise saat 06-12 arasında akrepler tarafından sokulduğu öğrenildi. Olguların klinik bulguları genel olarak değerlendirildiğinde 1 (%3) olgunun Evre 4, 5 (%13,5) olgunun Evre 3, 9 (%25) olgunun Evre 2, 22 (%60) olgunun ise Evre 1 olduğu tespit edildi. Hastaların başvuru anındaki klinik bulguları değerlendirildiğinde, 22 (%60) hastada lokal ağrı, 11 (%30) hastada lokal eritem ve 8 (%21) hastada lokal ödem olduğu tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların evrelerine göre demografik ve epidemiyolojik özelliklerinin gösterilmesi

	Tüm Hastalar (n=37)	Hafif+Orta (n=31)	Şiddetli (n=6)	P
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	24 (64,9)	22 (71)	2 (33,3)	AD
Kadın	13 (35,1)	9 (29)	4 (66,7)	
Yaş (ay), median(25p-75p)	8 (4-12)	8 (4-12)	7,5 (3,75-16,0)	AD
Isırma Ayı, n (%)				
İlkbahar	8 (21,6)	7 (22)	1 (16)	AD
Yaz	28 (75,6)	23 (74)	5 (83)	
Sonbahar	1 (2,7)	1 (3)	-	
Isırılan Bölge, n (%)				
Baş-Boyun	1 (2,7)	1 (3,2)		AD
Üst ekstremitte	19 (51,4)	16 (51,6)	3 (50)	
Alt ekstremitte	17 (45,9)	14 (45,2)	3 (50)	
Olay Yeri, n (%)				
Ev	30 (81,1)	25 (80,6)	5 (83,39)	AD
Ev dışı	7 (18,9)	6 (19,4)	1 (16,7)	
Hastaneye başvuru süresi (dakika) median(25p-75p)	75 (47,5-127,5)	80 (50-130)	55 (39-162)	
Hastanede kalış süresi (Saat) median(25p-75p)	24 (24-24)	24 (24-24)	30 (24-126)	AD
AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil				

Tablo 2. Acil servise başvuru anında saptanan klinik bulgular

Klinik bulgular	n (%)
Lokal eritem	11 (%30)
Lokal ağrı	22 (%60)
Lokal ödem	8 (%21)
Lokal parestezi	5 (%14)
Taşikardi	1 (%3)
Takipne	1 (%3)
Bulantı-Kusma	4 (%11)
Terleme	3 (%8)
Sekresyon artışı	1 (%3)
İstemsiz kasılma	1 (%3)
Priapizm	1 (%3)
GKS<15	1 (%3)

Olguların hiçbirinde ateş, hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, siyanoz, ağız kuruluğu, ishal ve miyozis gibi klinik bulgulara da rastlanmadı. İki (%5) hastada troponinyüksekliği tespit edildi. Bu olguların kardiyolojik değerlendirmesinde ejeksiyon fraksiyonlarının normal olduğu saptandı. Altı (%16,2) hasta çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılırken, 31 (%83,7) hasta genel pediatri servisinde takip edildi. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hiç bir hastada endotrakeal entübasyon ihtiyacı olmadı, akciğer ödemi gözlenmedi. Hastanemize gelmeden önce tüm hastalara sevk eden birinci veya ikinci basamak sağlık merkezlerinde antihistaminik ve steroid, 2 (%5) hastaya ise antivenom tedavisi uygulanmıştı.

Tablo 3. Akrep sokması nedeniyle başvuran olguların Evrelerine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Laboratuvar parametreleri	Evre 1-2 olgular n=31	Evre 3-4 olgular n=6	p
Hb, g/L, Ortanca (ÇDA)	12,1 (11,8-13,0)	11,3 (11,3-13,9)	0,001
Anemi (+), n (%)	3(%9)	1 (%16)	0,524
Lökosit, hücre/mm ³ Ortanca (ÇDA)	8670 (7380-11320)	15670 (8350-19850)	0,055
Lökositoz(+), n (%)	9 (29)	4 (66,7)	0,99
Trombosit, hücre/mm ³ Ortanca (ÇDA)	300,000 (243,000-400,000)	318,000 (222,000-403,000)	0,934
Trombositopeni(+), n (%)	0	0	-
Trombositoz(+), n (%)	5 (16,1)	1 (16,7)	0,683
Serum glukoz, mg/dL Ortanca (ÇDA)	103 (93-120)	123 (97-175)	0,180
Serum üre, mg/dL Ortanca (ÇDA)	22 (19-27)	26 (17,5-35,5)	0353
Serum alanintransaminaz, U/L Ortanca (ÇDA)	13 (12-19)	15,5 (11-23)	0,456
Serum kreatinkinaz, U/L Ortanca (ÇDA)	103 (84-135)	90,5 (50,6-462)	0,869
Serum sodyum, mEq/l Ortanca (ÇDA)	138 (137-140)	138 (135-142)	0,980
Hiponatremi(+), n (%)	2 (6,5)	1 (16,7)	0,421
Hipernatremi(+), n (%)	-	1 (16,7)	0,162
Serum potasyum, mEq/L Ortanca (ÇDA)	4,1 (3,7-4,2)	3,5 (3,5-4,1)	0,138
Hipopotasemi(+), n (%)	4 (12,9)	1 (16,7)	0,610
Hiperpotasemi(+), n (%)	-	-	-
Serum kalsiyum, mg/dl Ortanca (ÇDA)	9,7 (9,4-10,0)	9,9 (9,5-10,2)	0,341
Uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) Ortanca (ÇDA)	0,96 (0,92-1,02)	1 (0,98-1,02)	0,200
Uzun INR (+), n (%)	-	-	-
Protrombin zamanı, saniye, Ortanca (ÇDA)	12,3 (11,7-13,0)	12,05 (11,9-12,42)	0,433
Uzamış Protrombin zamanı (+), n (%)	-	-	-

Hastanemizde çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılan ağır evrede ki 6 (%16) olgunun tamamına akrep antivenomu intravenöz yol ile uygulandı. Hiçbir olguda alerjik reaksiyon gözlenmedi. Tüm çocuklarda serum üre, kreatinin, kalsiyum değerleri ile karaciğer fonksiyon testleri normal aralıkta ölçüldü. Olguların hiçbirinde trombositopeni, hiperpotasemi, uzamış INR ve Protrombin zamanına rastlanmadı. Akrep sokması nedeniyle başvuran hastaların evrelerine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo 3'de gösterilmiştir. Olguların hastanede toplam yatış süreleri ortancası 24 saat (15-144) olarak hesaplandı. Bu süre yoğun bakımda yatan hastalarda bir miktar daha uzundu. Hiçbir olgu kaybedilmedi ve tamamı sağlıklı olarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

Çalışmamız akrep sokması ile alakalı ülkemizde yapılmış deneyimlerin aktarıldığı sınırlı sayıda çalışmalardan biridir. Ülkemizde 2005 yılında yapılan başka bir çalışmada yılda 24.261 akrep sokması vakasının olduğu ve bunların büyük çoğunluğunun Güneydoğu Anadolu Bölgesinde gerçekleştiği ifade edilmiştir(7). Akrep sokması sonrasına bağlı mortalite için en önemli risk faktörleri; yaş, sokulan bölge ve akrebin türüdür(8). Ülkemizde akrep sokmalarında en sık görülen tür A. Crassicauda' dır(9). L quinquestratus nadiren görülmekle birlikte, akrep türleri içerisinde ülkemizde görülen en ölümcül türlerden biridir(10). L quinquestratus türünün klinik bulgularının ise A. Crassicauda ile benzer olduğu ifade edilmiştir(11).

Hastalarımızın sadece biri boynundan ısırılmıştı ve bu hastadada yalnızca lokal bulgular gelişmişti. Ayrıca çalışmamızda akrep tipleri belirlenememiştir ancak Ege bölgesinde başka bir zehirli akrep türü yaşamadığı için, akrebin Mesobuthus gibbosus olabileceği tahmin edilmektedir.

Akrep zehiri çeşitli toksin ve enzimlerin karışımından oluşmaktadır. Çocuklarda vücut ağırlığı nedeniyle rölatif olarak maruz kalınan toksin miktarı daha yüksek olduğundan semptomlar daha şiddetli seyredebilir. Hastalar lokal ve sistemik semptomlar olmak üzere geniş bir klinik yelpazede karşımıza çıkmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda bildirilen en sık lokal

semptomlar ağrı, ödem, kızarıklık, şişme, yanma, uyuşukluk ve kaşıntıdır(12). Toksinin alfa reseptör stimülasyonu, hipertansiyon, taşikardi, miyokard fonksiyon bozukluğu ve pulmoner ödem gibi ciddi sistemik semptomlara sebebiyet vermektedir(9). Daha önce ülkemizde yapılan, çocuk yoğun bakım ünitelerinde akrep sokması nedeniyle takip edilen 45 hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada; hastaların % 46,6'sında akciğer ödemi, % 64,4'ünde ise solunum sıkıntısı, % 33,3'ünde hipertansiyon, % 15,5'inde ise hipotansiyon olduğu belirtilmiştir(9). Bizim verilerimizde bu kadar fazla komplikasyon gelişmemesinin nedeninin, hastalarımızın çok daha hızlı sağlık kurumlarına başvurması ve bölgesel akrep türlerindeki farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda en sık görülen lokal semptom % 60 ile ağrı, en sık görülen sistemik semptom ise % 11 ile bulantı-kusmaydı. Hiçbir hastamızda hipotansiyon, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve akciğer ödemi gibi sistemik semptomlara rastlanmadı. İki hastada troponin yüksekliği tespit edildi ancak hastalarımızın ekokardiografik değerlendirilmesi normal olması bu vakaların ciddi bir myokardit geçirmediklerini göstermektedir.

Aşırı katekalomin deşarjı ve enflamatuvar sistemin aktivasyonuna bağlı akrep sokması olgularında yüksek kan şekeri, lökositoz ve trombositozun daha sık görülebileceği bildirilmiştir(13). Zengin N. ve ark.'ı çocuk servis ve çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilen akrep sokmalarının laboratuvar bulgularını karşılaştırdıklarında, yoğun bakımda takip edilen hastaların kan şekeri düzeylerinin anlamlı düzeyde daha yüksek, diğer laboratuvar parametrelerinin ise benzer olduğunu saptamışlardır(14). Çalışmamızda ise hemogloblin düzeyi yoğun bakım hastalarında anlamlı oranda daha düşük, lökosit düzeyi daha yüksek saptanırken diğer laboratuvar bulgularının gruplar arasında birbirine benzer olduğu tespit edilmiştir.

Akrepler sıcak iklimlerde daha aktif hale gelmektedir. Bu nedenle, en yüksek akrep sokması insidansı, İran, Meksika, Fas, Mısır, Arjantin, Suudi Arabistan, Brezilya ve Türkiye gibi ülkelerde gerçekleşmektedir(7).

Buna paralel olarak akrep sokmalarının en sık yaz aylarında evde ve gece saatlerinde görüldüğü bildirilmektedir(1). Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde hastaların büyük çoğunluğunun yaz ayında, evde ve gece saatlerinde akrep tarafından sokulduğu tespit edilmiştir. Akrep sokması sonrası hastaneye başvuruyla alakalı yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlara rastlanmaktadır. Bu konu ile alakalı Fas'ta yapılan bir çalışmada, hastaların %91,4 'ünün 3 saatten daha kısa zamanda hastaneye başvurduğu ifade edilmiştir(15). Suudi Arabistan'da ise vakaların % 85,5'ibirinci basamak sağlık merkezlerinden, %10,5'i ise hastanelerden rapor edilmektedir. Zengin N. ve ark.'ı akrep sokması sonrası hastane başvuru sürelerini değerlendirdikleri çalışmalarında, çocuk servisinde takip edilen hastaların başvuru süresi ortanca değeri 3 saat, yoğunbakım ünitesinde takip edilenlerin ise 6 saat olarak bildirmişlerdir(14). Önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında hastalarımızın hastaneye daha erken sürede başvurdukları görüldü. Sonuçlarımız Ege Bölge'sinde yaşayan halkın akrep sokmaları konusunda deneyim sahibi olduğunu ve bu yüzden tedaviyi geciktirmeden hastaneye başvurduklarını göstermektedir.

Akrep sokmalarının tedavisinde hangi hastaya antivenom verileceği hangisine verilmeyeceği mevcut allerji-anaflaksi riski nedeniyle tartışma konusudur. Boyer ve ark. ağır akrep zehirlenmesi nedeniyle yoğun bakımda yatan olguların bir grubuna akrep antivenomu diğer grubuna ise plasebo verdikleri çalışmada antivenom verdikleri grubun klinik bulgularının dört saat içinde hafiflediği ve kan toksin düzeylerinin tamamen temizlendiği; ancak plasebo grubu ise bu sonuçların hiçbirine ulaşamadığını iddia etmişlerdir(16). Hastanın klinik durumu dikkate alınmaksızın tüm olgulara antivenom yapmak, intramüsküler yada subkutan uygulamak yerine sadece ağır olgularda, oluşabilecek alerjik komplikasyonlara müdahale edilebilecek bir ortamda, antivenomun intravenöz yol ile uygulanmasının uygun olacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda çocuk yoğunbakım ünitesinde ağır akrep zehirlenmesi nedeniyle takip ettiğimiz 6 hastaya da antivenom uygulandı ve hiçbir hastamızda alerjik reaksiyon gelişmedi.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı akrep türlerinin belirlenememiş olmasıdır. Ege bölgesinde yaşadığı bilinen tek zehirli akrep olan *Mesobuthus gibbosus* olarak düşünülmüştür. Hasta sayımızın sınırlı olması çalışmamızın bir başka kısıtlılığı olarak sayılabilir. Bölgelere göre akrep türlerinin belirlenebildiği, daha fazla çocuk hastanın dahil edildiği, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ

Akrep sokması çocuk olgularda hayatı tehdit eden klinik bulgulara sebebiyet verebilir. Daha önceki çalışmaların hastane başvuru süresi, morbidite ve mortalite oranları ile sonuçlarımız karşılaştırıldığında mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktörüm erken başvuru ve erken başlanan tedavi olduğu sonucuna varılabilir. Bu yüzden akrep sokmasının sık görüldüğü bölgelerde öncelikle korunma tedbirleri halka öğretilmeli ve hastaların en kısa sürede sağlık kuruluşlarına başvurmaları sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Chippaux J-P, Goyffon M. Epidemiology of scorpionism: A global appraisal. *Acta Trop.* 2008;107(2): 71-79.
2. Abroug F, ElAtrous S, Nouria S, Haguiga H, Touzi N, Bouchoucha S. Serotherapy in scorpion envenomation: a randomised controlled trial. *The Lancet.* 1999; 354(9182): 906-909.
3. Gümüştekin M. Çevresel toksinler: Hayvan ısırma ve sokmaları. *Türkiye Klinikleri Pharmacology-Special Topics.* 2003; 1(1): 53-57.
4. Karataş A. *Mesobuthus caucasicus* (Nordmann, 1840) (Scorpionidae: Buthidae) in Turkey. *Euscorpius.* 2005(25): 1-7.
5. Meki A-RA, Mohamed ZM, El-deen HMM. Significance of assessment of serum cardiac troponin I and interleukin-8 in scorpion envenomed children. *Toxicon.* 2003; 41(2): 129-137.
6. Karaböcüoğlu M, Yılmaz H, Duman. Akrep sokması ülkemizde ve bölgemizde halen önemli bir sorundur. *Çocuk Acil Tıp.* 2012: 1755-1757.
7. Ozkan O, Uzun R, Adiguzel S, Cesaretli Y, Ertek MJ. Jova, diseases tit. Evaluation of scorpion sting incidence in Turkey. *J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis.* 2008; 14(1): 128-140.
8. Isbister GK, Bawaskar HS. Scorpion envenomation. *N Engl J Med.* 2014; 371:457-463.
9. Bosnak M, Levent Yılmaz H, Ece A, Yıldızdaş D, Yolbas I, Kocamaz H et al. Severe scorpion envenomation in children: Management in pediatric intensive care unit. *Hum Exp Toxicol.* 2009; 28(11): 721-728.
10. Gwee MC, Nirthan S, Khoo HE, Gopalakrishnakone P, Kini M, Cheah LS. Autonomic effects of some scorpion venoms and toxins. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002; 29(9): 795-801.
11. Sofer S, Zucker N, Bilenko N, Levitas A, Zalstein E, Amichay D et al. The importance of early bedside echocardiography in children

with scorpion envenomation. *Toxicon*. 2013; 68: 1-8.

12. Cesaretli Y, Ozkan O. Scorpion stings in Turkey: epidemiological and clinical aspects between the years 1995 and 2004. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*. 2010; 52(4): 215-220.

13. Bahloul M, Chabchoub I, Chaari A, Chtara K, Kallel H, Dammak H et al. Scorpion envenomation among children: clinical manifestations and outcome (analysis of 685 cases). *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2010; 83(5): 1084-1092.

14. Zegin N, Anil M, Anil AB, Bal A, Durak F, Gökalp G et al. Ege bölgesi'nde çocuklarda akrep sokmasının klinik özellikleri: bir eğitim ve araştırma hastanesi deneyimi. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med*. 2016;3:69-75.

15. Soulaymani Bencheikh R, Idrissi M, Tamim O, Semlali I, Mokhtari A, Tayebi M et al. Scorpion stings in one province of Morocco: epidemiological, clinical and prognosis aspects. *J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop.* 2007; 13(2): 462-471.

16. Boyer LV, Theodorou AA, Berg RA, Mallie J, Hardiman S, Alagon A et al. Antivenom for critically ill children with neurotoxicity from scorpion stings. *N Engl J Med*. 2009; 360(20): 2090-2098.

MEME UCU ÇATLAĞI İLE İLGİLİ YOUTUBE'DAKİ VİDEOLARIN İNCELENMESİ

Evaluation of YouTube Videos Related to Nipple Cracks

Yeliz KAYA¹(0000 0003 4277 3960), Pelin PALAS KARACA²(0000 0002 9336 6209)

ÖZET

Amaç: Bu araştırmanın amacı, meme ucu çatlağı ile ilgili Youtube videolarındaki bilgilerin kalitesini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Aralık 2018 tarihinde YouTube taranarak meme ucu çatlağı araştırması yapıldı. Doktora mezunu iki öğretim üyesi tarafından izlenen videolar kaynakları, içerikleri ve önerileri açısından değerlendirilerek gruplandırıldı (Mükemmel, orta, zayıf). Araştırmacılar tarafından 50 video izlendi. Verilerin analizinde, Shapiro Wilk, Kruskal Wallis H testi, Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare testi kullanıldı. Analizlerin uygulanması IBM Spss Statistics 21.0 paket programında yapıldı. İstatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak belirlendi.

Bulgular: Çalışma kapsamında YouTube'daki ilk 50 video analiz edilmiştir. Bu 50 videonun 30'u (%60) çalışmaya dahil edilirken 20'si (%40) çalışma dışı bırakılmıştır. Videoların gruplandırılması ile görüntülenme sayısı arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamış olup ($p=0.305$) toplam görüntülenme sayısı 98048.89 ± 320661.65 olarak belirlenmiştir. Videonun kaynağı ile içerik olarak gruplandırılması arasındaki ilişki karşılaştırıldığında; istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0.001$) mükemmel olarak gruplandırılan videoların tamamının kaynağı sağlık personeli olarak belirlendi. Video kaynakları ile videolarda verilen öneriler arasındaki ilişki karşılaştırıldığında; istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0.006$) kombine tedaviyi sadece sağlık personelinin önerdiği tespit edilmiştir.

Sonuç: Kaynağın sağlık personeli olduğu videolar izleyenler açısından yararlı olmasına rağmen yanıltıcı bilgiler içeren videolar da bulunmaktadır. Bu nedenle izleyenler için güvenilir bilgi kaynağı değildirler. Dolayısıyla sağlık personelinin meme ucu çatlağı hakkında sağlık personeli tarafından yüklenmiş videoları tercih etmeleri için kişileri yönlendirmeleri önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Meme ucu; çatlak; video, sağlık personeli*

ABSTRACT

Objective: The object of this research is to evaluate the quality of information on Youtube videos related to nipple cracks.

Material and Method: Youtube was searched and a research related to nipple cracks was performed in December 2018. Videos watched by two faculty members who had a PhD degree were evaluated and grouped (Excellent, average, poor) for their sources, contents and recommendations. 50 videos were watched by the researchers. For data analysis, Shapiro Wilk, Kruskal Wallis H test, Pearson Exact Chi-Square test were used.

Results: In the research, the first 50 videos on YouTube were analyzed. 30 (60%) of these 50 videos were included in the study, whereas 20 (40%) were excluded from the study. A statistically significant difference ($p=0.001$) was determined when the relationship between the video source and the grouping as the content was compared, and the source of all the videos grouped as excellent was determined as the health personnel. A statistically significant difference ($p=0.006$) was found when the relationship between the video sources and the recommendations provided in the videos was compared, and it was determined that the combined treatment was recommended only by the health personnel.

Conclusion: Although the videos in which the source is the health personnel are useful for the viewers, there are also videos containing misleading information. Therefore, they are not a reliable source of information for the viewers. Thus, it is recommended for the healthcare personnel to guide people to choose videos related to nipple cracks uploaded by the health personnel.

Key Words: *Nipple, crack; video; health personnel.*

¹Eskişehir Osmangazi University Faculty of Health Sciences, Nursing Department of Obstetrics and Gynecology, Eskişehir.

²Balıkesir University Faculty of Health Sciences, Department of Midwifery, Balıkesir, Turkey.

Yeliz KAYA, Dr. Öğr. Üyesi
Pelin PALAS KARACA, Dr. Öğr. Üyesi

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Pelin PALAS KARACA
Balıkesir University Faculty of Health Sciences, Department of Midwifery, Balıkesir, Turkey

Telefon: 0 505 588 77 72

e-posta: pelinpalas@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 28.06.2019

Kabul tarihi/Accepted: 15.01.2020

DOI: 10.16919/bozoktip.583839

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):67-72

Bozok Med J 2020;10(2):67-72

INTRODUCTION

Breast problems are frequently encountered in the early postpartum period. The most common one among these problems, especially in the first 1-2 weeks of breastfeeding, is the nipple cracks (1,2). Nipple cracks are encountered by 15-41% on the first 3 days of breastfeeding (3,4). There are many reasons for nipple cracks; however, the most common one is the fact that the baby is only breastfed from nipples due to the incorrect breastfeeding (5). Moreover, the fact that some babies suck strongly or bite nipples can also cause cracks. Mothers, especially those with fair skin, those with flat or inverted nipples or those who are in the primiparous period are reported to be at risk for cracks (6).

Nipple cracks can cause severe pain in the mother and breast inflammation, as well (7). It can also lead to the use of supplementary food for the baby (8,9). The hygiene of breasts and the use of correct breastfeeding technique are important in preventing cracks (10). The World Health Organization (WHO) and UNICEF recommend that breastfeeding mothers should keep the nipples clean and dry for breast care (11,12). Although there is no evidence-based information on prevention and treatment of nipple cracks, applications such as breast milk, warm water, lanoline, hydrogel dressing, and guaiazulene are recommended (11-13). Other than these applications, another recommended method is olive oil application on breasts. Olive oil enables recovery through its moisturizing and antifungal effect on where it is applied on mother's breast (14). The use of an additional antiseptic and emollient cream to be recommended by a physician and the use of a heat lamp may also be helpful in treatment (7).

Websites include more video content day by day. These websites can be considered as valid information resources. The most popular one is YouTube. It has an average of two billion views per day, new videos are uploaded in every minute, and a typical user spends at least 15 minutes on this website every day (15). As a recent report, 54.33 million Turkish people were the internet user and the 55 % of this population were the YouTube users at 2018 . The recent reports

have shown that the use of internet has increased significantly for receiving information in the health field (17-18). In Turkey, the major third reason (66%) of the YouTube use was the accessing health information (19). However, health care providers have concerns about the accuracy and quality of the information provided on the internet for two reasons. The first is the fact that subjective information is also given on YouTube. The second and the more important one is the fact that the content of the information on this website is not checked. These issues raise questions about the reliability of this information and the risk of distributing misleading information (20-22).

The aim of this research is to assess the quality of information about nipple cracks in YouTube videos.

MATERIALS AND METHODS

No ethics approval was needed for the study for not involving human subjects. The research was conducted in December 2018 by reviewing the first 50 videos that were reached on YouTube when the keyword, nipple cracks, was searched. The reason of limiting with 50 videos was due to the fact that the following videos had more ad content.

During the review, the inclusion criteria of the study were determined (Videos that were recorded in Turkish, that were less than 10 minutes and that had content about nipple cracks were evaluated) and evaluation was made according to these criteria. 30 videos were evaluated and 20 videos were not included in the evaluation. Reasons for exclusion were the lack of sound in the video, presentation of personal experiences, not being in Turkish, not being related to nipple cracks, being unable to open the video, having news-related content, being a humorous video, lasting more than 10 minutes, being a repetitive video, including movie scenes and songs. The videos included in the evaluation were evaluated in terms of the duration of the video, the date of upload, the number of likes received, the number of views, the source of the video, whether it recommends treatment advice related to the subject. This evaluation was made by two academic members with a doctoral degree in Obstetrics and Gynecology Department. The

videos were viewed one by one, general information and scientific contents were analyzed and they were grouped as excellent, moderate and insufficient. Since there are no standardized and approved instruments to conduct such an analysis, a number of predetermined criteria were used to grade the videos. If a video included both advantages and disadvantages in the video content, it was categorized as an excellent video. If only the advantages of a suggestion were discussed in a video, it was categorized as a moderate video. If incorrect information were shared in a video, it was categorized as an insufficient video.

Continuous data were represented as mean ± standard deviation and median (Q1 - Q3). Categorical data were given as a percentage (%). Suitability to the normal distribution was tested using Shapiro Wilk test. Kruskal Wallis H test was used in the comparison of groups that were not suitable to the normal distribution. Pearson Exact Chi-Square test was used in the analysis of categorical data. The data were analyzed in IBM Spss Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) package software. The statistical significance level was determined as 0.05.

RESULTS

In the study, the first 50 videos were analyzed. Of these videos, 30 (60%) were included in the study. 20 videos (40%) were excluded from the study since 1 of these videos (5.0%) had no sound, 11 (55.0%) included personal experiences, 1 (5.0%) was not in Turkish, 4 (20.0%) were not related to nipple cracks, 1 (5.0%) had news-related content and 2 (10.0%) lasted longer than 10 minutes (Table 1).

Table 1. Excluded videos

Reason of Exclusion	n (%)
No sound	1 (5.0%)
Personal Experience	11 (55.0%)
Not in Turkish	1 (5.0%)
Not related	4 (20.0%)
News	1 (5.0%)
Longer Than 10 Minutes	2 (10.0%)
Total	20 (100%)

When the correlation between the number of views and categorization of the video according to the content was compared, there was no statistically significant difference found between the categorization and the number of views (p=0.305). The total number of views was found as 98048.89 ± 320661.65.

When the correlation between the source of the video and categorization according to the content was compared, a statistically significant difference was found (p=0.001). It was determined that sources of all videos that were categorized as excellent were health personnel.

When the correlation between the sources of the videos and suggestions given in videos were compared, a statistically significant difference was found (p=0.006). It was determined that only health personnel suggested combined therapy.

Table 2. Relation between number of views categorized youtube videos

	n (%)	Number of Views	p
		Mean ± Standard Deviation Median (Q1 – Q3)	
Insufficient	5 (16.7)	6199.75 ± 6991.95 4299.00 (833.00 - 13467.25)	0.305
Moderate	14 (46.6)	94707.21 ± 287163.37 14377.00 (2051.75 - 34029.75)	
Excellent	11 (36.7)	135701.63 ± 419214.69 6175.00 (234.00 - 23556.00)	
Total	30 (100.0)	98048.89 ± 320661.65 11814.00 (470.00 - 22456.00)	
*Kruskal Wallis H Test			

Table 3. Relation between sources of categorized youtube videos

	Source		p
	Non- Health Personnel	Health Personnel	
Insufficient	5 (41.7%)	0 (0.0%)	0.001
Moderate	7 (58.3%)	7 (38.9%)	
Excellent	0 (0.0%)	11 (61.1%)	
Total	12 (100.0%)	18 (100.0%)	
*Pearson Exact Chi-Square			

Table 4. Recommendation According to video sources

	Recommendations							p*
	No Recommendation	Drug Therapy	Correct Breastfeeding	Alternative Therapy	Breast Milk and/or Warm Water	Combined Therapy	Total	
Non- Health Personnel	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	9 (66.7%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	12 (40.0%)	0.006
Health Personnel	2 (66.7%)	1(100.0%)	0 (0.0%)	3 (33.3%)	2 (66.7%)	10 (100.0%)	18 (60.0%)	
Total	3 (100.0%)	1(100.0%)	1 (100.0%)	12 (100.0%)	3 (100.0%)	10 (100.0%)	30 (100.0%)	

* Pearson Exact Chi-Square

DISCUSSION

The aim of this research is to assess the quality of information about nipple cracks in YouTube videos. The videos on YouTube can be examined due to the reasons such as the reliability of the information, the ease of sharing video, and non-standard information on uploaded videos (23). In this context, 50 videos on YouTube related to nipple cracks were reviewed in December 2018. No YouTube review study on this topic has been conducted in our country.

YouTube is one of the most effective mass media in recent years. It is a video sharing site that provides users the opportunity to upload, watch, share videos and communicate with others (24). YouTube videos that include incorrect and misleading information can lead women to learn incorrect information. For this reason, the quality and content of videos uploaded on YouTube are important. In the research, of the videos, 60,0% were included in the study and 40,0% were excluded from the study. Of the videos excluded from the study, 5.0% had no sound, 55.0% included personal experiences, 5.0% was not in Turkish, 20.0% were not related to nipple cracks, 5.0% had news-related content and 10. 0% lasted longer than 10 minutes.

In order to learn more about nipple cracks, which are frequently seen in breastfeeding period, breast care and treatment and to get support from people with similar problems, lots of mothers search on YouTube where there is a lot of visual content. In the research, there was no significant correlation found between the number of views of YouTube videos and their

categorization according to their contents. In the study, the ratio of insufficient videos was found as 16.7%, moderate videos as 46.6% and excellent videos as 36.7%. Similar to our study, in the study conducted by Peter, Steinberg et al. (2010), it was found that there was no significant correlation between YouTube video content and number of views or scoring (25). In another YouTube study conducted by Thapa et al. (2018) on hyperactivity, only 8 (5.03%) videos were found to be very useful. 44 (27.67%) videos were determined to be useful, 46 (28.93%) videos as useless and 61 (38.36%) as misleading videos (26). Steinberg et al. (2010) conducted a study on prostate cancer by using usefulness scores of YouTube videos. In this study, 73% of the videos were found to have impartial or weak content (27). Watching poor quality and misleading videos may mislead women regarding the treatment of nipple cracks. Therefore, it can be said that there is a need for videos related to nipple cracks that are highly useful and that are based on more evidence and scientific knowledge.

Today, YouTube is a platform disseminating health-related information. It is increasingly being used and video contents can influence decisions and treatments of individuals (28,29). In this research, when the source and the content of the video were compared, it was determined that the difference was significant and that all the videos which were defined as excellent were prepared by the health personnel. In the study conducted by Abukaraky et al. (2018), 117 YouTube videos on dental implants were reviewed and more than half of the videos were found to be uploaded by health professionals (30). In another study that

examined YouTube videos as a source of information about oral cancer, it was determined that YouTube videos that were uploaded by individuals other than health professionals were less useful (31). In another study conducted, most of the videos on YouTube were uploaded by academicians and health professionals likewise in our study (32). This finding of the research shows similarity with the results of other YouTube review studies.

In the research, when the correlation between the video sources and the suggestions given in the videos were compared, a statistically significant difference was found. Only health personnel were found to recommend the combined therapy. Again in the research, it was found that 60% of health personnel and 40% of individuals other than health personnel made recommendations in the videos about nipple cracks. In a social media analysis conducted on prostate cancer videos, most of the videos were determined to be uploaded by physicians or specialists (33). This finding supports our work. Sahin et al. (2018) reported that most of the useful videos (75%) about retinopathy were uploaded by health professionals (34). Research findings show that many videos on YouTube about nipple cracks have been uploaded by health care personnel; however, it is thought-provoking that some of them have been uploaded by individuals other than health care personnel.

CONCLUSION

Many women who have nipple cracks can benefit from YouTube videos to achieve the treatment options for this situation. However, although there are many videos on YouTube about nipple cracks, most of them include misleading and incorrect information and can be uploaded by individuals who are not health personnel.

There is a need for videos with complete and accurate information in order to improve training videos about nipple cracks. In this context, health professionals should be encouraged to create training videos and women who suffer from nipple cracks should be directed to watch videos uploaded by health professionals.

Conflict of interest statement

The authors have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Kearney MH, Cronenwett LR, Barret JA. Breastfeeding problems in the first week postpartum. *J Nurs Res* 1990; 39(2): 90-94.
2. Fraser DM, Cullen L. Postnatal management ve breastfeeding. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2008; 19(1): 7-12.
3. Mert H, Şirin A. Postpartum erken dönemde görülen meme sorunları ve bunu etkileyen faktörlerin incelenmesi. *Ege Üniv Hemşire YO Derg* 2010; 26(Ek): 299.
4. Akkuzu G, Taşkın L. Impacts of breast-care techniques on prevention of possible postpartum nipple problems. *Prof Care Mother Child* 2000; 10(2): 38-41.
5. Carlander AK, Edman G, Christensson K, Andolf E, Wiklund I. Contact between mother, child and partner and attitudes towards breastfeeding in relation to mode of delivery. *Sexual and Reproductive Health Care*. 2010; 1: 27-34.
6. Taşkın, L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği, Genişletilmiş VI. Baskı, Sistem Ofset Matbaacılık, Ankara, 2013; s: 351-363, 365-379, 381-397.
7. Bayram F. Postpartum dönemdeki annelerin anne sütünün önemi hakkında bilgi düzeylerinin incelenmesi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Afyon, 2006.
8. Buck ML, Amir LH, Culliane M and Donath SM. Nipple pain, damage, and vasospasm in the first 8 weeks postpartum. *Breastfeed Med* 2014;9:56-62.
9. Ahmed EMS, Mohamed HAE, Abu-Talib YM. Evidence based guideline using to alleviate traumatic nipple among nursing mothers. *World J Nurs Sci* 2015;1:35-44.
10. WHO/UNICEF. (Online) The World Health Report 2005: Make Every Mother and Child Count Available from: http://www.who.int/whr/2005/whr2005_en.pdf, (Accessed 2012 December 15).
11. Buchko B, Pulgh L, Bishop BA, Cochran JF, Smith LR, Lerew DJ. Comfort measures in breastfeeding, primiparous women. *JOGNN* 1994; 23(1): 46-52.
12. Mohammadzadeh A, Farhat A, Esmaily H. The effect of breast milk and lanolin on sore nipples. *Saudi Med J* 2005; 26(8): 1231-1234.
13. Api M, Sivri D, Api O, Görgen H, Çetin A, Yayla M. Emziren lohusalarda meme başı çatlaklarının önlenmesinde gayazulen ve anne sütünün etkinliğinin karşılaştırılması: randomize, kontrollü, çift-kör çalışma. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2005; 6(4):279-284
14. Letitia B, Robinson LT. Olive oil: a natural treatment for sore nipples?. *AWHONN Lifelines* 2002; 6(2): 110-112.
15. YouTube at five- 2 bn views a day. <http://news.bbc.co.uk/2/hi/technology/8676380.stm>. access date: 12.09.2019
16. We are social. (2018), The State of the Internet in Q4 2018. <https://wearesocial.com/blog/2018/10/the-state-of-the-internet-in-q4-2018>. access date: 12.11.2019.
17. Atkinson NL, Saperstein SL and Pleis J. Using the internet for health-related activities: findings from a national probability sample. *J Med Internet Res* 2009; 11(1): e4.

18. Rutten LJ, Squiers L and Hesse B. Cancer-related information seeking: hints from the 2003 Health Information National Trends Survey (HINTS). *J Health Commun* 2006; 11(1): 147–156.
19. Türkiye İstatistik Kurumu. Hanehalkı Bilişim Teknolojileri Kullanım Araştırması 2015. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=18660>. access date: 12.11.2019.
20. Singh AG, Singh S and Singh PP. YouTube for information on rheumatoid arthritis—a wakeup call? *J Rheumatol* 2012; 39(5): 899–903.
21. Briones R, Nan X, Madden K, Waks L. When vaccines go viral: an analysis of HPV vaccine coverage on YouTube. *Health Commun* 2012; 27(5): 478–485.
22. Allen A, Nguyen B, Nagalla R, Jensen J. Social media and the IUD—a YouTube content analysis. *Contraception* 2012; 86(3): 316.
23. Nason GJ, Kelly P, Kelly ME, Burke MJ, Aslam A, Giri SK, et al. YouTube as an educational tool regarding male urethral catheterization. *Scand J Urol* 2015;49:189–192.
24. Alp Y, Kaleci D. YouTube Sitesindeki Videoların Eğitim Materyali Olarak Kullanımına İlişkin Öğrenci Görüşleri. *International Journal of Active Learning* 2018; 3(1):57-68.
25. Steinberg PL1, Wason S, Stern JM, Deters L, Kowal B, Seigne J. YouTube as source of prostate cancer information. *Urology* 2010; 75:619-622.
26. Thapa P1, Thapa A2, Khadka N1, Bhattarai R3, Jha S, Khanal A and etl al YouTube Lens to Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Social Media Analysis. *BMC Res Notes*. 2018; 4;11(1):854. doi: 10.1186/s13104-018-3962-9.
27. Steinberg PL, Wason S, Stern JM, Deters L, Kowal B, Seigne J. YouTube as Source of Prostate Cancer Information. *Urology*. 2010;75:619–22.
28. Madathil KC1, Rivera-Rodriguez AJ2, Greenstein JS1, Gramopadhye AK1.. Healthcare information on YouTube: A systematic review. *Health Informatics J* 2015;21(3):173-94. doi: 10.1177/1460458213512220.
29. Kelly-Hedrick M1, Grunberg PH2, Brochu F3, Zerkowitz P. "It's Totally Okay to Be Sad, but Never Lose Hope": Content analysis of Infertility-related videos on YouTube in relation to viewer preferences. *J Med Internet Res* 2018; 23;20(5) 10199. doi: 10.2196/10199.
30. Abukaraky A, Hamdan AA, Ameer MN, Nasief M, Hassona Y. Quality of YouTube TM videos on dental implants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2018 ;1;23(4):e463-e468.
31. Hassona Y, Taimeh D, Marahleh A, Scully C, YouTube as a source of information on mouth (oral) cancer. *Oral Dis*. 2016;22(3):202-8. doi: 10.1111/odi.12434.
32. Ocak U. Niger Evaluation of the Content, Quality, Reliability and Accuracy of YouTube videos regarding endotracheal intubation techniques. *J Clin Pract*. 2018;21(12):1651-1655.
33. Basch CH, Ruggles KV, Berdnik A, Basch CE. Characteristics of the most Viewed YouTube™ videos related to bullying. *Int J Adolesc Med Health* 2015. doi.org/10.1515/ijamh-2015-0063.
34. Sahin AN, Sahin AS, Schwenter F, Sebahang H. YouTube videos as a source of information on colorectal cancer: What Do Our Patients Learn? *J Cancer Educ*. 2018 Sep 21. doi: 10.1007/s13187-018-1422-9.

EL VE EL BİLEK YUMUŞAK DOKU TÜMÖRLÜ HASTALARDA EKŞİZYONEL CERRAHİ KISA DÖNEM SONUÇLARI

Short-term Results of Excisional Surgery in Patients with Soft Tissue Tumors of the Hand and Wrist

Erdinc ACAR¹(0000-0002-2154-0108), Alper GÜLTEKİN² (0000-0002-9234-215X)

ÖZET

Amaç: El ve el bilekte yumuşak doku kitlesi ile kliniğimize başvurup eksizyonel cerrahi tedavi uyguladığımız hastaların kısa dönem sonuçları değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Aralık 2017 ile Mayıs 2019 tarihleri arasında eksizyonel cerrahi tedavi uygulanan 34 hasta (25 bayan, 9 erkek) dahil edildi. Bu hastalarda yineleme oranı ve menuniyet oranları değerlendirildi. Cerrahi sonrası yara yeri enfeksiyonu ve nörovasküler yaralanma gibi komplikasyonlar değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 42,6 (29-57). Hastaların 25'i (%73,6) bayan, 9'u (%26,4) erkek idi. Hastalar ortalama 13 ay (10-18) takip edildi. Bu hastaların ameliyat sonrası patoloji sonuçlarında; 20 hastada ganglion kisti, 6 hastada epidermal inklüzyon kisti, 4 hastada tendon kılıfı dev hücreli tümör, 2 hastada lipom, 1 hastada hemanjiom ve 1 hastada düşük dereceli (low grade) liposarkom şeklinde sonuç alındı. Hastalarda yineleme izlenmedi. Hastaların tamamı, cerrahi tedaviden memnun kaldıklarını belirtti.

Sonuç: El ve el bilek yumuşak doku tümörü olan hastalarda uygulanan düzgün ve başarılı eksizyonel cerrahi tedavi; nüks ve komplikasyon gelişmemesi açısından yararlı bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: Eksizyonel cerrahi tedavi; el ve el bilek; yumuşak doku tümörü

ABSTRACT

Objective: In this study, we report our short-term results of excisional surgery in patients with soft tissue tumors of the hand and wrist.

Material and Method: A total of 34 patients who were admitted with a soft tissue lesion of the hand and wrist and underwent excisional surgery in our clinic between December 2017 and May 2019 were included. Recurrence rate and patient satisfaction were evaluated. Postoperative complications such as wound infections and neurovascular events were recorded.

Results: Of the patients, 25 (73.6%) were females and 9 (26.4%) were males. The mean age was 42.6 (range, 29 to 57) years. The mean follow-up was 13 (range, 10 to 18) months. Pathological examination results were reported as a ganglion cyst in 20, an epidermal inclusion cyst in six, a giant cell tumor of tendon sheath in four, a lipoma in two, a hemangioma in one, and a low-grade liposarcoma in one patient. No recurrence was seen in any of the patients. The rate of patient satisfaction was 100% in all patients.

Discussion and Conclusion: Our study results suggest that a well-planned excisional surgery is an effective and feasible method for the treatment of soft tissue tumors of the hand and wrist and has no potential risk for recurrence or postoperative complications.

Keywords: Excisional surgery; soft tissue tumor; hand and wrist.

¹Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, El ve Üst Ekstremité Cerrahisi Bölümü, Kocaeli Türkiye.

²Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Kocaeli Türkiye.

Erdinç ACAR, Op. Dr.
Alper GÜLTEKİN, Dr. Öğr. Üyesi

İletişim:

Op. Dr. Erdinç ACAR,
Emek Mahallesi 73.sokak No:30/9
Emek/Ankara

Telefon: 0530 065 00 77

e-posta: erdal240@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 06.07.2019

Kabul tarihi/Accepted: 26.12.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.587949

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):73-9

Bozok Med J 2020;10(2):73-9

GİRİŞ

El ve el bilek yumuşak doku tümörleri, vücudun diğer bölgelerine göre daha az sıklıkta bulunurlar (1). Bu tümörler, epidermal, bağ dokusu, sinir ve kan damarlarından kaynaklanırlar (Tablo 1) ve benign, malign ve psödötümör şeklinde üç kategoride incelenirler (2). En yaygın görülen benign üç tümör; ganglion kistleri (müköz kistler dahil), tendon kılıfı dev hücreli tümör ve epidermal inklüzyon kistleri şeklindeyken, skuamöz hücreli karsinom ise en yaygın el malignitesi olarak karşımıza çıkmaktadır (3). Bu kiteller ağrı ve şişlikten dolayı daha erken fark edilebilirler (4). Bu bölgedeki tümörlerin çoğunda tanı genellikle fizik muayene ve radyolojik görüntüleme tetkikleri ile konulabilir (5). Bu tetkikler arasında en çok tercih edilen iki yöntem, USG (Ultrasonografi) ve MRG (Manyetik rezonans görüntüleme)'dir. Özellikle MRG, cerrahi tedavide için yol gösterici bir özellik taşımaktadır (6). Tedavi genellikle eksizyonel cerrahiden ibarettir (7,8).

Bu çalışmada eksizyonel cerrahi uygulanan el ve el bilek yumuşak doku tümörlü hastalarda; yara yeri enfeksiyonu ve nörovasküler yaralanma gibi komplikasyonlar açısından, hastalarda yineleme ve memnuniyet oranları açısından kısa dönem sonuçları değerlendirildi.

Tablo 1. El ve el bileği benign yumuşak doku tümörleri yerleşim yerleri

Epidermal	I. Siğiller
	II. Aktinik keratoz
	III. Inklüzyon kistleri
Bağ dokusu	I. Ganglion kistleri
	II. Müköz kistler
	III. Tendon kılıfı dev hücreli tümör
	IV. Fibrom
	V. Lipom
Vasküler	I. Pyojenik granülom
	II. Glomus tümörü
	III. Vasküler malformasyonlar
	IV. Hemanjiom
Sinir	I. Travmatik nöroma
	II. Schwannom
	III. Nörofibrom

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde Aralık/2017 ile Mayıs/2019 tarihleri arasında el ve el bilek yumuşak doku tümörü tanısı konulup eksizyonel cerrahi uygulanan 34 hasta (25 bayan, 9 erkek) retrospektif (geriye dönük) olarak değerlendirildi. Bütün hastalardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Hastaların demografik verileri ve cinsiyete göre patoloji sonuçları tabloda gösterilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların demografik verileri ve cinsiyete göre patoloji sonuçları

Hasta sayısı	34
Bayan/Erkek	25 (%73,6) / 9 (%26,4)
Ganglion	17/3
Epidermal inklüzyon kisti	2/4
Tendon kılıfı dev hücreli tümör	3/1
Lipom	2/0
Hemanjiom	1/0
Liposarkom	0/1
Taraf (Sağ/Sol)	22 (%64,7) / 12 (%35,3)

Hastaların memnuniyet dereceleri 10 üzerinden verdikleri puanlara göre VAS (Vizüel analog skala) skoru kullanılarak değerlendirildi (9). 1-3 arası puan çok kötü, 4-5 puan kötü, 6-7 iyi ve 7 üzeri çok iyi şeklinde puanlandırıldı. Hastalarda yara yeri enfeksiyonu ve nörovasküler yaralanma gibi komplikasyonlar değerlendirilmiştir. Pediatrik hastalar ve kemik tutulumu mevcut olan tümör hastaları çalışma dışında tutulmuştur. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar kullanıldı. Parametrik verilerin tanımlanmasında Student t-testi, non-parametrik verilerde ise One-sample Kolmogorow-Smirnov testi kullanıldı. $p < 0.05$ olması anlamlı kabul edildi.

Cerrahi Teknik

Cerrahi uygulanan hastalarda standart prosedür olarak rejyonel anestezi (blok) ve turnike altında

çalışıldı. Ameliyatlar tek bir cerrah (EA) tarafından gerçekleştirildi. El ve el bilek yumuşak doku tümörleri, cerrahi alanda kalmayacak tümöral doku kalmayacak şekilde eksizye edildi. Eksizye edilen kitlelerin hepsi patolojiye gönderildi. Hastalara ameliyat sonrası bulky (baskılı ve kalın) bandaj sarıldı. Postoperatif erken dönemde (1. gün) hastaların pansumanları el ve el bilek hareketlerine rahatlıkla izin verecek şekilde küçültüldü ve eklem hareket açıklığını tam korumak için sık mobilizasyon ile ilgili hasta ve hasta yakınlarına ciddi eğitim verildi. Bu eğitimde analjezik ile desteklenerek postoperatif özellikle erken dönemde hastanın el ve el bilek hareketleri üzerinde duruldu.

Ameliyat sonrası dönemde 1 hafta süreyle steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç ve oral antibiyotik (sefazol tablet 1 gram günde 2 kere/oral) tedavisi verildi. Üç günde bir pansumanları yapıldı. Hastaların postoperatif 3. haftalarında sütürleri alındı ve 6. haftada, 12. haftada ve son kontrol olarak görüldü.

BULGULAR

Hastalar ortalama 13 ay (10-18) takip edildi. Hastaların yaş ortalaması 42,6 (29-57) idi. Hastaların 25'i (%73,6) bayan, 9'u (%26,4) erkek idi. Taraf olarak 22 olgu sağ, 12 olgu sol olarak belirlendi. Bu hastaların ameliyat sonrası patoloji sonuçlarında; 20 hastada ganglion kisti (14 hasta dorsal ganglion, 6 hasta volar ganglion) (RESİM1), 6 hastada epidermal inklüzyon kisti (RESİM2), 4 hastada tendon kılıfı dev hücreli tümör (RESİM3), 2 hastada lipom (RESİM4), 1 hastada hemanjiom (RESİM5) ve 1 hastada düşük dereceli (low grade) liposarkom (RESİM6) şeklinde sonuç alındı. Hastalarda yinelenme izlenmedi. Hastaların tamamı cerrahi tedaviden memnun kaldıklarını belirttiler ($p=0.2$). One-sample Kolmogorow-Smirnov testine göre tümörün cinsiyete göre dağılımında, el ve el bilek yumuşak doku tümörleri kadınlarda daha sık görülmektedir ($p=0.003$). Hastalarda ameliyat sonrası ve takiplerde herhangi bir komplikasyon görülmedi.



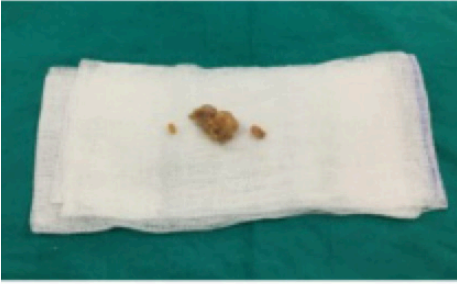
Resim1: Intraoperatif el bilek dorsal ganglion kisti eksizyon cerrahisi ve patolojisi



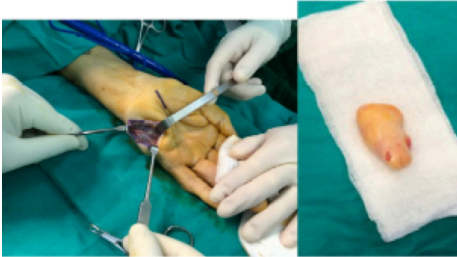
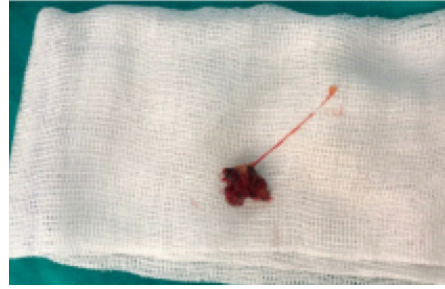
Resim2: Ameliyat öncesi sol el 2.parmak volar distal pulpada epidermal inklüzyon kisti ve patolojisi



Resim3: Intraoperatif sağ el 4.parmak tendon kılıfı dev hücreli tümör eksizyon cerrahisi ve patolojisi



Resim5: Intraoperatif sol el volarde tenar bölgede hemanjom eksizyon cerrahisi ve patolojisi



Resim4: Ameliyat öncesi sol el hipotenar bölgede lipom, intraoperatif lipom eksizyon cerrahisi ve patolojisi



Resim6: Intraoperatif sol el volarde tenar bölgede düşük dereceli liposarkom eksizyon cerrahisi ve patolojisi

TARTIŞMA

El ve el bilek yumuşak doku tümörleri genellikle iyi huylu olup, olduğu bölgede lokalize kitle şeklinde bulunurlar (10). Hastaların genel olarak şikayetleri, ağrı ve şişlik olarak karşımıza çıkmaktadır (4). Bu hastaların tanısı, yapılacak fizik muayene ve radyolojik görüntüleme tetkikleri ile konulmaktadır (5). Ayrıca radyolojik görüntüleme tetkikleri ile tedavi planlanması da yapılmaktadır (11). Tedavileri genel olarak eksizyonel cerrahidir (7,8,12).

El ve el bilek yumuşak doku tümörlerine baktığımızda, literatürde daha çok ilk üç sırayı, sırasıyla ganglion kisti, tendon kılıfı dev hücreli tümör ve epidermal inklüzyon kistleri oluşturmaktadır (1,13). Bizim çalışma grubundaki hastalarda ise ganglion kisti, epidermal inklüzyon kisti ve tendon kılıfı dev hücreli tümörler sırası mevcuttu.

Literatürde ve bizim çalışma grubumuzda da görüldüğü gibi en sık görülen yumuşak doku tümörü ganglion kistidir. Ganglion kistleri; genellikle el bilek yerleşimli olup, dorsal ganglion kistleri (%60-70) volardan (%15-10) daha sıklıkla görülmekle birlikte, kadınlarda, üçüncü ve dördüncü dekatlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (14,15). 402 olguluk bir seride, bu hastaların 361 tanesinin yumuşak doku tümörü olduğu ve 125 tanesinin ganglion kisti olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada hastaların ortalama yaşının 41,9 olduğu belirtilmiştir (15). Çalışmamızda ise ganglion kistlerinin %70 (14 hasta) kadarını dorsal kistler, %30 (6 hasta) kadarını ise volar kistlerin oluşturduğu, kadınlarda daha sık görüldüğü ve ortalama yaşın 42,6 olduğu görülmektedir. Çalışma grubundaki hastaların literatürle uyumluluk gösterdiği anlaşılmaktadır. Ganglion kist tedavisinde ultrasonografi (USG) eşliğinde aspirasyon, açık cerrahi ve artroskopik cerrahi yöntemleri uygulanmaktadır (16,17). Uygulanan tedaviler sonucunda değişik oranlarda nüksler görüldüğü bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, artroskopik cerrahi (%7,9) ile açık cerrahi (%9,8) uygulanan iki grupta nüks oranlarının birbirine yakın olduğu bildirilmiştir (18). Yapılan çalışmalarda nüks oranları birbirine yakın olmasına karşın, maliyet analizine bakıldığında açık cerrahinin üstünlüğü göze çarpmaktadır (19). Çalışma grubumuzdaki hastaların hepsine cerrahi tekniğe uygun olarak eksizyonel cerrahi

uygulanmış olup, nüks görülmemiştir.

Dorsal ganglion kistleri, sıklıkla skafolunat bağdan köken almaktadırlar ve bu kistler düzgün bir şekilde eksize edilip, dorsal kapsül onarımı yapıldığında tekrarlama olasılığının azaldığı görülmüştür (20). Literatürde dorsal ganglion kist eksizyonu sonrasında skafolunat ligament instabilitesi görülen nadir olgu sunumları mevcuttur (21). Çalışmamızdaki dorsal ganglion kist eksizyon vakalarında, eksizyon sonrası dorsal kapsül 3/0 vicryl ile anatomik bir şekilde onarılmıştır ve hastalarda nüks görülmemiştir.

Epidermal inklüzyon kistleri, literatürde sıklıkla yumuşak doku tümörlerinde üçüncü sırada yer alırken, bazı serilerde ise ikinci sırada yer almaktadır (22). Çalışma grubumuzdaki hastalarda, genel literatürden farklı olarak epidermal inklüzyon kistleri ikinci sırada yer almıştır. Bu kistler erkeklerde daha sık olmak üzere, daha çok travma sebebi ile parmak distalinde kitle şeklinde karşımıza çıkmaktadırlar (23). Takip süresi 27 yıl olan başka bir çalışmada, 101 epidermoid kist olgusuna cerrahi uygulanmış olup, bu kistlerin daha çok palmar bölgede oldukları ve erkeklerde sık olarak görüldükleri belirtilmiştir (24). Çalışma grubumuzdaki hastalarda, kistlerin palmar bölgede yer aldıkları ve erkeklerde daha fazla görülmesi ile literatürle uyumlu olduğu anlaşılmaktadır.

Tendon kılıfı dev hücreli tümörler, literatürde sert, ağrılı olabilen ve kadınlarda daha sık görülen kitleler olarak karşımıza çıkmaktadırlar (25,26,27). Çalışma grubumuzdaki hastalarda kadın sıklığı literatürle benzerlik göstermektedir. 285 olguluk bir seride, ortalama 2,4 yıl sonra 28 hastada nüks geliştiği görülmüştür. Nüks riskinin primer tümördeki mitotik sayı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Her ek mitoz için nüks riskinin %10 arttığı belirlenmiştir (28). Çalışmamızdaki tendon kılıfı dev hücreli tümör hastalarında nüks görülmemiştir. Çalışmamızdaki hastaların ortalama takip süresi 13 ay olduğundan dolayı, literatür bilgisi ışığında ilerleyen takiplerde nüks gelişme olasılığı dikkatli bir şekilde değerlendirilecektir.

El ve el bilek bölgesinde hemanjiom olguları, nadir olarak ve elin volar kısmında görülmektedir.

Embolizasyon dijital iskemi riskine neden olabileceğinden ve skleroterapi tekrarlanmaya yol açabileceğinden dolayı tedavi seçenekleri el bölgesinde sınırlıdır (29). Çalışmamızda tek hasta olarak karşımıza çıkan hemanjiom olgusu, tenar kas grubu ile ilişkili olup eksizyonel cerrahi uygulanmıştır. Takiplerinde nüks görülmemiştir.

Lipomlar, el ve el bilek bölgelerinde tenar ve hipotenar kas gruplarıyla ilişkili olarak yer alırlar. Literatürde sıklık olarak erkeklerde görülmekle birlikte, el ve el bilek bölgesinde kadınlarda daha sık rastlanmaktadır. Tanı koymada ve tedavi şekillenmesinde USG ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri ön planda yer almıştır (30). 25 olguluk bir seride, eksizyonel cerrahi sonrası patoloji sonucunda 23 hastada lipom, 1 hastada fibrolipomatöz hamartom ve 1 hastada liposarkom şeklinde karşımıza çıkmaktadır (30). Çalışma grubumuzdaki 2 bayan hastada eksizyonel cerrahi sonucunda lipom ve bir erkek hastamızda liposarkom patoloji sonucu çıktığı görülmüştür. Liposarkom olgusu, ameliyat sonrası ve patoloji sonucu sonrası onkoloji ekibi ile değerlendirildi. Aynı zamanda onkoloji ekibi tarafından takip edilen hastaya, kemoterapi veya radyoterapi gibi ek bir tedavi önerisi bulunulmadı. Hastaların takiplerinde nüks görülmemiştir.

SONUÇ

El ve el bilek yumuşak doku tümörü eksizyonel cerrahi tedavisi, nüks ve komplikasyonlar açısından dikkat gerektiren bir cerrahi olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışma grubumuzdaki hastalarda nüks ve komplikasyonun görülmemesi, ayrıca memnuniyet oranlarının iyi olması çalışmamızın güçlü olan tarafı olarak karşımıza çıkmaktadır. Olgu sayısının az olması ve takip süresinin kısa olması, çalışmamızın kısıtlılığı olarak ele alınmalıdır. Çünkü tümör cerrahisi sonrası; en az 5 yıllık ve sonraki takiplerde hastaların değerlendirilmesi önemli bir parametre olarak aklımızda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Athanasian EA. Bone and Soft Tissue Tumors. Green's Operative Hand Surgery. 5th ed, Elsevier Churchill Livingstone, 2005; 2211-63.
2. Tripoli M, Cordova A, Moschella F. Characteristics, Management Techniques, and Outcomes of the Most Common Soft-Tissue Hand Tumors: A literature Review and Our Experience. Ann Plast Surg.

2017;79:558-65.

3. Sobanko JF, Dagum AB, Davis IC, Kriegel DA. Soft tissue tumors of the hand. 1. Benign. Dermatol Surg. 2007;33:651-67.
4. Mavrogenis AF, Panagopoulos GN, Angelini A, Lesensky J, Vottis C, Megaloikononimos PD et al. Tumors of the hand. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2017;27:747-62.
5. Sherman CE, Murray PM. Tumor-Like Conditions of the Hand and Upper Extremity. J Hand Surg Am. 2017;42:1009-17.
6. Agarwal A, Prakash M, Gupta P, Tripathy S, Kakkar N, Srinivasan R et al. Soft Tissue Masses of Hand: A Radio-Pathological Correlation. Radiol Res Pract. 2015;2015:752054.
7. Ingari JV, Faillace JJ. Benign tumors of fibrous tissue and adipose tissue in the hand. Hand Clin. 2004;20:243-8.
8. Hsu CS, Hentz VR, Yao J. Tumours of the hand. Lancet Oncol. 2007;8:157-66.
9. Copay AG, Glassman SD, Subach BR, Berven S, Schuler TC, Carreon LY. Minimum clinically important difference in lumbar spine surgery patients: a choice of methods using the Oswestry Disability Index, Medical Outcomes Study questionnaire Short Form 36, and Pain Scales. Spine J 2008;8:968-974.
10. Plate AM, Lee SJ, Steiner G, Posner MA. Tumorlike lesions and benign tumors of the hand and the wrist. J Am Acad Orthop Surg. 2003;11:129-41.
11. Faruch Bilfeld M, Lapegue F, Brun C, Bakouche S, Bayol MA, Chiavassa-Gandois H et al. Tumors and pseudotumors of the hand: The role of imaging. Diagn Interv Imaging. 2015;96:1293-306.
12. Posch JL. Tumors of the hand. J Bone Joint Surg. 1956;38:517-39.
13. Bogumill GP, Sullivan DJ, Baker GI. Tumors of the hand. Clin Orthop Relat Res. 1975;108:214-22.
14. Angelides AC. Ganglions of the Hand and the Wrist. Operative Hand Surgery, vol 2, 4th ed. New York, Churchill-Livingstone. 1999:2171-83.
15. Cavit A, Özcanlı H, Sançmış M, Ocak GA, Gürer Eİ. Tumorous Conditions of the Hand: A Retrospective Review of 402 Cases. Turk Patoloji Derg. 2018;34:66-72.
16. Kurkis G, Anastasio A, DeVos M, Gottschalk MB. Ultrasound-Guided Aspiration Does Not Reduce the Recurrence Rate of Ganglion Cysts of the Wrist. J Wrist Surg. 2019;8:100-3.
17. Mathoulin C, Gras M. Arthroscopic Management of Dorsal and Volar Wrist Ganglion. Hand Clin. 2017;33:769-77.
18. Crawford C, Keswani A, Lovy AJ, Levy I, Lutz K, Kim J et al. Arthroscopic versus open excision of dorsal ganglion cysts: a systematic review. J Hand Surg Eur Vol. 2018;43:659-64.
19. Pang EQ, Zhang S, Harris AHS, Kamal RN. Cost minimization Analysis of Ganglion Cyst Excision. J Hand Surg Am. 2017;42:750.e1-e4.
20. De Villiers CM, Birnie RH, Pretorius LK, Vlok GJ. Dorsal ganglion of the wrist-pathogenesis and biomechanics. Operative v. conservative treatment. S Afr Med J. 1989;75:214-6.
21. Duncan KH, Lewis RC Jr. Scapholunate instability following ganglion cyst excision. A rare case report. Clin Orthop Relat Res. 1988;228:250-3.
22. Lucas GL. Epidermoid inclusion cysts of the hand. J South Orthop Assoc. 1999;8:188-92.
23. Saint Onge RA, Jackson IT. An uncommon sequel to thumb trauma: Epidermoid cyst. The Hand 1977;9:52-6.

24. Lincoski CJ, Bush DC, Millon SJ. Epidermoid cysts in the hand. *J Hand Surg Eur Vol.* 2009;34:792-6.
25. Lucas DR. Tenosynovial giant cell tumor: case report and review. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:8:901-6.
26. Glowacki KA, Weiss AP. Giant cell tumors of tendon sheath. *Hand Clin.* 1995;11:245-53.
27. Sağlık Y, Atalar H, Armangil M, Başarır K, Yıldız Y, Bilgin S. El tümörleri ve tümör benzeri lezyonların tedavisi: 191 hastanın değerlendirilmesi. *Eklem Hastalık Cerrahisi* 2013;24:149-55.
28. Linney LS, Al-Hassani F, Pikturaita J, Mathew B, Thornton D, Wade RG et al. Tenosynovial giant cell tumours of the hand: A multicentre case-control study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2019;72:918-23.
29. Dahmam A, Meyer Zu Reckendorf G. Intramuscular hemangioma of the hypothenar eminence: A case report. *Hand Surg Rehabil.* 2017;36:416-8.
30. Ferrando PM, Garagnani L, Eckersley R, Weir J, Katsarma E. Lipomatous tumours of the hand and wrist A series of 25 cases and review of the literature. *Ann Ital Chir.* 2014;85:587-92.

GENEL PEDIATRİ ÜNİTESİNDE AMPİRİK MONO/KOMBİNE ANTİBİYOTİK UYGULAMALARI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ: KESİTSEL RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Evaluation of Empirical Mono / Combined Antibiotherapy Consumption and Related Factors in General Pediatric Ward: A Cross-Sectional Retrospective Study

Turgay ÇOKYAMAN¹(0000-0002-7108-6839), Taylan ÇELİK² (0000-0002-7568-035X), Fatih BATTAL³ (0000-0001-9040-7880)

ÖZET

Amaç: Pedyatrik çağda uygunsuz antibiyotik kullanımı 70-80%'lere ulaşabilmektedir. Bu durum ek mali yük ve antimikrobiyal direnç gibi sorunları da beraberinde getirmektedir. Bu çalışmada genel pediatri ünitesinde ampirik mono/kombine antibiyotik kullanımı ve ilişkili faktörler araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmanın kesim noktasından geriye dönük olarak son 8 aylık dönemde toplam yatan hasta sayısına göre ampirik mono/kombine antibiyotik kullanım oranları belirlendi. Yaş, yaş aralıkları (0-≤1, 2-≤5 ve 6-≤18 yaş), ön tanılar, kantitatif C-reaktif protein, beyaz kan hücre sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve hastane yatış süresinin mono/kombine antibiyotik tedavi ile ilişkileri incelendi.

Bulgular: Antibiyotik kullanımı yatan hastalarda %57,1 (500/875) idi ve bunların %45'ine (394/875) mono, %12,1'ine (106/875) ise kombine antibiyotik tedavi verilmişti. Antibiyotik uygulanan hastaların yaş ortanca 4 yaş (aralık 1-18) ve %21,8'i 0-≤1 yaş, %44'ü 2-≤5 yaş ve %34,2'si de 6-≤18 yaş aralığındaydı. Hastaların büyük çoğunluğu solunum yolu (%62), genitoüriner sistem (%17,4) ve gastrointestinal sistem (%8,6) enfeksiyonu tanısı aldı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ortanca 28,5 mm/saat (aralık 2-129), hastane yatış süresi ortanca 4 gün (aralık 1-40) idi. Ampirik mono antibiyotik tedavide en çok penisilinler (%48,4) ve 3.kuşak sefalosporinler (%38,1) tercih edildi. Geniş spektrum tedavi hedeflendiğinde en çok ikili kombinasyonlar (%77,4) kullanıldı. Penisilin+3.kuşak sefalosporin (%28,3) kombinasyonu ise tüm kombinasyonlar içinde en çok tercih edildi. Regresyon analizinde hastanın küçük yaşta (0-≤1 yaş) ve ESH'nin yüksek olmasının kombine antibiyotik riskini yaklaşık 2-3 kat artırdığı görüldü.

Sonuç: Bu çalışmada hasta yaşı (özellikle 0-≤1 yaş aralığı) ve yüksek ESH'nin kombine antibiyotik tedavi uygulaması için etkili faktörler olduğu tespit edildi. Genel çocuk servislerinde akılcı antibiyotik stratejileri geliştirmek için tüm süreci kapsayan mevsimsel dönem, hasta ve hastalıkla ilgili faktörler gibi birçok değişkeni hesaba katabilen daha gelişmiş yöntemlere ihtiyaç olduğu gözükmemektedir.

Anahtar kelimeler: *Antibiyotik; çocuk; ampirik kombinasyon*

ABSTRACT

Aim: Inappropriate antibiotic use in the pediatric period reaches up to 70-80%. This situation brings problems such as additional financial cost and antimicrobial resistance. In this study, the empirical mono/combined antibiotic consumption and related factors were researched in a general pediatric ward.

Material and Methods; This study was carried out retrospectively on the inpatients from the cut-off point and was determined the rate of empirical mono/combined antibiotic use. The relation of age, age interval (0-≤1 year, 2-≤5 years and 6-≤18 years), preliminary diagnosis, quantitative C-reactive protein, white blood cell count, erythrocyte sedimentation rate and hospitalization duration with mono/combined antibiotherapy were investigated.

Results; Of inpatients, 57.1% used antibiotics (500/875) and of these 45% (394/875) used mono and 12.1% (106/875) used combined antibiotherapy. The median age of patients administered antibiotherapy was 4 years (range 1-18) and according to age interval 21.8% were 0-≤1 year, 44% were 2-≤5 years and 34.2% were 6-≤18 years. The majority of patients had respiratory tract (62%), genitourinary system (17.4%) and gastrointestinal system (8.6%) infection diagnosis. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was median 28.5 mm/h (range 2-129) and hospital stay was median 4 days (range 1-40). For empirical mono antibiotherapy mainly penicillin (48.4%) and 3rd generation cephalosporins (38.1%) were chosen. Dual combinations (77.4%) were used at most when broad-spectrum therapy was targeted. Penicillin + 3rd generation cephalosporin (28.3%) combination was the most preferred among all combinations. Regression analysis showed that the risk of combined antibiotic therapy increased by 2-3 times in the younger age (0-≤1 year) and high ESR

Conclusion; In this study, patient age (especially 0-≤1 year range) and high ESR were found to be effective factors for combined antibiotic treatment. It is considered there is a need for more developed methods accounting for many variables like seasonal periods and factors relating to the patient and disease during the whole process to develop rationale antibiotherapy strategies for general pediatric wards.

Keywords: *Antibiotic; pediatric; empirical combination*

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Turgay ÇOKYAMAN, Dr. Öğr. Üyesi
Taylan ÇELİK, Dr. Öğr. Üyesi
Fatih BATTAL, Dr. Öğr. Üyesi

İletişim:

Dr.Öğr.Üyesi Turgay ÇOKYAMAN,
Barbaros Mahallesi Prof. Dr.
Sevim BULUÇ Sokak Terzioğlu
Yerleşkesi A Blok No:2 B Blok No:4
Çanakkale.

Tel: +90 286 263 5950

e-mail:

wolf_6079@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 06.07.2019

Kabul tarihi/Accepted:06.05.2020

DOI: 10.16919/bozoktip.588077

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):80-7

Bozok Med J 2020;10(2):80-7

GİRİŞ

Sulfonamid ve penisilinlerin 1940 yıllarda keşiflerinden sonra antibiyotikler modern tıbbın vazgeçilmez tedavi araçları olmuşlardır. Dünyada şu anda reçete sıralamasında gelişmiş ülkelerde üst sıradadırlar [1,2]. Günümüze değin 14 farklı grup antibiyotik geliştirilmiş olsa da bu durum beraberinde ek mali yük ve antibiyotik direnç gelişim sorunlarını beraberinde getirmiştir. Birçok gelişmiş ülkede akılcı antibiyotik kullanım politika ve klavuzları geliştirilmekte ve güncellenmeye de devam edilmektedir [3-6]. Antibiyotikler çocukluk çağında ülkemizde en sık reçete edilen ilaç grubudur ve T.C. Sağlık Bakanlığı bünyesinde en son 2014-2017 yıllarını kapsayan dönemde akılcı ilaç kullanım yönergesi yayınlanarak ek mali yük ve direnç gelişim sorunlarının önlenmesi hedeflenmiştir [7]

Yenidoğan/pediyatrik yoğun bakım üniteleri (YYBÜ/PYBÜ) ve çocuk hematoloji/onkoloji gibi bazı özel servislerde genel pediatri servislerine kıyasla antibiyotik kullanım oranları daha yüksektir [8,9]. Bu servislerde antibiyotik kullanım klavuzlarına genel olarak uyulsa da genel pediatri servislerindeki hasta heterojenliği antibiyotik kullanım standardizasyonunu zorlaştırmaktadır [10,11]. Bu çalışmada hastaneye yatırılan çocuk hastalarda antibiyotik kullanım oranı ile mono/kombine antibiyotik kullanımını etkileyen klinik ve laboratuvar faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma 01.07.2017-01.08.2018 tarihleri arasında kesitsel ve geriye dönük olarak yapıldı. Veriler Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi genel pediatri servisine yatırılan 1 ay-≤18 yaş arasındaki hastaların dijital medikal dosyalarından elde edildi. Çalışma için yerel Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27/02/2019 tarih ve 2019-05 karar numarası ile etik izin alındı. Belirlenen tarih aralığında genel pediatri servisine yatırılan ve antibiyotik tedavisi uygulanan hastalar belirlendi. Hastaların yaş, ön tanı, kantitatif C-reaktif protein düzeyi (q-CRP), beyaz kan hücresi sayısı (BKS), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve hastane yatış süresi (gün) verileri kaydedildi. q-CRP (mg/dL), BKS ($\times 10^3/\mu\text{L}$) ve ESH (mm/saat) sayısal değerler olarak kaydedildi. Akciğer grafisi ve idrar analizlerinin ise tetkik edilip edilmeleri belirlendi.

Genel pediatri servisine yatışta tanılar Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10'uncu revizyonuna (ICD-10) göre kodlandı. Daha sonra bu tanılar üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE), genitoüriner sistem enfeksiyonları (GÜSE), gastrointestinal sistem enfeksiyonları (GİSE), deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (DYDE), gizli bakteriyemi ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonları (GB ve MSSE) ve diğer enfeksiyonlar şeklinde sınıflandırıldı.

Kullanılan antibiyotikler, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından uluslararası standardizasyonu yapılmış anatomik terapötik kimyasal (ATC) sistemine göre sınıflandırıldı. Antibiyotikler, sistemik kullanılan antimikrobialer (ATC J01) içinde gruplandırıldı ve kullanım oranları belirlendi. Çalışma tasarımı mono ve kombine antibiyoterapi grupları üzerine kuruldu.

İstatistik

İstatiksel analizler için SPSS for Windows versiyon 22 kullanıldı. Mono ve kombine antibiyoterapi gruplarında yaş, q-CRP, BKS, ESH ve hastane yatış süresi gibi sayısal veriler dağılım durumlarına göre parametrik veya nonparametrik testler (Independent-Samples t test veya Mann Whitney U test) ile karşılaştırıldı. Yaş aralıkları ve sınıflandırılmış tanılar gibi kategorize edilen veriler Pearson Chi-square testi veya çapraz tablo hesaplamaları ile karşılaştırıldı. Hesaplamalarda $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Yaş (1 yaş altı ve üstü), ASYE (ASYE ve diğer tanılar), kalitatif-CRP (1 mg/dL altı ve üzeri), BKS ($12,000 \times 10^3/\mu\text{L}$ altı ve üzeri) ve ESH (21 mm/saat altı ve üzeri) gibi dikotom veriye dönüştürülen faktörlerin kombine antibiyotik tercihine etkisi ikili logistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Regresyon model uygunluğu için Hosmer-Lemeshow testi $p > 0.05$ şartı arandı ve analizler sonucu $p < 0.05$ anlamlılık şartını sağlayan faktörlerin olasılık oranları (odds ratio:OR) ve %95 güven aralıkları (CI) belirlendi.

ÜSYE'de kombine antibiyotik tedavisinin yerinin olmaması dolayısıyla mono ve kombine antibiyotik gruplarının karşılaştırılmasında ve regresyon analizlerinde ÜSYE tanılı 113 hasta yanlılıktan kurtulmak için hesaplamalara dahil edilmedi.

BULGULAR

1- Antibiyotik uygulanan hastaların genel bulguları

01/07/2017-01/08/2018 tarihleri arasında genel pediatri servisine toplam 875 hasta yatırıldı. Herhangi bir antibiyotik tedavisi uygulanmayan 346 hasta ve çeşitli nedenlerle tek doz antibiyotik verilmiş 29 hasta çalışma dışında bırakıldı. Geriye kalan 500/875 (%57,1) hastanın 394'üne (%45) monoterapi, 106'sına (%12,1) kombine antibiyotik tedavisi verildi. Antibiyotik tedavisi verilen hastaların yaş ortancası 4 yıl (aralık 1-18) bulundu. Yaş gruplarına göre %21,8'si 0-≤1 yaş arası, %44'ü 2-≤5 yaş ve %34,2'si de 6-≤18 yaş aralığındaydı. Hastaların büyük çoğunluğu solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE+ASYE =%62), GÜSE (%17,4) ve GİSE (%8,6) tanısı aldı. q-CRP ortanca 1,6 mg/dL (aralık 0,03-46,9) idi. BKS ortanca 11,3x10³/μL (aralık 0,1-44,3) bulundu. ESH hastaların %79,6'sında çalışıldı ve ortanca 28,5 mm/saat (aralık 2-129) bulundu. Hastane yatış süresi ortanca 4 gün (aralık 1-40 gün) bulundu (Tablo 1).

Tablo 1: Antibiyotik uygulanan hastaların genel bulguları.

Toplam antibiyotik kullanımı n (%)	500/875 (%57,1)
Mono antibiyotik kullanımı n (%)	394/875 (%45,0)
Kombine antibiyotik kullanımı n (%)	106/875 (%12,1)
Yaş, ortanca (min-maks), yıl	4 (1-18)
0- ≤1 yaş arası	109 (%21,8)
2- ≤5 yaş arası	220 (%44)
6- ≤18 yaş arası	171 (%34,2)
Öntanımlar	
ÜSYE, n (%)	113 (%22,6)
ASYE, n (%)	197 (%39,4)
GÜSE, n (%)	87 (%17,4)
GİSE, n (%)	43 (%8,6)
GB+MSSE, n (%)	17 (%3,4)
DYDE, n (%)	14 (%2,8)
Diğer, n (%)	29 (%5,8)
q-CRP, ortanca (min-maks) mg/dL	1,6 (0,03-46,9)
BKS, ortanca (min-maks), x10³/μL	11,3 (0,1-44,3)
ESH, ortanca (min-maks), mm/saat	28,5 (2-129)
Hastane yatış süresi, ortanca (min-maks), gün	4 (1-40)

n; örneklem sayısı, ÜSYE; üst solunum yolu enfeksiyonu, ASYE; alt solunum yolu enfeksiyonu, GÜSE; genito-üriner sistem enfeksiyonu, GİSE; gastro-intestinal sistem enfeksiyonu, GB ve MSSE; gizli bakteriyemi ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, DYDE; deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, q-CRP; kantitatif C-reaktif protein, BKS; beyaz kan hücresi sayısı, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı.

2- Mono ve kombine antibiyotik uygulanan hastaların karşılaştırılması

Literatüre uygun olarak ÜSYE'de kombine antibiyotik tedavi seçeneğinin olmaması dolayısıyla bu tanıya sahip 113 hasta biastan kurtulmak için mono ve kombine antibiyotik gruplarının karşılaştırılması hesaplamalarına dahil edilmedi. Geriye 281 (394-113) mono antibiyotik kullanılan hasta kaldı, kombine antibiyotik kullanılan hasta sayısı (106) değişmedi. Yaş, sınıflandırılmış tanımlar, q-CRP, BKS ve ESH'nin mono ve kombine antibiyotik uygulanan hasta gruplarındaki oranları ve karşılaştırmaları Tablo 2'de sunuldu. Kombine antibiyotik verilen hastalarda ESH anlamlı düzeyde yüksek (p,001) ve hastane yatış süresi de daha uzundu (p<,001).

3- Mono ve kombine tedavide kullanılan antibiyotikler ve oranları

Ampirik mono antibiyotik uygulamasında en çok penisilinler (%48,4), ikinci sırada 3. kuşak sefalosporinler (%38,1) ve üçüncü olarak aminoglikozitler (%5) tercih edilmişti. Mono tedavide karbapenem (%1,4), glikopeptit (%0,4) ve kinolon grubu (%0,4) ise çok düşük düzeylerde kullanılmıştı (Tablo 3).

Kombinasyonda en çok ikili (%77,4) ve üçlü (%17) tedaviler kullanılmıştı. Büyük çoğunluğu oluşturan ikili kombinasyonlar da ise en çok penisilin + 3. kuşak sefalosporin (%28,3), penisilin + aminoglikozit (%10,3) ve 3. kuşak sefalosporin + aminoglikozit (%9,4) tercih edilmişti (Tablo 3).

Antibiyotiklerin herhangi bir kombinasyon içinde bulunma oranlarına baktığımızda penisilin 62/106, 3. kuşak sefalosporin 63/106, aminoglikozit 37/106, glikoprotein 29/106 ve karbapenem ise 20/106 kombinasyon içine dahil edilmişti. Burada dikkati çeken mono tedaviye kıyasla geniş spektrum hedeflendiğinde aminoglikozit (%34,9), glikopeptit (%27,3) ve karbapenem (%18,8) kullanımının daha yüksek oranlara çıkmış olması idi (Tablo 3).

4-Kombine antibiyotik kullanımını etkileyen faktörlerin ikili regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Kombine antibiyotik tedavide ASYE, lökositoz (BKS ≥12,0x10³/μL), küçük yaş (0-≤1 yaş), pozitif CRP (≥1mg/

dL) ve yüksek ESH (≥ 21 mm/saat)'ın etkileri ikili lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Bu analizde yüksek ESH'in modele katkısı anlamlıydı ve kombine tedavi kullanımını 2,9 kat arttırmaktaydı (p,001 ve OR 2,935). Benzer şekilde hasta yaşında (0- ≤ 1 yaş olmak) kombine tedaviyi anlamlı olarak etkilemekteydi (p,020 ve OR

2,263). Pozitif CRP modele anlamlı katkı sağlamasına rağmen ilginç olarak kombine tedavi kullanımını azalttığı görüldü (OR 0,486). ÜSYE hariç tutularak diğer tanılara kıyasla ASYE'nun ve lökositozun kombine tedavi kullanımını etkilemedikleri görüldü (Tablo 4).

Tablo 2: Mono ve kombine antibiyotik uygulanan hastaların karşılaştırılması (ÜSYE tanılı hastalar (n=113) hariç tutuldu).

Toplam hasta sayısı n=387	Mono, n=281 (%72,6)	Kombine, n=106 (%27,4)	p
Yaş, ortalanca (min-maks),yıl	4 (1-18)	4 (1-17)	0,335M
Küçük yaş (0- ≤ 1), n (%)	59 (%21)	37 (%34,9)	0,005 X
Öntanımlar			
ASYE, n(%)	146 (%74,1)	51 (%25,9)	0,500X
ASYE dışı, n(%)	135 (%71,1)	55 (%28,9)	
q-CRP, ortalanca (min-maks) mg/dL	1,8 (0,1-46)	1,2 (0,1-45,1)	0399 M
Pozitif CRP (≥ 1 mg/dL), n (%)	162 (%65,1)	54 (%54,0)	0,054 X
BKS, ortalanca (min-maks) x103/ μ L	11,4 (2,6-44,3)	10,8 (0,1-36,2)	0,174 M
ESH, ortalanca (min-maks) mm/saat	28 (2-107)	41 (4-129)	0,001 M
Hastane yatış süresi, ortalanca (min-maks) gün	3 (1-34)	6,5 (1-40)	<0,001 M
Akciğer grafisi çekilen hasta sayısı, n(%)	177/281 (63,0)	77/106 (72,6)	
İdrar analizi yapılan hasta sayısı, n(%)	203/281 (72,2)	88/106 (83,0)	

n; örneklem sayısı, ÜSYE; üst solunum yolu enfeksiyonu, ASYE; alt solunum yolu enfeksiyonu, q-CRP; kantitatif C-reaktif protein, BKS; beyaz kan hücresi sayısı, ESH; eritrosit sedimantasyon hızı, M;Mann Whitney U testi, X; Pearson chi-square testi,

TARTIŞMA

Uygunsuz antibiyotik kullanımı büyük bir toplumsal sorun olarak antimikrobiyal direnç gelişimine neden olmaktadır. Son 20-30 yılda yeni antibiyotik üretimindeki azalmaya paralel olarak mevcut antibiyotiklerin uygunsuz ve gereksiz kullanımının önlenmesi birçok raporda vurgulanmaktadır [13-15]. Uygulanmaya çalışılan antimikrobiyal yönetim programları (AYP)'nın amacı antibiyotik kullanımını optimize etmek ve direnç gelişimini minimize etmektir [16-18]. AYP'nın erişkinlere kıyasla çocukluk yaş grubunda yaş ve kilo gibi heterojenliğe neden olan faktörler dolayısıyla uygulanmasında bir takım zorluklar yaşanmaktadır [19]. Ayaktan takip edilen hastalardan farklı olarak yatırılarak antibiyotik tedavisi verilen çocuklarda doğuştan kalp hastalıkları, kistik fibrozis veya immun yetmezlik gibi hastalıklar antibiyotik

seçimini daha da komplike hale getirmektedir [20-22]. Ayrıca çocukluk çağında ayaktan antibiyotik kullanım ilkeleri iyi bilinmesine rağmen yatan hastalar için kısıtlı sayıda veri mevcuttur [23-25].

Bu çalışmanın tasarımı yatan hastalardaki mono ve kombine antibiyotik kullanımını etkileyen değişkenleri kesitsel ve kümülatif olarak değerlendirmesi bakımından nokta prevelans çalışmalarından farklıdır [26,27]. Antibiyotikler YBÜ/PYBÜ'leri ve hematoloji/onkoloji gibi servislerde daha çok profilaksi amaçlı kullanılırken genel pediatri ünitelerinde ampirik olarak kullanılmaktadır. Dolayısıyla ampirik antibiyotik tedavisinde tercihler, sürece sonradan dahil olan klinik ve laboratuvar değişkenlerine bağlı olarak da değişmektedir.

Bu kesitsel retrospektif çalışmada yatan hastaların %57,1'ine (500/875) ampirik antibiyotik tedavi uygulanmıştır (Tablo 1). Bu oran çocuklarda ampirik antibiyotik kullanımı ile ilgili nokta prevelans çalışmalarında bildirilen sonuçlara yakındır [28,29]. Burada şu durum dikkatten kaçmamalıdır; nokta prevelans çalışmalarının sonuçları çalışmanın yapıldığı sezona göre değişkenlik gösterebilir. Ayrıca nokta prevelans çalışmaları hastalığın klinik seyri ve hastaya ait takipte ortaya çıkan faktörlerin etkisini hesaba katmaması bakımından da zayıflıklar barındırmaktadır. Ancak gerek nokta prevelans, gerekse gözlemsel-kesitsel çalışmalarda antibiyotik kullanım oranlarının birbirine yaklaşacağı da aşikardır. Çalışmamıza benzer şekilde Gerber ve ark (2010) çalışmalarında, yatan pediatrik hastalarda antibiyotik kullanım oranını %60 bulmuşlardır. Aynı çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak geniş spektrumlu antibiyotik kullanım oranı %20 bulunmuş ancak klinik ve laboratuvar değişkenlerin etkilerine ait herhangi bir analiz rapor edilmemiştir [30].

Genel pediatri servismiz üçüncü basamak üniversite hastanesinde hizmet vermektedir ve riskli hastaların yoğun olarak yönlendirildiği bir merkezdir. Dolayısıyla önlenemeyen dış faktörlerin baskısı ile antibiyotik kullanım oranları artma yönünde etkilenmektedir. Çalışmamızda ampirik antibiyotik uygulanan hastaların büyük çoğunluğunun (%66) 1-5 yaş aralığında olduğu tespit edildi (Tablo 1). Bu yaş kategorisinde ampirik antibiyotik kullanım oranı gelişmiş ülkelerde de yüksek düzeydedir [31-33]. Kombine antibiyotik kullanım oranımız yatan bütün hastalar dikkate alındığında %12,1 bulundu (Tablo 1) ve literatürde bildirilen oranlardan daha düşüktü [34,35]. YYBÜ/PYBÜ, hematoloji/onkoloji ve cerrahi servisleri hariç tutulduğunda üçüncü basamak genel pediatri ünitesinde bu düzeyde düşük kombine antibiyotik kullanımı dikkate değerdir.

Solunum yolu enfeksiyonları ampirik mono antibiyotik tedavinin en çok uygulandığı enfeksiyonlardır [36]. Kas, yumuşak doku ve eklem enfeksiyonları, GB ve MSSE'lerinde ise daha çok geniş spektrumlu antibiyotik tedavi tercih edilmektedir [37]. Bizim çalışmamızda ÜSYE hariç tutulduğunda (kombine tedavinin yerinin olmaması dolayısıyla) ASYE ve diğer sistem

enfeksiyonlarında mono ve kombine tedavi oranları benzer bulunmuştur (Tablo 2). Çocukluk çağında klinik bulgular ile birlikte hasta yaşının küçük olması (özellikle 1 yaş altı), lökositoz, pozitif CRP ve yüksek ESH gibi parametrelerin varlığında geniş spektrum antibiyotik kullanımını arttırmaktadır [38]. Bu çalışmada da küçük hasta yaşı (1 yaş ve altı) ve yüksek ESH'nin kombine tedavi ile ilişkisi anlamlı, pozitif CRP ile ilişki ise sınırda anlamlı bulunmuştur (Tablo 2). Çalışmamızda mono antibiyotik tedavi uygulanan hastaların daha kısa hastane yatış süresine sahip olmalarıdır ($p < .001$ Tablo 2). Bu durumun mali açıdan sağlık giderlerini azaltıcı etki yapacağı açıktır.

Pediyatri servismizde ampirik mono antibiyoterapide en çok penisilinler (%48,4) kullanılmıştır. İkinci sırada sefalosporinler (1.-2. ve 3.kuşak sefalosporinlerin toplamı %44,2) ve üçüncü sırada ise %5 düzeyinde aminoglikozitler mono tedavide tercih edilmişlerdir. Karbapenem (%1,4) ve glikopeptitler (%0,4) ise mono tedavide çok az kullanılmıştır (Tablo 3). Kombinasyonda en çok ikili (%77,4) ve üçlü (%17) tedaviler kullanılmıştır. İkili kombinasyonlarda penisilin+3.kuşak sefalosporinlerin (%28,3) baskınlığı dikkat çekiciydi. Geniş spektrum hedeflendiğinde aminoglikozit, glikopeptit ve karbapenemlerin kombinasyon tedavisinde kullanım oranları ciddi olarak artmaktaydı (Tablo 3). Ancak toplam antibiyotik kullanımı (500) dikkate alındığında gerek mono gerekse kombine tedaviler içinde karbapenem 24 (%4,8), glikopeptitler ise 30 (%6) hastaya uygulanmıştır. Bu oranlar literatüre kıyasla düşük düzeydedir [39, 40]. Bu bulgu servismizde akılcı antibiyotik kullanım ilkelerinin hesaba katıldığını ve gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımdan kaçınıldığını desteklemektedir.

Çocuklarda solunum yolu dışı (GÜSE, GİSE, DYDE, GB-MSSE ve kas-eklem enfeksiyonları gibi) enfeksiyonlarda yüksek olasılıkla kombine tedaviler tercih edilmektedir. Ancak çalışmamızda ASYE'nin kombine tedavi seçimini etkilemediği ortaya konuldu. Küçük yaş (≤ 1 yaş) ve yüksek ESH varlığında kombine tedavi tercihi 2-3 kat artmaktaydı (sırasıyla OR 2,2 ve 2,9). Yüksek ESH düzeyleri ile enfeksiyonun klinik ağırlığı arasındaki doğru orantı eskiden beri bilinmektedir dolayısıyla ağır seyirli bir enfeksiyonda kombine antibiyotik tedavi verilmesi

aslında doğal bir sonuçtur. Bu çalışmanın kısıtlayıcı yönü kültür sonuçlarının verilememiş olmasıdır. Özellikle ampirik antibiyoterapinin uygunluğu konusunda daha doğru kestirimler yapılabilmesi ve antimikrobiyal direnç gelişimi hakkında daha doğru bilgiler elde edilmesi açısından önemli ve yol gösterici olabilirdi. Çünkü kültür sonuçlarını hesaba katarak gelecek için daha doğru geniş spektrumlu antibiyoterapi stratejileri geliştirilebilir.

Bu çalışma sonucunda özetle genel pediatri servisinde kombine antibiyotik tedavi tercihinin hasta yaşının (≤ 1 yaş) küçük olması ve yüksek ESH düzeyleri ile arttığı gösterilmiştir. Genel pediatri servisleri için akılcı antibiyoterapi stratejileri geliştirmek amacıyla tüm süreci içine alan mevsimsel faktörleri, hasta ve hastalıkla ilgili değişimleri hesaba katan daha gelişmiş yöntem ve çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Tablo 3: Mono ve kombine tedavide kullanılan antibiyotikler ve oranları {ÜSYE tanılı hastalar (n=113) hariç tutuldu}.

Mono antibiyotik kullanımı n=281/387 (%72,6)		Kombine antibiyotik kullanımı, n=106/387 (%27,4)	
Mono tedavide kullanılan antibiyotikler, n (%)		İkili kombinasyon, n (%)	82 (77,4)
Penisilinler,	136 (48,4)	Üçlü kombinasyon, n (%)	18 (17,0)
3.Kuşak SS	107 (38,1)	Dörtlü kombinasyon, n (%)	5 (4,7)
Aminoglikozit	14 (5)	Beşli kombinasyon, n (%)	1 (0,9)
2.Kuşak SS	10 (3,6)		
1.Kuşak SS	7 (2,5)	En çok kullanılan ikili kombinasyonlar, n (%)	
Karbapenem	4 (1,4)	Penisilin + 3.Kuşak SS	30/106 (28,3)
Glikopeptit	1 (0,4)	Penisilin + aminoglikozit	11/106 (10,3)
Kinolon	1 (0,4)	3.Kuşak SS + aminoglikozit	10/106 (9,4)
Rifampisin	1 (0,4)		
		Antibiyotiklerin herhangi bir kombinasyon içinde yer alma oranları, n (%)	
		Penisilin	62/106 (58,4)
		3.Kuşak SS	63/106 (59,4)
		Aminoglikozit	37/106 (34,9)
		Glikopeptit	29/106 (27,3)
		Karbapenem	20/106 (18,8)
		Linkozamid	10/106 (9,4)
		Antiviral	6/106 (5,6)
		Antimantar	6/106 (5,6)
		2.Kuşak SS	3/106 (2,8)
		Asilüreidopenisilin	3/106 (2,8)
		Kinolon	2/106 (1,8)
		Makrolit	2/106 (1,8)

n; örneklem sayısı, SS;sefalosporinler.

Tablo 4: Kombine antibiyotik kullanımını etkileyen faktörlerin ikili logistic regression analizi ile değerlendirilmesi (Hosmer and Lemeshow testi p,469 ve enter modeli tahmin gücü %73,2).

	p	OR	%95 CI (alt ve üst sınırları)	
ASYE	0,267	0,731	0,420	1,271
Lökositöz (BKS $\geq 12,0 \times 10^3 / \mu\text{L}$)	0,444	0,805	0,462	1,403
Küçük yaş (≤ 1 yaş)	0,020	2,263	1,140	4,492
Pozitif CRP (≥ 1 mg/dL)	0,014	0,475	0,262	0,862
Yüksek ESH (≥ 21 mm/saat)	0,001	2,935	1,522	5,661

ASYE; alt solunum yolu enfeksiyonu, pozitif CRP; C-reaktif protein ≥ 1 mg/dL, BKS; beyaz kan hücresi sayısı, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı, OR; olasılık oranı.

KAYNAKLAR

1. Fleming A. On the antibacterial action of the culture of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. Influenza. Br J Exp Pathol 1929;10(3):226-36.
2. Aminov R. History of antimicrobial drug discovery: major classes and health impact. Biochem Pharmacol 2017;133:4-19.
3. Goossens H, Ferech M, Stichele Vander R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet 2005; 365:579-87.
4. Shorr AF. Epidemiology and economic impact of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: review and analysis of the literature. Pharmacoeconomics 2007;25:751-68.
5. Fernandes P, Martens E. Antibiotics in late clinical development. Biochem Pharmacol 2017;133:152-163.
6. Theuretzbacher U. Antibiotic innovation for future public health needs. Clin Microbiol Infect 2017;23(10):713-17.
7. Akilci ilaç kullanımı Ulusal eylem planı 2014-2017 [internet]. Health Ministry of Turkey Republic. [cited 2019 February 10]. Available from: www.akilciilac.gov.tr/wp-content/uploads/2014/11/aik-ulusal-eylem-planı.pdf.
8. Devrim İ, Gülfidan G, Tavlı V, Dizdärer C, Yaşar N, Oruç Y et al. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesinde antibiyotik kullanımına ilişkin nokta prevalans çalışması. J Pediatr Inf 2009;3:11-3.
9. Ergül AB, Gökçek I, Çelik T, Torun YA. Assessment of inappropriate antibiotic use in pediatric patients: point-prevalence study. Turk Pediatr Ars 2018;53(1):17-23.
10. Chiotos K, Gerber JS, Himebauch AS. How can we optimize antibiotic use in the PICU? Pediatr Crit Care Med 2017;18(9):903-04.
11. Abbas Q, Ul Haq A, Kumar R, Ali SA, Hussain K, Shakoor S. Evaluation of antibiotic use in pediatric intensive care unit of developing country. Indian J Crit Care Med 2016;20(5):291-4.
12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system: Guidelines for ATC classification and DDD assignment. http://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/.
13. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 [Internet]. World Health Organization [cited 2019 February 10]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?sequence=1
14. Hiltunen T, Virta M, Laine AL. Antibiotic resistance in the wild: an eco-evolutionary perspective. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2017;B 372(1712):20160039.
15. Baker S. A return to the pre-antimicrobial era? Science 2015;347(6226):1064-66.
16. Hersh AL, De Lurgio SA, Thurm C, Lee BR, Weissman SJ, Courter JD, et al. Antimicrobial stewardship programs in freestanding children's hospitals. Pediatrics 2015;135(1):33-9.
17. Schrier L, Hadjipanayis A, Del Torso S, Stiris T, Emonts M, Dornbusch HJ. European antibiotic awareness day 2017: training the next generation of health care professionals in antibiotic stewardship. Eur J Pediatr 2018;177(2):279-83.
18. Godbout EJ, Pakyz AL, Markley JD, Noda AJ, Stevens MP. Pediatric antimicrobial stewardship: state of the art. Curr Infect Dis Rep 2018;20:39:1-13.
19. Nguyen-Ha PT, Howrie D, Crowley K, Vetterly CG, McGhee W, Berry D, et al. A quality assessment of a collaborative model of a pediatric antimicrobial stewardship program. Pediatrics 2016;137(5). pii:e20150316.
20. Dolgner SJ, Arya B, Kronman MP, Chan T. Effect of congenital heart disease status on trends in pediatric infective endocarditis hospitalizations in the United States between 2000 and 2012. Pediatr Cardiol 2019;40(2):319-29.
21. Langton Hower SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2017;4:CD004197.
22. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. J Allergy Clin Immunol Pract 2013;1(6):573-82.
23. Hersh AL, Olson J, Stockmann C, Thorell EA, Knackstedt ED, Esquibel L and et al. Impact of antimicrobial stewardship for pediatric outpatient parenteral antibiotic therapy. J Pediatric Infect Dis Soc 2018;7(2):e34-e36.
24. Vaz LE, Farnstrom CL, Felder KK, Guzman-Cottrill J, Rosenberg H, Antonelli RC. Utilizing a modified care coordination measurement tool to capture value for a pediatric outpatient parenteral and

prolonged oral antibiotic therapy program. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018;7(2):136-42.

25. Watson JR, Wang L, Klima J, Moore-Clingenpeel P, Gleeson S, Kelleher K and et al. Healthcare claims data: an underutilized tool for pediatric outpatient antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2017;64(11):1479-85.

26. Fahimzad A, Eydian Z, Karimi A, Shiva F, Sayyahfar S, Kahbazi M and et al. Surveillance of antibiotic consumption point prevalence survey 2014: Antimicrobial prescribing in pediatric wards of 16 Iranian hospitals. *Arch Iran Med* 2016;19(3):204-09.

27. Labi AK, Obeng-Nkrumah N, Sunkwa-Mills G, Bediako-Bowan A, Akufo C, Bjerrum S and et al. Antibiotic prescribing in pediatric inpatients in Ghana: a multi-centere point prevalence survey. *BMC Pediatrics* 2018;18(1):391.

28. Gharbi M, Doerholt K, Vergnano S, Bielicki JA, Paulus S, Menson E and et al. Using a simple point-prevalence survey to define appropriate antibiotic prescribing in hospitalised children across the UK. *BMJ Open* 2016;6(11):e012675.

29. Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H; ARPEC project group. The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 1106-17.

30. Gerber JS, Newland JG, Coffin SE, Hall M, Thurm C, Prasad PA et al. Variability in antibiotic use at children's hospital throughout the United States. *Pediatrics* 2010;126(6):1067-73.

31. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15(3):12-5.

32. Rutledge-Taylor K, Matlow A, Gravel D, Embree J, Le Saux N, Johnston L and et al. A point prevalence survey of health care-associated infections in Canadian pediatric inpatients. *Am J Infect Control* 2012;40(6):491-6.

33. Pakyz AL, Gurgle HE, Ibrahim OM, Oinonen MJ, Polk RE. Trends in antibacterial use in hospitalized pediatric patients in United States academic health centers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30(6):600-3.

34. Sviestina I, Mozgis D. Observational study of antibiotic usage at the children's clinical university hospital in Riga, Latvia. *Medicina (Kaunas)* 2018;54(5). piiE74.

35. Gerber JS, Prasad PA, Russell Localio A, Fiks AG, Grundmeier RW, Bell LM, et al. Variation in antibiotic prescribing across a pediatric primary care network. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015;4(4):297-304.

36. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C and et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011;66(6):vi3-12.

37. Akkerman AE, Kuyvenhoven MM, van der Wouden JC, Verheij TJ. Determinants of antibiotic overprescribing in respiratory tract infections in general practice. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(5):930-6.

38. Nasimfar A, Sadeghi E, Karamyyar M, Manesh LJ. Comparison of serum procalcitonin level with erythrocytes sedimentation rate, C-reactive protein, white blood cell count, and blood culture in the diagnosis of bacterial infections in patients hospitalized in

Montahhari hospital of Urmia (2016). *J Adv Pharm Technol Res* 2018;9(4):147-52.

39. Akın F, Yazar A, Doğan M. Determining the infectious pathogens and their resistance to antibiotics in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr Infect Dis* 2018;13(01):42-5.

40. Kreitmeyri K, von Both U, Pecar A, Borde JP, Mikolajczyk R, Huebner J. Pediatric antibiotic stewardship: successful interventions in reduce broad-spectrum antibiotic use on general pediatric wards. *Infection* 2017;45 (4):493-504.

ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT SKROTUM OLGULARINDA TANI VE TEDAVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: 5 YILLIK DENEYİMİMİZ

Evaluation of Diagnosis and Treatment in Childhood Acute Scrotum: Our 5-Year Experience

Hülya İPEK¹ (0000-0002-3496-8939), Gül DOĞAN² (0000-0002-3281-9323)

ÖZET

Amaç: Akut skrotum önemli bir klinik durum olup, nedenleri arasında epididimit, epididimo-orşit, spermatik kordonun torsiyonu ve testiküler uzantıların torsiyonu sayılabilir. Görüntüleme yöntemleri ile akut skrotumun erken, doğru tanı ve tedavisi çok önemlidir. Biz bu çalışmada; intraskrotal patolojilerin nedenlerinden olan testis torsiyonu ve epididimo-orşit tanısı almış hastaları geriye dönük olarak değerlendirmeyi ve renkli doppler ultrasonografi etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, akut skrotum tanısı almış, yaşları 10 ay-17 yaş arası olan ve izole skrotal ağrı ile başvuran 94 hasta dahil edildi. Hastaların tüm tıbbi detayları, yaşı, ağrı başlangıcı, anemnezi ve renkli doppler Ultrasonografi sonucu hastaya yapılan müdahaleler kayıt altına alınmış olup, bu kayıtlar çalışma amacıyla kullanıldı.

Bulgular: Hastaların yaş aralığı 10 ay-17 yaş arasında olup ortalama yaş 11.9 ± 4.4 yıl idi. Tüm hastalara renkli doppler USG görüntüleme yöntemi uygulandı ve en önemli parametre olarak testis ve epididim kanlanmasında azalma kabul edildi. Hastaların 48'inde (%51,1) sağ tarafta, 46'sında ise sol tarafta (%48,9) ağrı mevcuttu. Olguların 40'ı (%42,6) testis torsiyonu, 54'ü (%57,4) ise orşit tanısı aldı. Renkli doppler ultrasonografi ile torsiyon vakalarında, anlamlı bir şekilde kanlanmada azalma ve ekojenite artışı olduğu belirlendi.

Sonuç: Akut skrotum çocuklarda acil müdahale gerektiren bir klinik durumdur. Bununla birlikte, akut skrotuma neden olan birçok patoloji mevcuttur. Akut skrotum vakalarında, ayırıcı tanının zamanında ve doğru olarak yapılabilmesi, olası testis kaybını önleyebilir ve gereksiz cerrahi müdahaleyi engelleyebilir. Bunun için günümüzde kullanım kolaylığı olan ve non-invaziv bir metot olan renkli doppler USG tercih edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Çocuk; testis; akut skrotum

ABSTRACT

Objective; Acute scrotum is an important clinical condition. Various clinical condition such as epididymitis, epididymo-orchitis, torsion of the spermatic cord and torsion of testicular extensions causes acute scrotum. Early, accurate diagnosis and treatment of acute scrotum with imaging methods is very important. In this study; we aimed to retrospectively evaluate the patients diagnosed with testicular torsion and epididymo-orchitis and determine the effectiveness of doppler ultrasonography.

Material-Method: The study included 94 patients with acute scrotum who were aged between 10-17 years and presented with isolated scrotal pain. All medical details, age, onset of pain, anemia and the results of color doppler ultrasonography were recorded.

Results: The age range of the patients ranged from 10 months to 17 years with a mean age of 11.9 ± 4.4 years. Color doppler US imaging was applied to all patients and the decrease in the blood supply of testis and epididymis was accepted as the most important parameter. 48 patients (51.1%) had pain on the right side and 46 (48.9%) patients on the left side. 40 (42.6%) of the cases were diagnosed with testicular torsion and 54 (57.4%) were diagnosed with orchitis. Doppler ultrasonography showed a significant decrease in blood supply + echogenicity in torsion cases.

Conclusion: The acute scrotum is a clinical condition requiring urgent intervention in children. However, there are many pathologies causing acute scrotum. In acute scrotum cases, early and accurate differential diagnosis can prevent possible testicular loss and prevent unnecessary surgical intervention. For this purpose, color Doppler ultrasonography, which is an easy-to-use and non-invasive method, should be preferred.

Keywords: Child; testis; acute scrotum

¹Hitit Üniversitesi Çorum Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çorum Türkiye.

² Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı, Çorum Türkiye.

Hülya İPEK, Dr.
Gül DOĞAN, Dr.

İletişim:

Dr. Hülya İPEK
Çepni mah. İnönü Cd. No:176,
19040 Merkez/Çorum
Telefon: 0364 222 11 00- 0 533
724 82 60
e-mail: drhulyad@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 18.07.2019
Kabul tarihi/Accepted:07.04.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.593590

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):88-94
Bozok Med J 2020;10(2):88-94

GİRİŞ

Akut skrotum, akut ağrı ile testiküler şişliğin gözlenmesi olarak tarif edilmiş olup, cerrahi ve tıbbi olarak birçok nedene bağlı olabilir (1). Akut skrotum nedenleri arasında; epididimit, epididimo-orşit, spermatik kordonun torsiyonu ve testiküler uzantıların torsiyonu sayılabilir (4). Görüntüleme yöntemleri ile akut skrotumun erken doğru tanı ve tedavisi önemlidir. Çünkü torsiyonun 6 saat gibi kısa bir sürede teşhis edilememesi sonradan telafi edilemeyen testiküler hasara yol açabilir (1). Çocuk ve yetişkinlerde ani başlangıçlı skrotal ağrıda ilk görüntüleme yöntemi olarak renkli doppler ultrasonografi kullanılır (5-11).

En sık akut skrotum nedeni epididimittir (12,13). Prepubertal çocuklarda testiküler uzantıların torsiyonu siktir, bu klinik durum testiküler torsiyon ve epididimo-orşit ile karıştırılabilir (2,13). Perinatal torsiyon sık gözlenmez ve çocuk vakaların %10'unu oluşturur (14,15). Skrotal yağ nekrozu sık olmamakla beraber benign bir skrotal ağrı sebebidir. Akut idiyopatik skrotal ödem ise nadir olup, kendini sınırlar ve sıklıkla ağrısızdır (16,17).

Testis torsiyonunda, ağrı ani başlangıçlıdır, ama epididimite ağrı şiddet zamanla artar (18). Akut skrotum ile başvuran çocukların %23'ünde testiküler torsiyon saptanmıştır (19). İskemi ve şüpheli torsiyon için 3 ay-18 yaş arası bireylerde Testicular Workup for Ischemia and Suspected Torsion (TWIST) değerlendirilmesi kullanılır ve klinik olarak geçerli olan yüksek pozitif prediktif değerleri mevcuttur (20). Bazı çalışmalar, eğer hasta ilk olarak acilde değerlendirilmişse, yüksek TWIST değerlendirme sahip hastaların direkt olarak ürolojik değerlendirmeye gönderilmesini, düşük veya orta TWIST değerine sahip olanların ise renkli doppler ultrasonografi ile değerlendirilmelerini önerilmektedir (21). Testis torsiyonunda doğru zamanlama ve teşhisle cerrahi olarak testisin kurtarılma oranı %100'dür (7). Günümüzde tanının doğrulanması amacı ile akut skrotum olguları ağırlıklı olarak renkli doppler USG ile değerlendirilir.

Gri skalalı USG torsiyon için daha az sensitif olmasına rağmen, epididimit, solid/kistik kitleler gibi diğer patolojilerin tanımında kullanılabilir (22). Bununla

birlikte, testiküler perfüzyon en iyi renkli doppler USG ile değerlendirilir (23,24). Renkli doppler USG'nin torsiyon teşhisi koymasındaki sensitivitesinin %96-100, spesifitesinin %84-100 düzeylerinde olduğu bildirilmiştir (24,25). Renkli doppler USG'nin cerrahi aciller ve diğer etiyolojilerin tanısının konulmasında faydalı olduğu bildirilmiştir (26).

Bu çalışmada akut skrotum nedenlerinden olan testis torsiyonu ve epididimo-orşit tanısı almış hastaları ve renkli doppler USG etkinliğini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif bu çalışma olup, Haziran 2013- Ocak 2018 tarihleri arasında çocuk cerrahisi kliniğinde akut skrotum tanısı ile tedavi edilen 94 hasta çalışmaya dahil edildi. Etik kurul 2019-175 tarih ve sayılı onayı ile alındı. Her hasta ve/veya ebeveynleri yapılan müdahaleler ve incelemeler konusunda önceden bilgilendirildi. 10-17 yaşları ve izole skrotal ağrısı olan çocuklar çalışmaya dahil edildi. Olguların 40'ında (%42,6) testis torsiyonu, 54'ünde (%57,4) ise orşit tanısı vardı. Daha önceden bilinen bir skrotal kitlesi olan veya travma hikayesi olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaşı, ağrı başlangıcı, anemnezi ve renkli doppler USG sonucu hastaya yapılan müdahaleler kayıt altına alınmış olup, bu kayıtlar çalışma amacıyla kullanılmıştır. Bu çalışmada, hastaya yapılan laboratuvar, USG ve konsültasyon, cerrahi veya tıbbi müdahale maliyetleri değerlendirilmedi.

Akut skrotum tanısı ile başvuran tüm hastalara konsültasyon istenilerek çocuk cerrahisi kliniğinde fizik muayenesi yapılmış ve Doppler USG görüntüleme istenmiştir. Hastaların Doppler USG'leri radyoloji bölümünde görevli doktorlar tarafından yapılmıştır. Doppler USG ve fiziksel muayene sonucunda hastaya uygun müdahalelerde bulunuldu.

İstatistik

Araştırmadan elde edilen veriler, ortamına aktararak Statistical Package for Social Science (SPSS) 21 programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma Ki-kare, 5'ten küçük beklenen değerlerin oranı %20'nin üstüne çıkması durumunda Pearson

Ki-kare exact yöntemi kullanılmıştır. Grupların karşılaştırılmasında sonuçların istatistiksel anlamlılığı $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Hastaların yaş aralığı 10 ay-17 yaş arasında olup ortalama yaş $11.9 \pm 4,4$ yıl idi. Hastaların %13,8'i 0-6 yaş, %33'ü 7-12 yaş, %53,2'si 13 yaş üzeri idi. Tüm hastalara renkli doppler USG görüntüleme yöntemi uygulandı ve en önemli parametre olarak testis ve epididimin kanlanmasında azalma kabul edildi. 48 hastada (%51,1) sağ tarafta, 46 hastada ise sol tarafta (%48,9) ağrı mevcuttu.

Hastaların başvuruları mevsimlere göre değerlendirildiğinde; 24 hasta (%25,5) sonbahar, 17 hasta (%18,1) kış, 36 hasta (%38,3) ilkbahar ve 17 hasta (%18,1) yaz aylarında akut skrotum tanısı ile kliniğimize başvurdu. 27 hasta (%28,7) ayakta takip edilirken, 67 (%71,3) hasta yatarak tedavi edildi.

Hastaların başvuru şikayetleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Fiziki muayenede, 14 (%14,9) hastada hiperemi ve hassasiyet, 14 (%14,9) hastada ağrı ve hiperemi, 8 (%8,5) hastada ödem ve hiperemi, 11 (%11,7) hastada ağrı, hiperemi ve hassasiyet, 18 (%19,1) hastada ağrı ve ödem, 11 (%11,7) hastada ise ağrı ve sertlik tespit edildi. Testis torsiyonlu tüm hastalarda kremasterik refleks alınamadı.

Tablo 1. Hastaların Başvuru Nedenleri Dağılımı.

Başvuru nedeni	f	(%)
İzole Ağrı	23	24,5
Şişlik	5	5,3
Ağrı ve Hiperemi	28	29,8
Ağrı, Şişlik ve Hiperemi	12	12,8
Ağrı-Şişlik	18	19,1
Sertlik	8	8,5
Toplam	94	100

f: frekans, %: yüzde.

Olguların 40'ı (%42,6) testis torsiyonu, 54'ü (%57,4) ise Orşit tanısı almıştır. USG bulguları incelendiğinde hastaların 20'sinde (%21,3) kanlanma ve ekojenite normal, 39'unda (%41,5) kanlanma artışı ve parankim ekosunda azalış; 35'inde (%37,2) kanlanmada azalma ve parankim ekosunda artış saptanmıştır.

Hastaların yaş grupları ile tanımlayıcı özellikleri arasında ilişki Tablo 2'de gösterilmiştir.

Analiz sonuçlarında yaş gruplarına göre mevsim, taraf, geliş şikâyeti, takip süresi ve tekrar süresi arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0,005$).

Hastaların yaş grubu ile takip şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş olup, 13-17 yaş grubu hastaların, 0-6 yaş grubu hastalardan anlamlı olarak fazla olduğu saptandı ($p < 0,001$).

Hastaların yaş grubu ile ameliyat bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş olup, 13-17 yaş grubu orşiektomi yapılan grubun 7-12 yaş arası orşiektomi yapılan gruptan anlamlı olarak farklı olduğu saptandı ($p < 0,001$).

Hastaların yaş grubu ile USG bulgusu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş olup, 13-17 yaş grubu USG bulgusu kanlanmada azalma ve ekojenite artış olan grubun 7-12 yaş kanlanmada azalma ve ekojenite artış olan gruptan anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi ($p < 0,001$).

Hastaların tanıları ile hastaneye geliş şikayetleri arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu, torsiyon tanısı alan hastaların orşit tanısı alan çocuklara göre anlamlı şekilde sertlik şikâyeti ile başvurdukları saptandı ($p < 0,001$).

Takip şekli ile hastanın tanısı arasında anlamlı bir ilişki olup, torsiyon tanısı alan grubun orşit tanısı alan gruba göre anlamlı bir şekilde daha fazla yatarak tedavi aldığı belirlendi ($p < 0,001$).

Hastaların USG bulguları ile şikâyetin olduğu taraf arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0,005$). Hastaların USG bulguları ile ameliyat bulguları

arasında anlamlı bir ilişki bulunup, orşiektomi yapılan grubun diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha yüksek kanlanmada azalma+ekojenite artış olduğu belirlenmiştir. Hastaların USG bulguları Tablo 3'de gösterilmiştir. Torsiyon grubunun USG bulgusunda anlamlı bir şekilde kanlanmada azalma+ekojenite artışı olduğu belirlenmiştir (p<0,001).

Testis torsiyonunda 6 saate kadar başvuran 34 hastaya (%34,7) cerrahi detorsiyon ve fiksasyon uygulanmıştır. Testis torsiyonunun 24. saatinden sonra başvuran 7 hastaya (%7,1) orşiektomi ve karşı testisin fiksasyonu uygulanmıştır. 3 hastaya ise (%3,6) apendiks testis torsiyonu nedeni ile explorasyon yapılmıştır.

Tablo-2. Hastaların Yaş Grupları ile Tanımlayıcı Özellikler Arasındaki İlişki.

Tamamlayıcı Özellikler	Yaş grupları			Test	
	0-6 yaş f (%)	7-12 yaş f (%)	f 13 yaş ve üzeri f (%)	χ ²	p
Mevsim					
Sonbahar	4 (%16,7)	6 (%25)	14 (%58,3)	4,878	0,576
Kış	0	6 (%35,3)	11 (%64,7)		
İlkbahar	6 (%16,7)	14 (%38,9)	16 (%44,4)		
Yaz	3 (%17,6)	5 (%29,4)	9 (%52,9)		
Taraf					
Sağ	7(%14,6)	17 (%35,4)	24 (%50)	0,405	0,809
Sol	6 (%13,0)	14 (%30,4)	26 (%56,5)		
Geliş şikâyeti					
Ağrı	0	7 (%30,4)	16 (%69,6)	9,361	0,513
Şişlik	1 (%20)	2 (%40)	2 (%40)		
Ağrı ve kızarıklık	3 (%10,7)	9 (%32,1)	16 (%57,1)		
Ağrı-şişlik-kızarıklık	3 (%25)	5 (%41,7)	4 (%33,3)		
Ağrı-şişlik	4 (%22,2)	6 (%33,3)	8 (%44,4)		
Sertlik	2 (%25)	2 (%25)	4 (%50)		
Takip şekli					
Ayakta	4 (%14,8)	15 (%55,6)	8 (%29,6)	9,835	0,006*
Yataktan	9 (%13,4)	16 (%23,9)	42 (%62,7)		
Takip süresi					
0	4 (%16)	13 (%52)	8 (%32,0)	7,640	0,272
1 kez	3 (%17,6)	5 (%29,4)	9 (%52,9)		
2 kez	3 (%10,3)	8 (%27,6)	18 (%62,1)		
3 ve üstü	3 (%13)	5 (%21,7)	15 (%65,2)		
Tanı					
Torsiyon	5 (%12,5)	5 (%12,5)	30 (%75)	15,17	0,001*
Orşit	8 (%14,8)	26 (%48,1)	20 (%37)		
Ameliyat bulgusu					
Medikal	8 (%14)	27 (%47,4)	22 (%38,6)	15,28	0,005*
Orşiektomi	1 (%16,7)	0	5 (%83,3)		
Detorsiyon	4 (%12,9)	4 (%12,9)	23 (%74,2)		
Tekrar sayısı					
0	5 (%14,3)	12 (%34,3)	18 (%51,4)	2,716	0,654
1 kez	7 (%12,3)	19 (%33,3)	31 (%54,4)		
2 kez	1 (%50)	0	1 (%50)		
USG bulgusu					
Normal	2 (%10)	9 (%45)	9 (%45)	14,95	0,004*
Kanlanma artmış ekojeniti azalmış	7 (%17,9)	18 (%46,2)	14 (%35,9)		
Kanlanma azalış ekojeniti artmış	4 (%11,4)	4 (%11,4)	27 (%77,1)		

f: frekans, %: yüzde. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak verilmiştir. Pearson Ki-kare exact. p<0,05 anlamlı

Tablo-3. USG Bulguların Göre Tanımlayıcı Özellikler Arasındaki İlişki.

Tamamlayıcı Özellikler	USG Bulguları			Test	p
	Normal	Kanlanma artış Ekojeniti azalış	Kanlanma azalış Ekojeniti artış	χ^2	
	f (%)	f (%)	f (%)		
Taraf					
Sağ	12 (%25)	19 (%39,6)	17 (%35,4)	0,812	0,666
Sol	8 (%17,4)	20 (%43,5)	18 (%39,1)		
Ameliyat bulgusu					
Medikal	17 (%29,8)	34 (%59,6)	6 (%10,5)	45,661	0,000*
Orşiyoktomi	0	0	6 (%100)		
Detorsiyon	3 (%9,7)	5 (%16,1)	23 (%74,2)		

f: frekans, %: yüzde, Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak verilmiştir, Pearson Ki-kare exact, p<0,05 anlamlı

TARTIŞMA

Çocuklardaki akut skrotum olgularının çoğunluğunu epididimo-orşit ve testis torsiyonu oluşturmaktadır (27,28,). Cummings ark.'larının yaptığı bir çalışmada akut skrotumlu çocuklarda testis torsiyon oranı %61 olarak saptanmıştır (30). Bu oran bildiğimiz kadarı ile literatürlerde verilen en yüksek orandır. Schalamon ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ise doppler USG'nin cerrahi acilleri diğer skrotal patolojilerden ayırmadaki sensitivitesi %84 olarak bildirilmiştir (26). Bizim çalışmamızda benzer olarak, renkli doppler ultrasonografinin sensitivitesi %86,8 spesifitesi ise %82,1 olarak tespit edilmiştir. Ultrasonografik inceleme, akut skrotum olgularında gerekli olup ve kesin tanının konulması ve diğer olası patolojilerin ekarte edilmesi için gereklidir. Bununla birlikte alt abdominal ağrısı olan çocukların testisleri de torsiyon açısından mutlaka muayene edilmelidir (29). Bu muayene ile olası testis torsiyon vakalarının atlanmasını önlemenin yanında appendektomide dahil olmak üzere gereksiz cerrahi müdahalelerin önüne geçilecektir. İnmemiş testiste, testis torsiyonunun teşhisi, akut abdomen veya inkarserehniyi taklit edeceği için zordur.

Akut skrotumun en sık görüldüğü zaman dilimi bimodal özellik gösterir, 12-18 yaş arası ve yaşamın ilk yılı en sık görülen zaman aralıklarıdır (29,31). Bizim çalışmamızda da akut skrotumlu olguların %53,2 'si 13 yaş ve üzeriydi. Özellikle 7-12yaş aralığında ve akut skrotum bulguları ile gelen hastalarda testis torsiyon

ihtimali mutlaka ekarte edilmelidir. Akut skrotum genellikle kış aylarında gözlenir. Torsiyonun ise yapılan bir çalışmada ocak ve ağustos aylarında sık olduğu gözlenmiştir. Azalmış atmosferik basınç ve nem oranı bu durumu açıklamaktadır (2). Yine aynı çalışma da ise, akut skrotum nedeni cerrahi müdahalelerin en sık yaz ve kış aylarında, en az ise sonbahar aylarında yapıldığı bildirilmiş, bu durum yaz aylarında kremaster kasının göreceli olarak fazla kontraksiyonuna ve su sporlarına atfedilmiştir (2). Bir diğer çalışmada ise kremasterik refleks ile soğuk hava arasında bir ilişki saptanmış ve hipertrofik kremasterik refleksin torsiyon için bir predispozan faktör olabileceği bildirilmiştir (32). Çalışmamızda akut skrotum tanısı başvuran hastalar en çok %38 oranı ile ilkbahar aylarında başvurdu. Mevsimler kesin bir prediktif faktör olarak kabul edilmemelidir.

Yapılan bir çalışmada sol testistin daha sık torsiyone olduğu (%58) saptanmıştır (2). Bizim çalışmamızda da hem akut skrotum hem de torsiyon sol testiste daha sık olarak gözlemlendi.

Epididimit ve orşitte kremasterik refleks kaybolmaz iken, testis torsiyonunda etkilenen tarafta refleks alınamaz, testis elave edilirse rahatlama olabilir (29,31). Bizim çalışmamızda da testis torsiyonu olan hastalarda, etkilenen bölgede kremasterik refleks saptanamadı. Muayene bulgusu ve ileri görüntüleme ve devamında tedavinin şekline karar vermek için bu

bulgu önemlidir, çünkü testis torsiyonunda ilk 6 saat, altın saat (Golden hour) olarak kabul edilmektedir (29). İmkanların yetersiz olduğu durumlarda, kremaster refleks kaybı cerrahi eksplorasyon için bir neden olarak kabul edilebilir (30).

Akut faz reaktanları akut epididimit ile diğer testis inflamasyonlarını ayırmakta yeterli olsa da testis torsiyonu ile ayırımında bizlere yeterli bilgi vermez (33). Çalışmamızda akut faz reaktanları ele alınmadı. Akut skrotum olgularında, 25 yaşına kadar en sık testis torsiyonu, epididimo-orşit ve testis apendiks torsiyonu gözlenir (34). Benzer bir çalışmada, testis torsiyonu, epididimo-orşit ve testis apendiks torsiyonu oranı sırasıyla %74,2, %3,4 ve %8,2 olarak bulunmuştur (35). Testis torsiyonun cerrahi endikasyon açısından yüksek oranda olması, akut skrotum olgularında erken tanının önemini vurgulamaktadır.

Yaklaşık 20 yıldan beri renkli dopplers krotal USG, testis patolojilerinin tanısında kullanılmaktadır (26). Akut skrotumlu hastaların sadece %20'sinden azı cerrahiye ihtiyaç duymaktadır. Bu nedenle akut skrotumlu hastaları testis torsiyonu şüphesi nedeniyle cerrahi yükten kurtarmak amacı ile görüntüleme yöntemleri uygulanmaktadır (36). Bununla birlikte renkli doppler USG'nin tecrübeli personel tarafından yapılması önemlidir. Testis torsiyonunda testisin korunması büyük ölçüde hastanenin ve kliniğinin kapasitesi ile ilgilidir (37). Noninvaziv bir yöntem olması ve kolaylıkla uygulanabilir olması nedeniyle renkli doppler USG, akut skrotum olgularında tavsiye edilebilir. İnkompakt ve erken torsiyonlarda, renkli doppler USG'de yalancı negatif sonuçlar elde (38). Fizik muayene ve hastayı genel olarak değerlendirmek, özellikle çocuk akut skrotum olgularında önemlidir.

Testis torsiyon amelityatlarında, kontralateral orşiopeksi gereklidir, çünkü diğer taraftaki testisin de artmış torsiyon riski mevcuttur (39). Bizim çalışmamızda da karşı taraf testisine orşiopeksi uygulanmıştır.

Limitasyonlar

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif bir çalışmadır. Sadece çocuk cerrahisi konsültasyonları istenen hastalar çalışmaya dahil edildi, diğer hekimler

tarafından acil serviste değerlendirilen ve Çocuk cerrahisi konsültasyonu alınmayan hastalardan veri ve sonuç alınamadı. Çalışma yapılan bölge tipik Anadolu iklimine sahip olup, çok sıcak ve soğuk iklim koşullarını içermemektedir. Renkli doppler USG tek hekim tarafından değil birden fazla hekim tarafından değerlendirildi. Travma vakaları ve daha önceden kitlesi olan vakalar çalışma dışı tutuldu ve Çocuk hastalıkları polikliniğine ve/veya Çocuk ürolojisi bölümüne başvuran hastalar hakkında yeterli bilgi elde edilemedi. Hastalara yapılan müdahale ve konsültasyonların maliyeti değerlendirilmedi. Gerek cerrahi gerekse tıbbi tedavi alan hastaların takibi, nüks karşı tarafın torsiyonu veya diğer patolojik durumların ekarte edilmesi için önemlidir.

SONUÇ

Akut skrotum çocuklarda acil müdahale gerektiren bir klinik durumdur. Bununla birlikte, akut skrotuma neden olan birçok patoloji mevcuttur. Akut skrotum vakalarında, ayırıcı tanının zamanında ve doğru olarak yapılabilmesi, olası testis kaybını önleyebilir ve gereksiz cerrahi müdahaleyi engelleyebilir. Bunun için günümüzde kullanım kolaylığı olan ve non-invaziv bir metod olan renkli doppler USG tercih edilmelidir. Akut skrotum nedenlerinin ve ilişkilerinin ortaya çıkarılabilmesi amaçlı çok merkezli ve daha fazla hastanın dahil olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kapoor S. Testicular torsion: a race against time. *Int J Clin Pract* 2008;62:821-7.
2. Pogorelic Z, Mustapic K, Jukic M, et al. Management of acute scrotum in children: a 25-year single center experience on 558 pediatric patients. *Can J Urol* 2016;23:8594-601.
3. Takimoto K, Okamoto K, Wakabayashi Y, Okada Y. Torsion of spermatocele: a rare manifestation. *Urol Int* 2002;69:164-5.
4. Cattolica EV, Karol JB, Rankin KN et al (1982) High testicular salvage rate in torsion of the spermatic cord. *J Urol* 128:66-68.
5. Delaney LR, Karmazyn B (2013) Ultrasound of the pediatric scrotum. *Semin Ultrasound CT MR* 34:248-256.
6. Karmazyn B Scrotal ultrasound. *Ultrasound Clin* 5:61-74, 2010.
7. Sung EK, Setty BN, Castro-Aragon I (2012) Sonography of the pediatric scrotum: emphasis on the Ts — torsion, trauma, and tumors. *AJR Am J Roentgenol* 198:996-1003
8. Aso C, Enriquez G, Fite M et al (2005) Gray-scale and color Doppler sonography of scrotal disorders in children: an update. *Radiographics* 25:1197-1214.

9. Carkaci S, Ozkan E, Lane D, Yang WT (2010) Scrotal sonography revisited. *J Clin Ultrasound* 38:21–37.
10. Cokkinos DD, Antypa E, Tserotas P et al (2011) Emergency ultrasound of the scrotum: a review of the commonest pathologic conditions. *Curr Probl Diagn Radiol* 40:1–14.
11. Yang C Jr, Song B, Liu X et al (2011) Acute scrotum in children: an 18-year retrospective study. *Pediatr Emerg Care* 27:270–274.
12. Lorenzo L, Rogel R, Sanchez-Gonzalez JV, et al. Evaluation of adult acute scrotum in the emergency room: clinical characteristics, diagnosis, management, and costs. *Urology* 2016;94:36-41.
13. Karmazyn B, Steinberg R, Livne P, et al. Duplex sonographic findings in children with torsion of the testicular appendages: overlap with epididymitis and epididymoorchitis. *J Pediatr Surg* 2006;41:500-4.
14. Sanguesa Nebot C, Llorens Salvador R, Pico Aliaga S, Garces Inigo E. Perinatal testicular torsion: ultrasound assessment and differential diagnosis. *Radiologia* 2017;59:391-400.
15. Baldisserotto M, de Souza JC, Pertence AP, Dora MD. Color Doppler sonography of normal and torsed testicular appendages in children. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1287-92.
16. Blevic C, Conighi ML, Bucci V, et al. Torsion of huge epididymal cyst in a 16-year-old boy: case report and review of the literature. *Pediatr Med Chir* 2018;40:20-2.
17. Mario Messina, Giulia Fusi, Francesco Ferrara, Edoardo Bindi, Chiara Pellegrino, Francesco Molinaro, Rossella Angotti. A rare cause of acute scrotum in a child: torsion of an epididymal cyst. Case report and review of the literature. *Pediatr Med Chir* 2019; 41:210:22-23.
18. Graumann LA, Dietz HG, Stehr M. Urinalysis in children with epididymitis. *Eur J Pediatr Surg* 2010;20:247-9.
19. Kalfa N, Veyrac C, LopezMet al (2007) Multicenter assessment of ultrasound of the spermatic cord in children with acute scrotum. *J Urol* 177:297–301
20. Boettcher M, Krebs T, Bergholz R, Wenke K, Aronson D, Reinshagen K. Clinical and sonographic features predict testicular torsion in children: a prospective study. *BJU Int* 2013;112:1201-6.
21. Frohlich LC, Paydar-Darian N, Cilento BG Jr, Lee LK. Prospective validation of clinical score for males presenting with an acute scrotum. *Acad Emerg Med* 2017;24:1474-82.
22. Sparano A, Acampora C, Scaglione M, Romano L. Using color power Doppler ultrasound imaging to diagnose the acute scrotum. A pictorial essay. *Emerg Radiol* 2008;15:289-94.
23. Yagil Y, Naroditsky I, Milhem J, et al. Role of Doppler ultrasonography in the triage of acute scrotum in the emergency department. *J Ultrasound Med* 2010;29:11-21.
24. Altinkilic B, Pilatz A, Weidner W. Detection of normal intratesticular perfusion using color coded duplex sonography obviates need for scrotal exploration in patients with suspected testicular torsion. *J Urol* 2013;189:1853-8.
25. Baker LA, Sigman D, Mathews RI et al (2000) An analysis of clinical outcomes using color doppler testicular ultrasound for testicular torsion. *Pediatrics* 105:604–607.
26. Schalamon J, Ainoedhofer H, Schleef J, et al. Management of acute scrotum in children-the impact of Doppler ultrasound. *J Pediatr Surg* 2006;41:1377-80.
27. Corbett HJ, Simpson ET. Management of the acute scrotum in children. *ANZ J Surg.* 2002;72:226-228.
28. McAndrew HF, Pemberton R, Kikiros CS, Gollow I. The incidence and investigation of acute scrotal problems in children. *Pediatr Surg Int.* 2002;18:435-437.
29. Molokwu CN, Somani BK, Goodman CM. Outcomes of scrotal exploration for acute scrotal pain suspicious of testicular torsion: a consecutive case series of 173 patients. *BJU Int.* 2011;107:990-993.
30. Cummings JM, Boullier JA, Sekhon D, Bose K. Adult Testicular Torsion. *J Urol.* 2002;167:2109-2110.
31. Pogorelić Z, Mrklić I, Jurić I. Do not forget to include testicular torsion in differential diagnosis of lower acute abdominal pain in young males. *J Pediatr Urol* 2013;9(6):1161-1165.
32. Fernando Korkeş; Paulo Roberto dos Anjos Cabral; Caio Dal Moro Alves; Mariana Lorenzi Savioli; Antonio Carlos Lima Pompeo, Testicular torsion and weather conditions: analysis of 21,289 cases in Brazil. *Int. braz j urol.* vol.38 no.2 Rio de Janeiro Mar./Apr. 2012.
33. Meštrović J, Biocic M, Pogoreli Z et al. Differentiation of inflammatory from non-inflammatory causes of acute scrotum using relatively simple laboratory tests: prospective study. *J Pediatr Urol* 2013;9(3):313-317.
34. Burgher SW. Acute scrotal pain. *Emerg Med Clin North Am.* 1998, 16:781–809,,,,, Kadish HA, Bolte RG. A retrospective review of pediatric patients with epididymitis, testicular torsion, and torsion of testicular appendage, *Pediatrics*, 1998;102:73-76.
35. Mustafa Güneş, Mehmet Umul, Muammer Altok, Mehmet Akyüz, Cemal Selçuk İşoğlu, Fatih Uruç, Bekir Aras, Zülfü Sertkaya, Ahmet Ürkmez, Ercan Baş, and Muzaffer Oğuz Keleş, Is it possible to distinguish testicular torsion from other causes of acute scrotum in patients who underwent scrotal exploration? A multi-center clinical trial. *Cent European J Urol.* 2015; 68(2): 252–256.
36. Pepe P, Panella P, Pennisi M, Aragona F. Does color Doppler sonography improve the clinical assessment of patients with acute scrotum? *Eur J Radiol.* 2006;60:120–124.
37. Cimador M, Di Pace MR, Castagnetti M, De Grazia E. Predictors of testicular viability in testicular torsion. *J Pediatr Urol.* 2007;3:387–390.
38. Alka M. Agrawal, Prem Siddhart Tripathi, Amit Shankhwar, and C. Naveen. *J Family Med Prim Care.* 2014 Oct-Dec; 3(4): 409–412. Role of Ultrasound with Color Doppler in Acute Scrotum Management.
39. Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie. Das akute Skrotum. Last accessed on 30 April 2019 available at: www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/006-023I-S1_Aktues_Skrotum.pdf.

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ'NDE ENDOSKOPİK TAŞ CERRAHİSİ DENEYİMİMİZ

Our Endoscopic Stone Surgery Experience at Yozgat Bozok University

Mehmet CANIKLIOĞLU (0000-0003-2216-5677), Ünal ÖZTEKİN (0000-0001-9568-9442), Sercan SARI (0000-0002-0994-3799), Abdullah GÜREL (0000-0003-3112-448X), Volkan SELMİ (0000-0003-2605-9935), Levent IŞIKAY (0000-0001-6345-0189)

ÖZET

Amaç: Yozgat Bozok Üniversitesi'nde endoürolojik taş tedavisindeki deneyimimizi sunmak.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 2014-2019 yılları arasında kliniğimizde fleksible üreterorenoskopi ile taş tedavisi uygulanan 392 hasta dâhil edildi. Taşlar 200 µm Holmium lazer probu ile toz haline getirildiler. Hastalara ait demografik veriler, taş boyutu, dansitesi ve hacmi, taşın opasitesi, operasyon süresi, giriş kılıfı kullanımı, taşsızlık oranı verileri kayıt altına alındı. Tanımlayıcı analizler yapıldı.

Bulgular: Tüm grupta taş hacmi ortalaması da 634,87±779,2 ml idi. Operasyon sürelerimizin ortalaması 41,86±22,1 dk. olarak raporlandı. Ameliyat sonrasında 76 hastada (%19,4) rezidü taş vardı.

Sonuç: Yozgat Bozok Üniversitesi Üroloji kliniği olarak endoskopik taş tedavisinde her geçen gün kendimizi geliştirmekte ve başarılı tedavi oranlarımızı arttırmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Bozok Üniversitesi; üriner taş hastalığı; lazer; fleksible üreterorenoskopi

ABSTRACT

Aim: To present our endourologic stone surgery experience in Yozgat Bozok University.

Materials and Methods: Three hundred and ninety-two (392) patients who underwent endourologic stone surgery using flexible ureterorenoscopy, were included into the study in our clinic between 2014 and 2019. The stones were pulverized using 200 µm Holmium laser. Demographic data of the patients, stone size and density and volume and opacity, the operation time, access sheath usage, stone free rates were recorded. Descriptive analysis were performed.

Results: Overall stone volume was 634.87±779.2 ml. Operation time mean was 41.86±22.1. There were residual stone fragments only in 76 patients (19.4%).

Conclusion: As Yozgat Bozok University Urology clinic, we have been increasing our experience on endoscopic stone surgery and increasing successful treatment rates, day by day.

Keywords: Bozok University; urinary stone disease; laser; flexible ureterorenoscopy

Yozgat Bozok Üniversitesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Yozgat

Mehmet CANIKLIOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi
Ünal ÖZTEKİN, Dr. Öğr. Üyesi
Sercan SARI, Dr. Öğr. Üyesi
Abdullah GÜREL, Dr. Öğr. Üyesi
Volkan SELMİ, Dr. Öğr. Üyesi
Levent IŞIKAY, Prof. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Ü. Mehmet CANIKLIOĞLU
Yozgat Bozok Üniversitesi, Araştırma ve
Uygulama Hastanesi, Üroloji Anabilim
Dalı. 66200 Merkez/Yozgat
Tel: 05362915732
e-mail:
dr.mehmetcaniklioglu@gmail.com.tr

Geliş tarihi/Received: 21.08.2019

Kabul tarihi/Accepted: 04.12.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.604189

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):95-9
Bozok Med J 2020;10(2):95-9

Giriş

Philipp Bozzini'nin 1807'de Lichtleiter adını verdiği ilk sistoüretroskopun icadından bu yana endoürolojinin çehresi çok değişmiştir (1). Sonraki süreçte sistoüretroskopiden üst sistem endoskopisine gidiş çok doğal bir süreçti ve pediatrik sistoüretroskoplar ilk üreterorenoskoplar olarak kullanıldılar (2, 3). İlk rijit üreteroskoplarda kullanılan silindirik lensler yerini fiberoptik lenslere bırakmaya başlayınca fleksible üreterorenoskopinin (fURS) temelleri atılmış oldu. 1964'te Marschall ilk tanisal fURS işlemini gerçekleştirdi (4).

Geçmişte böbrek ve üreter taşı cerrahileri için neredeyse tek seçenek açık cerrahi iken günümüzde perkütan nefrolitotomi (PNL), beden dışı şok dalga litotripsi (ESWL), üreterorenoskopi (URS) ya da fURS arasında tedavi seçimi yapabilecek hale geldik. Eskiden URS ve fURS, sadece küçük taşlar için birer seçenek olarak kabul ediliyordu. Bu nedenle büyük taşlarda açık cerrahi ve PNL daha çok söz sahibi idiler.(5) Ancak son 10 yıldaki gelişmeler ve cerrahların deneyiminin artması ile bugün fURS büyük taşlarda da güvenilir bir cerrahi yöntem haline gelmiştir (6-8).

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de fURS çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızın amacı kliniğimizde fURS deneyimimizi literatür verileri eşliğinde tartışarak klinik tecrübelerimizi paylaşmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2014-2019 yılları arasında Yozgat Bozok Üniversitesi Üroloji kliniğinde fURS uygulanan 392 hasta dâhil edildi. Bu hastalara standart prosedür olarak litotomi pozisyonunda genel, spinal ya da epidural anestezi ile müdahale edildi. Hastalara önce sistoüretroskopi yapıldı ve ardından müdahale edilecek taraftaki üretere hidrofilik kılavuz tel yerleştirildi. Daha sonra 9,5F üreterorenoskop ile üretere girilerek mümkün olduğunca proksimale çıkıldı ve üreteroskopi ile birlikte üreteral dilatasyon yapıldı. Hastaların çoğuna üreteral giriş kılıfı, hidrofilik tel üzerinden kaydırılarak floroskopi kılavuzluğunda yerleştirildi. Bayanlarda 25 cm, erkeklerde 40 cm olan 12F giriş kılıfı kullanıldı. Giriş kılıfının ilerletilemediği az sayıda hastaya direkt olarak fURS yapıldı. Daha sonra 7,5F fURS (Karl Storz®, Flex-X2, Germany) ile üriner sisteme ulaşıldı. Taşlara

manevralar ve manipülasyonlarla ulaşılarak 200 µm Holmium lazer probu ile toz haline getirildiler. Litotripsi işlemi 8-15 Hz frekans aralığında ve 1,2-3 J arası güç kullanılarak gerçekleştirildi. Ödem, uzun süren cerrahi işlem, üreteral kingleşmeler, rezidü fragman varlığı gibi durumlarda JJ stent konularak fragmente parçalar spontan dökülmeye bırakıldı. Üretral meadan girildiği andan, JJ stent yerleştirme işleminin bitimine kadarki süre, operasyon süresi olarak kayıt altına alındı. Taşsızlık değerlendirmeleri postop 1. ayda çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerine göre yapıldı. Taş boyutları BT üzerinde hastane otomasyon sistemine ait yazılımdaki ölçüm araçları kullanılarak ölçüldü. 3 mm ve altı rezidüsü olan hastalar klinik anlamsız rezidü olarak kabul edildi. Taşsızlık oranları sadece ilk seans cerrahi sonrasındaki değerler şeklinde kayıt altına alındı.

Hastalara ait yaş, cinsiyet, geçirilmiş cerrahi öyküsü, taş boyutu, dansitesi ve hacmi, taşın opasitesi, operasyon süresi, giriş kılıfı kullanımı, taşsızlık oranı verileri kayıt altına alındı. Tüm bilimsel veri kayıtları için yerel etik kurul tarafından onay alındı (2017-KAEK-189_2018.12.12_15). Taş dansiteleri hastanemiz otomasyon programının verdiği verilere göre kaydedildi. Taş hacmi ölçümü için ölçekli idrar kaplarında tamamen çıkarılmış taş parçalarının taşıdığı su hacmi temel alındı. Toz haline getirilmiş taşlarda ya da rezidü olan olgularda taş hacmi, taşın 3 boyutunun çarpımının yarısı olarak kayıt altına alındı.

Veri analizleri geriye dönük olarak yapıldı. Tüm veri analizleri IBM® SPSS® Statistics v25 veri analiz programı (IBM Corp. Released 2017. IBM® SPSS® Statistics version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp) ile yapıldı. Eldeki verilere tanımlayıcı istatistikler uygulandı ve sonuçlar tablolar haline getirildi. Ayrıca, taş parametreleri ile operasyon süreleri yanı sıra rezidü boyutları ile taş parametreleri arasında Spearman korelasyon analizleri yapıldı ve elde edilen sonuçlar tablollaştırıldı.

BULGULAR

Hastaların demografik ve klinik verileri tablo-1'de özetlenmiştir. Buna göre hastalarımızın yaş ortalamaları 47,3'tü ve orta erişkinlik dönemindeki hasta sayımızın çok olduğunu gördük. Tüm grupta %64,8 ile erkek

egemenliği hâkimdi. Hastalarımızın %85,7'sinde daha önce geçirilmiş ESWL öyküsü, %61,4'ünde de geçirilmiş taş cerrahisi öyküsü yoktu.

Tablo 1: Tüm veri grubuna ait demografik ve klinik veriler.

VERİLER	DEĞERLER
Yaş (SD)	47,33±14,1
Cinsiyet n (%)	
Kadın	138 (35,5)
Erkek	254 (64,8)
ESWL öyküsü n (%)	
Var	56 (14,3)
Yok	336 (85,7)
Taş cerrahisi n (%)	
Var	151 (38,6)
Yok	241 (61,4)
Taş boyutu (mm±SD)	12,2±5,25
Taş dansitesi (HU)(SD)	1015,55±362,2
Taş hacmi (ml±SD)	634,87±779,2
Taş opasitesi n (%)	
Opak	328 (83,7)
Non-opak	43 (11,0)
Semiopak	21 (5,4)
Operasyon süresi (dk±SD)	41,86±22,1
JJ kullanımı n (%)	
Kullanıldı	388 (99,0)
Kullanılmadı	4 (1,0)
Rezidü boyutu (cm±SD)	1,51±3,48
Taşsızlık durumu	
Rezidü var	76 (19,4)
Rezidü yok	316 (80,6)
Giriş kılıfı n (%)	
Kullanıldı	375 (95,7)
Kullanılmadı	17 (4,3)

Hastalarımızın taş yapıları hakkındaki verilere bakıldığında taş boyutu ortalaması 12,2 mm idi. BT üzerinden ölçülen taş dansitesi ortalaması 1015,55 HU idi. Taş hacmi ortalaması da 634,87±779,2 ml idi. Taşların çoğu (%83,7) X-ray incelemelerde opak olarak görüntülendi.

Operasyon sürelerimiz çoğunlukla 1 saatin altındaydı (41,86±22,1 dk). İşlem esnasında üreteral giriş kılıfı ve işlem sonrası JJ stent kullanma oranlarımız sırasıyla %95,7 ve %99,0 idi.

Ameliyat sonrasında 76 hastada (%19,4) rezidü taş vardı ve bu rezidülerin ortalama boyutu 1,51±3,48 cm kadardı. Hiçbir hastada 3 mm'in altında rezidü taş bulunmuyordu.

Operasyon süresi ile taş parametreleri arasındaki korelasyon analizleri tablo 2'de özetlenmiştir. Buna göre operasyon süresi ile taş boyutu, hacmi ve dansitesi arasında doğrusal bir ilişki vardır (p=0,0).

Tablo 2: Operasyon süresi ile taş parametreleri arasındaki korelasyonlar

Operasyon Süresi	r	p
Taş boyutu	0,71	0,0
Taş hacmi	0,78	0,0
Taş dansitesi	0,37	0,0

r : Korelasyon katsayısı, p : alfa hata ihtimali

Tablo 3: Rezidü boyutu ile taş parametreleri arasındaki korelasyonlar

Rezidü boyutu (n=392)	r	p
Taş boyutu	0,31	0,0
Taş hacmi	0,36	0,0
Taş dansitesi	0,26	0,0
Rezidü boyutu (n=79)	r	p
Taş boyutu	0,18	0,56
Taş hacmi	0,09	0,19
Taş dansitesi	0,05	0,30

r : Korelasyon katsayısı, p : alfa hata ihtimali

Rezidü boyutu ile taş parametrelerinin korelasyon analizleri tablo 3'te verilmiştir. Buna göre rezidüsü bulunmayan hastalar da dâhil edilerek tüm grupta bakılan korelasyonlarda, rezidü boyutu ile taş parametrelerinin hepsi doğrusal korelasyon gösteriyordu. (p=0,0) Ancak sadece rezidüsü bulunan 79 hastada bu korelasyonlar ortadan kalkıyordu (p>0,05).

TARTIŞMA

Üriner taş hastalığı (ÜTH) tüm dünyada 22 milyonluk insidansı ile giderek artan bir sağlık sorunudur. (9) Üriner hastalıklar arasında ise üçüncü sıradadır. (10) Müslümanoğlu ve ark.'nın Türkiye'de yaptıkları 2468 hasta içeren seride buldukları geçirilmiş ÜTH öyküsü 18-70 yaş arası popülasyonda %11,1 olarak raporlandı. (11) Aynı çalışmada hastalığın insidansının gitgide daha çok arttığı, yaş ilerledikçe daha sık görüldüğü ve kadınlarda erkeklere oranla daha sık görüldüğü belirtildi. Bu veriler gösteriyor ki ÜTH tüm dünyada hatırı sayılır düzeyde klinik ilgi gerektiren bir hastalıktır ve daha uzun süre böyle olmaya devam edecektir.

Günümüzde ürolojinin artık teknoloji bağımlı bir cerrahi dal olduğu söylemi, abartılmış bir ifade değildir. Ve ürolojinin bu evrimini taş hastalığı tedavisindeki değişimlere borçlu olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. Yıllar içinde açık cerrahiden URS, ESWL, laparoskopi ve PNL'ye dönüşüm ürologların ufkunu genişletmiş gelişmelerdir. (5) Bu aşamadan sonra ürologlar, doğal portları kullanarak daha küçük ve teknolojik aletlerle daha büyük taşları, üriner sistemin neresinde olursa olsun başarıyla tedavi edebilme yönünde bir hedef belirlediler. Castro ve ark. 1980'de üst üriner sisteme ilk URS'yi gerçekleştirdikten sadece 3 yıl sonra Huffman ve ark. ilk retrograd intrarenal cerrahiyi (RIRC) ultrasonik litotriptör kullanarak gerçekleştirdiler.(12, 13) Ancak RIRC ile büyük böbrek taşlarına bile müdahale edilebilmesi için, 1995 yılında lazer litotripsinin üroloji pratiğine geçmesinin beklenmesi gerekiyordu.

Günümüzde bazen çoklu seanslar gerektirse de RIRC ile 2-4 cm arası taşlar bile tedavi edilebilmektedir(6). Bu nedenle, söz konusu bir üreter ya da böbrek taşı olduğunda, birçok üroloji kliniğinde olduğu gibi bizim kliniğimizde de RIRC, müdahale seçeneklerimiz arasında oldukça önemli bir yer kaplamaktadır.

Bizim popülasyonumuzun yaş ortalaması 47,33 olarak kayıt altına alındı ve erkek hasta hakimiyeti vardı (%64,8). Gerek yaş grubu gerekse de cinsiyet dağılımı Aboumarzouk ve ark.'nın 2012'de yazdığı 9 çalışmayı kapsayan metanaliz ile de uyumlu idi (14). Hâlbuki Müslümanoğlu ve ark.'nın çalışmasında Türkiye'de

ÜTH'nin bayanlarda daha çok görülmeye başladığı şeklindeydi(11). Buradan hareketle bayanlarda RIRC'nin cerrahlar tarafından daha az tercih edildiği ve erkek hastalar için sıklıkla tercih edilen bir yöntem olduğu söylenebilir. Cerrahların RIRC tercihinin erkeklerde daha yüksek olması, muhtemelen bayanlarda çoğu orta üreter taşının ve kısmen de üst üreter taşlarının rijit URS ile tedavi edilebiliyor olmasına bağlı olabilir. Zira imkân bulunduğu da semirijit URS ile taş müdahale edebilmek, gerek daha kalın ve güçlü lazer problemlerinin kullanımına imkân tanınması gerekse de daha büyük taş fragmanları çıkarma imkânının olması sebebi ile cerrah için çok daha konforlu ve hızlı bir cerrahi fırsatı verebilmektedir.

Berardinelli'nin çalışmasında operasyon süresi $63,5 \pm 32,4$ dk iken bizim süremiz $41,96 \pm 22,1$ dk idi (5). Aboumarzouk bu süreyi $82,5$ dk (28-215 dk) olarak vermişti (14). Ancak bu metanalizin 2 cm'den büyük taşlara ait olduğu da unutulmamalıdır. Bizim olgularımızın %95,7'sinde üreteral giriş kılıfı yerleştirmemize ve %99,0 JJ stent kullanmamıza rağmen daha kısa operasyon süresi elde etmemizi, kliniğimizin bu cerrahideki tecrübesinin yıllar içindeki artışına bağlı olduğunu düşünüyoruz. JJ stent sadece 4 hastada kullanılmadı. Bunun sebebi bu hastaların operasyon sürelerinin nisbi olarak daha kısa sürmesi ve üreterde hiçbir fragmanın kalmamasından dolayıdır. Çalışmamızın sonuçlarına göre operasyon süremizi etkileyen en önemli faktörler taş parametreleriydi (Tablo 2). Taş boyutu, taş hacmi ve taş dansitesi içinde en çok taş hacmi cerrahi süreyi etkiliyordu ($r=0,78$). Taş parametreleri ile rezidü boyutu arasında tüm grupta gördüğümüz doğrusal korelasyon sadece rezidüsü olan hastalara indirildiğinde ortadan kalkıyordu (Tablo-3). Bu da bize taş boyut, hacim ve dansitesinin rezidü varlığını ve miktarını öngörmede tek başlarına etkin birer parametre olmadıklarını, lokalizasyonlara göre rezidü oranının değişim gösterebileceğini düşündürdü. Çalışmamızın bir limitasyonu olarak taş yerleşimlerinin ve hidronefroz kayıtlarının alınmamış olması bu konuda yorum yapmayı zorlaştırmaktadır. Ancak genel anlamda 3. basamak bir sağlık kuruluşu olmamız yönüyle başvuruda bulunan ya da kliniğimize refere edilen taş olgularının kompleks vakalar olması, rezidüleri bulunan olgularımızı açıklamada yardımcı olabilir.

Taşsızlık oranımız %79,8 olarak kayıt altına alındı. Berardinelli ve ark. bu oranı %73,6 olarak bildirdi. Ayrıca yine aynı çalışmada, toplamdaki çoklu taş oranını %35,9 ve çoklu kaliks taşı oranını %9,5 vermişlerdi (5). Sofer ve ark. 2002 yılında yayınladıkları 598 hastadan oluşan üst üriner sistem fURS ve URS serisinde tek seansta taşsızlık oranlarını %94 olarak bildirdiler. Ancak bu seride distal ve orta üreter taşları da vardı. Proksimale doğru gidildikçe taşsızlık oranı %84'e kadar geriliyordu (15). Aboumarzouk'un metanalizinde toplam taşsızlık oranı %93,7 olarak raporlandı(14). Elimizde olgularımıza ait taş yerleşimlerinin kayıtlarının olmaması nedeniyle taşsızlık oranımızdaki yükseklik hakkında pek fazla karşılaştırmalı yorum yapamıyoruz. Elimizde bulunan kısıtlı sayıda komplikasyon kaydına göre kliniğimizde major komplikasyon olarak iki olguda sepsis ve bir olguda üreteral perforasyon görülmektedir. Ancak komplikasyon kayıtlarının tam olmaması da çalışmamızın bir limitasyonudur. Sonuç olarak, çalışmamızda kliniğimizin 5 yıllık fURS tecrübesini aktarmaya çalıştık. Literatür ile kıyaslandığında kliniğimizde fURS noktasındaki tecrübenin iyi bir düzeyde olduğu, kliniğimizin RIRC uygulamasında ve eğitiminde deneyimimizin her geçen gün arttığı söylenebilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını taahhüt ederler.

Katkılar

Yazının hazırlanmasında herhangi bir maddi katkı ve bağış bulunmamaktadır.

REFERANSLAR

1. Choe JH, Kwak KW, Hong JH, Lee HM. Efficacy of lidocaine spray as topical anesthesia for outpatient rigid cystoscopy in women: a prospective, randomized, double-blind trial. *Urology*. 2008;71(4):561-6.
2. Lyon ES, Kyker JS, Schoenberg HW. Transurethral ureteroscopy in women: a ready addition to the urological armamentarium. *J Urol*. 1978;119(1):35-6.
3. Schacht FW. Congenital Valvular Obstruction of Prostatic Urethra with Vesical Diverticulum. *From the Section on Pathologic Anatomy, The Mayo Clinic. Submitted for publication June 15, 1929. The Journal of Urology*. 1930;24(1):83-90.
4. Marshall VF. Fiber Optics in Urology. *J Urol*. 1964;91:110-4.
5. Berardinelli F, Proietti S, Cindolo L, Pellegrini F, Pescechera R, Derek H, et al. A prospective multicenter European study on flexible

ureterorenoscopy for the management of renal stone. *Int Braz J Urol*. 2016;42(3):479-86.

6. Akman T, Binbay M, Ozgor F, Ugurlu M, Tekinarslan E, Kezer C, et al. Comparison of percutaneous nephrolithotomy and retrograde flexible nephrolithotripsy for the management of 2-4 cm stones: a matched-pair analysis. *BJU Int*. 2012;109(9):1384-9.
7. Akman T, Binbay M, Ugurlu M, Kaba M, Akcay M, Yazici O, et al. Outcomes of retrograde intrarenal surgery compared with percutaneous nephrolithotomy in elderly patients with moderate-size kidney stones: a matched-pair analysis. *J Endourol*. 2012;26(6):625-9.
8. Bozkurt OF, Resorlu B, Yildiz Y, Can CE, Unsal A. Retrograde intrarenal surgery versus percutaneous nephrolithotomy in the management of lower-pole renal stones with a diameter of 15 to 20 mm. *J Endourol*. 2011;25(7):1131-5.
9. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545-602.
10. Smith LH. The medical aspects of urolithiasis: an overview. *J Urol*. 1989;141(3 Pt 2):707-10.
11. Muslumanoglu AY, Binbay M, Yuruk E, Akman T, Tepeler A, Esen T, et al. Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey. I: Changing characteristics of urolithiasis. *Urol Res*. 2011;39(4):309-14.
12. Huffman JL, Bagley DH, Lyon ES. Extending cystoscopic techniques into the ureter and renal pelvis. Experience with ureteroscopy and pyeloscopy. *JAMA*. 1983;250(15):2002-5.
13. Perez-Castro Ellendt E, Martinez-Pineiro JA. [Transurethral ureteroscopy. A current urological procedure]. *Arch Esp Urol*. 1980;33(5):445-60.
14. Aboumarzouk OM, Monga M, Kata SG, Traxer O, Somani BK. Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for stones >2 cm: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol*. 2012;26(10):1257-63.
15. Sofer M, Watterson JD, Wollin TA, Nott L, Razvi H, Denstedt JD. Holmium:YAG laser lithotripsy for upper urinary tract calculi in 598 patients. *J Urol*. 2002;167(1):31-4.

GÜLEN YÜZLERİN ARDINDAN: ANGELMAN SENDROMU

Behind smiling faces: Angelman Syndrome

Ünal AKÇA (0000-0001-5480-1805), Aslıhan SANRI (0000-0003-1898-0898), Gülfer AKÇA (0000-0002-7139-3521), Merve Hilal DOLU(0000-0003-0278-6484), Haydar Ali TAŞDEMİR(0000-0002-8082-3773)

ÖZET

Amaç: Nörogelişimsel gerilik, epilepsi nedeniyle polikliniğimize başvuran Angelman Sendromu kliniği taşıyan hastalarımızın genetik ve klinik özelliklerini sunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Angelman/ Prader-Willi Sendromu tanısı koyduğumuz hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Mikrosefalisi, sürekli gülme atakları,hipotonisitesi,gelişimsel geriliği olan iki kız, üç erkek hastamızın floresan in situ hibridizasyon (FISH) incelemeleri 15q11-q13 delesyonu olarak sonuçlandı. Yaşları 1-4 yaş aralığındaydı. 3 hastamızın epilepsisi mevcuttu. Elektroensefalografilerinde (EEG) zemin aktivite bozukluğu ve diken dalgalarından oluşan epileptik aktivite saptandı. Antiepileptiklerle kontrol altına alındılar. Tüm hastalarda konuşma bozukluğu mevcutken, en sık görülen dismorfik bulgu geniş ağız, sonrasında sırasıyla frontal bossing, geniş aralıklı dişler ve burun kökü basıklığıydı. Prader-Willi tanısı alan nazogastrik (NG) ile beslenen 1 yaşındaki erkek hastada antenatal polihidramniöz ve inmemiş testis operasyonu hikayesi mevcuttu.Sık enfeksiyon geçiren bir hastada immün yetmezlik saptandı, intravenöz immunglobulin (iViG) tedavisi alıyor. Kranial görüntüleme bir hastada terminal zon, bir hastada corpuscallozum inceliği saptandı. Diğer hastaların görüntülemeleri normaldi. Görme ve işitme geriliği izlenmedi. Tüm hastalarımız fizik tedavi ve konuşma terapisi almaktadır.

Sonuç: Angelman Sendromu(AS) 15q11-q13 lokusunu içeren delesyon, uniparentaldizomi, imprintlenme defekti veya UBE3A gen defektinden kaynaklanan, nadir görülen bir genetik hastalıktır. 15q11q13 bölge delesyonu, AS' unun yaklaşık %70 inden sorumludur. Etkilenmiş kişilerde şiddetli mental retardasyon, motor gelişimde gerilik, konuşma bozukluğu, karakteristik yüz görünümü bulunmaktadır. 15q11-q13 delesyonlu kromozom anneden kalıtıldığında AS'u, babadan kalıtıldığında Prader-Willi sendromu oluşmaktadır

Anahtar Kelimeler: *Angelman Sendromu; mutlu kukla sendromu; maternal kalıtım*

ABSTRACT

Aim: The aim of our study is to present the genetic and clinical aspects of patients diagnosed with Angelman Syndrom admitted to our clinic with neuro developmental retardand aepilepsy.

Material and Methods: Retrospective clinical, genetic and laboratory data evaluated of the patients diagnosed with Angelman/ Prader- Willi Syndrome in our clinic.

Results: 2 female and 3 male patients presenting with microcephaly, recurrent laughing attacks, hypotonicity and neuro-developmental retard was admitted to our clinic. Fluorescence In Situ Hybridisation (FISH) chromosomal evaluation was performed and revealed that all 5 patients had 15q11-q13 deletion. The ages of these patients ranged from 1 to 4. 3 patient has been previously diagnosed with epilepsy. Electroencephalography (EEG) recordings showed that these patients had abnormal basal activity and epileptic discharges composed of spike waves. Upon these recordings anti-epileptic therapy was initiated to control epilepsy. All patientshad disturbed speech of varying degrees. The most common dysmorphic finding was widened mouth followed by frontal bossing, malocclusion of the teeth and compressed nasal root. One of our male patients diagnosed with Prader-Willi Syndrome who has been fed by a nasogastric tube also had history for polyhydramnios and operation for undescended testis. Another patient of our swashaving reccurent infections and was diagnosed as immuno-deficient and started receiving iViG therapy. Cranial imaging reveale done terminal zone thinning and one corpus callosum thinning in 2 different patients while all the other radiologic scans of remaining 3 patients were found to be normal. No visual or hearing abnormality was found in our patients. These patients are under going speech therapy and are on physical therapy and rehabilitation program.

Conclusion: Angelman Syndrome is a rarely seen genetic disorder caused by15q11-q13 loci deletion, uniparental disomia, genetic imprinting and/or UBE3A gene defect. 15q11-q13 deletion is responsible on %70 of the cases with Angelman Syndrome. Affected individuals present with severe mental retardation, speech disturbances, motor and neuro-developmental retardand characteristic facial abnormalities. 15q11-q13 deletion is called Angelman Syndrome when transmitted maternally and the same deletion is called Prader-Willi Syndrome when transmitted paternally.

Keywords: *Angelman Syndrome; happy puppet syndrome; maternal heredity*

Pediyatrik Nöroloji Bilim Dalı,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi ,
Samsun

Ünal AKÇA, Uzm.Dr.
Aslıhan SANRI, Uzm.Dr.
Gülfer AKÇA, Uzm.Dr.
Merve Hilal DOLU, Uzm.Dr.
Haydar Ali TAŞDEMİR,Prof. Dr.

İletişim:

Dr. Ünal AKÇA
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp
Fakültesi çocuk Hastanesi 55139
Atakum - Samsun / Turkey
Tel: +90 362 3121919
e-mail:
drunalakca@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 16.08.2019
Kabul tarihi/Accepted:19.02.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.605836

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):100-4
Bozok Med J 2020;10(2):100-4

GİRİŞ

Angelman Sendromu (AS), maternal kalıtlı 15q11-13 bölgesinin mikrodelesyonu ile karakterize nöro-genetik bir hastalıktır. İlk defa 1965 yılında İngiliz pediatrist Dr. Harry Angelman tarafından tanımlanan sendrom 1/15,000- 1/20,000 sıklıkta görülmektedir (1,2).

Hastalığın önde gelen bulguları zeka ve gelişme geriliği, belirgin konuşma bozukluğu, epileptik nöbetler, sürekli gülümseyen yüz ifadesidir. Bu tipik yüz görünümünden dolayı "Happy Puppet Syndrome" (Mutlu Kukla Sendromu) diye de adlandırılmaktadır. Hastaların %80'inde epileptik nöbet, mikrosefali ve skolyoz bulunmaktadır (3).

AS'nin diğer önemli bir nedeni, mikrodelesyon bölgesinde bulunan UBE3A (ubiquitin protein ligase E3A) gen mutasyonudur ve sendromun yaklaşık % 5-10'undan sorumludur. Diğer nedenler % 3-5 imprintlenme defekti ve % 2-3 paternal uniparental dizomidir (4,5).

Hastalığın en sık nedeni olan mikrodelesyonun tanısı moleküler sitogenetik bir yöntem olan fluorescence in-situ hybridization (FISH) tekniği ile konmaktadır (6). AS'nin genetik mekanizmaları ve sıklığı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo1: Angelman Sendromunun genetik mekanizmasının farklı sınıflandırmaları⁵

Sınıf	Genetik mekanizma	Sıklık(%)
I	Delesyon	70-75
II	Uniparenteral disomi	2-3
III	Imprinting defekti	3-5
IV	UBE3A mutasyonu	5-10
V	Bilinmeyen	10-15
VI	Diğer kromozom yeniden düzenlemesi	1-2

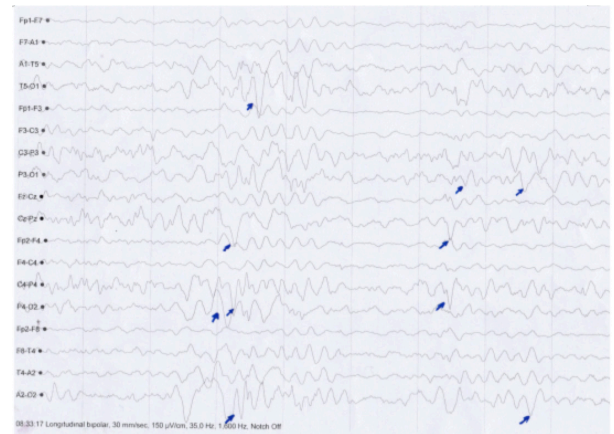
GEREÇ ve YÖNTEM

Nörogelişimsel gerilik ve epilepsi nedeniyle Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Nörolojisi polikliniğine başvuran hastalardan Angelman Sendromu kliniğine uyan hastaların fenotipik, nörolojik ve genetik özellikleri kaydedildi. Çocuk Genetik bölümü ile konsülte

edilerek FISH tekniği ile genetik çalışma yapıldı. En sık görülen fenotipik özellikler, epilepsi hastalığı olanlarda nöbetlerin tipleri ve elektroensefalografi (EEG) kayıtları, kranial görüntüleme sonuçları, görme ve işitme fonksiyonları varsa eşlik eden hastalıkları kaydedildi. Hastalarımızın fotoğraflarının bilimsel ortamda kullanılabilmesi için hasta velilerinden izin alındı.

BULGULAR

Mikrosefali, sürekli gülme atakları, hipotonisitesi, gelişimsel geriliği olan beş hastamızın FISH analizleri 15q11-q13 delesyonu olarak sonuçlandı. Bu hastaların 2'si kız 3'ü erkek idi. Yaşları 1-4 yaş aralığındaydı. 3 hastamızın epilepsisi mevcuttu. EEG'lerinde zemin aktivite bozukluğu, yavaşlama ve keskin dalgalardan oluşan epileptik aktivite saptandı (Resim 1). Epilepsili olgulardan ikisi tekli, birisi ise ikili antiepileptik kullanıyordu. Nöbetler antiepileptiklerle kontrol altındaydı. Tüm hastalarda konuşma bozukluğu mevcutken, en sık görülen fasyal dismorfik bulgu geniş ağız (%100), frontal bossing (%80), geniş aralıklı dişler (%60) ve burun kökü basıklığıydı (%60). Nazogastrik tüp ile beslenen 1 yaşındaki erkek hastanın antenatal polihidramniyoz ve inmemiş testis operasyonu hikayesi mevcuttu. Aynı mikrodelesyonların baba kaynaklı olması sebebiyle Prader-Willi Sendromu tanısı aldı.



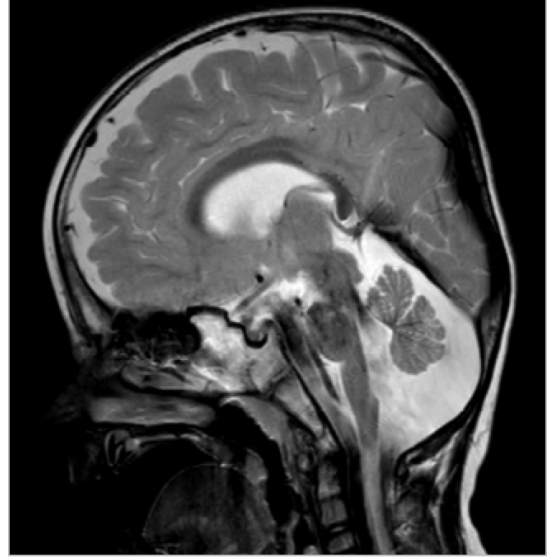
Resim 1. EEG'de zemin aktivite bozukluğu, yavaşlama ve keskin dalgalardan oluşan epileptik aktivite

Sık enfeksiyon geçiren bir hastada immün yetmezlik saptandı, intravenöz immunglobulin tedavisi alıyordu, tedaviye devam edildi. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde bir hastada terminal zon (Resim 2), bir hastada da korpus kallozum inceliği saptandı (Resim 3). Diğer hastaların santral sinir sistemi görüntülemeleri normaldi.

Hiçbir hastamızda görme ve işitme geriliği izlenmedi. Tüm hastalarımız fizik tedavi ve konuşma terapisi almaktaydı. Tüm hastalarımızda karyotip normal (46 XX/46 XY) ve 15q11-q13 delesyonu mevcuttu (%100). Hepsinde mikrosefali, konuşma bozukluğu, gelişimsel gerilik, geniş ağız vardı. Hastaların genetik, klinik ve tedavi bilgileri tablo 2' de özetlenmiştir. İki hastamızın fenotipik görünümüleri resim 4-5'de gösterilmiştir.



Resim 2. Beyin MRG koronal kesitte terminal zon varlığı



Resim 3. Korpus kallosumun gövde kısmında incelleme



Resim 4. Angelman Sendromuna fenotipik özelliği sürekli gülme atağı örneği



Resim 5. Angelman Sendromuna fenotipik özelliği mikrosefali, frontal bossing, mutlu kukla görüntüsü

Tablo 2: Hastaların genetik, klinik ve tedavi bilgileri

Olgu	1	2	3	4	5
Yaş	4	2	2	1	1
Karyotip	46,XX	46,XY	46,XY	46,XY	46,XX
Sürekli gülme atağı	+	+	+		
Hipotonisite		+	+	+	+
Frontal bossing	+	+		+	+
Epilepsi	+		+		+
AEi	Levetirasetam		Valproik asit		Fenobarbital Valproik asit
Geniş aralıklı dişler	+	+	+		
Beslenme sorunları		+			
Ekokardiyografi	TY	PDA VSD		MY	
İmmün yetmezlik		+			
Tanı	Angelman	Angelman	Angelman	Prader-Willi	Angelman

AEi: Anti-epileptik ilaç; TY: Triküspit Yetmezlik; PDA: Patent Duktus Arteriozus; VSD: Ventriküler Septal Defekt; MY: Mitral Yetmezlik.

TARTIŞMA

Angelman Sendromu (AS) 15q11-q13 lokusunu içeren delesyon, uniparental dizomi, imprintlenme defekti veya UBE3A gen defektinden kaynaklanan, nadir görülen bir genetik hastalıktır. 15q11q13 bölge delesyonu, AS'nin yaklaşık %70'inden sorumludur. Bizim serimizdeki tüm hastalarda 15q11-q13 lokusunu içeren delesyon izlendi.

15q11-q13 delesyonlukromozomanneden kalıtıldığında Angelman Sendromu, babadan kalıtıldığında Prader-Willi Sendromu oluşmaktadır. Bizim serimizde de 4. hastanın delesyon kalıtımı babadan olduğu için klinik Prader-Willi ile uyumlu bulundu. Prader-Willi sendromlu hastamızda tipik gülen yüz görünümü yoktu. Angelman Sendromlu diğer hastalara kıyasla daha hipotonikti. Yutma fonksiyonu ve beslenme isteği belirgin olarak daha geriydi. Hasta orogastrik beslenme kateteriyle beslenmekteydi. Angelman Sendromlu hastalardan daha erken yaşta tanısı konuldu.

2006 yılında Williams ve arkadaşları 1995 te yayınladıkları Angelman Sendromu tanı kriterlerini yeniden revize ettiler:

- Normal prenatal ve doğum öyküsü olması,
- 6-12. aydan sonra gelişim geriliğinin ortaya çıkması,

c) Metabolik, hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar değerlerinin normal olması,

d) Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT)'de normal görünüm (hafif bir kortikal atrofi olabilir) olması şeklinde fikir birliği sağlandı (7,8).

Hastalarımızın hepsinde miadında ve normal bir doğum hikayesi mevcuttu. Gelişim gerilikleri 6. aydan sonra ortaya çıkmış, metabolik ve hematolojik tetkikleri normaldi. Sadece bir hastada beyin görüntüleme terminal zon görünümü ve bir hastada da korpus kallozum inceliği dışında majör kranial görüntüleme anormalliği saptanmadı. Angelman Sendromu ve epilepsi birlikteliği yaklaşık % 80 olarak bildirilmiştir (9). Bizim serimizde de dört Angelman sendromlu hastanın üçünde epilepsi mevcuttu (%75), bu durum literatürle uyumludur. AS'de ilk nöbet çoğunlukla yaşamın ilk üç yılı içerisinde görülür (7,8,9), epileptik hastalarımızın hepsinde nöbetler ilk iki yıl içerisinde izlenmiştir. Literatürde valproat en sık kullanılan anti-epileptik iken sonrasında nitrazepam ve klonazepam kullanımı gelmektedir (9). Bizim serimizde de valproat en sık kullanılan anti-epileptiktir. Myoklonik nöbetleri olan hastalarda karbamazepin, okskarbamazepin ve vigabatrin nöbetlerde kötüleşmeye neden

olduğu gösterilmiştir (10). Bizim çalışmamızda bu antiepileptikleri alan hastamız yoktu. Etkilenmiş kişilerde şiddetli mental retardasyon, motor gelişimde gerilik, konuşma bozukluğu, karakteristik yüz görünümü bulunmaktadır. Hastaların hepsinde ciddi gelişim geriliği, konuşma bozukluğu, hareket kısıtlılığı, ataksik yürüme, güleç görünüm, el sallama hareketleri görülmektedir.

Hastaların %80' inden fazlasında mikrosefali izlenirken, 3 yaşın altında nöbetlerin izlenmesi, EEG' de geniş amplitüdü yavaş diken dalgalar ve trifazik dalgalar görülmektedir. %20-%80 arasında düz oksiput, protrüze dil, yutma zorlukları, infant döneminde beslenme problemleri, trunkal hipotoni, strabismus, hiperaktivite, uyku bozuklukları, skolyoz, kabızlık, obezite görülebilir 11. Bizim serimizde de hastaların tümünde mikrosefali, geniş ağız, konuşma zorluğu, gelişimsel gerilik izlendi. Hipotonisite ve frontal bossing %80 olarak saptandı. AS'li üç hastamızda sürekli gülme yüz fenotipi ve geniş aralıklı dişler mevcuttu. AS'li bir hastamız da immün yetmezlik tanısı aldı.

Günümüzde halen kromozomal defektin tamiri ve mutant gen restorasyonunu sağlayan bir tedavi yoktur. Sonuçta tedavi ve yönetim hastaların nörolojik ve fiziksel problemlerine odaklanmaktadır. Tedavi semptomatiktir. Hastaların hayat konforunu arttırmak için verilen eğitimler ve rehabilitasyon en önemli tedavi şekilleridir 11. Multidisipliner yaklaşım gerekmektedir (10). Tüm hastalarımız fizik tedavi ve yaşına uygun konuşma terapisi almaktaydı. Masaj ve aromaterapi gibi alternatif terapiler konsantrasyonu arttırmaya ve hiperaktiviteyi azaltmaya yarayabilir (12). Hipoterapi, hidroterapi ve müzikoterapi Angelman Sendromlu hastaların tedavisinde faydalı bulunmuştur (12).

SONUÇ

Angelman Sendromu 15q11-q13 lokusunu içeren delesyon, uniparental dizomi, imprintlenme defektive veya UBE3A gen defektinden kaynaklanan, nadir görülen bir genetik hastalıktır. 15q11q13 bölge delesyonu, AS'nin yaklaşık %70'inden sorumludur. Etkilenmiş kişilerde şiddetli mental retardasyon, motor gelişimde gerilik, konuşma bozukluğu, karakteristik yüz görünümü bulunmaktadır. 15q11-q13 delesyonlu kromozom

anneden kalıtıldığında Angelman Sendromu, babadan kalıtıldığında Prader-Willi sendromu oluşmaktadır. Bizde tipik yüz ifadesi, epilepsi ve otizm spektrum bozukluğu ile seyredilen bu antitenin hastalarımızdaki ortak özelliklerini ve tedavilerini literatüre sunduk, bu sendroma farkındalığı arttırmayı amaç edindik. Nöbet etiyojisi ve genetik malformasyonun nörolojik komplikasyonlara etkisi daha kapsamlı ve ileri araştırmalar gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Clayton-smith J, laan I. Angelmansyndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J MedGenet.* 2003;40:87-95.
2. Kyllerman M. On the prevalence of Angelmansyndrome. *Am J MedGenet* 1995; 59: 405
3. Guerrini R, Carrozzo R, Rinaldi R, Bonanni P. Angelmansyndrome: etiology, clinical features, diagnosis, and management of symptoms. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 647 – 66
4. Fang P, Lev-Lehman E, Tsai TF, ve ark. The spectrum of mutations in UBE3A causing Angelmansyndrome. *Hum MolGenet* 1999; 8: 129 -135.
5. Williams CA, Peters s, Calculator s. Facts about Angelmansyndrome. Angelmansyndrome Foundation website. http://www.angelman.org/wpcontent/uploads/2015/11/facts_about_as_2009_3-19-10.pdf. Accessed January 12, 2014.
6. Capková CP, Vrtěl R, Santavá A, ve ark. Molecular genetic study of causes of the Prader-Willi and Angelmansyndrome. *Cas Lek Cesk* 2005; 144: 113 – 118.
7. Charles A. Williams, Harry Angelman, Jill Clayton-Smith, Daniel J. Driscoll, Jill E. Hendrickson, Joan H.M. Knoll, R. Ellen Magenis, Albert Schinzel, Joseph Wagstaff, Elaine M. Midden, and Roberto T. Zori. Angelman Syndrome: Consensus for Diagnostic Criteria. *American Journal of Medical Genetics* 56:237-238 (1995)
8. Charles A. Williams, Arthur L. Beaudet, Jill Clayton-Smith, Joan H. Knoll, Martin Kyllerman, Laura A. Laan, R. Ellen Magenis, Ann Moncla, Albert A. Schinzel, Jane A. Summers, Joseph Wagstaff. Angelman Syndrome 2005: Updated Consensus for Diagnostic Criteria. *American Journal of Medical Genetics* 140A:413-418 (2006)
9. Bakke KA, Howlin P, Retterstøl L, Kanavin ØJ, Heiberg A, Nærlund T. Effect of epilepsy on autism symptoms in Angelman syndrome. *Mol Autism.* 2018 Jan 8;9:2. doi: 10.1186/s13229-017-0185-1. eCollection 2018.
10. Clayton-Smith J, Adams D, Dan B, Emerson F, Hood K. Management of Angelmansyndrome: a clinical guideline. Orphanet website. <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/AngelmanGuidelines2011.pdf>. Accessed January 14, 2014
11. Bonello D, Camilleri F, Calleja-Agius J. Angelman Syndrome: Management. *Neonatal Netw.* 2017 May 1;36(3):142-151. doi: 10.1891/0730-0832.36.3.142.
12. Fiumara A, Pittalà A, Cocuzza M, Sorge G. Epilepsy in patients with Angelmansyndrome. *Ital J Pediatr.* 2010;36:31. <http://dx.doi.org/10.1186/1824-7288-36-3>

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANISINA EŞLİK EDEN HASTALIKLAR: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Diseases Accompanying Familial Mediterranean Fever: A Single-centre Experience

Ayşenur PAÇ KISAARSLAN¹ (0000-0002-1800-9922) Sümeyra ÖZDEMİR ÇİÇEK¹(0000-0002-3290-4413), Nihal ŞAHİN¹(0000-0002-2122-6952), Sema Nur TAŞKIN¹(0000-0003-3400-1514), Hakan POYRAZOĞLU¹ (0000-0002-5142-8432), Zübeyde GÜNDÜZ²(0000-0003-1358-7632), Ruhan DÜŞÜNSEL¹ (0000-0003-0599-7199)

ÖZET

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi(AAA) tekrarlayan ateş, serozit, artrit atakları ile seyreden, otoinflamatuvar hastalıkların en sık görülenidir. Klasik bulguların yanında giderek artan oranda ve çeşitlilikte eşlik eden hastalıklar beraber seyretmektedir. Çalışmamızın amacı çocuk romatoloji merkezimize başvuran AAA tanılı çocuk hastalarda eşlik eden hastalıkları incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya takipteki 586 AAA tanılı hastadan eşlik eden hastalığı olan 107 hasta alındı. Hasta dosyalarından yaş, AAA tanı yaşı, klinik özellikleri, eşlik eden hastalık tanı yaşları, başvuru klinik ve laboratuvar özellikleri ve tedavileri kaydedildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 16 (IQR: 11,5-18) yıl, AAA tanı yaşı ise 7(IQR: 4-10) yıl olarak tespit edildi. Eşlik eden birinci hastalık ortalama tanı yaşı 10 (IQR:7-14), ikincisinin 11(IQR:7-15), üçüncüsünün 8(IQR:8-9) yıl idi. Hastalardan 96'sının (%89.71) ekson 10 mutasyonu mevcuttu. IgA vaskülit 9(%1.53), Behçet hastalığı 2(%0.34), poliarteritis nodosa (PAN) 1(%0.17), kutanöz PAN 2(%0.34), ürtikeryal vaskülit 1(%0.17), oligo-artiküler juvenil idiyopatik artrit(JİA) 6(%1.02), poliartiküler JİA 3(%0.51), EA 37(%6.31), kronik nonenfeksiyöz osteomyelit 7(%1.19), inflamatuvar bağırsak hastalığı 3(%0.51), dirençli AAA 33(%5.63), amiloidoz 4(%0.68), akut romatizmal ateş 3(%0.51), PFAPA 4(%0.86), çölyak hastalığı 2(%0.34), psöriasis 1(%0.17), morfea 1(%0.17), mukopolisakkaridoz tip 6 1(%0.17) hastada tespit edildi.

Sonuç: AAA tanısı ile takip edilen hastaların sistemik sorgu ve muayeneleri dikkatli şekilde yapılarak atak durumları, ilaç uyumları ve eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: *Ailevi akdeniz ateşi; çocuk; komorbidite*

ABSTRACT

Aim: Familial Mediterranean Fever (FMF) is the most common autoinflammatory disease with recurrent fever, serositis and arthritis attacks. In addition to the classical findings, it is accompanied by increasing concomitant diseases. The aim of this study was to investigate the concomitant diseases in children with FMF.

Material and Methods: 107 patients with concomitant disease out of 586 FMF patients were included in the study. Current age of patients, age at diagnosis of FMF, age at diagnosis of concomitant disease, the clinical features of FMF, clinical and laboratory characteristics of concomitant diseases and treatments obtained from patient records.

Results: The median age of the patients was 16(IQR:11,5-18) years and the age of FMF diagnosis was 7(IQR:4-10) years. The mean age of diagnosis of first accompanying disease was 10 (IQR: 7-14), the second was 11 (IQR: 7-15), and the third was 8 (IQR: 8-9) years. 96(89.71%) of the patients had exon 10 mutations. IgA vasculitis was seen in 9(1.53%), Behçet's disease in 2(0.34%), polyarteritis nodosa (PAN) in 1(0.17%), cutaneous PAN in 2(0.34%), urticarial vasculitis in 1(0.17%), oligoarticular juvenile idiopathic arthritis(JIA) in 6(1.02%), polyarticular JIA in 3(0.51%), ERA in 37(6.31%), chronic non-infectious osteomyelitis in 7(1.19%), inflammatory bowel disease in 3(0.51%), colchicine resistant FMF in 33(5.63%), amyloidosis in 4(0.68%), acute rheumatic fever in 3(0.51%), PFAPA in 4(0.86%), celiac disease in 2(0.34%), psoriasis in 1(0.17%), morphea in 1(0.17%), mucopolysaccharidosis type 6 in 1(0.17%) patient.

Conclusion: Patients followed up with the diagnosis of FMF should be carefully examined for systemic inquiry, and should be evaluated in terms of attack status, drug compliance and concomitant diseases.

Keywords: *Familial mediterranean fever; child; comorbidity*

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Acıbadem Hastanesi, Çocuk Romatolojisi, Kayseri, Türkiye

Ayşenur PAÇ KISAARSLAN,Dr. Öğr. Üyesi
Sümeyra ÖZDEMİR ÇİÇEK, Uzm. Dr
Nihal ŞAHİN, Uzm. Dr.
Sema Nur TAŞKIN, Arş. Gör.
Hakan POYRAZOĞLU,Prof. Dr.
Zübeyde GÜNDÜZ,Prof. Dr.
Ruhan DÜŞÜNSEL, Prof. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Ayşenur PAÇ KISAARSLAN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye
Tel: +905334128140

e-mail:
aysenurkisaarslan@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: :05.09.2019

Kabul tarihi/Accepted: 27.02.2020

DOI: 10.16919/bozoktip.616092

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):105-10

Bozok Med J 2020;10(2):105-10

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ateş, serozit, artrit atakları ile seyreden, sık görülen bir otoinflamatuar hastalıktır. Türkler, Ermeniler, Araplar ve Askenazi olmayan Yahudilerde diğer toplumlara göre daha fazla görülmektedir (1). Ülkemizde çocuklardaki sıklığı 9.3/10.000 olarak bildirilmektedir (2). Semptomların başlama yaşı yaklaşık 10 yıldır. Yirmi yaş öncesinde hastaların yaklaşık %80' i tanı almaktadır. Tanı çocuklarda Yalçinkaya-Özen kriterlerine göre konulmaktadır (3). Pysin proteinindeki defekt, inflamazom kompleksinde kontrolsüz aktivasyona ve aşırı IL-1 yanıtına yol açmaktadır (1). IL-1 yolağındaki bu aktivasyon diğer otoinflamatuar hastalıklar için de ortak sonuçtur. AAA, klasik bulguların yanında giderek artan oranda eşlik eden hastalıklarla beraber seyretmektedir. Eşlik eden hastalıkların patogenezinin yalnız doğal immün sistem değil, adaptif immün sistem aktivasyonu da katkıda bulunmaktadır. Eşlik eden hastalıklarda patogenetik yollardaki bu çeşitlilik, AAA için halen pek çok bilinmeyen olduğunu göstermektedir. IgA vaskülitinin %1-7, Poliarteritis Nodosa (PAN) ve Behçet Hastalığı (BH) ise %1 oranlarında AAA ile beraberliği bildirilmektedir (4,5). Son yıllarda özellikle erişkinlerde spondiloartropati ve İnflamatuar Bağırsak Hastalığı (İBH) beraberliği de bildirilmektedir (4).

Çalışmamızın amacı merkezimize başvuran AAA tanılı çocuk hastalardaki eşlik eden hastalıkları incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya halen Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji kliniğinde takip edilmekte olan AAA tanılı hastalar alındı. Takipteki 586 hastadan eşlik eden hastalığı olan 107 hasta seçildi. Hasta dosyalarından yaş, AAA tanı yaşı, eşlik eden hastalık tanı yaşları, AAA klinik özellikleri, eşlik eden hastalıkların başvuru klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavileri kaydedildi.

Retrospektif olarak yapılan çalışmanın yerel etik kurul kararı 20.03.2019 tarihli 2019/211 numara ile alındı.

İstatistik:

SPSS 22 programı kullanılarak istatistiksel analizleri yapıldı.(SPSS Inc.,Chicago, IL,USA) Kategorik verilerin sayı, yüzde ve persentilleri verildi.

Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 20.03.2019 tarihinde 2019/211 numara ile onaylanmıştır.

BULGULAR

Eşlik eden hastalığı olan 107 (%18.2) AAA hastası tespit edildi. Hastaların yaş median değeri 16 (IQR: 11,5-18) yıl, AAA tanı yaşı ise 7 (IQR: 4-10) yıl olarak tespit edildi. Eşlik eden 1. hastalık ortalama tanı yaşı 10 (IQR:7-14), 2.sinin 11 (IQR:7-15), 3. sünün 8 (IQR:8-9) yıl idi. AAA tanısında kullanılan klinik kriterlerin tespit edilme oranları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo1. AAA tanılı hastaların Klinik Özellikleri

AAA tanılı hasta sayısı	585
Eşlik eden hastalığı olan hasta sayısı	107
Yaş	16(IQR: 11,5-18)
AAA tanı Yaşı	7(IQR: 4-10)
1. Eşlik eden hastalık tanı yaşı	10(IQR:7-14)
2. Eşlik eden hastalık tanı yaşı	11(IQR:7-15)
3. Eşlik eden hastalık yaşı	8(IQR:8-9)
AAA Bulguları	
Ateş	77(%57.9)
Karın Ağrısı	79(%59.4)
Akut Artrit	42(%31.6)
Plevrit	21(%15.8)
Perikardit	7(%5.3)
Persistan AFR yüksekliği	47(%43.9)
AAA, ailevi Akdeniz ateşi; AFR, akut faz reaktanları	

Hastalardan 96'sının (%89.7) ekson 10 mutasyonu, 5 hastada (%3,8) ekson 2, 2 hastada (%1,6) ekson 3 mutasyonları mevcuttu.

IgA vaskülit 9 (%1.53), Behçet hastalığı 2(%0.34), PAN 1(%0.17), kutanöz PAN 2 (%0.34), ürtikeryal vaskülit 1 (%0.17), oligoartiküler Juvenil İdiyopatik Artrit (JİA) 6 (%1.02), poliartriküler JİA 3 (%0.51), Entezit ilişkili Artrit (EİA) 37 (%6.31), Kronik Nonenfeksiyöz Osteomyelit (KNO) 7 (%1.19), İnflamatuar Bağırsak Hastalığı (İBH) 3 (%0.51), dirençli AAA 33 (%5.63), amiloidoz 4 (%0.68), Akut Romatizmal Ateş (ARA) 3 (%0.51), Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve lenfadenit (PFAPA) sendromu

4 (%0.86), çölyak hastalığı 2 (%0.34), psöriyazis 1 (%0.17), morfea 1 (%0.17), mukopolisakkaridoz (MPS) 1 (%0.17) kişide tespit edildi. Eşlik eden hastalığın sırası, semptomlar ve verilen tedaviler Tablo 2’te özetlenmiştir.

Tablo2. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığına eşlik eden hastalıklar

(Sayı,% n:586	1. Eşlik Eden Hastalık (n) Bulgular Tedavi	2. Eşlik Eden Hastalık(n)/Bulgular / Tedavi	3. Eşlik Eden Hastalık(n)/Bulgu- lar/Tedavi
İmmünglobulin A vaskülit (9,1.53)	8 Cilt:8,Gastrointestinal sistem:7, Eklem:6,Renal:2 NSAI:3,Steroid:3	1/döküntü,GIS/steroid	
Behçet Hastalığı(2,0.34)	2 Oral aft:2,Genital aft:1,Üveit:1 Mtx:1,AZA:1,ADA:1		
PAN(1,0.17)	1 Döküntü, renal tutulum Steroid		
Kutanöz PAN(2,0.34)	1 Döküntü Steroid		1/döküntü/Mtx
Ürtikeryal Vaskül- it(1,0.17)	1 Ürtikeryal döküntü -		
OligoJIA(6,1.02)	6 Kronik artrit:4, Üveit:1, ANA(+):0	NSAI:44 Steroid: 3 İntraartiküler steroid :8 Mtx:40,SSZ:21,ETA:10 ADA:10,IFX:2,TOS:1	
PoliJIA(3,0.51)	3 Kronik artrit:3, RF(+):0		
EİA(37,6.31)	35 Kronik artrit:33,Entesit:20 Sakroileit:18,HLA B27(+):12	2/ kronikartrit,sakroileit/ Mtx,ADA,ETA	
KNO(7,1.19)	4 Kemik lezyonları:4	NSAI:7,Steroid:3 Mtx:4, ADA:2	1/kemik lezyonları/ Mtx, IL-1 blokajı
KNO/EİA	1 Artrit, Kemik lezyonları		
SAPHO	2 Sakroileit, akne		
IBH(3,0.51)	1 Kronik isal, Karın ağrısı Steroid, Mtx	2/kronik isal,AFR yüksekliği/ steroid, salofalk,IFX	
Dirençli AAA(33,5.63)	32 Atak:27, yüksek AFR: 26 Proteinüri:2, Amiloidoz:3 IL-1 Blokajı		1/atak/IL-1 blokajı
Amiloidoz(4,0.68)		1/proteinüri/IL-1 blokajı	

ARA(3,0.51)	3 Artrit:1, Kardit:3,AFR yüksekliği:1 Penisilin profilaksisi:3 Enalapril:3			
PFAPA(4,0.86)	4 Kriptik tonsillit:4 aft:4 Steroid			
Çölyak(2,0.34)	1 İsal, karın ağrısı		1/büyüme geriliği/ diyet	
Psöriasis(1,0.17)	1 Döküntü			
Morfea(1,0.17)			1/Döküntü/Lokal Takrolimus	
MPS(1,0.17)			1/Deformite, tipik yüz görünümü/Enzim replasmanı	

AAA: ailevi Akdeniz ateşi, ADA: Adalimumab, AFR: Akut faz reaktanları, AZA: Azatiyoprin, ETA: Etanersept, IFX: İnfliksımab, NSAI:Nonsteroid anti-inflamatuar, MPS: mukopolisakkaridoz, Mtx: Metotreksat, PAN: poliarteritis nodoza, SAPHO: Sinovit, Akne, Püstülozis, Hiperostozis, Osteit sendromu, SSZ: Sulfosalazin,TOS: Tosilizumab

TARTIŞMA

Çalışmamızda AAA'ya pek çok hastalığın eşlik edebileceğini tespit ettik. AAA otoinflamatuar bir hastalık olmasına rağmen, otoimmün mekanizmaların ön planda olduğu eşlik eden diğer hastalıklar doğal ve adaptif immün sistemin birbirinden ayrılmadığının da bir göstergesidir.

Vaskülitler içerisinde IgA ilişkili vaskülit %1-7 oranlarında AAA'ya eşlik etmektedir (5). Hastalarımızdaki vaskülitler arasında % 1,53 oran ile en fazla IgA ilişkili vaskülit yer almaktadır. Klinik pratiğimizde özellikle IgA ilişkili vaskülitli olan hastaların takiplerinde relapslar fazla, akut faz reaktanları yüksekliği persiste ediyorsa bu hastalarda AAA bulgularını araştırıyoruz. Literatürde %1 oranında PAN ve Behçet hastalığı AAA'ya eşlik etmektedir (4,5). PAN özellikle 2000 'li yılların öncesine göre daha az görülmektedir. Behçet hastalığı bulguları ise çocukluk döneminde başlamış olsa da, tanı çoğunlukla genç erişkinliğe kaymaktadır. Bu iki neden çocuk hastalarda BH ve PAN oranlarının erişkinlere göre daha az tespit edilmesini açıklayabilir. Büyük damar vaskülitlerden Takayasu'nun erişkin hastalarda, çocuklarda ise Kawasaki'nin AAA'ya eşlik ettiği bildirilmiştir (6,7).

Hastalarımızın %7,84'üne JİA eşlik ettiğini tespit ettik. Barut ve ark AAA'da % 8 oranında kronik artrit tespit etmişlerdir. Bu hastaların büyük kısmını oligoartiküler JİA'lı hastalar oluşturmakta, entesit ilişkili artrit 2. sırada yer almaktadır(8). Bizim hastalarımızda ise JİA alt grubundan entesit ilişkili artrit 1. sırada yer almaktadır. Entesit ilişkili artrit, çocuk hastalarda, erişkinlerde tanımlanan spondiloartropati veya ankilozan spondilit hastalıklarının karşılığı olarak kullanılmaktadır. Erişkin verilerinde AAA olan hastaların %12,9'una spondiloartropati eşlik etmektedir. Son yıllarda çocuk hastalarda da JİA alt tiplerinden entesit ilişkili artrit'in AAA'ya eşlik ettiğini bildiren yayınların sayısı giderek artmaktadır. AAA olan hastalarda entesit ilişkili artrit tanısı konulması için ILAR kriterlerinin yeterli olmadığı, yeni tanı kriteri geliştirilmesi gerekliliği de gündeme gelmiştir (9).

Kronik non-enfeksiyöz osteomyelit (KNO), kemik yapının ataklarla seyreden otoinflamatuar bir hastalığıdır (10). Hastalarımızın 7'sinde KNO tespit ettik. Bu hastaların hepsi M694V homozigot mutasyonu taşıyorlardı. KNO 'ya eşlik eden diğer hastalıklar psöriyasis, palmoplantar püstülozis, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, çölyak hastalığı olarak sıralanabilir (10). Şu ana kadar AAA ile KNO beraberliği vaka sunumları şeklindedir (10-

12). Özellikle AAA hastalarında sakroileit veya lokal kemik ağrıları varlığında KNO akılda tutulmalıdır. SAPHO (Sinovit, Akne, Püstülozis, Hiperostozis, Osteit) sendromu olan vakamız daha önce sunulmuştur (13). Bu hasta takiplerinde akut fazlarında persiste eden yükseklik olması nedeniyle AAA tanısı almıştır.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı çocuklarda ve erişkinlerde %1,4 oranında AAA ile birlikteliği bildirilmiştir (4,7). Bizim M694V homozigot mutasyonu olan 3 hastamızda Crohn hastalığı tespit edildi. Klinik pratiğimizde özellikle exon 10 mutasyonu olup, kronik ishal ve persiste eden akut faz reaktanlarında yüksekliği olan hastalarımızı İBH açısından gastroenteroloji departmanı ile beraber değerlendiriyoruz.

Hastalarımızın 3'ünde takipte karditin eşlik ettiği akut romatizmal ateş tanısı koyduk. Yıldız ve ark çalışmalarında %0,87 oranında akut romatizmal ateş eşlik ettiğini bildirmişlerdir (7). AAA ile takip edilen hastaların akut faz reaktanları yüksekliği yerine, ilaç uyumsuzluğu veya kolşisin yetersizliğine bağlanmadan önce mutlaka sistemik muayenede üfürüm değerlendirilmelidir. Akut artritin hem akut romatizmal ateş hem AAA tanı kriterleri içinde yer alması tanıda karışıklığa neden olabilmektedir. AAA'da kas iskelet sistemi şikayetlerinin sık görülmesi de akut romatizmal ateş tanısını geciktirmektedir. Bu nedenle akut faz reaktanlarında yüksekliği olan AAA hastaları akut romatizmal ateş açısından da değerlendirilmelidir. Hastalarımızın 4'üne ise PFAPA eşlik ediyordu. PFAPA tanısı, tekrarlayan ateş ataklarına aft, tonsillit, servikal lenfadenit bulgularının eşlik etmesiyle konulmaktadır. Hastalarımızda tipik AAA ataklarının yanında PFAPA atakları da mevcuttu. Yıldız ve ark da çalışmalarında %1 oranında PFAPA eşlik ettiğini bildirmişlerdir (7). Aynı hastada hem AAA atağı hem PFAPA atağı mevcudiyeti durumunda mevalonat kinaz eksikliği değerlendirilmelidir. Hastalarımızın mevalonat kinaz eksikliği açısından genetik tetkikleri çalışılmış, pozitif bulgu tespit edilmemiştir.

Hastalarımızın %5,63'ü kolşisin dirençli AAA olarak değerlendirilmiştir. Halen kolşisin dirençli AAA tanısı için bir görüş birliği bulunmamaktadır (14). Ancak son EULAR önerilerine göre son 6 ayda maksimum dozda

kolşisin kullanan, buna rağmen aylık atağı olan ve başka bir nedenle açıklanamamış akut faz reaktanları yüksekliği devam eden hastalarımızda kolşisin dirençli AAA tanısı ile IL-1 blokeri başlıyoruz (15). Takiplerde proteinürisi ortaya çıkan hastalar nefroloji departmanı ile değerlendirilip ACE inhibitörü başlanmakta, proteinüri düzelmez veya artarsa böbrek biyopsisi yapılmaktadır. Amiloidoz tespit ettiğimiz hastalara ise IL-1 blokeri başlanmaktadır.

Çalışmamızda AAA tanısı ile takip ettiğimiz hastalarımızda eşlik eden hastalıkları tanımladık. Üçüncü basamak hastane olmamız ve komplike vakaların refere edilmesinden dolayı bu oranlar yüksek tespit edilmiş olabilir. Artan sayıdaki bildirimler ve çok merkezli çalışmalar ile gerçek verilere ulaşılabilir.

KAYNAKLAR

1. Ozen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Front Immunol* 2017; 8:253.
2. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; 25(12):2445–2449.
3. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcarar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(4):395–398.
4. Atas N, Armagan B, Bodakci E, Satis H, Sari A, Bilge NSY, et al. Familial Mediterranean fever is associated with a wide spectrum of inflammatory disorders: results from a large cohort study. *Rheum Int* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04412-7>.
5. Demir S, Sag E, Dedeoglu F, Ozen S. Vasculitis in Systemic Autoinflammatory Diseases. *Front Pediatr* 2018;6:377.
6. Jain A, Misra DP, Sharma A, Wakhlu A, Aqarwal V, Negi VS. Vasculitis and vasculitis like manifestations in monogenic autoinflammatory syndromes. *Rheumatol Int* 2018;38(1):13–24.
7. Yıldız M, Adrovic A, Tasdemir E, Baba-Zada K, Aydın M, Koker O, et al. Evaluation of co-existing diseases in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatology Int* <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04391-9>.
8. Barut K, Sahin S, Adrovic A, Sinoplu AB, Yucel G, Pamuk G, et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatol Int* 2018;38(1):67-74.
9. Cherqaoui B, Rossi-Semerano L, Georgin-Lavialle S, Dusser P, Galeotti C, Piram M, et al. Boundaries between familial Mediterranean fever and juvenile spondyloarthritis: Analysis of three French retrospective cohorts. *Joint Bone Spine* 2018;85(6):733-739.
10. Jansson A, Renner ED, Ramser J, Mayer A, Haban M, Meindl A, et al. Classification of Non-Bacterial Osteitis: Retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheuma-*

tology (Oxford) 2007;46:154-160.

11. Beck C, Morbach H, Beer M, Stenzel M, Tappe D, Gattenlöhner S, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood:prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment. *Arthritis Res Ther* 2010;12(2):R74.
12. Girschick H, Finetti M, Orlando F, Schalm S, Insalaco A, Ganser G et al. The multifaceted presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis:a series of 486 cases from the Eurofever international registry. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1203-1211.
13. Turkucar S, Sozeri B, Kisaarslan AP, Unsur E, Poyrazoglu H, Gunduz Z, et al. SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hiperosteosis and Osteitis) Syndrome: A Case Report and Review of Literature. *Ann Paediatr Rheum* 2015;4(1):12-16.
14. Erden A, Batu ED, Sarı A, Sönmez HE, Armagan B, Demir S, et al. Which definition should be used to determine colchicine resistance among patients with familial Mediterranean fever? *Clin Exp Rheumatol* 2018;36(6 Suppl 115):97-102.
15. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016;75(4):644–651.

ETİLEN GLİKOLÜN MİDE ÜZERİNE ETKİSİ: HİSTOLOJİK ÇALIŞMA

Effect of Ethylene Glycol on The Stomach: Histological Study

Derya KARABULUT¹(0000-0003-2067-6174), Emin KAYMAK²(0000-0002-3818-2693), Betül YALÇIN¹(0000-0003-1176-8843), Harun ÜLGER³(0000-0003-3893-6341), Ali Tuğrul AKİN⁴(0000-0002-1408-8571), Emel ÖZTÜRK¹(0000-0003-0756-0329), Birkan YAKAN¹(0000-0002-5456-4579)

ÖZET

Amaç: Etilen glikol (antifriz) yanlışlıkla ya da intihar amaçlı sindirim yoluyla alınması sonucu kısa sürede şiddetli belirtiler göstermekte, yaşam kalitesini etkilemekte uygun tedavi edilmediği takdirde ölüme neden olabilmektedir. Bu çalışmada etilen glikolün sıçan midesi üzerinde etkilerinin histolojik ve immunohistokimyasal yöntemlerle araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Projede sıçanlar rastgele 2 gruba ayrılarak metabolik kafeslere yerleştirildi: Kontrol grubu (6 adet) ve Etilen glikol grubu (grup EG) (6 adet). Grup EG sıçanlarının içme sularına 21 gün boyunca %1 etilen glikol eklendi. 21 günün sonunda sıçanlar ketamin + xylazin anestezisi altında uyutularak mideleri alındı. Mide doku kesitlerine hematoksil-eozin boyaması ve ghrelin-pozitif hücreleri belirlemek amacıyla immünohistokimya uygulandı.

Bulgular: Kontrol grubuyla kıyaslandığında EG grubuna ait mide doku epitelizasyonunda bozulmalar gözleendi. Ghrelin-immunopozitif hücre sayısında ise kontrol grubuna kıyasla EG grubunda artış olduğu belirlendi.

Sonuç: Sonuç olarak, ghrelin-immunopozitif hücre sayısındaki artışa bağlı olarak, ghrelin EG alımı sonrasında bozulmuş fizyolojinin düzeltilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Etilen glikol; Mide; Sıçan; Ghrelin.

ABSTRACT

Aim: Ethylene glycol (antifreeze) may show severe symptoms in a short time as a result of accidental or suicidal ingestion and may cause death if not treated appropriately. The aim of this study was to investigate the effects of ethylene glycol on rat stomach by histological and immunohistochemical methods.

Materials and Methods: The rats were divided into two groups random, and placed in metabolic cages. Control group (6 units) and Ethylene glycol group (group EG) (6 units). 1% ethylene glycol was added to the drinking water of Group EG rats for 21 days. At the end of 21 days, rats were anesthetized under ketamine + xylazine anesthesia and their stomachs were removed. Hematoxylin-eosin staining and ghrelin-positive cells were applied to the gastric tissue sections for immunohistochemistry.

Results: Deterioration of gastric tissue epithelialization of was observed EG group compared to control group. There was an increase in the number of ghrelin-immunopositive cells in the EG group compared to the control group.

Conclusion: As a result, due to the increase in the number of ghrelin-immunopositive cells, ghrelin may contribute to the correction of impaired physiology after EG uptake.

Keywords: Ethylene Glycol; Stomach; Rat; Ghrelin.

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

²Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Yozgat

³Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Kayseri

⁴Erciyes Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Kayseri

Derya KARABULUT, Dr. Öğr. Üyesi
Emin KAYMAK, Araş. Gör.
Betül YALÇIN, Araş. Gör.
Harun ÜLGER, Prof. Dr.
Ali Tuğrul AKİN, Araş. Gör.
Emel ÖZTÜRK, Araş. Gör.
Birkan YAKAN, Prof. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Derya KARABULUT,
Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı,
Köşk, Talas Bulvarı, 38030
Melikgazi-Kayseri, TURKEY
Tel: +90 533 034 25 44,
+90 352 437 49 10
e-mail:
deryakus@hotmail.com
karabulutdry@gmail.com

Geliş tarihi/Received: :26.09.2019

Kabul tarihi/Accepted: 15.04.2020

DOI: 10.16919/bozoktip.625037

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):111-6

Bozok Med J 2020;10(2):111-6

Giriş

Etilen glikol (EG) renksiz, kokusuz, sıvı, suda çözülebilen ve endüstriyel ürünlerde ticari olarak kullanılan bir alkoldür. EG çoğunlukla arabalarda donmayı önleyici ajan olarak kullanılmaktadır (1, 2). Ucuz olması, tatlı bir tada sahip olması, sarhoş edici etkisi nedeniyle intihar girişimlerinde kullanılmakta ya da su zannedilerek içilmesi sonucu sindirim sisteminden kolayca emilebilmekte, ayrıca deri ve solunum yoluyla da vücut tarafından absorbe edilebilmektedir (3). EG kazara ya da kasıtlı bir şekilde alındığında başta nörolojik bozukluklar olmak üzere dolaşım sistemi ve üriner sistemlerde hasara neden olarak, EG zehirlenmesine bağlı ağır metabolik asidoz, koma ve akut böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmektedir (4, 5). Dünyada EG zehirlenmesine daha sık rastlanırken ülkemizde daha nadir görülmektedir. EG sindirim yoluyla alımından kısa bir süre sonra mide ve ince bağırsaklardan hızlı bir şekilde emilir ve 30 dakika içinde depresif etkisi görülmeye başlar (6). Ghrelin ilk olarak sıçan ve insan midesinde 28 aminoasitlik bir peptid olarak tanımlanmıştır (7). Anterior hipofizden büyüme hormonu (GH) salınımını uyaran büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R) için endojen bir ligand olarak görev yapmaktadır (8). Streptozotosinle deneysel diyabet oluşturduğumuz bir çalışmada bir aylık diyabetin sıçan mide dokusunda ghrelin-immunopozitif hücre sayısında önemli derecede azalmaya neden olduğunu gözlemledik (9). Ovariektomi uygulanan dişi sıçanların midesinde üçüncü ve beşinci günden sonra ghrelin-immunopozitif sayısında artma olduğu gözlenmiştir (10). Ethanol ile indüklenerek gastrik ülser oluşturulan sıçanlarda ghrelin uygulamasının endojen nitrik oksit salınımını etkileyerek ghrelinin gastroprotektif bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (11). Mide mukozasında yer alan ghrelin salgılayan hücrelerin çeşitli ilaç alımı, hastalıklar sebebiyle azalması ya da artması metabolizmanın düzenli işleyişini de etkileyebilmektedir. EG alımından sonra başlayan nörolojik bozulma, santral sinir sistemi depresyonu sonrasında bilinç kaybı, belirsiz konuşma, halüsinasyon, koma, kardiyopulmoner disfonksiyon, metabolik asidoz ve böbrek yetmezliği gibi rahatsızlıklar bilinmektedir (12, 13). Bu çalışmada da EG kullanımı sonrasında mide yapısında meydana gelebilecek değişiklikler ve ghrelin-immunopozitif hücrelerin gösterilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinde (DEKAM) yetiştirilen 12 adet 2-3 aylık / 8-12 haftalık, 200-300 gr ağırlığında yetişkin Wistar albino türü erkek sıçanlar kullanıldı. Metabolik kafesler içinde tutulan sıçanlara günün normal düzeninde 21 °C ve 12 saatlik aydınlık/karanlık ortamında su ve besin ihtiyaçları sağlandı. Denekler tartılıp, ağırlıkları birbirine yakın olanlar bir araya getirilerek deney grupları oluşturuldu. Bu projede kullanılan dokular için Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 12.10.2017 tarih, toplantı sayısı 10 ve karar no 17/089 ile etik kurul onay belgesi alınmıştır. Kontrol grubu (6 adet) standart su ve besin ihtiyaçları sağlanarak, Etilen glikol (EG) grubu (6 adet) 21 gün boyunca deneklerin içme sularına %1 oranında EG karıştırılarak oluşturuldu. Deney sonunda ketamin+ksilazin anestezisi altında uyutulan deneklerin mide dokuları çıkarıldı.

Histolojik Prosedür

Deney sonunda alınan mide dokuları %10 luk formaldehid solüsyonunda tespit edildi. Tespit solüsyonunda 72 saat bekletildikten sonra yıkanan dokular artan dereceli alkol serilerinden geçirilerek (%50, %70, %80, %96, 3x%100) dehidrate edildi. Ksilol ile şeffaflandırılan dokular parafine gömüldü. Parafin bloklardan alınan 5 µm kalınlığındaki kesitlere histolojik yapıyı değerlendirmek amacıyla Hematoksilen-Eozin (H-E) boyaması ve ghrelin-pozitif hücreleri belirlemek amacıyla immunohistokimya boyaması uygulandı.

Hematoksilen-Eozin (H-E) Boyama Protokolü

Parafin kesitler 2 saat 58 °C' de inkübe edildi. Kesitler 3 kez 10'ar dk ksilende bekletildikten sonra azalan alkol (2x%100, %96, %80, %70 ve %50) serilerinde 5'er dk bekletilerek su aşamasına getirildi. Çeşme suyunda yıkanan kesitler oda sıcaklığında hematoksilen solüsyonu içinde 10 dk bekletildi. Çeşme suyunda tekrar yıkanan kesitler eosin solüsyonunda 5 dk bekletildikten sonra yeniden çeşme suyuna alınarak yıkandı. Artan dereceli alkol (%70, %96, 3x%100) serilerinden geçirilen kesitler ksilende bekletildikten sonra entellan ile kapatılarak ışık mikroskopunda incelendi.

İmmunohistokimya Boyama Protokolü

Mide dokusundaki ghrelin-pozitif hücreleri belirlemek amacıyla avidin-biotin-peroksidaz yöntemiyle

immunohistokimya metodu uygulandı. Bunun için alınan 5 µm'lik kesitler bir gece 60°C'de tutularak, önce ksilen sonra dereceli alkol serilerinden geçirilerek rehidrate edildi, daha sonra fosfat tampon (PBS) ile yıkandı. Antijen geri kazanımı için %5'lik sitrat tamponu ile muamele edilen kesitler, 20 dakika oda ısısında aynı tampon solüsyon içinde bekletildi. PBS ile tekrar yıkanan kesitler endojen peroksidaz aktivitesini engellemek için 5 dakika %3 hidrojen peroksit (H₂O₂) ile muamele edildi ve sonraki aşamalar için primer antikora uyumlu boyama kiti kullanıldı. Kesitlere ghrelin primer antikoru (sc-50297, Santacruz, California, USA) uygulandı. Negatif kontrol olarak, primer antikor yerine PBS kullanıldı. Kesitler Gill hematoksilen ile karşıt boyandı. Olympus BX51 model ışık mikroskopu altında DP71 model dijital fotoğraf makinesi ile görüntüleri alındı. Tüm mide dokusunda ghrelin-pozitif reaksiyon veren hücrelerin sayısı yapıldı.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analiz için Graphpad Prism 7 versiyonu kullanıldı. Sürekli değişkenlerin ortalamalarını karşılaştırmak için bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. P değeri < 0.05 olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1. Ghrelin-immunopozitif hücre sayısı. Veriler ± standart sapma olarak gösterilmiştir. p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Gruplar	Kontrol	EG	p
Hücre sayısı	4.51±3.85	10.02±6.89	0.001

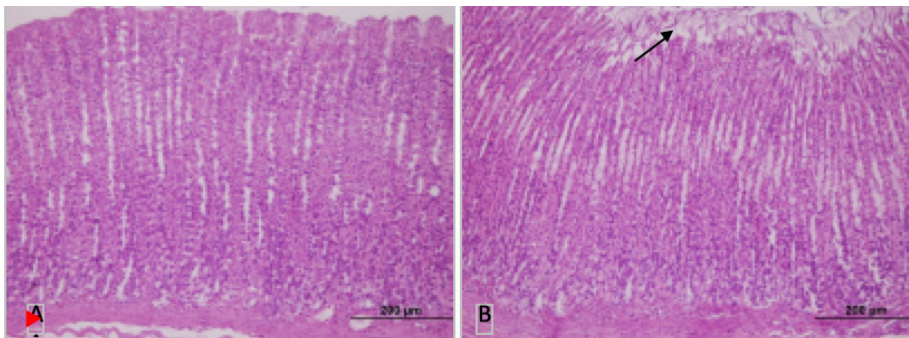
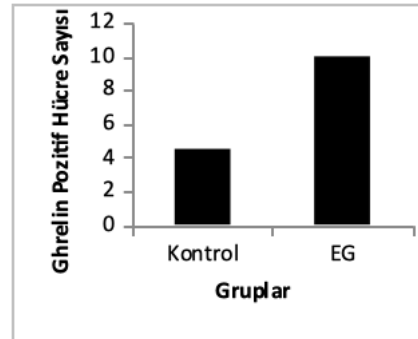
BULGULAR

Histolojik Bulgular

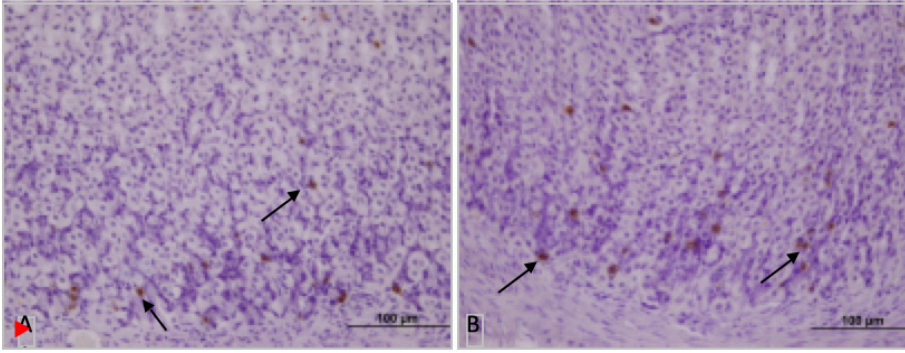
Kontrol grubuna ait mide dokuları incelendiğinde tek katlı prizmatik epitel yapısının korunduğu gözlemlendi. Epitel altında yer alan bağ dokusu (lamina propria), submukoza tabakası ve kas tabakası normal bir görünüme sahipti. Kontrol grubuna ait mide dokularının tamamında anormal bir histolojik değişikliğe rastlanmadı. EG grubuna ait doku kesitleri incelendiğinde ise histolojik olarak tek katlı prizmatik epitel yapısında kısmi dejenerasyon gözlemlendi. Epitele destek olan bağ dokusu, submukoza ve kas tabakasında şiddetli bir dağılıma ya da bozulma gözlemlenmedi (Şekil 1).

İmmunohistokimyasal Bulgular

Mide dokusuna uygulanan immunohistokimya boyaması sonrasında tüm kesitler taranarak ghrelin-pozitif reaksiyon gösteren hücreler sayıldı. Sayım sonucunda kontrol grubuyla kıyaslandığında EG grubunda ghrelin-pozitif hücre sayısında artış olduğu belirlendi (Tablo 1). Bu artış istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. (p<0.05) (Şekil 2).



Şekil 1. H-E boyama. A- Kontrol grubu mide doku kesiti, B- EG grubu mide doku kesiti. Ok, bozulmuş epitelizasyon. Objektif büyüklüğü x20.



Şekil 2.
İmunohistokimya boyama, ghrelin-immunopozitif hücreler. A-Kontrol grubu mide doku kesiti, B- EG grubu mide doku kesiti. Objektif büyüklüğü x40.

TARTIŞMA/SONUÇ

EG'ün yarı-ömrü 3-10 saattir ve alkol dehidrogenaz enzimi tarafından glikolaldehide metabolize olur ve oldukça hızlı bir şekilde mideden emilir. İçerdiği glikolaldehid, glikolat gibi metabolitler ile oksijen radikallerinin üretimine neden olur ve hücrede hasara yol açmaktadır (6). Hücre hasarı oluşumuna neden olması ile çeşitli sistem, organ ve dokuları da etkilemektedir. EG'un insanda akut böbrek rahatsızlıklarına neden olmasının yanı sıra düzenli bir şekilde alımı doğrultusunda deney hayvanları üzerinde böbrek taşı oluşturmak amacıyla kullanıldığı da bildirilmektedir (14, 15). Karaciğerde yağ infiltrasyonu, fokal hemoraji ve parankimal nekroza neden olduğu (16), spermatozoid dejenerasyonu, nekrozu ve testiküler testesteron seviyesinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (17). EG alımı sonrası endoskopi yapıldığında mide de tahriş edici etkisi olduğu, bulantı, kusma, karın ağrısı ve krampa neden olduğu, ayrıca bağırsak mukozasında kalsiyum oksalat birikintileri gözlenmiştir (6). Çalışmamızda EG verilen gruba ait mide doku kesitlerinde kontrol grubuna kıyasla farklılık tespit edildi. Mide mukozasını oluşturan tek katlı prizmatik epitel de kısmi dejenerasyon gözlenirken, bağ dokusu ve kas dokusunda anormal bir dağılım gözlenmedi. Mide gastrointestinal sistemin işleyişinin düzenlenmesinde, içerdiği bezlerin özelliği ve salgıladıkları maddelerle homeostazinin kontrolüne katkı sağlamak ve bu nedenle stratejik konumda bulunmaktadır. Ghrelin başlıca mide bezlerinden salgılanan peptid bir hormon olarak tanımlanmış, büyüme hormonu ile olan ilişkisiyle odak noktası haline gelmiştir. Sıçan ghrelin mRNA'sı northern blot analizi ve immunohistokimyasal

analizler ile mide fundus mukozası oksintik bezleri içerisinde eksprese olduğu gösterilmiştir (7, 8). Sıçan oksintik mukozası endokrin hücrelerden zengindir. Bunlar arasında histaminden zengin endokrin hücreler (%65-70), A-benzeri hücreler (%20-25) ve D hücrelerini (%10) (somatostatin hücreleri) içermektedir. Ghrelin içeren mide hücrelerinin pankreastatin içerebildiği fakat histamin ve somatostatin üreten enzimlerden yoksun olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle ghrelin A-benzeri hücrelerde meydana gelmektedir (18). Ayrıca, ghrelin-immunopozitif hücreler ince ve kalın bağırsakta bulunmakta, merkezi sinir sisteminde de düşük miktarda eksprese edilmektedir (8). Ghrelin peptidi ihtiva eden hücreler mide oksintik bez lümeni ile ilişkili değildir. Bu da hücreden ghrelin salınımının gastrointestinal kanal sistemi içine değil, gastrik damarlara olduğunu göstermektedir (19). Ghrelin GH salınımının artmasında, metabolizma ve enerji dengesinin korunmasında, açlığı ve yiyecek alımını artırarak kısa vadeli enerji homeostazisinin düzenlenmesinde rol oynar (20). Organizmadaki temel ghrelin kaynağı midedir ve ghrelinin %65-90 kısmını sentezler (18, 21). Ghrelin hem de homeostazi üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulursa mideden salgısının artması ya da azalması organizmanın işleyişinin düzenlenmesinde etkili olabileceği sonucunu ortaya çıkarmaktadır. Bir çalışmamızda bir, iki ve üç aylık diyabet oluşturarak mide ghrelin-immunopozitif hücre sayısını araştırdık. Bir aylık diyabet grubunda ghrelin-immunopozitif hücre sayısında kontrole kıyasla azalma gözlenirken, iki ve üç aylık diyabet gruplarında mide ghrelin-immunopozitif hücre sayısında artış olduğunu gözlemledik (9). Çalışmalarda deneysel diyabet

modeli yetersiz insülin salınımı, kilo kaybı ve ghrelin-immunopozitif hücre sayısı ile ilişkilendirilmiştir. Bir aylık diyabet oluşturulan sıçanların midesinde ghrelin-immunopozitif hücre sayısında azalma olmasına rağmen mide tarafından kana verilen ghrelin seviyesinde artış olduğu gözlenmiştir (22). *Helicobacter pylori* enfeksiyonlu obez hastaların mide ghrelin-immunopozitif hücre sayısında artış olduğu, bu artışın da obez erkeklerle kıyasla kadınlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (23). Hipoksiye maruz bırakılan sıçanların mide dokusuna ait ghrelin mRNA ve ghrelin protein seviyesinde de artış olduğu bildirilmektedir (24). Dolayısıyla mideyi doğrudan ya da dolaylı bir şekilde etkileyen hastalık modellerinin deneysel oluşturulması sonucu mide ghrelin hücre sayısında ve ghrelin ekspresyon yoğunluğunda değişiklikler olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmada da EG zehirlenmesine bağlı mide ghrelin-immunopozitif hücrelerdeki değişim incelendi. Deneysel olarak içme sularına %1 oranda karıştırılmasıyla oluşturulan EG grubuna ait mide dokusunda kontrol grubuna kıyasla ghrelin-immunopozitif hücre sayısında artış olduğu gözlemlendi. Bu artışın EG alımına bağlı oluşan toksisiteden kaynaklandığı düşünülmektedir. EG'ün kasıtlı ya da yanlışlıkla ağız yolu ile alınması sonrasında nörolojik değişiklikler başta olmak üzere bulantı ve kusmanın gerçekleşmesi fizyolojinin bozulmaya başladığının habercisidir. Büyüme hormonunun düzenlenmesi kompleks bir nöroendokrin sistem kontrolü altında olduğu bilinmektedir (25). Bu nedenle ghrelinin büyüme hormonu ile ilişkisi ve koruyucu etkisi de göz önünde bulundurulduğunda, EG alımına bağlı bozulmaya başlayan sistemler fizyolojisinin düzenlenmesine katkı sağlamak amacıyla ghrelin-immunopozitif hücre sayısında artış olabileceği sonucuna varılmıştır.

TEŞEKKÜR

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır. Çalışmada kullanılan dokular TÜBİTAK tarafından destekli projeden (proje kodu 217S931) elde edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Vale JA, Bluett NH, Widdop B. Ethylene glycol poisoning. Postgraduate medical journal. 1976;52(611):598-602.
2. Tuero G, Gonzalez J, Sahuquillo L, Freixa A, Gomila I, Elorza MA,

et al. Value of glycolic acid analysis in ethylene glycol poisoning: A clinical case report and systematic review of the literature. Forensic science international. 2018;290:e9-e14.

3. Aşirdizer M, Gürpınar T, Yavuz Ms. Toksikolojik, klinik ve adli tıp yönleriyle etilen glikol zehirlenmesi. Türkiye Klinikleri Journal of Forensic Medicine and Forensic Sciences. 2010;7(2):79-90.
4. Van hee P, Neels H, De Doncker M, Maudens KE, Lambert W, Patteet L. Ethylene glycol poisoning: quintessential clinical toxicology; analytical conundrum. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2013;415:107-8.
5. Demirel İ, Levent A, Atalan G, Urfalioğlu A, Toprak GÇ. Antifriz İçen Bir Hastada Etilenglikol Zehirlenmesi: Olgu Sunumu. Fırat Tıp Dergisi. 2012;17(3):182-4.
6. Davis DP, Bramwell KJ, Hamilton RS, Williams SR. Ethylene glycol poisoning: case report of a record-high level and a review. The Journal of emergency medicine. 1997;15(5):653-67.
7. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature. 1999;402(6762):656-60.
8. Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. Trends in endocrinology and metabolism: TEM. 2001;12(3):118-22.
9. Sonmez MF, Karabulut D, Gunduz Y, Dundar M. The Effects of Long-Term Diabetes on Ghrelin Expression in Rat Stomachs. Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wrocław Medical University. 2015;24(3):401-7.
10. Yakan B, Arzu Y, Rihtim T, Doğanıyğit Z. Dişi Sıçan Midesinde Ghrelin Ekspresyonu Üzerine Ovariektominin Etkilerinin Analizi. Bozok Tıp Dergisi.7(1):22-31.
11. Sibilia V, Rindi G, Pagani F, Rapetti D, Locatelli V, Torsello A, et al. Ghrelin protects against ethanol-induced gastric ulcers in rats: studies on the mechanisms of action. Endocrinology. 2003;144(1):353-9.
12. Porter WH. Ethylene glycol poisoning: quintessential clinical toxicology; analytical conundrum. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2012;413(3-4):365-77.
13. Alagöz H, Demir İ. Etilenglikol (Antifriz) entoksikasyonuna bağlı metabolik ensefalopati: Bir olgu sunumu. Çağdaş Tıp Dergisi. 2013;3(1):49-51.
14. Bawari S, Sah AN, Tewari D. Anticalcifying effect of *Daucus carota* in experimental urolithiasis in Wistar rats. Journal of Ayurveda and integrative medicine. 2019.
15. Bokor J, Danics K, Keller E, Szollosi Z. Time-dependent changes in kidney histopathology in ethylene glycol poisoning. Medicine, science, and the law. 2018;58(4):257-60.
16. Kawamoto T, Matsuno K, Kayama F, Arashidani K, Yoshikawa M, Kodama Y. The effect of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether on hepatic gamma-glutamyl transpeptidase. Toxicology. 1992;76(1):49-57.
17. Matsuyama T, Yabe K, Kuwata C, Ito K, Ando Y, Iida H, et al. Transcriptional profile of ethylene glycol monomethyl ether-induced testicular toxicity in rats. Drug and chemical toxicology. 2018;41(1):105-12.
18. Dornonville de la Cour C, Bjorkqvist M, Sandvik AK, Bakke I,

Zhao CM, Chen D, et al. A-like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control. *Regulatory peptides*. 2001;99(2-3):141-50.

19. Bilgin HM. Ghrelin; gündemdeki hormon. *Dicle Tıp Dergisi*. 2006;33(4):268-72.

20. Al Massadi O, Tschop MH, Tong J. Ghrelin acylation and metabolic control. *Peptides*. 2011;32(11):2301-8.

21. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(10):4753-8.

22. Masaoka T, Suzuki H, Hosoda H, Ota T, Minegishi Y, Nagata H, et al. Enhanced plasma ghrelin levels in rats with streptozotocin-induced diabetes. *FEBS letters*. 2003;541(1-3):64-8.

23. Mihalache L, Arhire LI, Giusca SE, Gherasim A, Nita O, Constantinescu D, et al. Ghrelin-producing cells distribution in the stomach and the relation with *Helicobacter pylori* in obese patients. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2019;60(1):219-25.

24. Duraisamy AJ, Bayen S, Saini S, Sharma AK, Vats P, Singh SB. Changes in ghrelin, CCK, GLP-1, and peroxisome proliferator-activated receptors in a hypoxia-induced anorexia rat model. *Endokrynologia Polska*. 2015;66(4):334-41.

25. Muller EE, Locatelli V, Cocchi D. Neuroendocrine control of growth hormone secretion. *Physiological reviews*. 1999;79(2):511-607.

ÇOCUKLARDA AKUT, KOMPLİKE APANDİSİT VE KARIN AĞRISI GÖZLEM HASTALARINDA HEMOGRAM PARAMETRELERİ VE C-REAKTİF PROTEİN DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Comparison of the Hemogram Parameters and C-reactive Protein Values in Patients with Acute, Complicated Appendicitis and Non-specific Abdominal Pain in Children

Gül DOĞAN¹ (0000-0002-3281-9323), Hülya İPEK¹ (0000-0002-3496-8939), Emre DEMİR² (0000-0002-3834-3864), Çağatay Evrim AFŞARLAR¹ (0000-0002-7716-8050)

ÖZET

Amaç: Dünyada akut karının yaygın nedenlerinden biri olarak kabul edilen apandisit tanısı özellikle çocukluk çağında zordur ve başka hastalıklarla karışabilmektedir. Çalışmamızda akut, komplike apandisit tanısı alan ve karın ağrısı nedeniyle klinik izleme alınan hastaların ilk yatışlarında alınan c-reaktif protein (CRP) ve hemogram parametrelerinin analiz edilerek aralarındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2016- Mayıs 2017 tarihleri arasında hastanemize karın ağrısı yakınması ile başvuran 573 çocuk hasta geriye dönük olarak tarandı. Hastalar karın ağrısı nedeniyle takip edilenler, akut ve komplike apandisit olanlar olmak üzere üç gruba ayrıldı. Tüm hastaların demografik verileri, CRP, hemogram parametreleri ve bundan türetilen oranlar kaydedildi.

Bulgular: NLO, WBC/MPV, CRP/MPV, PLO ve MPV/L değerleri apendektomi yapılan hastalarda karın ağrısı gözlem grubundan daha yüksek çıkmıştır ($p<0.001$). Hb, MCV, MPV, htc, platelet sayıları gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ($p>0.05$)

Sonuç: NLO, WBC/MPV, CRP/MPV, PLO ve MPV/L değerlerinin apendektomi yapılan hastalarda daha yüksek çıkması nedeniyle operasyona karar vermede ya da karın ağrısı gözlemleri belirlemede bu parametrelerin tanıyı destekleyeceği kanaatindeyiz.

Anahtar sözcükler: *Apendektomi; çocukluk çağı; crp; hemogram parametreleri*

ABSTRACT

Aim: Appendicitis, accepted as one of the common causes of acute abdominal pain in the world, is difficult to diagnose especially in the childhood period and could be mixed up with other diseases. This study aims to analyze patients' C - reactive protein (CRP) and Hemogram parameters at first hospitalization and identify the relationship between them in patients who were diagnosed with acute, complicated appendicitis and were under clinical observation due to non-specific abdominal pain.

Material and Methods: 573 pediatric patients who applied to our hospital with the complaint of abdominal pain between January 2016 and May 2017 were screened retrospectively. The patients were divided into three groups as those who were under clinical observation due to non-specific abdominal pain and those who had acute appendicitis and complicated appendicitis. Demographic data, CRP, Hemogram parameters, and the proportions derived from these were recorded for all the patients.

Results: Compared to the observation non-specific abdominal pain group, NLO, WBC/MPV, CRP/MPV, PLO and MPV/L values were found to be higher in the patient group that underwent appendectomy ($p<0.001$). Hb, MCV, MPV, HTC, platelet numbers were not statistically significant according to the groups ($p>0.05$).

Conclusion: As the NLO, WBC/MPV, CRP/MPV, PLO and MPV/L values were found to be higher in the group that underwent appendectomy, we believe that these parameters could support diagnosis in terms of the decision to perform surgery or identification of non-specific abdominal pain observations.

Key Words: *Appendectomy; childhood; crp; hemogram parameters*

¹Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

²Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Çorum,

Gül DOĞAN, Dr. Öğr. Üyesi
Hülya İPEK, Op. Dr.
Emre DEMİR, Dr. Öğr. Üyesi
Çağatay Evrim AFŞARLAR, Doç. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Gül DOĞAN
Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği, Çepni Mahallesi, İnönü Cad. No:176, Çorum, Türkiye,
Tel: 05052711200
e-mail: guldemirdag_982@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: :03.10.2019
Kabul tarihi/Accepted: 28.04.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.627294

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):117-24
Bozok Med J 2020;10(2):117-24

GİRİŞ

Dünyada akut karının en yaygın nedenlerinden biri olarak kabul edilen akut apandisit (AA) klinik tanısı öncelikli olarak klinik bulgulara göre koyulur (1). Bununla birlikte çocuklarda klinik bulgular atipik seyredebilir ve semptomlar mezenter lenfadenit, invajinasyon, gastroenterit, pnömoni gibi diğer birçok karın ağrısı yapan nedenle karışabilir (2). Akut apandisitte tedavinin temel hedefi erken tanı ve cerrahi müdahaledir. Zamanında tedavi edilmezse akut apandisitteki inflamasyon, apse oluşumuna veya yaygın peritonitin eşlik ettiği perforasyona doğru ilerleyerek komplike olmakta (3,4) diğer yandan negatif bir laparotomi de masum olmayıp %5 oranında intestinal obstrüksiyon riskine yol açabilmektedir (5). Tanıda sıklıkla lökosit sayısı (WBC) ve C-reactive protein (CRP) laboratuvar parametrelerinden faydalanılmaktadır (3). Bu parametreler kolay erişilebilen, düşük maliyetli, bir-iki saat içinde sonuçları elde edilebilen laboratuvar testleridir (6). Ancak diğer inflamatuvar süreçlerde de sayıları artabileceğinden sensitif olsada spesifik testler olarak düşünülmemektedir. Bununla birlikte ortalama platelet hacmi (MPV), nötrofil/lenfosit oranı (NLO) da tanıda kullanılmıştır (7,8). Plateletler megakaryositlerden ayrılan hücre parçaları olup (9), tromboz ve inflamasyonda MPV değerlerinde değişiklikler olduğu bilinmektedir (10).

Bu çalışmada akut ve komplike apandisit (KA) tanıları ile ameliyat edilen hastalar ile karın ağrısı nedeniyle klinik izleme alınan (NKA) ve takibinde cerrahi müdahale gerekmeyen hastaların ilk yatışlarında alınan CRP ve hemogram parametrelerinin analiz edilerek aralarındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu amaçla hastaların yaş, cinsiyet, hastanede yatış süresi, hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), WBC, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, CRP, ortalama eritrosit hacmi (MCV), MPV değerleri ve bunlardan türetilen NLO, MPV/platelet (MPV/P), platelet/lenfosit (PLO), CRP/MPV, MPV/lenfosit (MPV/L), WBC/MPV oranları açısından karşılaştırılması yapıldı. Böylece karın ağrısı nedeniyle başvuran hastalarda gereksiz cerrahi girişimleri önlemek için tanıya yardımcı parametreleri araştırmayı planladık.

GEREK VE YÖNTEM

Hitit Üniversitesi 30.01.2019 tarihinde etik kurul onayı alındıktan sonra (Numara; 2019-47) Ocak 2016-Mayıs 2017 tarihleri arasında hastanemize karın ağrısı yakınması ile başvuran 573 çocuk hasta (0-18 yaş) geriye dönük olarak tarandı. Hastalar karın ağrısı nedeniyle klinik gözleme alınıp cerrahi müdahale gerekmeden taburcu edilenler ve apandisit nedeniyle ameliyat edilip histopatolojik bulgularına göre akut ve komplike apandisit olmak üzere üç gruba ayrıldı. Tüm hastaların demografik verileri, Hb, Htc, WBC, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, CRP, MCV, MPV, NLO, MPV/P, PLO, CRP/MPV, MPV/L, WBC/MPV oranları ile yatış süreleri değerlendirildi. Üç hasta grubu için veriler karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analizler

Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Versiyon 22, SPSS Inc., Chicago, IL, USA, Lisans: Hitit Üniversitesi) paket programı ile yapıldı. Normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde (%) olarak sunuldu. Hemogram parametrelerinin NKA, AA ve KA grupları arasında karşılaştırmaları veri dağılımına uygun olarak Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Kruskal-Wallis testi sonrası farklı olan grupları belirlemek için post-hoc ikişerli karşılaştırma testleri kullanıldı. İstatistiki anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 573 hastanın 294'ü (%51,3) NKA nedeniyle klinik izleme alınan, 161'i (%28,1) AA ve 118'i (%20,9) KA nedeniyle ameliyat edilen hastalardan oluşmaktaydı. Yaş dağılımları açısından üç grup benzerlik göstermekteydi AA tanısı grubundaki hastaların yaş ortancası 12,32 (4,03 – 17,95) yıl, komplike apandisit tanısı alan grubun 11,66 (3,63– 17,85) yıl ve karın ağrısı nedeniyle klinik izleme alınan hastaların yaş ortancası 11,44 (0,39 – 18) yıl olarak bulunmuş olup, grupların yaş dağılımları benzer olarak dağılmaktaydı ($p=0,185$).

Cinsiyet gruplarına göre tanımlar benzer dağılmamaktaydı

(p=0.010). Erkeklerin 32.5% AA, 20.9% KA ve 46.6% NKA idi. Kadınlarda ise 21,8% AA, 20.2% KA ve 58.0% NKA idi. Erkek ve kadınlarda KA yüzdeleri benzer iken erkeklerde AA, kadınlarda NAP daha fazlaydı.

NKA yatış süreleri 2.98±2.33 (1-19), AA 3.58±1.32 (2-11) ve KA' nın 4.22±2.46 (2-18) yatış sürelerinden anlamlı olarak daha az idi (p<0.001, p<0.001, sırasıyla). KA'nın yatış süresi ile AA'nın yatış süreleri arasında anlamlı fark yoktu (p=0.692).

WBC, NKA medyan değeri 11405 (3500-31590)µl/ml, AA'nın medyan 13630 (3280-29000)µl/ml, KA'nın medyan değeri 16955 (5700-31000)µl/ml olup gruplara göre WBC anlamlı farklı idi. Yüksekten küçüğe sırasıyla KA, AA, NKA idi (Tablo 1).

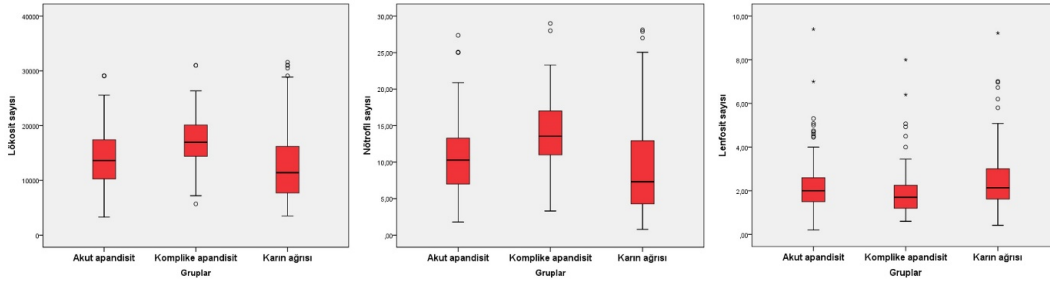
Nötrofil medyan değerleri NKA'da 7,3 (0,7-28)10⁹/L, AA'da 10,2 (1,7-27)10⁹/L, KA'da ise 13,5 (3,3-29)10⁹/L idi. Gruplar arasında nötrofil sayıları açısından anlamlı fark vardı. Yüksekten küçüğe sırasıyla KA, AA, NKA idi (p<0.001) (Tablo1, Şekil 1).

Lenfosit sayısı medyan değerleri NKA'da 2,1 (0,4-9,2)10⁹/L, AA'da 2 (0,2-9,4)10⁹/L, KA'da ise 1,7 (0,6-8)10⁹/L olup gruplar arasında lenfosit sayıları anlamlı farklı idi. Post hoc test sonuçlarına göre KA lenfosit sayıları AA ve NKA dan anlamlı olarak daha düşüktü. AA ile NKA arasında anlamlı fark yoktu (p=0.127) (Tablo 1). CRP medyan değerleri, NKA'da 3,3 (3-302)mg/l, AA'da 13,2 (3-211)mg/l iken KA'da ise 31,6 (3-211)mg/l bulundu. Gruplara arasında CRP sayısı bakımından anlamlı fark vardı. Yüksekten küçüğe sırasıyla KA, AA, NKA idi (Tablo 2,Şekil 2).

Tablo 1. Lökosit, Nötrofil, Lenfosit sayısının gruplara göre karşılaştırılması

	Tanı grup	N	Ortalama±SS	Medyan (min - max)	P değeri	Post-hoc P
WBC	AA	155	14031,5±5024,2	13630(3280-29110)	<0.001*	1-2: <0.001
	KA	114	17301,2±4595,1	16955(5700-31000)		1-3: 0.008
	NKA	294	12577,5±5903,1	11405(3500-31590)		2-3:<0.001
Nötrofil sayısı	AA	155	10,80±5,02	10,28 (1,79-27,37)	<0.001*	1-2: <0.001
	KA	115	13,96±4,66	13,55 (3,30-29,00)		1-3: 0.001
	NKA	294	9,03±5,64	7,31 (0,78-28,13)		2-3:<0.001
Lenfosit sayısı	AA	154	2,20±1,18	2,00 (0,20-9,40)	<0.001*	1-2: 0.014
	KA	115	1,90±1,13	1,70 (0,60-8,00)		1-3: 0.127
	NKA	294	2,40±1,18	2,14 (0,42-9,22)		2-3:<0.001

AA: Akut apandisit, KA: Komplike apandisit, NKA: Non-spesifik karın ağrısı, SS: Standart Sapma

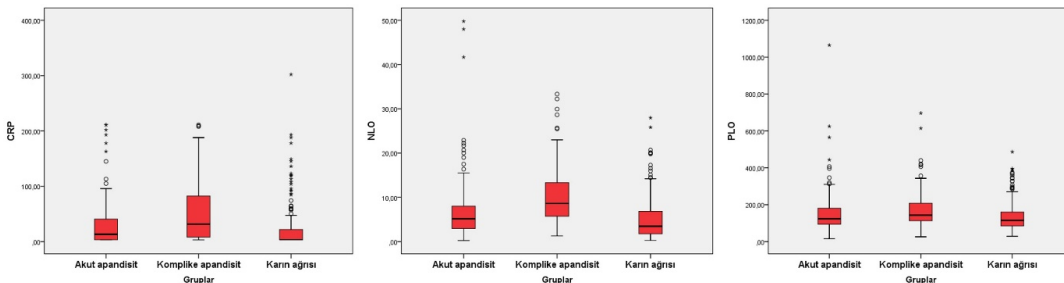


Şekil 1. Lökosit, Nötrofil, Lenfosit sayısının kutu grafiği

Tablo 2. CRP, NLO, PLO değerlerinin tanı gruplarına göre karşılaştırılması

	Tanı grup	N	Ortalama±SS	Medyan (min- max)	P değeri	Post-hoc P
CRP	AA	119	33,31±46,81	13,20 (3,00-211,00)	<0.001*	1-2: 0.041
	KA	85	52,46±57,63	31,60 (3,02-211,00)		1-3: 0.001
	NKA	229	21,93±39,50	3,38 (3,00-302,00)		2-3: <0.001
NLO	AA	154	7,00±7,28	5,14 (0,21-49,76)	<0.001*	1-2: <0.001
	KA	115	9,86±6,68	8,60 (1,29-33,33)		1-3: <0.001
	NKA	294	5,00±4,57	3,46 (0,23-27,96)		2-3: <0.001
PLO	AA	154	155,86±117,65	123,56 (15,32-1065,00)	<0.001*	1-2: 0.006
	KA	115	179,88±105,26	143,33 (25,88-696,67)		1-3: 0.251
	NKA	294	135,21±73,1	115,36 (28,52-486,96)		2-3: <0.001

AA: Akut apandisit KA: Komplike apandisit NKA: Non-spesifik karın ağrısı, SS: Standart Sapma



Şekil 2. CRP, NLO, PLO değerlerinin kutu grafiği

NLO medyan değeri NKA'da medyan 3,4 (0-27), AA'da 5,1(0-49), KA'da ise 8,6 (1,2-33)'dir. Gruplara arasında NLO değerleri anlamlı farklı idi. Yüksekten küçüğe sırasıyla KA, AA, NKA idi (Tablo 2).

AA'da 1,6 (0,3-25), KA'da ise 3,7 (0,3-26) idi. KA ve AA'nın CRP/MPV oranları NKA'dan anlamlı yüksek idi. AA ile KA CRP/MPV oranları ise farklı değildi (p=0,055) (Tablo 3, Şekil 3).

PLO medyan değeri NKA'da 115 (28-486), AA'da 123(15-1065) iken KA'da 143 (25-696) idi. KA, AA ve NKA'dan anlamlı yüksek idi. AA ile NKA anlamlı farklı değildi (Tablo 2).

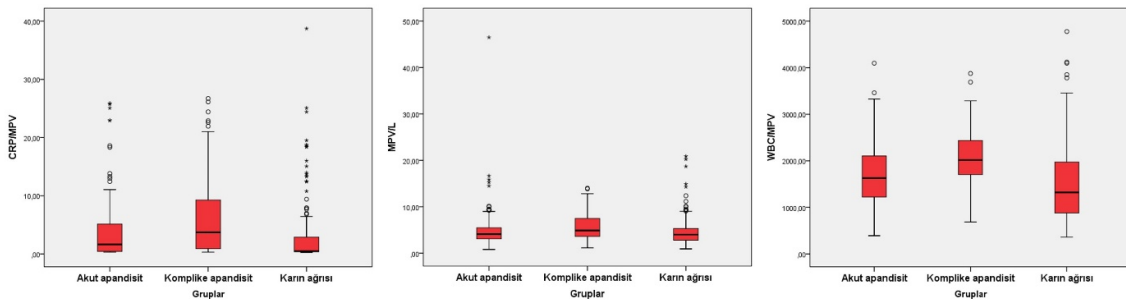
MPV/L oranı medyan değeri NKA'da medyan 4 (0,9-20), AA'da 4,1 (0,8-46), KA'da ise 4,8 (1,1-14) olup KA'nın MPV/L oranı AA ve NKA'dan anlamlı yüksek idi. AA ile NKA grupları arasında MPV/L oranı açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 3).

CRP/MPV oranı medyan değerleri NKA'da 0,4 (0,2-38),

Tablo 3. CRP/MPV, MPV/L, WBC/MPV oranlarının gruplara göre karşılaştırılması

	Tanı grup	N	Ortalama±SS	Medyan (min -max)	P değeri	Post-hoc P
CRP/MPV	AA	118	4,11±5,79	1,62 (0,31-25,90)	<0.001 *	1-2: 0.055
	KA	84	6,44±7,14	3,70 (0,30-26,71)		1-3: <0.001
	NKA	229	2,69±5,01	0,47 (0,25-38,72)		2-3:<0.001
MPV/L	AA	153	5,07±4,28	4,10 (0,81-46,50)	<0.001 *	1-2: 0.018
	KA	115	5,74±2,91	4,89 (1,15-14,00)		1-3: 0.445
	NKA	294	4,52±2,68	4,01 (0,92-20,87)		2-3: <0.001
WBC/MPV	AA	154	1687,2±638,3	1628,7 (390,8-4097,1)	<0.001 *	1-2: <0.001
	KA	114	2071,7±592,9	2015,9 (686,7-3875,0)		1-3: 0.005
	NKA	294	1504,3±773,5	1321,5 (360,8-4776,9)		2-3:<0.001

AA: Akut apandisit, KA: Komplike apandisit, NKA: Non-spesifik karın ağrısı, SS: Standart Sapma



Şekil 3. CRP/MPV, MPV/L, WBC/MPV oranlarının kutu grafiği

WBC/MPV oranı medyan değeri NKA'da 1321 (360-4776), AA'da 1628 (390-4097, KA'da ise 2015 (686-3875) idi. Gruplara göre WBC/MPV oranı anlamlı farklı idi (Tablo 3).

Gruplar arasında Hb, MCV, MPV, HTC, platelet sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (sırasıyla p=0.268, 0.418, 0.297, 0.137, 0.705).

TARTIŞMA

Dünyada akut karının yaygın nedenlerinden biri olarak kabul edilen apandisit tanısı özellikle çocukluk çağında zordur ve başka hastalıklarla karışabilmektedir (7). Çocuk yaş grubunda yapılan farklı çalışmalarda apandisit olgularının büyük çoğunluğunu erkek cinsiyet oluşturmaktadır (8). Yıldız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çocukluk çağı apandisitlerinin %66,3 oranında erkeklerde daha sık olduğu, Saraç ve arkadaşların yaptığı çalışmada %70 oranında erkek yaş grubu oluşturmaktaydı (11). Bizim çalışmamızda literatürle benzer nitelikte olup erkek ve kadınlarda KA yüzdeleri benzer iken erkeklerde AA daha fazlaydı. Literatürde apendektomi yapılan hastalar yaş ortalaması açısından değerlendirildiğinde; Ping Fu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 11,2 (1-18) yıl (12), bizim çalışmamızda 11,3 (0-18) yıl olup literatüre benzer sonuçlar göstermektedir. Hastanede yatış süresi açısından değerlendirildiğinde literatürde Jenna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada komplike ve akut apandisit yatış süreleri arasında anlamlı fark bulunmamış olup bizim bulgularımızda bununla uyumludur. NKA'nın yatış süreleri AA ve KA'dan anlamlı düşüken, KA ve AA yatış süreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (13).

Apandisit başlıca fizyopatolojisi inflamasyondur. Bu durumda artan kan akımı ve damar geçirgenliği ile inflamatuvar hücreler yara yerine göç ederler. İnflamatuvar cevapta öncelikle nötrofiller yara yerine hücum etmektedir ve immun sistemin önemli bir elemanıdır. Bu nedenle nötrofil sayısı yüksekliği apandisit tanısında kullanılmaktadır (14). Hem inflamasyon hem de enfeksiyonda lenfositler etkin rol oynamaktadır. Plateletler de çeşitli inflamatuvar durumların düzenlenmesinde etkili hücrelerdir. Tek başlarına inflamatuvar belirteç olarak kullanılabilen

bu parametrelerin birbirlerine olan oranları; NLO ve PLO da erken inflamatuvar belirteçler olarak kullanılabilir (11).

Tedavinin temel hedefi erken tanı ve cerrahi müdahaledir. Bir yanda tedavi edilmezse akut apandisitteki enflamasyon apse oluşumuna veya yaygın peritonitin eşlik ettiği perforasyona doğru ilerlerken diğer yandan negatif laparotomi oranları %50'lere çıkmaktadır. Negatif bir laparotomi de masum olmayıp %5 oranında intestinal obstrüksiyon riskine yol açabilmektedir. Bunun için çeşitli tanısal metotlar kullanılmıştır. Ne yazık ki tanı koymada kesin bir laboratuvar değeri yoktur. Son zamanlarda tanıyı güçlendirmek için birçok inflamatuvar marker kullanılmıştır. Birçok çalışmada nötrofil, lenfosit, WBC ve CRP yüksekliği apandisit tanısına yardımcı bulunmuştur (15,16). Bunlardan en sık kullanılanları ise hala WBC ve CRP'dir (15). Shafi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP ve WBC akut ve komplike apandisit grubunda, negatif apendektomi yapılan gruba göre yüksek çıkmıştır (6). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olup CRP ve WBC yüksekliği sırasıyla büyükten küçüğe, KA, AA, NKA olarak bulunmuştur.

Tek başına CRP yüksekliği de akut apandisit şüphesi olan hastalarda günümüzde yaygın kullanılmaktadır. Akut apandisitte yüksek CRP düzeylerinin tanıya yardımcı olduğu sonucuna varan çalışmalar mevcuttur (16). Almaramhy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP yüksekliğinin özellikle komplike apandisit grubunda lökosit sayısı artışından daha sensitif olduğu saptanmıştır (17). Bizim çalışmamızda da bu bulgular literatürle benzer olup CRP yüksekliği büyükten küçüğe sırasıyla KA, AA, NKA şeklinde sıralanmaktadır.

Yapılan bazı çalışmalarda tanıda WBC ve nötrofil sayısı kullanılmıştır. Bu parametrelerin apandisitte çoğunlukla yükseldiği görülmüştür. Fakat bunların da sensitivite ve spesifitesi düşüktür (14,18). Çünkü WBC akut apandisitte yükselmekle birlikte gastroenterit, mezenter lenfadenit, pelvik inflamatuvar hastalık ve diğer inflamatuvar süreçlerde de yükselmektedir (4). Bu nedenle akut ve komplike apandisit ayırımında tek başına parametre olarak yeterli olmamaktadır. Bu konuda daha fazla çalışmaya gerek vardır. Bazı

çalışmalarda artmış nötrofil sayısı ile birlikte lökositöz akut apandisit ayırımında daha yardımcı bulunmuştur (17). Bizim çalışmamızda ise nötrofil ve WBC artışı en yüksek KA da görülmekle birlikte bunu AA ve sonra NKA takip etmektedir.

Bazı yazarlar apandisit tanısında NLO'dan faydalanmışlardır. Yazıcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NLO > 3,5 olan hastaların sensitivitesi %87 spesifitesi % 91 (14) olarak hesaplanırken, Duran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NLO > 2,35 olanların sensitivitesi % 67,8, spesifitesi %91,8 saptanmış olup apandisit hastalarında lenfosit değerindeki düşüştür ziyade nötrofil değerindeki artış NLO'daki artıştan sorumlu tutulmuştur (11). Bizim çalışmamızda ise NLO ve nötrofil sonuçları gruplara göre benzer olup, her iki parametrede KA da yüksek saptanmış olup, lenfosit sayıları ise KA'da, AA ve NKA'dan anlamlı olarak daha düşüktü.

PLO ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Duran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut apandisit grubundaki hastaların PLO değeri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (11). Bizim çalışmamızda ise PLO, KA'da AA ve NKA'ya göre yüksek olup, AA ve NKA arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.

Literatürde birçok serum belirteci tanıda kullanılmıştır. Bunlardan biri de MPV'dir. MPV genç plateletlerin üretimiyle artmaktadır ve sayısı platelet aktivasyonunu göstermekte olup tromboz ve inflamatuvar olaylarda arttığı saptanmıştır (18). MPV yüksekliği Yardımcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanıda anlamlı bulunurken (18), Bilici ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut apandisitlerde MPV'nin azaldığı (19), Uyanık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise herhangi tanısal değeri olmadığı görülmüştür (19). Bizim çalışmamızda ise Hb, htc, MCV, MPV, platelet değerleri istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklı değildi. Biz bu çalışmamızda parametreler arasında farklı oranlamalar yaparak TLO, CRP/MPV, MPV/L, WBC/MPV değerleri gibi tanıya yardımcı ek parametreler bulmaya çalıştık. Bu parametrelerle ilgili literatürde daha önce çocuk yaş grubunda yapılmış çalışmaya rastlanmadı. MPV değeri tek başına anlamlı değildi, fakat CRP/MPV oranı KA ve AA'da NKA'dan anlamlı yüksekti. AA ile KA ise istatistiksel açıdan

anlamlı farklılık yoktu. Appendektomili grupta yüksek çıkması nedeniyle hastalara operasyon kararı vermede tanıda yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

TLO ve MPV/L oranı değerleri birbirine benzerdi. Her iki parametrede KA'da AA ve NKA'dan anlamlı yüksek idi. AA ile NKA değerleri anlamlı farklı değildi. Bu nedenle bu parametreler bize ameliyat öncesinde akut yada komplike olabileceği ile ilgili bir fikir verebilir.

WBC/MPV değeri ise yüksekten küçüğe sırasıyla KA, AA, NKA şeklindeydi. Bu nedenle bu parametrede apandisit ve karın ağrılarını ayırmada yada apandistin akut yada komplike olmasına preoperatif dönemde karar vermede yardımcı olabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak bu hastalarda rutin bakılan kan parametreleri dışında NLO, WBC/MPV, CRP/MPV, PLO ve MPV/L değerleri apendektomi yapılan hastalarda karın ağrısı gözlem grubundan daha yüksek çıkmıştır. Bu nedenle çocuklarda apandisit tanısı koymada arada kalınan durumlarda, operasyona karar vermede yada karın ağrısı gözlemleri belirlemede bu parametrelerin tanıyı destekleyeceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. McGowan DR, Sims HM, Zia K, Uheba M, Shaikh IA. The value of biochemical markers in predicting a perforation in acute appendicitis. ANZ J Surg. 2013;83:79–83.
2. K. McCabe, F. E. Babl, and S. Dalton. "Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT). Management of children with possible appendicitis: a survey of emergency physicians in Australia and New Zealand." Emergency Medicine Australasia. 2014;26(5):481–86.
3. Keskek M, Tez M, Yoldas O, Acar A, Akgul O, Gocmen E, et al. Receiver operating characteristic analysis of leukocyte counts in operations for suspected appendicitis. Am J Emerg Med. 2008;26:769–72.
4. Jess P, Bjerregaard B, Brynitz S, Holst-Christensen J, Kalaja E, Lund-Kristensen J. Acute appendicitis. Prospective trial concerning diagnostic accuracy and complications. Am J Surg. 1981;141:232–4.
5. Arnbjörnsson E. Small intestinal obstruction after appenectomy: an avoidable complication? Curr Surg. 1984;41:354-7.
6. Shafi SM, Afsheen M, Reshi FA. Total leucocyte count, C-reactive protein and neutrophil count: diagnostic aid in acute appendicitis. Saudi J Gastroenterol. 2009;15:117–20.
7. Albayrak Y, Albayrak A, Albayrak F, Yildirim R, Aylu B, Uyanık A, et al. Mean platelet volume: a new predictor in confirming acute appendicitis diagnosis. ClinApplThrombHemost. 2011;17:362–6.
8. Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil: lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. AmSurg.

1995;61:257–9.

9. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *ThrombRes.* 1983;32:443–60.
10. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *CurrPharmDes.* 2011;17:47–58.
11. Duran İ, Avcı V, Nazik S, Altun E. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Platelets Lymphocyte Ratio in the Diagnosis of Childhood Appendicitis. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2017;15(1):1-7.
12. Wu HP, Fu YC. Application with repeated serum biomarkers in pediatric appendicitis in clinical surgery. *Pediatr Surg İnt.* 2010;26(2):161-6.
13. Le J, Kurian J, Cohen HW, Weinberg G, Scheinfeld MH. Do Clinical Outcomes Suffer During Transition to an Ultrasound-First Paradigm for the Evaluation of Acute Appendicitis in Children? *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(6):1348-52.
14. Yazici M, Ozkisacik S, Oztan MO, Gürsoy H. Neutrophil/lymphocyte ratio in the diagnosis of childhood appendicitis. *Turk J Pediatr.* 2010;52(4):400-3.
15. Kelley SR, Engel AM., Hatton EK, Knudson JJ, Clark BJ, Doepker MP et al. Do basic laboratory tests add value in predicting the severity of appendicitis in an adult patient population and does it make a difference in how severity is defined? *AmSurg.* 2012;78(3): 175–77.
16. Thompson MM, Underwood MJ, Dookeran KA, Lloyd DM, Bell PR. Role of sequential leucocyte counts and C-reactive protein measurements in acute appendicitis. *Br J Surg.* 1992;79:822–4.
17. Almaramhy HH. Acute appendicitis in young children less than 5 years: review article. *Ital J Pediatr.* 2017;26;43(1):15.
18. Yardımcı S, Uğurlu MÜ, Çoşkun M, Attaalah W, Yeğen ŞC. Neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be a predictor for severity of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2016;22(2):163-8.
19. Uyanık B, Kavalci C, Arslan ED, Yılmaz F, Aslan O, Dede S, Bakir F. Role of mean platelet volume in diagnosis of childhood acute appendicitis. *Emerg Med Int.* 2012;2012:823095.

HUMERUS ÜZERİNDE ANATOMİK YAPILARIN MORFOMETRİK OLARAK İNCELENMESİ

Morphometric Investigation of Anatomic Structures on Humerus

Seher YILMAZ¹(0000-0003-4551-995X), Adem TOKPINAR¹(0000-0001-7661-9588), Mustafa TAŞTAN²(0000-0002-1465-3681), Şükrü ATEŞ³(0000-0001-7096-2481), Demet ÜNALMIŞ²(0000-0003-1032-4458), Dilara PATAT⁴(0000-0001-5237-4846)

ÖZET

Giriş: Humerus; scapula, radius ve ulna arasında bulunan üst ekstremitenin en uzun ve kalın kemiğidir. Humerus üzerindeki anatomik yapılar morfoloji ve antropolojide cinsiyet ayrımını tespit için kullanılır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma 80 adet (56 sol, 24 sağ) humerus kuru kemik numunesinde 0,01 milimetre (mm) hassasiyetli dijital kumpas kullanılarak yapıldı. Kemik örneklerinde yaş ve cinsiyet ayrımı belli değildi. Humerus üzerinde 21 anatomik yapı ölçüldü.

Bulgular: Çalışmanın sonuçlarına göre humerusun maksimum uzunluğu solda ortalama 31.16 ± 2.44 mm, sağda 29.85 ± 3.08 mm'dir. Humerusun minimum gövde çapı solda 17.62 ± 2.18 mm, sağda 17.84 ± 1.82 mm, maksimum çapı solda 21.41 ± 1.95 mm ve sağda 21.29 ± 1.77 mm'dir.

Sonuç: Humerus kemiğinin normal anatomik yapısını bilmek ve bu bölgedeki cerrahi prosedürleri ve protez uygulamalarını yönlendirmek için bu kemikteki anatomik yapıların ortalama değerlerini hesaplamak çok önemlidir.

Anahtar kelimeler: *Humerus; morfometri; kemik ölçümü*

ABSTRACT

Introduction: Humerus is located between the scapula, radius and ulna bones and is the longest and thickest bone of the upper extremity. Anatomical structures on the humerus are used for sex discrimination in morphology and anthropology.

Materials and methods: This study was carried out using digital calipers with sensitivity of 0.01 millimeters (mm) on dry humerus bone specimens of 80 (56 left, 24 right). Age and sex were not differentiated in bone samples. 21 anatomical structures were measured on the humerus.

Results: According to the results of our study, the maximum length of the humerus mean 31.16 ± 2.44 mm on the left and 29.85 ± 3.08 mm on the right. Minimum body diameter (MinGW); 17.62 ± 2.18 mm on the left and 17.84 ± 1.82 mm on the right; Maximum body diameter (MaxWD); 21.41 ± 1.95 mm on the left and 21.29 ± 1.77 mm on the right.

Conclusion: It is very important to know the normal anatomical structure of the humerus bone and to calculate the average values of the anatomical structures on this bone in order to guide the surgical procedures and prosthesis applications in this region.

Keywords: *Humerus; morphometry; bone measurement*

¹Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD., Yozgat/ Türkiye

²Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD., Kayseri/ Türkiye

³Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., Kayseri/ Türkiye

⁴Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD., Ankara/ Türkiye

Seher YILMAZ, PhD. Dr.
Adem TOKPINAR, PhD. Dr.
Mustafa TAŞTAN, Şükrü ATEŞ, PhD. Dr.
Demet ÜNALMIŞ, PhD. Dr.
Dilara PATAT, PhD. Dr.

İletişim:

Seher YILMAZ, PhD
Yozgat Bozok University Faculty of
Medicine, Department of Anatomy,
Yozgat/Turkey
Tel: +90 354 212 62 01
e-mail:
sehery38@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: :24.10.2019
Kabul tarihi/Accepted: 14.01.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.637858

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):125-31
Bozok Med J 2020;10(2):125-31

INTRODUCTION

Humerus, shoulder joint and elbow joint, such as the two important joints that we use in our daily life is involved in the structure (1,2).

There are two protrusions on the outside of the head of the humerus. Behind them and the larger one is called tuberculum major. The front and smaller one is called the tuberculum minus. At tuberculum greater, m. supraspinatus, m. infraspinatus and m. teres minor ends. These muscles are called rotator cuff muscles and are important for clinicians (3,4). The neck, which is located just below the tubercles, is called collum chirurgicum. Humerus fractures in these individuals are mostly called neck chirurgicum in this region (5). Proximal humerus fractures constitute approximately 5% of the fractures admitted to the emergency department, but surgical options decrease in older ages (6).

Hemiarthroplasty is considered to be performed in patients with poor fracture dislocation, more than one anatomical neck fracture joint in patients with poor bone quality, unfit for osteosynthesis, poor health status, and low rehabilitation potential (7).

Since the humerus bone joins the structure of two important joints, articulatio humeri and articulatio cubiti, any pathology in this bone affects the quality of life of the individual (8). The characteristics of the anatomical structures on the humerus and the muscles attached to them, the structures passing through the formations here are also of great importance for surgeons (14, 16). This leads researchers to work on this bone. In addition, some bones that make up the human skeleton play an important role in sex determination from the skeleton (11-13). Nowadays, both forensic medicine and anthropological studies, sex determination is performed on bones by various methods. Morphometry is one of these methods. Morphometry; It is a study that determines the differences in shape and relationships with other variables (17). Chemical and mechanical factors cause the rapid deterioration of flat bones such as the skull and pelvis. Humerus, on the other hand, has been preferred by many researchers because of its durability (18).

In this study, detailed and precise measurements were made on the anatomical structures described above on the humerus bone and the results were recorded. Anatomical knowledge of the humerus will help orthopedists perform surgery in this region. Therefore, we have shown many morphometric measurements related to humerus in our article.

MATERIALS AND METHODS

This study was carried out on dry humeral bones of 80 (56 left, 24 right) by using digital caliper with sensitivity of 0.01 millimeter (mm). There was no age determination and gender discrimination on the bones. Data from both sides were measured symmetrically, and those with fractures, pathology and erosion of humerus bones were not included. Measurements were made by a single person in order to avoid differences related to the measurement person and the results were recorded. At the proximal end, trunk and distal end of the humerus; the maximum length of humerus, groove intertubercularis length, minimum trunk diameter, maximum trunk diameter, capitulum humeri, troclea humeri were measured on 21 anatomical structures.

Measured variables:

Variables measured at the proximal extremity of the humerus:

1. Maximum length of the humerus (MLH)
2. Transverse diameter of humeral head (TDHH)
3. Vertical diameter of the humeral head (VDHH)
4. Surgical neck circumference (SNC)
5. Groove intertubercularis length (SIL)
6. Groove intertubercularis width (SIW)
7. Groove intertubercularis depth (SID) (Figure 1,2)



Figure 1 and Figure 2. Front and back view of the humerus

The variables measured in the body of the humeri:

1. Tuberositas deltoidea circumference (TDC)
2. Minimum body diameter (MinBD)
3. Maximum body diameter (MaxBD) (Figure 3, 4)



Figure 3 and Figure 4. Head and body measurements of humerus

Variables measured at the distal extremity of humerus:

1. Capitulum humeri width (CHW)
2. Capitulum humeri length (CHL)
3. Trochlea humeri width (THW)
4. Trochlea humeri length (THL)
5. Ditch coronoidea width (FCW)
6. Ditch coronoidea depth (FCD)
7. Ditch radialis width (FRW)
8. Ditch radialis depth (FRD)
9. Ditch olecrani width (FOW)
10. Ditch olecrani depth (FOD)
11. Epicondylar width (EW) (Figure 5)

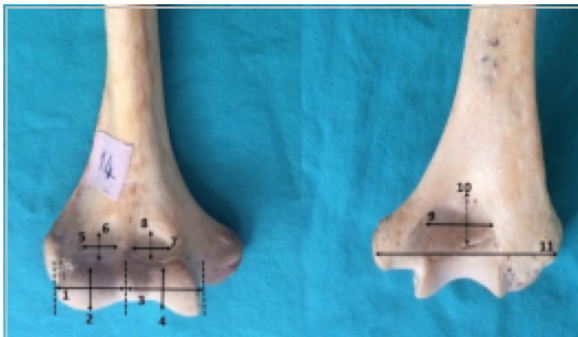


Figure 5. Measurements in the outer region of the humerus

Statistical analysis

The data of our study were transferred to computer by using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 program and descriptive statistical method was used.

The results obtained by morphometric measurements

on the bones of the humerus are shown in the table (Table I).

Maximum length of the humerus (MLH). transverse diameter of the humerus head (TDHH). vertical diameter of the humerus head (VDHH). surgical neck circumference (SNC). Sulcus intertubercularis length (SIL). Sulcus intertubercularis width (SIW). Sulcus intertubercularis depth (SID). Tuberositas deltoidea circumference (TDC). Minimum body diameter (MinBD). Maximum body diameter (MaxBD). Capitulum humeri width (CHW). Capitulum humeri length (CHL). Trochlea humeri width (THW). Trochlea humeri length (THL). Fossa coronoidea width (FCW). Fossa coronoidea depth (FCD). Fossa radialis width (FRW). Fossa radialis depth (FRD). Fossa olecrani width (FOW). Fossa olecrani depth (FOD). Epicondylar width (EW). N: Number of samples.

According to the results in the table MLH; mean 31.16 ± 2.44 mm on the left and 29.85 ± 3.08 mm on the right. SNC; mean 7.92 ± 0.81 mm on the left and 8.07 ± 0.82 mm on the right. SIL; mean 89.93 ± 9.22 mm on the left side and 87.02 ± 15.66 mm on the right side. SIW; the mean length of the left side was 6.72 ± 0.64 mm and the right side was 6.52 ± 1.00 mm. SID was measured as 3.79 ± 0.69 mm on the left side and 3.96 ± 1.09 mm on the right side. MinBD; on the left side, the mean value was 17.62 ± 2.18 mm and 17.84 ± 1.82 mm on the right side. MaxBD; 21.41 ± 1.95 mm on the left and 21.29 ± 1.77 mm on the right. EW; 58.21 ± 5.24 mm on the left and 57.07 ± 4.78 mm on the right.

Table I: Comparison of variables measured on left and right humerus bones.

Parameters	Minimum (mm)	Maximum (mm)	Average (mm)	Standard deviation
MLH	Left: 24.20 Right: 20.60	Left: 34.00 Right: 34.80	Left (N: 56): 31.16 Right (N: 24): 29.85	Left: ±2.44 Right: ±3.08
TDHH	Left: 31.42 Right: 31.85	Left: 46.62 Right: 48.58	Left (N: 56): 39.09 Right (N: 24): 39.22	Left: ±3.34 Right: ±4.08
VDHH	Left: 35.06 Right: 35.95	Left: 48.57 Right: 51.90	Left (N: 56): 43.10 Right (N: 24): 41.99	Left: ±3.84 Right: ±4.04
SNC	Left: 6.08 Right: 6.50	Left: 9.30 Right: 9.50	Left (N: 56): 7.92 Right (N: 24): 8.07	Left: ±0.81 Right: ±0.81
SIL	Left: 72.27 Right: 34.10	Left: 132.00 Right: 108.45	Left (N: 56): 89.93 Right (N: 24): 87.02	Left: ±9.22 Right: ±15.66
SIW	Left: 5.27 Right: 4.68	Left: 7.79 Right: 8.81	Left (N: 56): 6.72 Right (N: 24): 6.52	Left: ±0.64 Right: ±1.00
SID	Left: 2.69 Right: 2.23	Left: 5.43 Right: 7.00	Left (N: 56): 3.79 Right (N: 24): 3.96	Left: ±0.69 Right: ±1.09
TDC	Left: 5.40 Right: 5.07	Left: 8.00 Right: 17.71	Left (N: 56): 6.66 Right (N: 24): 7.12	Left: ±0.79 Right: ±2.38
MinBD	Left: 13.88 Right: 14	Left: 21.03 Right: 22.41	Left (N: 56): 17.62 Right (N: 24): 17.84	Left: ±2.18 Right: ±1.82
MaxBD	Left: 17.60 Right: 18.03	Left: 25.38 Right: 25.51	Left (N: 56): 21.41 Right (N: 24): 21.29	Left: ±1.95 Right: ±1.77
CHW	Left: 15.36 Right: 16.63	Left: 24.55 Right: 24.30	Left (N: 56): 19.70 Right (N: 24): 19.63	Left: ±2.09 Right: ±1.96
CHL	Left: 16.13 Right: 16.74	Left: 22.50 Right: 25.67	Left (N: 56): 19.85 Right (N: 24): 19.85	Left: ±1.76 Right: ±2.31
THW	Left: 17.45 Right: 18.10	Left: 24.88 Right: 27.49	Left (N: 56): 21.18 Right (N: 24): 21.46	Left: ±2.19 Right: ±2.45
THL	Left: 20.30 Right: 20.20	Left: 28.29 Right: 27.32	Left (N: 56): 24.15 Right (N: 24): 24.07	Left: ±2.21 Right: ±2.13
FCW	Left: 6.54 Right: 5.75	Left: 14.02 Right: 13.87	Left (N: 56): 9.80 Right (N: 24): 9.31	Left: ±1.13 Right: ±2.04
FCD	Left: 3.83 Right: 3.26	Left: 7.99 Right: 6.89	Left (N: 56): 5.35 Right (N: 24): 5.34	Left: ±1.05 Right: ±0.97
FRW	Left: 4.10 Right: 4.05	Left: 8.12 Right: 7.98	Left (N: 56): 6.31 Right (N: 24): 5.90	Left: ±0.75 Right: ±0.91

DISCUSSION

DeLude et al. (16) made morphometric measurements on dry humerus bones in order to determine whether there are geometric differences between the right and left humerus bone in the same individual. In their study, using an electromagnetic tracking system, 28 pairs measured 11 parameters on dry humerus bone morphologically. In the measurement results, only the height of the humerus head was significantly different between the right and left humerus of the same individual ($P < 0.05$). There was no significant difference between the other parameters. In our study, humeral head lengths were measured as 35.06mm on the left, 35.95mm on the right, 48.57mm on the left humerus and 51.90mm on the right humerus. The differences between the measurements are due to the fact that the right and left humerus belong to different individuals. Tellioglu and Karakaş (17) performed morphometric measurements on the left adult humerus bones of both sexes in order to determine gender. In their study, they performed a total of 22 different measurements, eight measurements of the proximal end of the humerus, three measurements of the humerus body and eleven measurements of the distal end of the humerus. They found that the depth of the ditch radialis and the width of the trochlea humeri were insignificant according to the test results. Other measurements were found to be significant. At the end of the study, the variables that can distinguish both sexes with high sensitivity and specificity; Transverse diameter of the humeral head, epicondylar width and minimum trunk diameter parameters were observed. In our study, the minimum epicondylar width was measured as 13.88 mm in the left humerus and 14 mm in the right humerus, and 21.03 in the right humerus as the widest one, and 21.41 mm in the right humerus. However, it was difficult to determine sex on dry bones in our study.

Frutos (18), in his study in Guatemala; a total of 118 adult left-sided humerus were used. As a result, all parameters measured were significantly higher in males than females. In discriminant analysis and gender analysis applications, it was seen that the vertical diameter of the humeral head was 95.5% between the univariate functions correctly. When discriminant analysis was applied to all variables, it was found that

98.2% of the humerus could be sexually accurate.

Mall et al. (19), in their study of sex determination with long bones of the upper extremity of the German population; measured maximum length of humerus, vertical diameter of humerus head and epicondylar width parameters. They found a significant difference between the measurements of women and men. In their studies using discriminant analysis using all measurements together, they classified 93.15% of the samples correctly. According to the results of discriminant analysis performed by using the variables individually, it was found that the highest separable measurement was the vertical diameter parameter of the humeral head with 90.41%.

Akman et al. (20) calculated the length of humerus segments in the Turkish population in order to compare them with the data of other countries for use in forensic and archaeological situations. For this purpose, one hundred twenty (56 left and 64 right side) male, adult, dry, Caucasian breed humerus bones were used to measure the morphometric properties of humerus segments. Six segments on the articular surface of the humerus (maximum height of the humerus (MHH)) and the distance between the articular segment of the humerus head and the more tuberculum majus (H1), the distance between the caput humeri and collum anatomicum (H2), the distance between the proximal and distal points of the ditch olecrani (H3), the distal point of the ditch olecrani and the trochlea humeri distance (H4) and the proximal edge of the ditch olecrani and the proximal point of the trochlea humeri (H5)) measured with an electronic digital caliper. They found no significant difference in morphometric measurements between left and right samples. As a result of their study, they found that the length of humerus in the Turkish population was the same as the values of the other country population. In our study, the length of the humerus was measured as 24.20mm on the left and 20.00mm on the right and 34.00mm on the left and 34.80mm on the right. Values are close to each other. These results are similar to other studies. Wafae et al. (21) conducted their studies on 50 adult dry humerus bone and did not discriminate on the bones. They measured the length, width and depth of groove

intertubercularis and humerus with a digital caliper and angle of groove intertubercularis with a goniometer. According to the results, they found the average length of groove intertubercularis to be 8.1 cm and found that this length corresponded to 25.2% of the length of the humerus. They measured a width of 10.1 mm at the midpoint of the groove intertubercularis and concluded that this width corresponded to 49.7% to 54.5% of the width of the humerus. They calculated the depth of groove intertubercularis to be 4.0 mm and found that this depth corresponded to 18.8% of the depth of the humerus. They measured the angle between the lips of the groove to 106°.

Rajan and KumAr (22) conducted their studies on 100 adult humerus bones (50 right and 50 left). They measured the medial and lateral wall length of groove intertubercularis and the width and depth of groove intertubercularis using a vernier caliper. They also examined the presence of supratubercular ridge in the humerus. According to measurement results, mean length of groove intertubercularis on the right side was 84.79 ± 5.84 mm and on the left side was 87.33 ± 6.40 mm; mean width of groove intertubercularis on the right side was 6.84 ± 1.01 mm and on the left side was 7.74 ± 1.96 mm; calculated the mean depth of groove intertubercularis on the right side as 4.21 ± 0.58 mm and 5.01 ± 1.05 mm on the left side. They calculated the mean length of the medial and lateral walls on the right side as 24.22 ± 1.02 mm and 32.05 ± 2.21 mm and on the left side as 23.31 ± 2.21 mm and 31.12 ± 0.24 mm, respectively. In this study, the presence of Meyer supratubercular ridge on the right side in 17% and on the left side in 14% of the humerus was detected. In our study, the length of groove intertubercularis was measured as 5.27mm on the left and 4.68mm on the right and 7.79mm on the left and 8.81mm on the right. Groove intertubercularis depth was 6.72mm on the left and 6.52mm on the right. Our study is similar to this study. Many measurements are made on dry bones in recent studies and these measurements are important surgical (23-26)

In conclusion, it was observed that the data of our study and the data obtained from other studies were close to each other. Thus, the data obtained from

this study will be a reliable and guiding source for surgical interventions on the humerus, morphometric measurements and other studies to be performed in this direction. In addition, humeral fractures are common in emergency departments. In particular, knowing the grooves through which arteries and nerves pass and intervening accordingly will prevent potential complications. We hope that our study will be a reference to other studies and surgeons.

REFERENCES

1. Arıncı K, Elhan A. Anatomy (5th Edition), Volume 1, Güneş Bookstore, Ankara, 2014; s. 8-10.
2. Gökmen F. Systematic Anatomy, Güven Bookstore, İzmir. 2003; s. 65-66.
3. Bilge O, Yel M. Humerus distal interkondiler kırıklar. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği. 2014;12:23–29 doi: 10.14292/totbid.dergisi.2014.03.
4. Demirhan M, Atalar AC. Humerus Üst Uç Kırıklarına Yaklaşım. TOTBID Journal. 2003;2(3-4):126-134.
5. Paulsen F, Waschke J. Sobotta Atlas of Human Anatomy (10th Edition), Volume 1, Elhan A, Karahan ST, Beta Publishing, İstanbul. 2017; s. 138-139.
6. Şahin E, Kalem M, Songür M, Acar B, Kocaoğlu H. Parçalı proksimal humerus kırıklarının tedavisinde çimentolu ile çimentosuz hemiarthroplasti sonuçlarının karşılaştırılması. Ortadoğu Tıp Dergisi. 2018;10(3):263-267.
7. Richard B. Jones, M.D. Hemiarthroplasty for Proximal Humeral Fracture. Bulletin of the Hospital for Joint Diseases 2013; 71: 60-3.
8. Açar Hİ, Bektaş U, Ay Ş. Dirsek eklemi anatomisi ve instabilitesi. TOTBID Journal. 2011;10(1): 7-17.
9. Okcu G, Yercan HS, Özalp RT. Distal Humerus Kırıklarında Tedavi. TOTBID Journal. 2006;5(1-2): 7-18.
10. Ellenbecker TS, Cools A. Rehabilitation of shoulder impingement syndrome and rotator cuff injuries: an evidence-based review. British journal of sports medicine. 2010;44(5): 319-327.
11. Şahiner Y, Yalçın H. Erkek ve bayanlarda kafatası kemiğinden geometrik morfometri metoduyla cinsiyet tayini ve ramus flexure. Atatürk University Journal of Veterinary Sciences. 2007;2(4):134-142.
12. Otağ İ, & Çimen M. Femurdan morfometrik yöntemlerle cinsiyet tayini. Çukurova University Journal of Faculty of Medicine. 2003;25(4):165-170.
13. Güleç E, Sağır M, İsmail Ö. İnsan İskeletlerinde Foramen Magnum'dan Cinsiyet Tayini. Ankara University Journal of Faculty of Languages, History and Geography. 2017;43(1).
14. Huri G, Biçer ÖS, Mirioğlu A, Öztürk H, Deveci MA, Tan İ. Humerus yüzey anatomisi ve perkütan plak uygulaması: Kadavra çalışması. Acta Orthop Traumatol Turc. 2014;48(5):584-589.
15. Dey R, Roche S, Rosch T, Mutsvangwa T, Charilaou J, & Sivarasu S. Anatomic variations in glenohumeral joint: an interpopulation study. JSES open Access. 2018;2(1):1-7.

16. DeLude JA, Bicknell RT, MacKenzie GA, Ferreira LM, Dunning CE, King GJ, ... & Drosdowech DS. An Anthropometric Study Of The Bilateral Anatomy Of The Humerus. *Journal Of Shoulder And Elbow Surgery*. 2007;16(4):477-483.
17. Tellioglu AM, Karakaş S. Humerus' tan Morfometrik Yöntemlerle CinsiyetTayini. *Fırat University Journal of Medical Sciences*. 2013; 27 (2): 75 – 79.
18. Frutos LR. Metric determination of sex from the humerus in a Guatemalan forensic sample. *Forensic Science International*. 2005;147(2-3):153-157.
19. Mall G, Hubig M, Büttner A, Kuznik J, Penning R, & Graw M. Sex Determination And Estimation Of Stature From The Long Bones Of The Arm. *Forensic Science International*. 2001;117(1-2):23-30.
20. Akman ŞD, Karakaş P, Bozkir MG. The Morphometric Measurements Of Humerus Segments. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2006;36(2):81-85.
21. Wafae N, Santamaría LEA, Vitor L, Pereira LA, Ruiz CR, & Wafae GC. Morphometry Of The Human Bicipital Groove (Groove Intertubercularis). *Journal of shoulder and elbow surgery*. 2010;19(1):65-68.
22. Rajan YS, & KumAr SKS. Morphometric Study On Bicipital Groove Among South Indian Population. *Journal Of Clinical And Diagnostic Research: JCDR*. 2016;10(7):AC01.
23. Yılmaz S, Tokpınar A, Acer N, Doğan S. Morphometric Investigation of the Sacral Bone in MR Images. *Journal of US-China Medical Science* 16 (2019) 179-185
24. Yılmaz S, Tokpınar A, Taştan M, Ateş Ş, Ünalms D, Patat D. Analysis of average index values of mandible. *Eurasian Journal of Medical Investigation* 2019;3(3):189-195.
25. Yılmaz S, Tokpınar A, Aycan K, Tutkun RT, Kanter AG et al. Morphometric Evaluation of the Sacrum. *Bozok Med J* 2018;8(4):13-7
26. Yılmaz S, Ertekin T, Nisari M, Sağiroğlu A, Acer N, Ülger H. Morphometry of the Hard Palate and Shapes of Transverse Palatine Sutura *Bozok Tıp Derg* 2017;7(2):29-34

MATERNAL SERUM D VİTAMİNİ SEVİYESİNİN GEBELİK SONUÇLARINA ETKİSİ

The Effect of Maternal Serum Vitamin D Level on Pregnancy Results

Taylan ONAT¹(0000-0002-8920-1444), Emre BAŞER¹(0000-0003-3828-9631), Melike DEMİR ÇALTEKİN¹(0000-0001-8797-7794), Demet AYDOĞAN KIRMIZI¹(0000-0001-7849-8214), Mustafa KARA²(0000-0003-2282-6850), Ethem Serdar YALVAÇ¹(0000-0001-9941-4999)

ÖZET

Amaç: D vitamini kalsiyum dengesi ve kemik sağlığının sağlanmasında önemli bir yağda çözünen vitamindir. D vitamini eksikliği tüm dünyayı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu çalışmanın amacı; bölgemizdeki gebelerin D vitamini seviyesini saptamak ve olası gebelik komplikasyonları ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Kesitsel tipte yapılan bu çalışmaya kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine rutin gebelik muayenesi için başvuran 175 gebe dahil edildi. Çalışmaya katılan gebelerin demografik özellikleri ve obstetrik hikayeleri kayıt edildi. Maternal serum D vitamini seviyeleri ile gebelik sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan gebelerin ortalama serum D vitamini değeri 11,16±7,15 ng/ml olarak saptandı ve gebelerin % 57.7'sinde ciddi D vitamini eksikliği (< 10 ng/ml) vardı. Gebelik sonuçları ile maternal D vitamini seviyeleri arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda ciddi D vitamini eksikliğini % 57.7 olarak saptanmasına rağmen maternal D vitamini seviyeleri ile gebelik sonuçları arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Anahtar kelimeler: D vitamini; gebelik; gestasyonel diabetes mellitus.

ABSTRACT

Aim: Vitamin D is an important fat-soluble vitamin maintaining calcium balance and bone health. Vitamin D deficiency is an important public health problem affecting the whole world. The aim of this study is to determine the vitamin D level of pregnant women in our region and to evaluate the relationship with possible pregnancy complications.

Material and Method: 175 pregnant women who were admitted to the obstetrics and gynecology outpatient clinic for routine pregnancy examination were included in this cross-sectional study. Demographic characteristics and obstetric history of the pregnant women involved in this study were recorded. Maternal serum vitamin D levels and pregnancy outcomes were compared.

Results: The average serum vitamin D value of the pregnant women involved in this study was 11.16 ± 7.15 ng/ml and 57.7% of the pregnant women had severe vitamin D deficiency (<10 ng/ml). There was no correlation between pregnancy outcomes and maternal vitamin D levels.

Conclusion: In our study, although severe vitamin D deficiency was found to be 57.7%, no correlation between maternal vitamin D levels and pregnancy outcomes was detected.

Key words: Vitamin D; pregnancy; gestational diabetes mellitus.

¹Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Yozgat, Türkiye

²Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Kırşehir, Türkiye

Taylan ONAT, Dr. Öğr. Üyesi
Emre BAŞER, Dr. Öğr. Üyesi
Melike DEMİR ÇALTEKİN, Dr. Öğr. Üyesi
Demet AYDOĞAN KIRMIZI, Dr. Öğr. Üyesi
Mustafa KARA, Prof. Dr.
Ethem Serdar YALVAÇ, Prof. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Taylan ONAT,
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.
Yozgat, Türkiye
Tel: 0354 212 70 50

e-mail:

onat.taylan@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 05.11.2019
Kabul tarihi/Accepted: 18.02.2020
DOI: 10.16919/bozoktip. 643062

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):132-36
Bozok Med J 2020;10(2):132-36

GİRİŞ

D vitamini (Dvit), kalsiyum dengesi ve kemik sağlığında rol alan yağda çözünen önemli bir vitamindir. Aynı zamanda hipertansiyon, diyabetes mellitus, metabolik sendrom, kanser, otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklarla da ilişkilidir (1). Dünya genelinde yaklaşık 1 milyar insanda Dvit düzeyinin düşük olduğu ve bu durumun tüm etnik grupları etkilediği düşünülmektedir (1). Dvit yetersizliği Türkiye’de % 47 gibi yüksek bir seviyede saptanmıştır (2). İnsanlarda Dvit’in ana kaynakları güneş ışığı ve besinlerdir (3). Yaşlanma, güneş koruyucu kullanımı, cilt hiperpigmentasyonu, mevsim ve coğrafi enlem gibi birçok faktör Dvit seviyesine katkıda bulunur (4). Bunların yanı sıra toplumların sosyo-kültürel özellikleri ve dini inanışları da Dvit seviyelerini etkileyebilmektedir (5). Normal Dvit seviyeleri sadece yeterli miktarda ultraviyole B maruziyeti ile sağlanamamaktadır.

Birçok reproduktif organda Dvit reseptörü olduğundan, Dvit’in üreme fonksiyonlarında rolü olduğu düşünülmektedir (6). İnsan ve hayvan çalışmalarında bozulmuş over fonksiyonu, endometriyal reseptivite ve implantasyon üzerine Dvit’in etkileri saptanmıştır (7-9). Saraf ve ark., gebe kadınların % 54’ünün Dvit eksikliği ile karşı karşıya olduğunu göstermişlerdir (10). Dvit eksikliği gebelikte gestasyonel diyabet, preeklampsi ve insülin direnci gibi birçok durumla ilişkilendirilmiştir (11, 12). Bunun yanında Dvit seviyeleri ile obstetrik sonuçların ilişkilendirilemeyeceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (13).

Gebelik, Dvit ve kalsiyum metabolizması açısından benzersiz ve zorlu bir yaşam aşamasıdır. Bu dönemde optimal maternal durum korunurken, fetusta mineralize yapıların artmış gereksinimi karşılanmaya çalışılır. Dvit plasentayı geçtiği için maternal ve kordon kanı Dvit seviyeleri arasında güçlü bir korelasyon vardır (14). Bu yüzden maternal Dvit durumu yenidoğan dönemindeki fetal depolar için çok önemlidir (15). Bu özellikle fetal kemik büyümesinin zirveye ulaştığı 3. trimesterde daha önemli hale gelmektedir. Maternal Dvit yetersizliği ve doğumdan sonra Dvit desteğinin gecikmesi rikets riskini arttırmaktadır (15). Düşük maternal Dvit durumunun fetal kemik üzerindeki bu etkileri 19. gebelik haftası gibi çok erken dönemde gösterilmiştir (16).

Bu çalışmanın amacı; bölgemizdeki gebelerin Dvit seviyesini saptamak ve olası gebelik komplikasyonları ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız gebeliğin erken haftalarındaki Dvit seviyeleri ile obstetrik ve neonatal sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren prospektif bir çalışma olup, Nisan 2017/Nisan 2018 tarihleri arasında Bozok üniversitesi Etik Kurul’undan (2017-07/01) onay alındıktan sonra yapılmıştır. Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran tekil, 16. gebelik haftasından küçük gebelikler bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Gestasyonel diyabetes mellitus öyküsü, Tip I ve II diyabetes mellitus, hipertansiyon, tiroid hastalıkları ve bilinen fetal anomali çalışmanın dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir.

Gebelerin demografik verileri (yaş, evlilik durumu, obstetrik hikaye, sigara kullanımı ve eğitim durumu) ve kullandığı ilaçlar belirlendi. Boy, kilo ve arteriyel kan basıncı ölçülerek kaydedildi. Dvit düzeyi ölçümü için açlık durumu aranmaksızın kan örneği alındı. D vitamini depolarını en iyi yansıtan 25-OH D vitamini seviyesi 5P02 ARCHITECT 25-OH Vitamin D Reagent Kit (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064, USA) ile ölçüldü. Ciddi Dvit eksikliği 10 ng/ml’nin altı olarak kabul edildi ve gebeler 2 gruba ayrıldı; Grup 1 Dvit <10ng/ml, Grup 2 Dvit ≥10ng/ml. Gebeler eğitim durumlarına göre 3 gruba ayrıldı: Grup A ilkökul ve ortaokul mezunu, Grup B lise mezunu, Grup C üniversite mezunu. Gebelerin doğuma kadar yapılan muayenelerinde gelişim geriliği (tahmini fetal ağırlığın < 10. persantil olması) ve hipertansiyon (sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg) olup olmadığı kaydedildi. Gestasyonel diyabet taraması 24-28. gebelik haftaları arasında 2 aşamalı olarak yapıldı. Elli gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçlarına göre 1. saat ≥140 mg/dl olan hastalara 100 gr OGTT testi yapılarak gestasyonel diyabet tanısı konuldu. Doğum şekli, doğum ağırlığı, Apgar skorları ve yenidoğan yoğunbakım ihtiyacı gereksinimi olup olmadığı kaydedildi.

Veriler SPSS 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) programı

kullanılarak analiz edildi ve p değerinin < 0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi. Sürekli veriler ortalama \pm standart sapma ve kategorik veriler yüzde (%) şeklinde gösterildi. Verilerin dağılımı histogram ve Shapiro-Wilk test ile kontrol edildi. Normal dağılım gösteren veriler Student T-test, normal dağılım göstermeyen veriler Mann–Whitney U test ile karşılaştırıldı. Ayrıca normal dağılım göstermeyen veriler 2’den fazla grup varlığında Kruskal Wallis test ile değerlendirildi. Kategorik veriler içeren gruplar Ki-kare test ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları Spearman testi ile hesaplandı.

BULGULAR

Bu çalışmaya toplam 175 gebe katılmış olup, yaş ortalamaları $28,17 \pm 5,97$ olarak saptanmıştır. Ortalama Dvit seviyesi $11,16 \pm 7,15$ ng/ml, vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması ise $25,52 \pm 5,008$ ’dir. Çalışmaya katılmayı kabul eden gebelerin % 57,7’sinde ciddi D

vitamini eksikliği saptandı. Gebelerin % 5,7’si sigara kullanmaktaydı.

Dvit düzeyine göre iki gruba ayrılarak incelendiğinde Grup 1’de 101, Grup 2’de ise 74 gebe bulunmaktaydı. Çalışma grupları arasında yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), gravida, parite, doğum ağırlığı ile 1. dk ve 5. dk Apgar skorları arasında fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 1). Alınan vajinal kültürlerinin yalnızca % 1,1’inde üreme oldu. Obstetrik komplikasyonlar gebelerin % 11,4’ünde (n:20) meydana gelmiş olup, bu komplikasyonlar abortus (n:7), preeklampsi (n:9) ve gestasyonel diyabetes mellitus (n:4) şeklindedir. Antenatal dönemde % 1,7 (n:3) oranında intrauterin gelişim geriliği saptandı. Yenidoğanların %1,7’sinde (n:3) yenidoğan yoğunbakım ihtiyacı oluştu. Eğitim durumlarına göre Dvit seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 2). D vitamini seviyesi ile yaş, gravida, parite, 1. dk Apgar, 5. dk Apgar ve VKİ arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri

Parametreler	Grup 1 (n:101)		Grup 2 (n:74)		P Değeri ^a
	Ortalama	Standard Sapma	Ortalama	Standard Sapma	
Yaş	27.78	5.88	28.70	6.10	0.37
Gravida	2.45	1.47	2.36	1.18	0.87
Parite	0.99	1.02	1.01	1.00	0.81
Doğum Ağırlığı (gr)	3134.23	473.49	3268.54	509.91	0.95
APGAR 1. dk	8.58	0.95	8.63	0.71	0.99
APGAR 5. dk	9.54	0.71	9.71	0.46	0.51
VKİ (kg/m ²)	25.29	4.90	25.84	5.17	0.61

^a Mann–Whitney U test, VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 2. Eğitim durumlarına göre 25(OH)D seviyeleri

	Eğitim Durumu						P Değeri*
	Grup A		Grup B		Grup C		
	Ortalama	Standard Sapma	Ortalama	Standard Sapma	Ortalama	Standard Sapma	
25(OH)D	11.97	7.58	11.09	7.28	11.03	6.77	0.811

* Kruskal Wallis test

TARTIŞMA

Dvit yetmezliği dünya genelinde üreme çağındaki kadınlarda önemli sorunlardan biri olmaya devam etmektedir. Düşük maternal Dvit seviyelerine sahip anneler ve bu annelerin bebekleri ile birçok hastalığın ilişkisi gösterilmiştir (17-19). Çalışmamız sonucunda serum Dvit seviyeleri ile obstetrik ve neonatal sonuçlar arasında ilişki saptanmamıştır. Dvit eksikliği ırk, cinsiyet veya yaş grubu fark etmeksizin tüm insanları etkilemektedir. Prasad ve ark. (20), gebelerde Dvit yetersizliğini % 88 olarak bulmuşlardır. Boyle ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise gebelerin % 53'ünde Dvit yetersizliği, % 4,4'ünde ise ciddi Dvit eksikliği saptamışlardır (13). Ülkemizde Ateş ve ark.'nın yaptığı çalışmada ciddi Dvit eksikliğini % 45,9 olarak saptamışlardır (5). Bizim çalışmamızda gebelerin % 57,7'sinde ciddi Dvit eksikliği saptanmıştır. Kuzey Amerika Endokrin Derneği Dvit yetersizliği için sınır değer olarak 30 ng/ml'nin kullanılmasını önermiştir (21). Bu değer kabul edilirse çalışmamızda gebelerin % 97,1'nin Dvit yetersizliği ile karşı karşıya olduğu söylenebilir.

Dvit seviyelerini preeklampsi ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (22). Bu çalışmalar kalsiyum replasmanı ile preeklampsi riskinin azaldığını gösteren çalışmaların ardından artmıştır (23). Bodnar ve ark. 22. gebelik haftasından önce Dvit'nin 15 ng/ml'in altında olmasının mevsim ve ırktan bağımsız olarak preeklampsi riskini 5 kat arttırdığını saptamışlardır (24). Buna karşılık Harvey ve ark.'nın hazırladığı metaanalizde yüksek Dvit seviyelerinin preeklampsi riskini azaltmadığı gösterilmiştir (25). Yine erken gebelik dönemindeki Dvit seviyeleri incelendiğinde preeklampsi oluşan, spontan erken doğum yapan ve gebelik haftasına göre küçük bebek doğuran kadınlarda Dvit seviyelerinde anlamlı bir düşüklük saptanmamıştır (13). Bizim çalışmamızda 9 gebede preeklampsi gelişmiş olup, bu gebelerin 4'ünde ciddi Dvit eksikliği mevcuttu ve Dvit düzeyiyle preeklampsi arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), Dvit seviyeleri ile ilişkilendirilen diğer bir gebelik komplikasyonudur. Dvit reseptörlerinin pankreas β -hücrelerinde ve bütün insülin duyarlı hücrelerde eksprese edildiğinin gösterilmesi GDM ile Dvit seviyeleri arasında ilişki olabileceğini düşündürmüştür (26, 27). GDM taraması ile aynı zamanda yapılan Dvit seviyelerini değerlendiren

bir çalışmada; Dvit seviyesinin 20 ng/ml'nin altında veya üzerinde olmasının GDM açısından anlamlı bir fark oluşturmadığı saptanmıştır (28). Buna karşılık Çin'de yapılan bir çalışmada Dvit seviyesi 30 ng/ml'nin üzerinde olan gebelerde GDM ve preterm doğum daha yüksek oranda gerçekleşmiştir (29). Yazarlar bu sonuca sebep olarak Dvit seviyesi yüksek olan gebeliklerin ileri yaş gebeliği olmasıyla açıklamışlardır. Bizim çalışmamızdaki 4 GDM'den sadece 1'inde ciddi Dvit eksikliği saptanmıştır. Dvit seviyeleri fetal biyometrik ölçümler ve doğum kilosu ile sıklıkla karşılaştırılmıştır. Pérez-López ve ark. tarafından, Dvit suplementasyonunun dolaşımdaki Dvit seviyelerini ve doğum kilosunu arttırdığı gösterilmiştir (30). Başka bir çalışmada ise Dvit suplementasyonunun obstetrik sonuçları değiştirmeden, maternal ve neonatal Dvit seviyelerini anlamlı olarak yükselttiği saptanmıştır (31). Dvit ve kalsiyum suplementasyonunun kombine olarak yapılması, sadece kalsiyum suplementasyonu ile karşılaştırıldığında; kombine kullanımın anlamlı olarak doğum kilosunu arttırdığı gösterilmiştir (32). Ancak literatürde doğum ağırlığı ile Dvit seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (5). Çalışmamızda da gruplar arasında doğum kilosu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Dvit seviyesi ile obstetrik ve neonatal sonuçları ilişkilendiren çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu sonuçları ortaya çıkaran sosyo-kültürel ve coğrafi etkenler mevcuttur. Biz çalışmamızda Dvit seviyeleri ile obstetrik ve neonatal sonuçlar arasında herhangi bir ilişki saptamadık. Bu sonuç hasta sayısının azlığından kaynaklanabilir. Fakat sonuçların çelişkili olması sorunun büyüklüğünü değiştirmemektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından gebelere Dvit destek programı uygulanmaktadır. Bu program kapsamında gebelerin 12. gebelik haftasından itibaren Dvit seviyesine bakılmaksızın günlük 1200 IU Dvit alması sağlanmaktadır. Ciddi Dvit eksikliği ulusal destek programına rağmen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Gebelere Dvit kullanımı konusunda eğitim verilmesi sorunun çözümünde önemli rol oynayabilir.

KAYNAKLAR

1. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences-. The American journal of clinical nutrition. 2008;87(4):1080-6.

2. Ögüş E, Süre H, Kılınc A, Fidancı V, Yılmaz G, Dindar N, et al. D Vitamini düzeylerinin aylara, cinsiyete ve yaşa göre değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal*. 2014;15(1).
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(3):266-81.
4. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermato-endocrinology*. 2013;5(1):51-108.
5. Ates S, Sevket O, Ozcan P, Ozkal F, Kaya MO, Dane B. Vitamin D status in the first-trimester: effects of Vitamin D deficiency on pregnancy outcomes. *African health sciences*. 2016;16(1):36-43.
6. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Mechanisms in endocrinology: Vitamin D and fertility: a systematic review. *European Journal of Endocrinology*. 2012;166(5):765-78.
7. Halloran BP, Deluca HF. Effect of vitamin D deficiency on fertility and reproductive capacity in the female rat. *The Journal of nutrition*. 1980;110(8):1573-80.
8. Ozkan S, Jindal S, Greenesid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2010;94(4):1314-9.
9. Farzadi L, Bidgoli HK, Ghojzadeh M, Bahrami Z, Fattahi A, Latifi Z, et al. Correlation between follicular fluid 25-OH vitamin D and assisted reproductive outcomes. *Iranian journal of reproductive medicine*. 2015;13(6):361.
10. Saraf R, Morton SM, Camargo Jr CA, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status—a systematic review. *Maternal & child nutrition*. 2016;12(4):647-68.
11. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, Van Dam RM, Bralley A, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PloS one*. 2008;3(11):e3753.
12. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(3):940-5.
13. Boyle VT, Thorstensen EB, Mourath D, Jones MB, McCowan LM, Kenny LC, et al. The relationship between 25-hydroxyvitamin D concentration in early pregnancy and pregnancy outcomes in a large, prospective cohort. *British Journal of Nutrition*. 2016;116(8):1409-15.
14. Kumar P, Shenoi A, Kumar RK, Girish S, Subbaiah S. Vitamin D Deficiency Among Women in Labor and Cord Blood of Newborns. *Indian pediatrics*. 2015;52(6):530-1.
15. Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C, Davis G, Craig ME. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clinical endocrinology*. 2009;70(3):372-7.
16. Mahon P, Harvey N, Crozier S, Inskip H, Robinson S, Arden N, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010;25(1):14-9.
17. Ponsonby A-L, Lucas RM, Lewis S, Halliday J. Vitamin D status during pregnancy and aspects of offspring health. *Nutrients*. 2010;2(3):389-407.
18. Perez-Lopez FR. Vitamin D: the secosteroid hormone and human reproduction. *Gynecological endocrinology*. 2007;23(1):13-24.
19. Thorne-Lyman AL, Fawzi WW. Vitamin A and carotenoids during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2012;26:36-54.
20. Prasad D, Smita KS, Nisha S. Vitamin D in Pregnancy and its Correlation with Feto Maternal Outcome. *Age*. 2018;30(69):31.
21. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(7):1911-30.
22. Kulusari A, Kurdoglu M, Yildizhan R, Adali E, Edirne T, Cebi A, et al. Catalase activity, serum trace element and heavy metal concentrations, and vitamin A, D and E levels in pre-eclampsia. *The Journal of international medical research*. 2008;36(6):1335-41.
23. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(10).
24. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(9):3517-22.
25. Harvey NC, Holroyd C, Ntani G, Javaid K, Cooper P, Moon R, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2014;18(45):1-190.
26. Muscogiuri G, Mitri J, Mathieu C, Badenhop K, Tamer G, Orio F, et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *European journal of endocrinology*. 2014;171(3):R101-R10.
27. Harinarayan C, Arvind S, Joshi S, Thennarasu K, Vedavyas V, Baindur A. Improvement in pancreatic β -cell function with vitamin D and calcium supplementation in vitamin D-deficient nondiabetic subjects. *Endocrine Practice*. 2013;20(2):129-38.
28. Perez-Ferre N, Torrejon M, Fuentes M, Fernandez M, Ramos A, Bordiu E, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels in pregnancy with glucose homeostasis and obstetric and newborn outcomes. *Endocrine Practice*. 2012;18(5):676-84.
29. Zhou J, Su L, Liu M, Liu Y, Cao X, Wang Z, et al. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China. *European journal of clinical nutrition*. 2014;68(8):925.
30. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and sterility*. 2015;103(5):1278-88. e4.
31. Hossain N, Kanani FH, Ramzan S, Kausar R, Ayaz S, Khanani R, et al. Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(7):2448-55.
32. Hashemipour S, Ziaee A, Javadi A, Movahed F, Elmizadeh K, Javadi EH, et al. Effect of treatment of vitamin D deficiency and insufficiency during pregnancy on fetal growth indices and maternal weight gain: a randomized clinical trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;172:15-9.

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERİN YÖNETİMİ: BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNİN DENEYİMİ

Management of Gastrointestinal Stromal Tumors: Experience of a University Hospital

Ahmet AKBAŞ¹ (0000-0002-6333-4919), Hüseyin BAKIR² (0000-0002-4282-7351), Hasan DAGMURA¹ (0000-0003-2289-5514), M. Fatih DAŞİRAN² (0000-0003-1358-0158), Emin DALDAL² (0000-0001-8928-3884), Yavuz Selim ANGIN² (0000-0001-5315-8360), F. Alev DERESÖY³ (0000-0002-2243-9394), İsmail OKAN² (0000-0001-8110-356X)

ÖZET

Amaç: Gastrointestinal stromal tümör (GIST) gastrointestinal kanalın en sık görülen mezenkimal tümörüdür. Özofagustan rektuma kadar tüm gastrointestinal kanal boyunca izlenebilir. Son yıllarda radyolojik yöntemlerin kullanımının artmasıyla birlikte GIST'lere daha sıklıkla rastlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Ocak 2010- Ocak 2018 yılları arasında hastanemizde tanı konulan ve cerrahi tedavileri yapılan 28 GIST olgusu retrospektif olarak değerlendirildi. Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntülerinden tümörün yerleşim yeri, boyutu, çapı ve tümörde nekroz varlığı değerlendirildi. Ameliyatla çıkarılan tümörlü dokuların histopatolojik incelemesinde tümör çapı, tümörde nekroz varlığı ve mitoz oranı belirlenerek tümörler çok düşük, düşük, orta ve yüksek riskli olarak gruplara ayrılarak BT görüntüleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 66,64±10,30 olan 28 hasta (16 kadın, 12 erkek) alındı. Tümörlerin tamamı gastrointestinal sistemden kaynaklanıyordu. Yerleşim yerine göre % 60,7 (n:17) mide, %32,2 (n:9) ince barsak ve %7,1 (n:2) kolon kaynaklı, ilk başvuru anındaki en belirgin şikâyetlerinin %67,8 ise karın ağrısı olduğu görüldü. Yüksek risk grubunda olan hastalardaki tümörün diğer risk grupları ile karşılaştırıldığında BT'de tanımlanan maksimum çap, santral nekroz ve metastaz görülme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir (p<0,05). Histopatolojik inceleme sonunda hastaların 9'u yüksek, 5'i orta, 4'ü düşük ve 10 hasta ise çok düşük riskli olarak sınıflandırıldı. Hastaların hepsine cerrahi rezeksiyon uygulandı. 19 hastanın ameliyatı açık, kalan 9 hastanın ise laparoskopik olarak yapılmıştır.

Sonuç: Radyolojik yöntemler GIST'lerin tanı, tedavi ve takibinde önemlidir. BT radyolojik yöntemlerden en sık kullanılan tetkik aracıdır.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal stromal tümör; bilgisayarlı tomografi; cerrahi tedavi

ABSTRACT

Objective: Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal tumor of the gastrointestinal tract. It can be observed through out the gastrointestinal tract from esophagus to rectum. The incidence of GIST has increased in recent years with the increasing use of radiological methods.

Materials and Methods: In this study, 28 GIST cases diagnosed and treated surgically in our hospital between January 2010 and January 2018 were evaluated retrospectively. Tumor location, size, diameter and tumor necrosis were evaluated according to computed tomography (CT) images. Histopathological examination of the specimens removed by surgery revealed tumor diameter, presence of necrosis in the tumor and the rate of mitosis. Tumors were divided into very low, low, medium and high risk groups and compared with CT images.

Findings: The study included 28 patients (16 females, 12 males) with a mean age of 66.64 ± 10.30 years. All tumors originated from the gastrointestinal tract. 60.7% (n: 17) of the tumors were located in the stomach, 32.2% (n: 9) of the small intestine and 7.1% (n: 2) of the colon. The most significant complaint at the time of admission was abdominal pain (67.8%). When the tumor in the high-risk group was compared with the other risk groups, a statistically significant difference was observed between the maximum diameter defined in CT, the presence of central necrosis and metastasis (p <0.05).

Conclusion: Radiological methods are important in diagnosis, treatment and follow-up of GISTs. CT is the most commonly used diagnostic tool of radiological methods.

Keywords: Gastrointestinal stromal tumor; computed tomography; surgical treatment

¹SBÜ İstanbul Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü

²Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

³Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Ahmet AKBAŞ, Op. Dr.
Hüseyin BAKIR, Op. Dr.
Hasan DAGMURA, Op. Dr.
M. Fatih DAŞİRAN, Dr. Öğr.Üyesi
Emin DALDAL, Dr. Öğr.Üyesi
Yavuz Selim ANGIN, Op. Dr.
F. Alev DERESÖY, Dr. Öğr.Üyesi
İsmail OKAN, Prof. Dr.

İletişim:

Uzman Dr. Ahmet AKBAŞ
SBÜ İstanbul Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü, 34100 Bağcılar, İstanbul, Türkiye
Tel: 0506 534 1973
e-mail: draakbas@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: :05.11.2019
Kabul tarihi/Accepted: 14.01.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.643373

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):137-44
Bozok Med J 2020;10(2):137-44

Giriş

Gastrointestinal stromal tümör (GIST) ilk olarak 1980'li yıllar da Mazur ve Clark tarafından gastrointestinal sistemden (GIS) kaynaklanan non-epitelyal tümörleri tanımlamak amacıyla kullanılmıştır (1). Günümüzde ise GIS veya abdomenden kaynaklanan ve normal barsak duvarında bulunan interstisyel Cajal hücreleri veya prekürsörlerinin neoplastik transformasyonu sonucu gelişen mezenkimal tümörler için kullanılmaktadır (2). ABD'de yıllık insidans bir milyon kişide 15–20 iken bu oranın İzlanda'da bir milyonda 11 olduğu belirtilmektedir (3,4). GIST'de insidans ile coğrafi dağılım, ırk ve cinsiyet arasında ilişki gösterilememiştir (5,6).

GIST'lerin %90'dan fazlası GIS'den kaynaklanırken geri kalan kısmı ise endometrium, pankreas, uterus, mezenter ve retroperiton gibi GIS dışındaki solid organ veya boşluklardan kaynaklanır (2,7). Oldukça seyrek olarak görülen GIST'lerde tanı tümörün yerleşim yerine ve büyüklüğüne göre değişim gösterebilir. Bu nedenle gerçek insidansı tam olarak bilinmemekle beraber GIS'den kaynaklanan primer tümörlerin %1'ini oluşturduğu kabul edilmektedir. Hastalığa bağlı semptomlar tümörün primer kaynaklandığı yere, büyüklüğüne ve gelişimine bağlı olarak değişir. 2 cm den küçük mideden kaynaklanan tümörler genellikle asemptomatik olup rastlantısal olarak tanı alırken, ince barsak veya kolorektal alanda yerleşmiş olan tümörün büyüklüğüne bağlı olarak tıkanıklık, perforasyon gibi acil patolojik bir tablo da oluşturabilirler (8). GIST'lerin %15-50'si tanı anında metastatik olup en sık metastaz karaciğere yaparlar (7,9).

Nadir görülen tümörler olduğu için klinikte genelde gecikmiş tanı olarak karşımıza gelirler. Tanı koyma sürecinde yüksek şüphe gerekmektedir. Erken tanı konan GIST'lerin cerrahi tedavisi mümkün olmaktadır. Hedefe yönelik tedavilerle de ileri evre tümörler ve hatta metastatik tümörlerde sitostatik tedavi uygulanabilmektedir. Bu nedenle nadir rastlanan tümörlere tanı ve tedavi yaklaşımı konusunun sıklıkla işlenmesi bu tümörlerin tanılarının erken konmasına ve düzgün tedavi edilmelerine katkıda bulunacaktır. Burada kliniğimizde Ocak 2010-Ocak 2018 yılları arasında tanı konulan ve tedavi edilen GIST vakasını

literatür eşliğinde değerlendirmeyi hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD da Ocak 2010-Ocak 2018 yılları arasında GIST tanısı konulan ve tedavi edilen hastaların kayıtları Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul onayı (etik kurul onay numarası; 18-KAEK-242) alındıktan sonra geriye dönük olarak incelendi. Olguların saptanması için elektronik veri tabanı kullanılarak "stromal tümör" kelimeleri tarandı. Olguların; demografik bilgileri, klinik bulguları, tanı için kullanılan araçlar, tedavi yöntemleri elektronik dosyalarından elde edilerek kaydedildi. Olgular, içi boş organ (GIS içi-özefagus, mide, ince barsak, kolon ve rektum-) ve GIS dışı (periton, mezenter, omentum, retroperiton) olarak ikiye ayrıldı. Ameliyat bulgularından tümörün yerleşim yeri, tümör boyutu, tümör çapı, tümörde nekroz varlığı, solid organ metastazı ve etraf dokulara invazyon varlığı değerlendirildi. Çıkarılan tümörün dokularının histopatolojik incelemesinde tümör çapı, tümörde nekroz varlığı ve mitoz oranı (50 büyük büyütme alanındaki mitoz oranı) belirlendi; immunhistokimyasal olarak C-kit (CD-117), CD-34, SMA (Düz kas antijeni), S-100, Desmin, Vimentin boyandı. Tümörler çok düşük, düşük, orta ve yüksek riskli olarak gruplara ayrıldı (Fletcher ve ark. 2002). Hastaların adjuvan veya neoadjuvan tedavi alıp almadıkları kaydedildi. Hastalar onkolojik takip programına uygun olarak takip edildi. Tüm veriler SPSS 19.0 programı kullanılarak tanımlayıcı analiz yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 28 hasta dahil edildi. Bu hastaların 16'sı kadın (%57,2) idi ve hastaların yaş ortalaması 66,64±10,30 olarak bulundu. Demografik ve klinik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Çalışma parametrelerinin dağılımı

Kişisel Özellikler		n(sayı)	%
Cinsiyet	Erkek	12	42,8
	Kadın	16	57,2
Başlangıç Yeri	Mide	17	60,7
	Duodenum	2	7,1
	Jejunum+ileum	7	25
	Kolon	2	7,1
CT (Santral Nekroz)	Var	8	28,5
	Yok	20	71,5
Metastaz	Var	7	25
	Yok	21	75
Metastaz Yeri	Karaciğer	1	3,5
	Karaciğer +Periton	2	7,1
	Periton	4	14,2
Onkolojik Tedavi	Evet	13	46,4
	Hayır	14	53,6
Risk Grubu	Çok Düşük	10	35,7
	Düşük	4	14,2
	Orta	5	17,8
	Yüksek	9	32,1
Şikâyet	Karın ağrısı	19	67,8
	Kanama	5	17,2
	Batında kitle	4	14,2

BT'de santral nekroz tespit edilen 8 (%100) hastanın tamamı yüksek riskli kategoride yer alıyordu ($p<0,001$). Aynı zamanda metastatik GIST tanısı konulan 7 hastadan 6'sı (%85,7) yüksek riskli hasta grubundan, bir hasta (%14,3) ise düşük riskli gruptan idi ($p<0,005$) (Tablo 2). BT'de tümörün ortalama büyüklüğü $6,00\pm 4,83$ cm idi. Yüksek risk grubunda olan hastalardaki tümörün maksimum çapı ortalama $11,33\pm 4,74$ cm idi ve diğer risk grupları ile karşılaştırıldığında BT'de tanımlanan maksimum çap ve santral nekroz görülme durumu

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($p<0,001$) (Tablo 3).

Histopatolojik inceleme sonunda hastaların 9'u yüksek, 5'i orta, 4'ü düşük ve 10 hasta ise çok düşük riskli olarak sınıflandırıldı (Tablo 1). Hastaların hepsine cerrahi rezeksiyon yapıldığı gözlemlendi. 22 (% 78,5) hastaya elektif ameliyat uygulanmış, 6 (%21,5) tanesi ise acil ameliyata alınmıştır. Hastalardan 19'unun ameliyatı açık olarak, kalan 9 hastanın ise laparoskopik olarak yapılmıştır.

Cerrahi tedavi edilen hastaların postoperatif dönemde patolojik değerlendirmesinde immünohistokimyasal olarak C-kit (CD-117), CD-34, SMA (Düz kas antijeni), S-100, Desmin, Vimentin belirlendi. Tüm olgularda CD 117 pozitif iken CD 34 % 75, düz kas aktini %46, desmin %11 ve S-100 %21 oranında pozitif olarak gözlemlendi. Postoperatif dönemde 15 hastaya (%53,5) onkolojik tedavi verilmedi. Bu hastalardan yüksek riskli olan iki hasta tedaviyi kendi isteği ile reddederken, 13 hasta ise çok düşük veya düşük riskli hasta grubunda olduğu için ilaç tedavisi başlanmadan kontrolleri yapıldığı gözlemlendi. Yüksek riskli olduğu halde onkolojik tedavi almadan takip edilen iki hasta cerrahiden sonra iki ay içerisinde hastalığa bağlı olarak ex olduğu görüldü. Çok düşük ve düşük riskli hasta grubunda değerlendirilen ve tedavi verilmeyen 13 hastanın takiplerinde nüks görülmezken 13 hastanın (%46,5) postoperatif dönemde onkolojik tedavi aldığı görüldü. En sık peritonda olmak üzere (n:4) toplam 7 hastada metastaz saptandı (5 hasta tanı anında metastatik iken yüksek riskli hasta grubunda yer alan ve onkolojik tedavi alan 2 hastada ise sonradan uzak metastaz geliştiği gözlemlendi. İnce barsak (ileum) kaynaklı GIST olan bu iki hastanın birisi cerrahi işlemden 3 yıl sonra diğer hastada ise 5 yıl sonra karaciğer ve peritonu tutan metastazlar görülmüştür).

Tablo 2: Risk gruplarına göre Santral nekroz ve metastaz değerlendirilmesi.

		Risk Grubu								p
		Yüksek		Orta		Düşük		Çok Düşük		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
CT(Santral Nekroz)	Var	8	100	0	0	0	0	0	0	<0,001
	Yok	1	5	5	25	4	20	10	50	
Metastaz	Var	6	85,7	0	0	1	14,3	0	0	0,004
	Yok	3	14,3	5	23,8	3	14,3	10	47,6	

Tablo 3: Santral nekroz ve risk gruplarına göre CT de maksimum çap değerlendirilmesi

		Ortalama çap (CT)		p
		Ort±SD	Ortanca[Ç1-Ç3]	
CT(Santral nekroz)	Yok	3,91±2,73	3[2-4,5]	0,004
	Var	11,25±5,06	10,5[7,5-14,5]	
Risk grubu	Yüksek	11,33±4,74 ^a	12[8-14]	<0,001
	Orta	5,16±2,54 ^b	5[3-6]	
	Düşük	3,45±0,64 ^b	3,5[2,9-4]	
	Çok düşük	2,65±1,67 ^b	2[1,5-3]	

(ab): Kolon olarak farklı üst indis istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir.
Yüksek-Orta: p=0,002; Yüksek-Düşük: p<0,001; Yüksek-Çok Düşük: p<0,001.

TARTIŞMA

Normalde yetişkin barsağında myenterik pleksusun içinde ve etrafında gastrointestinal sistem peristaltizmini düzenleyen interstisyel Cajal hücreleri bulunur. GIST'lerin Cajal hücrelerinin prekürsörlerinden kaynaklanan mezenterik tümörler olduğu düşünülmektedir (10). Cajal hücrelerinde hücre içi olayları düzenleyen C-kit gen proteini bulunur. GIST'lerin patogenezinin anlaşılmasında C-kit proto-onkogenindeki mutasyonun belirlenmesi en önemli dönüm noktalarından birisi olmuştur. C-kit reseptörünün onkogenik aktivasyonu sonrasında internal tyrosine kinaz aktive olur. Sonuç olarak hücre büyümesi uyarılır ve/veya apoptozis inhibe olur. C-kit'in immun işaretleyeni (marker) CD 117'dir ve GIST'lerin tamamına yakınında CD117 ekspresyonu görülür (11,12).

GIST'lerinin tanısının konulmasında radyolojik yöntemlerden en sık BT kullanılmakla beraber endoluminal ultrasonografi (EUS), manyetik rezonans (MRG), ve flor 18-deoksi-glukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET)'de yardımcı tetkik olarak kullanılabilir. Fakat bilinmelidir ki hiçbir radyolojik tetkik GIST tanısını koymak için yeterli değildir. GIST'lerin kesin tanısı için biyopsi materyali ve immunhistokimyasal değerlendirme gereklidir. GIST'lerde C-kit (CD 117) %100, CD 34 %60-70, düz kas aktini %30-40 oranında pozitif bulunurken desmin ve nöral belirteç olan S-100 varlığı değişkenlik gösterir (13-15). Bizim olgu serimizde tüm olgularda CD 117 pozitif idi. CD 34 % 75, düz kas

aktini %46, desmin %11 ve S-100 %21 oranında pozitif olarak gözlemlendi.

GIST ler 10-92 yaşları arasında görülmekle birlikte genellikle 40'lı yaşlardan sonra sonra görülürler. En sık görülmüş oldukları yaş grubu 60 yaş sonrasıdır (8,16). Literatürde yapılmış olan bazı çalışmalarda erkeklerde daha sık görüldüğünü belirten yayınlar olmakla beraber erkekler ile bayanlar arasında görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (16). Bizim çalışmamızda incelenmiş olan 28 vakanın (12 erkek, 16 bayan) kadın/erkek oranı 1,3 olduğu görülmüştür. Hastalarımızın yaş aralığı 46-84 arasında ve yaş ortalaması 66,64±10,29 olarak bulunmuş olup literatür ile uyumludur.

GIST'lerin primer kökeni araştırıldığında ağırlıklı olarak GIS'den kaynaklandıkları ve GIS dışı alanlardan nadiren kaynaklandıkları görülmektedir. GIST'ler GIS'de özofagustan anüse kadar, gastrointestinal kanalın herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. En sık midede (% 50-60)(Resim 1C,D), daha az sıklıkla ince barsak (% 20-30), özofagus (% 5), kolon- rektumda (% 10) (Resim 1A,B) yerleşir (8). GIS dışında mezenter, periton, omentum, karaciğer, pankreas, over ve uterus gibi karın içi organların membranlarında da primer olarak kaynaklanabilirler. GIST'lerin en sık metastaz yerleri karaciğer dir. Daha az oranda periton, mezenter ve omentuma da metastaz yapabilir (7). Fletcher ve ark (15) yapmış olduğu bir çalışmada GIST'lerin %95 oranında GIS'den kaynaklandığı, %5 vakada ise GIS dışı alandan kaynaklandığını belirtmiştir. Fletcher çalışmasında

olguların %50-60 mide, %20-30 ince barsak, %10 kalın bağırsak, %5 özefagusdan kaynaklandığını belirtmiştir (15). Bizim çalışmamızda ise vakaların tamamı GIS yerleşimli olduğu görüldü (Tablo 1).

Boyu <2 cm GIST'ler asemptomatik olup genellikle başka bir nedenle yapılan endoskopi, laparotomi ya da radyolojik görüntüleme yöntemlerinde rastlantısal olarak tanı alırlar. 288 primer GIST vakasının incelendiği İsvaç çalışmasında tümörlerin %69'u semptomatik iken, %21'i başka bir nedenle yapılan cerrahi sırasında rastlantısal olarak görülmüş, geri kalan %10'u ise otopsi sırasında tanı almıştır (17). Bizim çalışmamızda ise 24 (%85,8) hastada preoperatif, 4(%14,2) hastada başka bir nedenle yapılan cerrahi esnasında rastlantısal olarak GIST tanısı konulmuştur. Bu hastalardan 3 tanesi mide adeno karsinomu nedeni ile total gastrektomi yapılmış, bir tanesinde ise kolon adeno karsinomu nedeni ile sol hemikolektomi yapılmıştı.

Semptomatik olan GIST'lerde semptomlar tümörün primer kaynaklandığı kökeni, büyüklüğü ve gelişimine bağlı olarak değişir. En sık görülen semptomlar karın ağrısı (%50-70), gastrointestinal kanama (%20-50) ve abdominal kitledir(%5-10) (8). Mide yerleşimli GIST vakaları bulantı, kusma, kilo kaybı, şişkinlik gibi şikâyetlerle, özofagus yerleşimli tümörü olan hastalar ise disfaji, odinofaji, göğüs ağrısı ya da hematemez ile başvurabilirler. İnce barsağa yerleşen GIST melena, tıkanıklık, perforasyona neden olabilirken duodenal yerleşimli olanlar ise biliyer obstrüksiyona neden olabilir (5,18). Bizim serimizde hastaların en sık başvuru şikâyeti 19 (%67,8) karın ağrısı, 5 (%17,2) GIS kanaması (3 rektal kanama, 2 mide kanaması), 4 (%14,2) batında kitle olarak kaydedilmiş olduğu görüldü (Tablo 1)(Resim 1).

GIST'lerde tümörün lokalizasyonu, tümörün çapı, hastanın yaşı, histolojik grade ve klinik stage gibi özellikler tümörün prognostik faktörlerini belirler. GIST'lerin yerleşim yeri ve prognozu dikkate alındığında mide ve rektum da yerleşik olan GIST'lerin daha küçük olurken, ince barsak ve retroperiton yerleşik olanların ise daha büyük olduğu, daha ileri evrede tanı aldıkları ve prognozlarının daha kötü olduğunu belirten yayınlar vardır. Miettinen ve Lasota'nın (19) 1055 mide, 629 ince barsak, 144 duodenum ve 111 kolorektal oluşan 1939 GIST değerlendirdiği çalışmada tümörün yerleşim

yerinin de prognozda önemli olduğunu vurgulamıştır. Aynı boyut ve mitoz oranı olan ince barsak GIST'lerinin mide GIST'lerden daha kötü seyrettiğini ve tanı anında metastatik veya perfore olmasının nüks riskini artırdığını belirtilmiştir (20). Ayrıca etraf dokulara invazyon ve ileri yaş tümörün agresif olmasında etkili olan faktörlerdir (21,22). Bizim serimizde mide den kaynaklanan GIST boyutu 4,58 ±3,71 cm iken kolon yerleşimli olanlar 5,00±4,24 cm, ince barsaklardan kaynaklananların boyutu ise 8,86±6,07 cm idi. Uzun dönem takiplerinde metastaz gelişen hastaların değerlendirilmesinde ince barsak kaynaklı GIST %66,6 (6/9) ve mide kaynaklı GIST'de ise %5,8 (1/17) uzak metastaz gelişmiş olduğu görüldü.

Teorik olarak tüm GIST'lerin malignite potansiyeli vardır. Bu nedenle GIST'leri benign veya malign ayırmak yerine tümörün malignite potansiyeli göstermesi açısından çok düşük riskli, düşük riskli, orta riskli ve yüksek riskli hasta grubu tanımlaması kullanılmaktadır. Bununla birlikte 2 cm den küçük olan GIST'lerin genel olarak malignite potansiyelinin düşük olduğu kabul edilir. Malignite riskine belirlemede kullanılan en önemli parametreler tümörün maksimum çapı (cm olarak tümörün maksimum çapı) ve mitotik orandır (mitoz sayısı/50 büyük büyütme alanında). Fletcher ve ark 2002 yılında GIST'leri tümörün çapı ve mitoz sayısını kullanarak 4 gruba ayırmışlardır (15). Fletcher ve arkadaşlarının oluşturmuş olduğu risk gruplamasına göre hastalarımız değerlendirildiğinde, mide den kaynaklanan GIST'lerin 14/17 (%82,3) çok düşük, düşük ve orta riskli grupta olduğu gözlemlendi. İnce barsak kaynaklı GIST'lerde ise 2 (%28,6) hasta düşük riskli grupta, 7 (%71,4) hasta ise yüksek riskli grupta idi. Risk gruplarımızın lokalizasyon, mitotik oran ve tümör çapına bakıldığında Fletcher ve ark ile Miettinen ve Lasota'nın tanımlamış olduğu prognostik faktörler ile uyumlu olduğu görülmüştür (15,20).

GIST'lerin değerlendirilmesinde tanısal amaçla BT, MRG, FDG PET/CT kullanılabilir. Oral+İntravenöz (IV) kontrastlı dinamik tüm batın BT preoperatif değerlendirmede en fazla kullanılan tetkiktir (23). Patolojik olarak düşük riskli olan ve küçük olan lezyonlar BT'de homojen boyanır, konturları düzgün ve sınırları belirgindir. Lezyonun malignite potansiyeli

artıkça lezyonun boyanması heterojen olmaya başlar ve nekrotik alanlar içeren egzofitik kitleler şeklinde görülmeye başlar. Lezyonun kontrast tutulum paterni, sınırlarının düzenli olması, etraf dokalardan ayrılması ve nekroz bulunup bulunmaması BT’de malignite riskini belirlemede ve prognozu tayin etmede çok önemlidir (23-25). Hastalarımızın tümüne görüntüleme yöntemi olarak preoperatif dönemde oral +IV kontrastlı tüm batin BT çekilmişti. Hastalarımızın preoperatif çekilen BT değerlendirilmesinde tümör çapı ortalama $6,04 \pm 4,91$ (1,5-20) cm olduğu ve risk grubunun yükselmesi ile tümör çapının da artmış olduğu görüldü (Tablo 2,3). Yüksek riskli 9 hasta grubunun BT görüntüleri incelendiğinde birisi hariç diğer 8 hastada santral nekroz gözlenmiş, kontrast paterninin heterojen olduğu ve çevre sınırının düzgün olmadığı görülmüştür. GIS’den kaynaklanan 26 hastanın 18 (%69,3) tanesinde endofitik büyüme, 8 (%30,7) hastada ise ekzofitik büyüme paterni görülmüştür (Resim 1,2).

Risk grubu arttıkça metastaz ve BT’de santral nekroz görülme oranları artar (24,25). Bizim serimizde metastaz gelişen 7 tümörün 1 tanesi düşük riskli, 6 tanesi ise yüksek risk grubunda bulunur ($p < 0,05$). BT’de santral nekroz bulunan 8 vakanın hepsi yüksek risk grubunda bulunmaktadır ($p < 0,01$) (Tablo 2). Literatürde BT de saptanan GIST’ün çapı arttıkça santral nekroz görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (24,25). Santral nekroz saptanan olgularda tümörün ortalama çapı $11,25 \pm 5,06$ cm iken santral nekroz görülmeyen tümörlerin ortalama çapı $3,91 \pm 2,73$ cm olduğu görüldü ($p < 0,05$) (Tablo 3).

BT’de saptanan GIST’ün çapı arttıkça hastanın risk grubunda yükselmektedir (24,25). Yüksek risk grubunda olan hastalardaki tümörün maksimum çapı ortalama $11,33 \pm 4,74$ cm, orta risk grubundaki $5,16 \pm 2,54$ cm, düşük risk grubunda $3,45 \pm 0,64$ cm ve çok düşük risk grubunda $2,65 \pm 1,67$ cm olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre BT’de tanımlanmış olan GIST’e ait maksimum çap ile risk grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p < 0,01$) (Tablo 3).

GIST’lü hastaların %15-50 kadarı metastatik hastalık ile müracaat ederler. GIST’te lenf nodu metastazı çok nadirdir. Uzak metastazlar en sık karaciğere (%50–60)

ve peritona (%20–40) olmaktadır. Akciğer ve kemiğe yayılım çok düşüktür. Rektal GIST ise özel olarak sıklıkla akciğere metastaz yapmaktadır (26). Hastalarımızın preoperatif görüntülemesinde 5 (%17,8), postoperatif takiplerinde ise 2 (%7,1) hastada uzak metastaz tesbit edilmiştir. Bizim serimizde en sık metastaz yapılan yerler sırası ile periton ve karaciğer olduğu görüldü. Literatürde en sık yayılım yeri olarak karaciğer belirtilmiştir (15). Olgu sayımızın az olması bu dağılımda etkili olmuştur.

Metastatik olmayan GIST’lerde standart tedavi yöntemi cerrahi yaklaşımdır. GIST’ün preoperatif dönemde lenfoma ve karsinom yönünden ekarte edilmelidir. Tümörün pseudokapsülü ile beraber temiz cerrahi sınır ile çıkartılması önemlidir. GIST’ler büyük boyutlara ulaşmalarına karşın fazla infiltratif olmadıkları için, bu tümörlerde kolaylıkla negatif cerrahi sınır elde edilebilir. Midede kısmi rezeksiyon veya barsakta segmental rezeksiyon gibi cerrahi yöntemler genellikle tedavi için yeterlidir. Adeno karsinomların aksine GIST’ler lenfojen metastaz yapma eğilimi çok düşük olduğundan cerrahi tedavi esnasında lenf bezi diseksiyonuna gerek yoktur. Cerrahi olarak komplet eksizyon yapılamayan tümörler, nüks vakalar, metastatik veya hastanın genel durumunun cerrahiye uygun olmayıp, operasyon açısından yüksek riskli kabul edilen hastalarda c-kit reseptörü olan tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilat ilk tercih edilecek tedavi yöntemidir (1,20,27). Son zamanlarda GIST’ler için laparoskopik rezeksiyonlar yaygınlaşmaktadır. Laparoskopi ile açık cerrahidekine benzer, hatta daha iyi uzun dönem sonuçlar bildirilmektedir. Laparoskopik rezeksiyon mide GIST’leri için yaygınlaşsa da diğer organ GIST’leri ile ilgili fazla çalışma yoktur. Bizim serimizde de opere edilen 28 hastadan 7 tanesi mide GIST ve 2 tanesinde ince barsak GIST olmak üzere toplam 9 vakaya laparoskopik rezeksiyon uygulanmıştır. İnce barsaklardan kaynaklanan 1 vakada ise laparoskopik başlanan vaka açığa geçilerek bitirilmiştir. Diğer 18 vakada ise direkt açık cerrahi yapılmıştır.

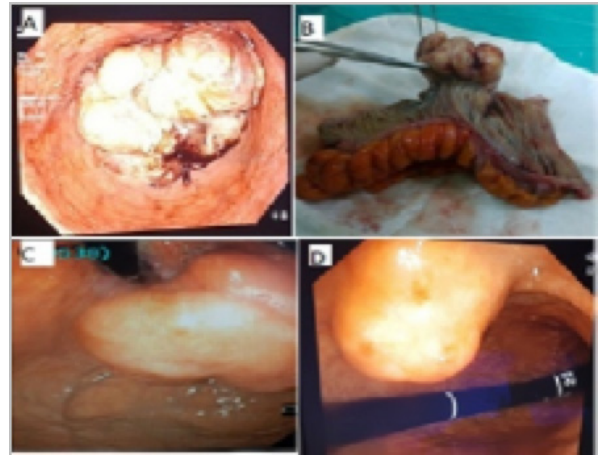
İmatinib mesilat, KIT transmembran reseptörü ve “Platelet Derived Growth Factor (PDGF)” reseptörleri gibi bazı tirozin kinazları ATP bağlanma bölgesini kompetitif olarak bloke ederek selektif olarak inhibe

eder. Böylece proliferasyon durur ve apoptotik hücre ölümü gerçekleşir (28). Imatinib'in kullanıma girmesi ile cerrahiye uygun olmayan GIST hastalarının prognozlarında dramatik düzelmeler izlenmiştir. Cerrahi olarak çıkartılmayacak durumda olan tümörlerde veya hastanın genel durumunun cerrahiye uygun olmadığı durumlarda imatinib mesilat ilk tercih edilecek tedavi yöntemidir. Tedavi öncesinde eğer patolojik tanı yoksa biyopsi alınmalıdır (29). Başlangıçta cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalarda imatinib tedavisi sonrasında 1 yıl içinde cerrahi açısından tekrar değerlendirilmeli ve cerrahiye uygun olan hastalara cerrahi tedavi önerilmelidir. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda ilaç tedavisine devam edilmelidir. Yüksek doz imatinib'e cevap vermeyen hastalarda sunitinib'e geçmek gerekir. Sunitinib ilerlemiş GIST'ler de ikinci sıra ilaç olarak kullanılabilir (27,30). Bizim hastalarımızın uzak metastazı olan 2 hastada preoperatif dönemde onkolojik tedavi olarak imatinib kullanılmıştır. Tedavi sonrası takiplerimiz 3-6 aylık dönemler halinde oral+IV kontrastlı tüm batin BT ile yapılmıştır. Rezeksiyon sonrası nüksler genellikle ilk bir yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır. Bizim serimizde uzak metastaz gelişen iki hastadan ilki 3 yıl sonra diğer hasta ise 5 yıl sonra gelişmiştir.

GIST'in sistemik kemoterapi ilaçları ile tedavi edilmesi istenilen sonucu vermemiştir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu bir gerçektir (31). GIST'lerin tedavisinde radyoterapinin etkisi tam olarak bilinmemektedir. İntraabdominal büyük kitlelerin olası ve sınırlı RT toleransı kullanılabilirliği kısıtlamaktadır. Organ duvarındaki sabit lezyonlara RT uygulanabilir fakat RT gören kısmın kendisi ve etrafında rekürrenslere sıkça rastlanmaktadır (32). GIST'lerin tedavisinin takibinde en yaygın kullanılan tetkik BT dir. BT ile takip edilen GIST'de sadece tümörün boyutuna göre değerlendirme yapılmamalıdır. GIST'lerde nüks veya progresyon geliştiğinde kitlenin boyu büyümeden kitle içerisinde yeni bir lezyon ortaya çıkabilir. Ayrıca tedavinin erken döneminde beklenen küçülme olmayabilir. Bazan tümör içerisinde mikroid dejenerasyon veya hemoraji oluşması nedeni ile tümör hacmi tedavi öncesine göre büyümüş görülebilir. BT görüntülerinde tümörün kontrast tutulumu

paterni ve dansitesinin değerlendirilmesi önemlidir. Tümörün anatomik lokalizasyonu ve çevresel sınırının değerlendirilmesinde BT çok kullanışlı olmasına karşın, tümörün fonksiyonel olarak değerlendirilmesinde PET daha kullanışlıdır. BT'de görülmeyen tümörlerin ortaya çıkartılması, tedaviye yanıtın erken dönemde değerlendirilmesi gereken durumlar ile nekrotik doku ile tümör dokusunun ayrılması gibi konularda PET görüntülemenin BT'ye üstün olduğu belirtilmektedir (33-35).

Çalışmamız retrospektif çalışmaların taşıdığı riskleri taşımaktadır ve çalışmada bazı limitasyonlar mevcuttur. Bunlar arasında, çalışmaya sadece hastanemizde opere edilmiş olan GIST hastaların alınması ve hasta sayısının kısıtlı olması mevcut parametreleri etkilemiş olabilir.



Resim 1: Rektum yerleşik GIST olan ve masif kanama nedeni ile opere edilen, lümeneye doğru büyümüş olan GIST (A,B), Mide kardiada (C) ve fundusta (D) bulunan GIST'ün endoskopik görünümü.

SONUÇ

Gastrointestinal sistem kaynaklanan mezenkimal tümörlerin en yaygın olanı GIST'lerdir. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile asemptomatik evrede olan çok sayıda GIST'e rastlantısal olarak tanı konulmaktadır. GIST'lerde kesin tanı immunhistokimyasal markerlerle konulmaktadır. Tedavide yaklaşımında ilk tercih cerrahi tedavidir. Genel durumu cerrahiye uygun olmayan hastalar, nüks hastalığı olanlar ve tanı anında metastatik olan hastalarda onkolojik tedavi (imatinib/

sunitinib) ilk tercih tedavi yöntemi olarak kullanılır. Tümörün tanısı, tedaviye cevabın değerlendirilmesi, nüks ve metastazın değerlendirilmesinde radyolojik değerlendirme önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Crosby JA, Cattan CN, Davis A, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Annals of surgical oncology*. 2001;8(1):50-59.
2. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Human pathology*. 2002;33(5):478-483.
3. Kindblom L-g, Meis-kindblom J, Bümming P, et al. Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal cell tumors (GIST)-a population-based study of 600 cases. *Annals of Oncology*. 2002;13:157.
4. Tryggvason G, Gíslason HG, Magnússon MK, Jónasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990–2003: The Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *International journal of cancer*. 2005;117(2):289-293.
5. Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M. From the archives of the AFIP: gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2003;23(2):283-304.
6. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *European Journal of Cancer*. 2002;38:S39-S51.
7. Roberts PJ, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *European Journal of Cancer*. 2002;38(5):S37-S38.
8. Sturgeon C, Chejfec G, Espat NJ. Gastrointestinal stromal tumors: a spectrum of disease. *Surgical oncology*. 2003;12(1):21-26.
9. Buchdunger E, O'Reilly T, Wood J. Pharmacology of imatinib (STI571). *European Journal of Cancer*. 2002;38(5):S28-S36.
10. Kindblom L-G, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *The American journal of pathology*. 1998;152(5):1259.
11. Blay J. GIST consensus meeting panelists. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol*. 2005;16:566-578.
12. Peker K, Sayar I, Gelinçik I, Bulut G, Kökenek Ünal TD, Şenol S, Gökçe A, Isik A. The diagnostic importance of matrix metalloproteinase-7 and nestin in gastrointestinal stromal tumors. *Med Sci Monit*. 2014;23:20:674-80. doi: 10.12659/MSM.8903 03.
13. Wong N, Young R, Malcomson R, et al. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumours: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. *Histopathology*. 2003;43(2):118-126.
14. Doğanavşargil B, Akalın T, Sezak M, Alkanat B, Kandiloğlu G, Tuñçyürek M. Histopathologic evaluation in gastrointestinal stromal tumors, "The Experience of Ege University Faculty of Medicine Department of Pathology, 1992-2007". *Ege Journal of Medicine*. 2008;47(3):163-170.
15. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *International journal of surgical pathology*. 2002;10(2):81-89.
16. Duffaud F, Blay J-Y. Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment. *Oncology*. 2003;65(3):187-197.
17. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era. *Cancer*. 2005;103(4):821-829.
18. van der Zwan SM, DeMatteo RP. Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2005;104(9):1781-1788.
19. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Paper presented at: Seminars in diagnostic pathology 2006.
20. Demitri G. NCCN task force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-expansion and update of NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2004;2(1):S1-S26.
21. Wang X, Mori I, Tang W, et al. Gastrointestinal stromal tumors: clinicopathological study of Chinese cases. *Pathology international*. 2001;51(9):701-706.
22. Gökhan AKKU, Hakan BULUŞ, Altan AYDIN, et al. Gastrointestinal Stromal Tumours: a Literature review. *Turkish Medical Journal*. 2012;6(3):101-107.
23. Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology*. 2003;226(2):527-532.
24. Kim H-C, Lee JM, Kim KW, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: CT findings and prediction of malignancy. *American Journal of Roentgenology*. 2004;183(4):893-898.
25. Nishida T, Kumano S, Sugiura T, et al. Multidetector CT of high-risk patients with occult gastrointestinal stromal tumors. *American Journal of Roentgenology*. 2003;180(1):185-189.
26. D'amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer control*. 2005;12(1):44-56.
27. Neuhaus SJ, Clark MA, Hayes AJ, Thomas JM, Judson I. Surgery for gastrointestinal stromal tumour in the post-imatinib era. *ANZ journal of surgery*. 2005;75(3):165-172.
28. Silberman S, Joensuu H. Overview of issues related to imatinib therapy of advanced gastrointestinal stromal tumors: a discussion among the experts. *European Journal of Cancer*. 2002;38(5):S66-S69.
29. Demetri GD. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI571). *European journal of cancer*. 2002;38(5):S52-S59.
30. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *The Lancet. Oncology*. Nov 2002;3(11):655-664.
31. Buchdunger E, O'Reilly T, Wood J. Pharmacology of imatinib (STI571). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. Sep 2002;38 Suppl 5(5):S28-36.
32. Bucher P, Villiger P, Egger JF, Buhler LH, Morel P. Management of gastrointestinal stromal tumors: from diagnosis to treatment. *Swiss medical weekly*. Mar 20 2004;134(11-12):145-153.
33. Neuhaus SJ, Clark MA, Hayes AJ, Thomas JM, Judson I. Surgery for gastrointestinal stromal tumour in the post-imatinib era. *ANZ J Surg*. Mar 2005;75(3):165-172.
34. Demetri GD, Von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2010;8(Suppl 2):S-1-S-41.
35. Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(1):14-24.

ABDOMİNAL AORT ANEVİZMASI VE EPHX2 GENİ K55R POLİMORFİZMİ

Abdominal Aortic Aneurysm and EPHX2 Gene K55R Polymorphism

İsmail SARI¹(0000-0003-3732-2102), Meral YILMAZ²(0000-0001-6150-1640), Nurkay KATRANCIOĞLU³ (0000-0002-6075-7879)

ÖZET

Amaç: Epoksieikozatrienoik asitler (EET'ler), kalp damar sistemi üzerinde, arteriyel vazorelaksasyonu uyarma, kan basıncını düşürme, antiinflamatuvar etkiler gibi çeşitli faydalı etkilere sahiptir. EPHX2 geni tarafından kodlanan çözünür epoksit hidrolaz (çEH) EET'leri daha az biyoaktif diollere dönüştürür. çEH inhibisyonunun, abdominal aort anevrizmasının (AAA) da dahil olduğu birçok kardiyovasküler hastalığa ait hayvan modellerinde pozitif etki oluşturduğu gösterilmiştir. çEH aktivitesinde bir artışa neden olan EPHX2 genindeki K55R polimorfizminin koroner arter hastalığı, iskemik inme gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, K55R polimorfizminin AAA ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı AAA ve EPHX2 K55R polimorfizmi arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, 75 sağlıklı ve 50 AAA hastasında K55R polimorfizmi analiz edildi. K55R polimorfizminin genotiplenmesi, çift boya hidroliz problemleri kullanılarak gerçek zamanlı PCR ile gerçekleştirildi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında K55R polimorfizminin genotip dağılımları yönünden anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca, K55R polimorfizmi için heterozigot genotip taşıyan bireylerde AAA gelişme riskinin yabani tip allel taşıyan bireylere göre 1.63 kat daha yüksek olduğu tespit edildi, ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmamıştır.

Sonuç: Sonuç olarak, heterozigot bireyler 1.63 kat daha yüksek AAA gelişimi için risk oranına sahip olmalarına rağmen, istatistiksel sonuçlar bir Türk popülasyonunda EPHX2 K55R polimorfizmi ile AAA arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, bu polimorfizm ve AAA arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için daha fazla birey ve/veya farklı kökenleri içeren çeşitli popülasyonlarda ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Epoksieikozatrienoik asit; abdominal aort anevrizması; çözünür epoksit hidrolaz; polimorfizm

ABSTRACT

Aim: Epoxyeicosatrienoic acids (EETs) have various beneficial effects on the cardiovascular system such as stimulating arterial vasorelaxation, lowering blood pressure, promoting anti-inflammatory effects. The soluble epoxide hydrolase (sEH) enzyme encoded by the EPHX2 gene that converts EETs into less bioactive diols. It was demonstrated that inhibition of sEH, exhibit a protective effect on animal models of many cardiovascular diseases, include also abdominal aortic aneurysm (AAA). K55R polymorphism in the EPHX2 gene that cause an increase in sEH activity have been associated with developing coronary artery disease, ischemic stroke. However, it remains unknown whether K55R polymorphism are associated with AAA. Therefore, the objective of this study is to evaluate the association between AAA and EPHX2 K55R polymorphism.

Materials and Methods: In this study, K55R polymorphism was analysed in 75 healthy and 50 AAA patients. Genotyping of K55R polymorphism was performed by the real-time PCR using double-dye hydrolysis probes.

Results: No significant differences were found in the genotype distribution of K55R polymorphism between the patients and controls. Furthermore, development of AAA risk in individuals carrying heterozygous genotype for K55R polymorphism was found to be 1.63 times higher than individuals carrying wild-type allele, however, this result failed to reach statistical significance.

Conclusion: In conclusion, although heterozygous individuals have 1.63 times higher risk ratio for AAA development, statistical results showed that there was no association between the EPHX2 K55R polymorphism and AAA in the Turkish population. However, further studies are needed to evaluate the association of this polymorphism and AAA in various populations which include more individuals and / or of different origins.

Keywords: Epoxyeicosatrienoic acids; abdominal aortic aneurysm; soluble epoxide hydrolase; polymorphism

¹Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Niğde, Türkiye

²Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma Merkezi, Sivas, Türkiye

³Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Niğde, Türkiye

İsmail SARI, Dr. Öğr. Üyesi
Meral YILMAZ, Doç. Dr.
Nurkay KATRANCIOĞLU, Prof. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi İsmail SARI,
Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
Niğde, Türkiye
Tel: +90 507 331 37 06
e-mail:
smlsr@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 07.11.2019
Kabul tarihi/Accepted: 26.12.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.643945

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):145-51
Bozok Med J 2020;10(2):145-51

Giriş

Bir damar çapının normalden % 50 veya daha fazla genişlemesi anevrizma olarak tanımlanmaktadır. Abdominal aort anevrizması (AAA) lokalize bir alanda kalıcı olarak aorta çapının 3 cm'yi aşan genişlemesi olarak tanımlanmaktadır (1). Bu hastalık dikkate değer morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır ve tüm ölümlerin yaklaşık % 1'ine neden olmaktadır. AAA' nın 65 yaşından büyük yetişkinlerin % 9' nu etkilediği ve toplumun yaş oranının yükselmesiyle prevalansının arttığı rapor edilmiştir. AAA için cerrahi tedavi dışında etkili bir tedavi şu ana kadar mevcut değildir (2, 3). Cerrahi tedavi uygulanmazsa, AAA yüksek bir oranla rüptüre ilerler ve rüptür geliştiğinde mortalite oranının % 90 gibi oldukça yüksek bir orana ulaşabildiği bildirilmektedir (4). Hastalarda AAA çoğunlukla başka bir semptom nedeniyle yapılan rutin karın muayenesinde veya görüntüleme sırasında tesadüfen saptanır (5).

AAA için yaş, sigara alışkanlığı ve erkek cinsiyet en önemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Ayrıca pozitif aile öyküsü, ateroskleroz, hiperkolesterolemi ve hipertansiyon gibi klinik durumlardan biri veya bir kaçının varlığının da anevrizma gelişimine katkı sağladığı belirtilmektedir (2).

Her ne kadar AAA' nın gelişme mekanizmasını açıklığa kavuşturmak için çok sayıda araştırma yapılsa da hastalığın etiolojisi aydınlatılmamıştır. Ekstrasellüler matriks degradasyonu (6), kronik inflamasyon (7), anjiogenezde artış (8) patogenezinde rol olan faktörler arasında yer almaktadır. Tüm bunlara ek olarak aterosklerozun AAA' nın temel nedeni olduğu düşünülmektedir.

Araşidonik asit metabolizmasında rol alan enzimlerden çözünür epoksit hidrolaz (çEH), sitokrom P450 (CYP450) epoksijenazlar ve bu enzimlerin eikozanoid metabolitlerinin (epoksieikosatrienoik asitler) obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon, insülin direnci, diyabet gibi metabolik hastalıklar (9, 10) ve birçok kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olduğu çeşitli çalışmalardan elde edilen verilerle ortaya konulmuştur (11, 12). Araşidonik asitler sikloksijenaz, lipooksijenaz ve CYP monooksijenaz olmak üzere 3 sınıf enzimin etkisi ile biyoaktif

eikozanoidlere dönüştürülebilirler. Özellikle CYP2C ve CYP2J ailesi üyelerinden olan CYP epoksijenazlar epoksieikosatrienoik asit (EET) oluşumunu katalize ederler (13). EET' ler kardiyovasküler sistem (KVS), böbrek ve pankreasda hem otokrin hem de parakrin işlev gösteren moleküllerdir. Bu moleküller anti-hipertansif, vazodilatör ve trombosit agregasyonunu önleyici etkiler sergiledikleri gösterilmiştir (14). EET' lerin KVS' de anjiyogenezi uyardığı, damar düz kaslarının hiperpolirzasyonunu destekleyerek vasküler tonusun düzenlenmesine katkı sağladıkları ve antienflamatuar özelliklere sahip oldukları gösterilmiştir (15, 16). Bir birden farklı çalışmalarda özellikle EET düzeylerinde değişikliklere neden olan EET metabolizmasındaki bireysel farklılıkların hipertansiyon (17), ateroskleroz ve iskemik inme (18, 19) gibi kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Birçok doku ve organda EET' ler çEH enzimi ile dihidroksi eikosatrienoik asitlere (DHET) dönüştürülür. DHET' ler EET' lere göre daha az biyoaktif ve daha kararlı moleküllerdir (13). Dolayısıyla, bu moleküller EET' lerin KVS üzerindeki birçok olumlu etkilerini hemen hemen göstermezler. Dolaşımdan EET seviyelerinin düzenlenmesinde en etkin yol çEH enzimi tarafından yıkımları olduğundan (15) inhibi edilerek dolaşımdaki EET düzeylerinin artırılması çeşitli hastalıkların tedavisi için strateji haline gelmiştir. Son zamanlarda farklı hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda çEH enzim inhibitörlerinin, aralarında AAA' nın da olduğu, hipertansiyonla indüklenen son organ hasarı, kardiyak hipertrofi, ateroskleroz, aritmi, inme, pulmoner hipertansiyon, kronik obstrüktif pulmoner hastalık ve renal hasar gibi birçok klinik duruma karşı koruyucu etki oluşturdukları gösterilmiştir (13).

Bunlara ek olarak çEH enzimini kodlayan EPHX2 geninde bazı polimorfik bölgeler tanımlanmış ve bunlardan özellikle K55R polimorfizminin (rs41507953) enzim aktivitesinde anlamlı artışa, R287Q polimorfizminin ise azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (20). Birçok çalışmada K55R ve R287Q polimorfizmleri ile hipertansiyon, ateroskleroz, iskemik inme, miyokard enfarktüsü, koroner arter ve iskemik kalp hastalıkları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (21, 22). Her ne kadar çEH inhibitörleri ve AAA arasındaki ilişkiyi

inceleyen çalışma bulursa da (23) K55R polimorfizmi ile AAA arasındaki ilişkiyi inceleyen herhangi bir araştırma bulunmamaktadır. Ayrıca, EPHX2 gen polimorfizmleri arasından özellikle K55R polimorfizminin daha önceki çalışmalarda ÇEH enzim aktivitesinde artışa neden olduğunun gözlenmesi (20) bu polimorfizmin EET düzeylerinde azalmaya yol açarak AAA' da bir etkiye sahip olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir. Bu nedenle bu çalışmada, K55R polimorfizmi ile AAA arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Yapılan güç analizine göre $\alpha=0.05$, $\beta=0.10$, $1-\beta=0.90$ olarak alındığında bu çalışmada kontrol grubuna 75 hasta grubuna 50 bireyin dahil edilmesine karar verilmiştir. Testin gücü $p=0.902$ olarak tespit edilmiştir. Çalışmanın hasta grubu Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Hizmetleri Eğitim Araştırma Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi polikliniğine 2011 yılı içerisinde rüptür olmadan farklı nedenlerle başvurup bilgisayarlı tomografi çekilen, abdomen ve toraks taraması yapıp AAA tespit edilen 50 bireyden oluşturulmuştur. Kontrol grubu ise çeşitli nedenlerle kliniğe başvuran ve bilgisayarlı tomografi kontrollünden geçirilip aort çapının normal sınırlar içinde olduğu belirlenen 75 gönüllüden oluşturuldu. Çalışma öncesi Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (2018-12/23 nolu Karar).

Kan örneklerinin alınması

Çalışma gruplarında yer alan bireyler bilgilendirilip, aydınlatılmış onam formu okutularak imzalatıldıktan sonra, 4 mL kan örneği steril, EDTA'lı tüplere alındı. Bu kan örnekleri bekletilmeden aynı gün içerisinde DNA izolasyonunda kullanıldı.

Kandan Genomik DNA İzolasyonu

Hasta ve kontrol grubuna ait bireylerden alınan kan numunelerinden DNA izolasyon kiti kullanılarak (Nükleo Spin Blood, Machery-Nagel, Almanya), kit talimatları doğrultusunda genomik DNA izole edildi. DNA miktar ve kalitesinin belirlenmesi için nanodrop spektrofotometresi (Maestro gen; Tayvan) kullanıldı. İzole edilen DNA örneklerinin A260/A280 oranının 1.8 civarında olmasına dikkat edildi.

Genotipleme

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin EPHX2 K55R polimorfizmi yönünden genotiplendirilmesi gruplardan elde edilen DNA örneklerinde tek nükleotid polimorfizm analiz kiti (SNPsig Real-time Genotyping kit ; PrimerDesign® Ltd; Birleşik Krallık) ile diziye özgü çift-boyalı hidroliz propları ve primerler kullanılarak gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) cihazında (Qiagen, Rotar Gene Q 6000; Almanya) allelik ayırım analizi yapılarak gerçekleştirildi. Analizin her aşamasında kit talimatına uyuldu.

RT-PCR cihazında amplifikasyon ve allelik ayırım için izlenen protokol; 95 ° C' de, 8 dakika ilk denatürasyon, 95 ° C' de, 30 s denatürasyon ve 60 ° C' de 60 s ilk uzama (10 döngü), ardından 68°C' de 60 s ikinci denatürasyon (35 döngü) basamaklarından oluşturuldu.

İstatistiksel analiz

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 15.0 programı kullanılarak analiz edildi. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-Kare testi, nicel verilerin değerlendirilmesi bağımsız örnek t testi uygulanarak gerçekleştirildi. AAA için relatif riskin belirlemek üzere Odds oranı %95 güven alınarak temel alınarak belirlendi. Tüm istatistiksel analizlerde yanılma düzeyi 0.05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Tablo 1' de görüldüğü gibi yaş ortalamaları, cinsiyet, sigara içme alışkanlığı, diabetes mellitus sıklıkları yönünden hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$). Anevrizma ortalama büyüklüğü, hiperlipidemi ve ateroskleroz sıklığının ise hasta grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Yapılan risk analizlerinde anevrizma büyüklüğü, hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz ve AAA arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Anevrizma büyüklüğündeki artış, hipertansiyon, hiperlipidemi, aterosklerozun AAA gelişme riskini anlamlı olarak artırdığı görülmüştür.

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubuna ait klinik ve bazı demografik özellikler

	Hasta (n=50)	Kontrol (n=75)	P	OR (%95 CI)
Yaş Ortalama (yıl) (Min-Maks)	64.4±8.73 (42-79)	62.05±9.6 (40-81)	0.09	0.43 (0.18-1.03)
Anevrizma büyüklüğü (cm)	5.09±0.09	1.26±0.06	0.0001*	1.96 (1.51-2.43)*
Cinsiyet E/K (n; %)	27/23 (54/46)	35/40 (46.7/53.3)	0.42	0.74 (0.36-1.52)
Sigara (n; %)	26 (52)	29 (38.6)	0.14	1.71 (0.83-3.54)
Hipertansiyon (n; %)	45 (90)	28 (37.3)	0.0001*	15.1 (5.36-42.55)*
DM (n; %)	10 (20)	10 (13.3)	0.31	1.62 (0.62-4.24)
Hiperlipidemi (n; %)	33 (66)	22 (29.3)	0.0001*	4.67 (2.17-10.07)*
Ateroskleroz (n; %)	26 (52)	13 (17.3)	0.0001*	5.16 (2.28-11.68)*

*p<0.05: istatistiksel olarak anlamlı; OR: Odds oranı; CI: güven aralığı; DM: Diabetes mellitus

Tablo 2' de hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerin EPHX2 geni K55R polimorfizmi yönünden analizi özetlenmiştir. Yabani tip (AA), heterozigot (AG) ve homozigot polimorfik (GG) genotip sıklıkları hasta grubunda sırasıyla % 76.0 (n=38), % 22.0 (n=11) ve % 2 (n=1), kontrol grubunda ise % 82.7 (n=62), % 14.7 (n=11) ve % 2.7 (n=2) olarak belirlendi. Ki kare yöntemi ile yapılan analizde, hasta ve kontroller arasında K55R polimorfizmi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (p>0.05). Yapılan risk analizine göre K55R polimorfizminin AAA için anlamlı bir risk oluşturmadığı belirlendi. Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, aile öyküsü,

ateroskleroz ve anevrizma büyüklüğü etkisi de dikkate alındığında düzeltilmiş risk oranının da anlamlı bir değere ulaşmadığı görüldü.

Kontrol grubunda A allelinin sıklığı % 90, G allelinin % 10 olduğu belirlenirken, hasta grubunda G allel sıklığı % 13, A allel sıklığı % 87 olarak belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel analizde allel sıklıkları yönünden hasta ve kontrol grubunda anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Son olarak kontrol grubu genotip dağılımlarının Hardy-Weinberg dengesi içinde olduğu tespit edilmiştir (p > 0.05).

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubuna ait genotip, allel dağılımları ve ham risk oranları

Genotip	Hasta (N=50)	Kontrol (N=75)	Ham Veriler		Düzeltilmiş Veriler	
	n (%)	n (%)	P	OR(%95CI)	P	OR*(%95 CI)
AA	38 (76.0)	62 (82.7)		Referans		Referans
AG	11 (22.0)	11 (14.7)	0.29	1.63 (0.64-4.12)	0.91	1.05 (0.41-2.71)
GG	1 (2.0)	2 (2.7)	0.87	0.82 (0.07-9.3)	0.91	0.94 (0.36-2.45)
A	87 (87.0)	135 (90.0)		Referans		
G	13 (13.0)	15 (10.0)	0.46	1.34 (0.61-2.96)		

p<0.05: istatistiksel olarak anlamlı; OR: Odds oranı; CI: güven aralığı; A: adenin; G: guanin; OR: yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, aile öyküsü, ateroskleroz ve anevrizma büyüklüğü için düzeltilildi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada dolaşımdaki EET' lerin inaktif moleküllerine dönüşümünde dominant rol oynayan çEH enziminin kodlayan EPHX2 geni K55R polimorfizmi ile AAA arasındaki ilişki incelenmiştir. EET' ler vazodilatör moleküllerdir ve renal sodyumun atılımını

azaltarak anti hipertansif etki gösterirler. Bu moleküller ayrıca antiinflamatuvar özelliklere sahiptirler (14) ve damar düz kaslarında hiperpolarizasyonu artırarak vasküler tonusun düzenlenmesinde de rol alırlar (13). EET' lerin bu gibi özellikleri nedeniyle aralarında AAA'nın da bulunduğu KVS ile ilgili birçok hastalığa ait

hayvan deneyi modellerinde çEH enziminin inhibisyonu yoluyla bu hastalıklara karşı EET' lerin pozitif etkileri artırılmaya çalışılmıştır. Bu araştırmalarda genellikle EET düzeylerinde artış sağlanarak bu patolojilerin birçoğunda olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Zhang ve ark. tarafından AAA oluşturulan ve ateroskleroz gelişimi hızlandırılan fare modellerinde çEH inhibitörü uygulamasının AAA ve ateroskleroz gelişimini azalttığı ortaya konmuştur. çEH inhibisyonunun EET' lerin yıkımını azaltarak lipid düzeylerinde azalmaya ve antiinflamatuvar etkilere neden olduğu, bu durumun da AAA ve ateroskleroza karşı koruyucu etkiye katkı sağladığı düşünülmüştür (23).

Özetle bu çalışmalardan EET düzeylerindeki değişimlerin AAA da dahil olmak üzere kalp damar sistemi ile ilgili bir çok durumu etkilediği anlaşılmaktadır. Fakat EET düzeylerinde azalmaya ve çEH enziminin yüksek aktiviteli varyantının oluşmasına neden olan K55R polimorfizmi ile AAA arasındaki ilişkiyi inceleyen bizim çalışmamız dışında herhangi bir araştırma bulunmamaktadır. Dolayısıyla, çalışmamız bu alandaki ilk verileri oluşturmaktadır.

AAA gelişimi için yüksek yaş, hipertansiyon, erkek cinsiyet, aile öyküsü, sigara alışkanlığı, ateroskleroz birincil risk faktörleri arasında yer alır. Vejetaryen beslenme ve diyabet gibi bazı faktörlerin ise AAA ile negatif ilişkili olduğu bilinmektedir (24). Bu bilgilerle uyumlu bir şekilde bizim çalışmamızda da hipertansiyonun 14.6 (4.95-43.5), hiperlipidemi durumunun 3.77 (1.64-8.62), aterosklerozun 4.33 (1.78-10.5) ve ayrıca anevrizma büyüklüğünün 1.92 (1.47-2.51) kat AAA için risk oluşturduğu belirlenmiştir (p<0.05). Hasta ve kontrol grubuna ait bireyler 65 ve üzeri yaşta olanlar ve 65 yaşından küçük olanlar şeklinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde 65 yaşından küçük olanların olmayanlara göre AAA için anlamlı bir risk oranına sahip olmadığı belirlendi. Ayrıca cinsiyet, sigara alışkanlığı ve diyabetes mellitus ile AAA arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi. Elde edilen risk oranlarının anlamlı değere ulaşmama nedeni AAA prevalansının toplumda oldukça düşük olması nedeni ile hasta grubunun 50 bireyden oluşmasına bağlanabilir. Daha fazla sayıda bireyin dahil edileceği çalışmadan daha farklı veriler elde edilebilir.

çEH enzim aktivite düzeyinin dolaşımdaki EET miktarını etkileme potansiyeli nedeni ile EPHX2 gen polimorfizmi, bunların çEH katalitik aktivitesi üzerindeki etkilerini inceleyen birçok araştırma yapılmıştır (20, 23). Analiz edilen polimorfizmlerden özellikle ikisinin enzim aktivitesi üzerinde önemli etkileri olduğu görülmüştür. Bunlardan K55R polimorfizminin enzim aktivitesini artırıcı, R287Q polimorfizminin ise azaltıcı yönde etki göstermesi (23) birçok araştırmacıyı bu polimorfizmler ile çeşitli hastalıklar arasındaki ilişkiyi incelemeye sevk etmiştir. Bazı çalışmalarda bu polimorfizmler ile hipertansiyon, ateroskleroz, iskemik inme, miyokard enfarktüsü, koroner arter ve iskemik kalp hastalıkları arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (21, 22).

Çalışmada grubunu beyazların oluşturduğu birçok epidemiyolojik çalışmada EPHX2 geni K55R polimorfizminin koroner arter hastalığı (20), iskemik inme (25), düşük ön kol kan akımı ve damar direnci (22) için yüksek risk oluşturduğu belirlenmiştir. Ayrıca, son zamanlarda yapılan bir çalışma akut koroner sendrom vakalarında EPHX2 K55R polimorfizmine sahip beyaz bireylerde 5-yıl içindeki mortalite oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (26).

Bu çalışmalar ve K55R polimorfizminin dolaşımdaki EET hidrolizini artırıcı etkisi dikkate alındığında ayrıca EET' lerin özellikle de antiinflamatuvar özellikleri gibi kalp damar sistemi üzerine olumlu etkileri de göz önünde bulundurulduğunda AAA ile K55R polimorfizmi arasında da bir ilişki olabileceği düşünülebilir. Fakat bunun yanında K55R polimorfizmi ile iskemik inme (27) perkütan koroner müdahaleden sonra restenoz gelişim riski (28), kateter ablasyonu sonrası atriyal fibrilasyon nüksü (29) ve Afrikalı Amerikalılarda koroner arter hastalık gelişim (30) riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Birbirinden farklı bu sonuçlar incelenen popülasyonunun kökenine, hastalığın tipine ve/veya popülasyonda yer alan birey sayısına bağlı olabilir. Biz de araştırmamızda K55R polimorfizmi yönünden heterozigot bireylerin yabanıl tip bireylere göre AAA için 1.63 kat daha fazla riske sahip olduğunu saptasak da bu değer in istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik. Dikkate değer bu risk oranının istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmaması daha önce de belirttiğimiz

nedenlere bağlı olarak çalışma gruplarımızdaki birey sayısının kısıtlılığına ya da incelediğimiz popülasyonun etnik kökenine bağlanabilir. Dolayısıyla, daha fazla sayıda bireyden oluşan ve farklı kökene sahip popülasyonlarda yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada K55R polimorfizmi yönünden heterozigot bireylerin homozigot bireylere göre AAA için 1.63 kat daha fazla risk oranına sahip olduğu fakat bu oranın anlamlı değere ulaşmadığı görülmüştür. Polimorfizm çalışmalarında analiz edilen popülasyonun kökeni ve birey sayısı önem arz ettiğinden ve çalışma grubumuzdaki örneklem büyüklüğümüzün kısıtlı olması neden ile daha fazla sayıda örneklem büyüklüğüne ve/veya farklı kökene sahip popülasyonlarda daha geniş kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Steinberg CR, Morton A, Steinberg I. Measurement of the abdominal aortic after intravenous aortography in health and arteriosclerotic peripheral vascular disease. *AJR* 1965;95:703-8.
2. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, et al. Management of Abdominal Aortic Aneurysms Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41:1–58.
3. Ali H, Alam S, Zafar F, Bushra R, Saleem S, Israr F, et al. Drug Utilization Pattern of Ciprofloxacin, Meropenem and Amikacin in Tertiary Care Hospital in Pakistan. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2018; 80, 610-618.
4. Assar AN, Zarins CK. Ruptured abdominal aortic aneurysm: A surgical emergency with many clinical presentations. *PostgradMed J* 2009; 85: 268 - 73.
5. Brown PM, Pattenden R, Vernooy C, Zelt DT, Gutelius JR. Selective management of abdominal aortic aneurysms in a prospective measurement program. *J VascSurg*. 1996; 23: 213–20.
6. Kadoglou NP, Liapis CD. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis, surveillance and treatment of abdominal aortic aneurysms. *Curr Med Res Opin*. 2004; 20: 419-432.
7. Choke E, Cockerill G, Wilson WR, Sayed S, Dawson J, Loftus I, et al. A review of biological factors implicated in abdominal aortic aneurysm rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg* . 2005; 30:227-244.
8. Thompson MM, Jones L, Nasim A, Sayers RD, Bell PR. Angiogenesis in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996;11: 464-469.
9. Luria A, Bettaieb A, Xi Y, Shieh GJ, Liu HC, Inoue H, Tsai HJ, Imig JD, Haj FG, Hammock BD. Soluble epoxide hydrolase deficiency alters pancreatic islet size and improves glucose homeostasis in a model of insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108:9038–43.
10. Xu X, Zhao CX, Wang L, Tu L, Fang X, Zheng C, Edin ML, Zeldin DC, Wang DW. Increased CYP2J3 expression reduces insulin resistance in fructose-treated rats and db/db mice. *Diabetes* 2010;59:997–1005.
11. Dai N, Zhao C, Kong Q, Li D, Cai Z, Wang M. Vascular repair and antiinflammatory effects of soluble epoxide hydrolase inhibitor. *Experimental and therapeutic medicine*. 2019; 17: 3580-3588.
12. Gurung AB, Mayengbam B, Bhattacharjee A. Discovery of novel drug candidates for inhibition of soluble epoxide hydrolase of arachidonic acid cascade pathway implicated in atherosclerosis. *Computational biology and chemistry*. 2018; 74, 1-11.
13. Xu X, Li R, Chen G, Hoopes SL, Zeldin DC, Wang DW. The role of cytochrome P450 epoxygenases, soluble epoxide hydrolase, and epoxyeicosatrienoic acids in metabolic diseases. *Adv Nutr*. 2016; 7:1122–8.
14. Campbell WB, Imig JD, Schmitz JM, Falck JR. Orally Active Epoxyeicosatrienoic Acid Analogs. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2017;70:211–224.
15. Node K, Huo Y, Ruan X, Yang B, Spiecker M, Ley K, Zeldin DC, Liao JK. Anti-inflammatory properties of cytochrome P450 epoxygenase-derived eicosanoids. *Science* 1999; 285: 1276–1279.
16. Yang L, Maki-Petaja K, Cheriyan J, McEniery C, Wilkinson IB. The role of epoxyeicosatrienoic acids in the cardiovascular system. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2015; 80: 28–44.
17. Imig JD, Hammock BD. Soluble epoxide hydrolase as a therapeutic target for cardiovascular diseases. *Nature Reviews. Drug Discovery*. 2009; 8:794–805.23.
18. Bellien J, Joannides R. Epoxyeicosatrienoic acid pathway in human health and diseases. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2013; 61:188–196.
19. Imig JD. Epoxides and soluble epoxide hydrolase in cardiovascular physiology. *Physiological Reviews*. 2012; 92:101–130.
20. Przybyla-Zawislak BD, Srivastava PK, Vazquez-Matias J, Mohrenweiser HW, Maxwell JE, Hammock BD, et al. Polymorphisms in human soluble epoxide hydrolase. *Mol Pharmacol*. 2003; 64: 482–490.
21. Lee J, Dahl M, Grande P, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Genetically reduced soluble epoxide hydrolase activity and risk of stroke and other cardiovascular disease. *Stroke* 2010; 41(1): 27-33.
22. Lee CR, Pretorius M, Schuck RN, Burch LH, Bartlett J, Williams SM, Zeldin DC, Brown NJ. Genetic variation in soluble epoxide hydrolase (EPHX2) is associated with forearm vasodilator responses in humans. *Hypertension* 2011; 57(1): 116-22.
23. Zhang LN, Vincelette J, Cheng Y, et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase attenuated atherosclerosis, abdominal aortic aneurysm formation, and dyslipidemia. *Arteriosclerosis,thrombosis, and vascular biology*. 2009;29:1265-1270.
24. Kobeissi E, Hibino M, Pan H, Aune D. Blood pressure, hypertension and the risk of abdominal aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Epidemiology* 2019;34: 6 547-555.
25. Fava C, Montagnana M, Danese E et al. Homozygosity for the EPHX2 K55R polymorphism increases the long-term risk of ischemic stroke in men: a study in Swedes. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20:94-103.
26. Oni-Orisan A, Cresci S, Jones PG, Theken KN, Spertus JA, Lee CR. Association between the EPHX2 p. Lys55Arg polymorphism and

prognosis following an acute coronary syndrome. Prostaglandins & other lipid mediators 2018; 138, 15-22.

27. Gschwendtner A, Ripke S, Freilinger T, Lichtner P, Müller-Myhsok B, Wichmann HE, et al. Genetic variation in soluble epoxide hydrolase (EPHX2) is associated with an increased risk of ischemic stroke in white Europeans Stroke 2008; 39, 1593-1596.

28. Kullmann S, Binner P, Rackebrandt K et al. Variation in the human soluble epoxide hydrolase gene and risk of restenosis after percutaneous coronary intervention. BMC Cardiovasc Disord 2009;9:48.

29. Wutzler A, Kestler C, Perrot A et al. Variations in the human soluble epoxide hydrolase gene and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. Int J Cardiol 2013;168:3647-51.

30. Lee CR, North KE, Bray MS et al. Genetic variation in soluble epoxide hydrolase (EPHX2) and risk of coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Hum Mol Genet 2006;15:1640-9.

İNTİHAR GİRİŞİMİ İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN VE KLİNİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of Demographic Characteristics and Clinical Outcomes of Patients Presenting to the Emergency Department with Suicide Attempt

Dilek ATİK¹(0000-0002-3270-8711), Nusin YALIMOL²(0000-0002-4558-0868), Bensu BULUT²(0000-0002-5629-3143), Ahmet ERDUR²(0000-0002-3778-0632), Hilmi KAYA²(0000-0002-8132-8731), Ramazan ÜNAL² (0000-0002-6181-4644), Ramazan GÜVEN²(0000-0003-4129-8985), Başar CANDER²(0000-0002-3308-5843)

ÖZET

Amaç: İntihar, kişinin istemli olarak özbenliğine yönelmiş bir saldırganlık halidir. Her geçen gün mortalite ve morbitide oranları artan intihar vakaları önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu çalışmada, intihar girişimi nedeni ile başvuran hastaların demografik özellikleri, intihar girişimi yöntemlerinin değişken klinik faktörleri ile değerlendirilmesi ve sonuçlarla literatüre katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, 01.12.2018-31.12.2018 tarihleri arasında Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne başvuran hastaların adli kayıtlarını ve hasta dosyalarını inceleyerek retrospektif olarak yapıldı. İstatistiksel olarak Ki-Kare (χ^2) Bağımsızlık, Ki-Kare (χ^2) Eğilim ve Fisher'in Exact χ^2 testleri kullanılmıştır. P <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 504 hasta dahil edildi. Katılımcıların % 70.4'ü kadın, % 29.6'sı erkektir. Katılımcıların yaş ortalaması 30.14 dır. Eğitim düzeyi değerlendirildiğinde; % 67.7'si lise mezunu, % 22.4'ü üniversite mezunu, % 8.1'i ortaokul mezunu ve % 1.8'i ilkokul mezunu idi. Gruplar arası intihar girişimi, psikiyatrik bozukluk Glaskow koma skalası varlığında istatistiksel olarak anlamlı değildi, GKS, Klinik nihai sonuçları, intihar girişiminin aylara göre dağılımı ve intihar girişiminin zamanı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p = 0.000).

Sonuç: İntihar olgusu, normal yaşam beklentisinin aksine, erken ölüm nedenlerinden biri olarak hem ülkemizde hem de dünyada yüzyıllardır önemini yitirmemiş bir durumdur. Bireylerin, ilkokuldan başlayan kontrollere ek olarak, okul çağından itibaren ruh sağlığı için periyodik olarak kontrol edilmesi gerektiğini ve okul çağından başlayarak psikolojik danışmanlarla birlikte çalışarak olası intihar girişimlerinin önlenebileceğine inanıyoruz.

Anahtar kelimeler: İntihar girişimi; acil servis; psikiyatrik hastalık

ABSTRACT

Objectives: Suicide is a state of aggression that is voluntarily directed towards the self. Suicide cases with increasing mortality and morbidity rates with each passing day are an important public health problem. In this study, it was aimed to evaluate the demographic characteristics, methods of suicide attempt with variable factors of clinical results of the patients who applied with the reason of suicide attempt, and to contribute to literature with the results.

Materials and Methods: This study was performed retrospectively by examining forensic records and patient files of patients who came to a Training and Research Hospital Emergency Medicine Clinic with the reason of suicide between the dates of 01.12.2018-31.12.2018. Chi-Square Independence, Chi-Square Trend, and Fisher's Exact tests were used in statistical. p <0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 504 patients were included in our study. Among the participants, 70.4% were female and 29.6% were male. The mean age of the participants was 30.14. Education levels were evaluated, 67.7% were high school graduates, 22.4% university graduates, 8.1% middle school graduates and 1.8% elementary school graduates. The suicide attempt months between groups was not statistically significant in the presence of psychiatric disorder Glaskow coma scale, final clinical results, distribution of suicide attempt according to months and the time of suicide attempt was found to be statistically significant (p=0.000).

Conclusion: The phenomenon of suicide is a situation that has not lost its importance on the agenda both in our country and the world for centuries as one of the causes of early death that can be prevented, unlike normal life expectancy. We believe that individuals should be, in addition to check-ups starting in primary school, periodically checked for mental health starting from school age, and that possible suicide attempts can be prevented by working together with psychological counselors starting from school age.

Keywords: Suicide attempt; emergency department; psychiatric disorders

¹Acil Tıp Anabilim Dalı, Yozgat Bozok Üniversitesi, Yozgat, Türkiye.

²Acil Tıp Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye.

Dilek ATİK, Dr. Öğr. Üyesi
Nusin YALIMOL, Uzm. Dr.
Bensu BULUT, Uzm. Dr..
Ahmet ERDUR, Uzm. Dr..
Hilmi KAYA, Uzm. Dr..
Ramazan ÜNAL, Uzm. Dr..
Ramazan GÜVEN, Doç. Dr.
Başar CANDER, Prof. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi. Dilek ATİK,
Yozgat Bozok Üniversitesi, Yozgat,
Türkiye

Tel: 0 5059445091

e-mail:

dr.dilekogok82@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 10.11.2019

Kabul tarihi/Accepted:

19.11.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.644960

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):152-58

Bozok Med J 2020;10(2):152-58

INTRODUCTION

Suicide is a state of aggression that is voluntarily directed towards the self (1). It is the situation in which one takes refuge as a result of the conflicts within his/her soul that he/she cannot find a way out of. Suicide attempts are seen in a wide range of people within the society from those with normal mental state to severe mental disorders (1, 2). The suicidal person may take this road with a wish to die, as well as to express his/her pain, desperation and hopelessness in this behavior (1). According to data from the year 2013, World Health Organization (WHO) reports that suicide occurs every 40 seconds, has increased by 60% in the last 45 years, and is one of the top ten causes of death worldwide (3).

Although medications used in normal doses have therapeutic effects, they may, when taken in overdose in a suicide attempt, show single organ toxicity to organs such as the heart, liver, and kidney and may cause multi-organ failure. Suicide cases with increasing mortality and morbidity rates with each passing day are an important public health problem. Suicide attempts are seen nearly 40 times more than completed suicides. The most important risk factor is a past attempted suicide. (4). Therefore, it is very important to determine the people who are at risk for suicidal behavior in advance and to make necessary evaluations and interventions without losing time (5). The rates of suicide frequency vary significantly depending on variables such as country, gender, age, and how suicide is completed (6). Together with these variables, we think that individuals differ by factors from external factors to seasonal variables.

In this study, it was aimed to evaluate the demographic characteristics, methods of suicide attempt with variable factors of clinical results of the patients who applied with the reason of suicide attempt, and to contribute to literature with the results.

METHOD

This study was performed retrospectively by examining forensic records and patient files of patients who came to a Training and Research Hospital Emergency Medicine Clinic with the reason of suicide between the

dates of 01.12.2018-31.12.2018. 504 individuals who attempted suicide were included in our study. Age, gender, marital status, clinical course, suicide methods, and used drug groups were recorded from the patient files. From the psychiatric consultation notes, it was recorded whether a psychiatric disorder was present before or not.

Statistical Analysis

The data obtained from the study conducted within the scope of clinical research are statistically nonparametric. Chi-Square (χ^2) Independence, Chi-Square (χ^2) Trend, and Fisher's Exact χ^2 tests were used in statistical evaluations according to the categorical (nominal or ordinal), paired, or more than two independent groups of related variables. When the Chi-Square (χ^2) hypothesis could not be met, the categories were first reduced to 3; and if the hypothesis could not be met again, Fisher's Exact (χ^2) test was used. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc; Chicago, IL, USA) version 20.0 software. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 504 patients were included in our study. Among the participants, 70.4% ($n = 355$) were female and 29.6% ($n = 149$) were male. The mean age of the participants was 30.14 and the minimum and maximum ages were 18 and 81 years, respectively. When the patients were evaluated according to age groups, 53.4% ($n = 269$) was between 18-28 years, 28.8% ($n = 145$) was between 29-39 years, 11.9% ($n = 60$) was between 40-50 years, 4.2% ($n = 21$) was between 51-60 years, and 1.8% ($n = 9$) was over 61 years of age (Figure 1). With the χ^2 independence test and gender independent variable; there were statistically significant differences according to age groups; and suicide attempts were the most common in both women and men between the ages of 18-28 ($\chi^2: 16.031$, $p = 0.03$). When the presence of psychiatric disorder was evaluated in age groups, the presence of psychiatric disorder was similar in all age groups, and there was no statistically significant relationship between the groups ($\chi^2: 0.844$, $p = 0.932$). Glasgow coma scale was divided into 5 groups. 97.6% of the patients had GCS 15 ($n = 492$),

0.8% (n = 4) had GCS 14-13, 0.2% (n = 1) had GCS 12-10, %0.4(n=2) had GCS 9-6, %1 (n=5) had GCS <5 (Table 1). The time of suicide attempt, suicide month, suicide season, GCS, clinical final results, and suicide method were evaluated with age-independent variable. No

statistically significant relationship was found between the time of suicide attempt, suicide month, suicide season, GCS, clinical final results, and suicide method based on age ($p > 0.05$).

Table 1. Demographic Characteristics for suicide attempts

Demographic Characteristics - Independent Variables (IVs)	Name of Characteristics	Label	Number	Percent (%)	Mean	Sdt. Dev.	Scale
Gender	Female (0)	FEMLE	355	70.4			
	Male (1)	MALE	149	29.6			
	TOTAL		504	100			0-1
Age	TOTAL	AGE	504		30.14	0456	18-81
Marital Status	Single (1)	SG	250	49.6			
	Married (2)	MRD	211	41.9			
	Widows / widowers. (3)	WDW	43	8.3			
Education Level	University graduates.(1)	UNI	113	22.4			
	High school. (2)	HS	341	67.7			
	Middle school (3)	MS	41	8.1			
	Elementary school (4)	ES	9	1.8			
Suicide Methods	Drug in take.(1)	DI	486	96.4			
	Corrosive substance intake (2)	CSI	12	2.4			
	Incision(3)	IN	5	1			
	By Hanging(4)	BH	1	0.2			
	TOTAL		504			1.127	1-4
Drugs Used In Suicide Attempt	Multiple Drugs (1)	PNM	146	29			
	Analgesic Drugs (2)	AND	141	28			
	Psychiatric Medication (3)	HSY	115	22.8			
	Metabolic Drugs (4)	MTM	61	12.1			
	Antibiotics (5)	ABT	54	10.7			
	Gastrointestinal Drug (6)	GID	43	8.3			
	Narcotic (7)	NCT	10	2			
	Pesticides. (8)	PSD	11	2.2			
	Allergy Medicine. (9)	ALM	23	4.6			
	Epilepsy Medicine (11)	PE	15	3			
	Iron Medicine (12)	SAK	10	2			
	Other (13)	OTHER	17	3.4			
	Glaskow Coma Score	15 (1)	GCS1	492	97.6		
13-14 (2)		GCS2	4	0.8			
12-10 (3)		GCS3	1	0.2			
9-6(4)		GCS4	4	0.4			
<6 (5)		GCS5	5	1			
TOTAL			504	100	1.06	0.454	1-5
Clinical Final Results	Exitus (1)		1	0.2			
	Healthy discharged (2)		447	88.7			
	Transfer to the service (3)		14	2.8			
	Intensive care Unit (4)		42	8.3			
	TOTAL		504	100			1-4

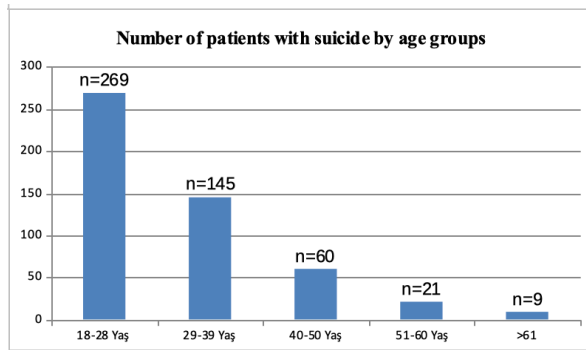


Figure 1. Number of patients with suicide by age groups

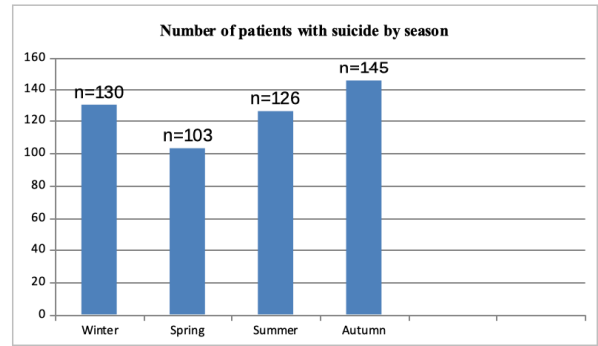


Figure 2. Number of patients with suicide by season

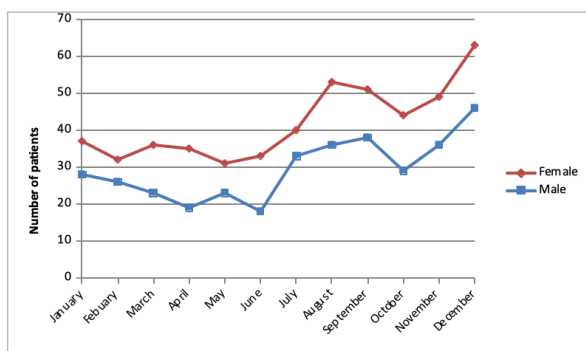


Figure 3. Distribution Of Male And Female Patients Who Attempted Suicide By Months

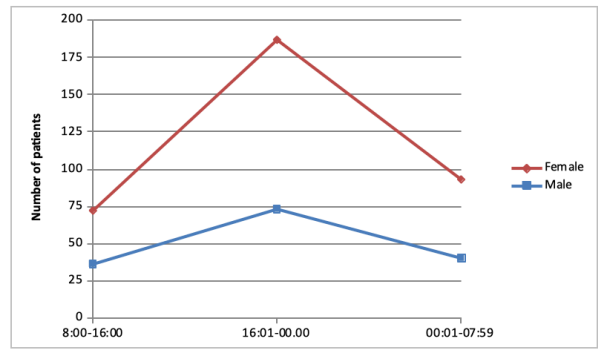


Figure 4. Time distribution of men and women who attempted suicide

When the final results of the patients were evaluated, 88.7% (n = 447) of them were discharged with health, 8.3% (n = 42) were admitted to the intensive care unit, 2.8% (n = 14) were hospitalized, and 0.2% (n = 1) were not alive. When with dependent data variables of the independent variables Chi-Square (χ^2) hypothesis could not be met, the categories were first reduced to 3; and if the hypothesis could not be met again, Fisher's Exact (χ^2) test was used. According to this, in the clinical final results of the gender independent variable, Glasgow coma scale measurements and suicide methods were not found statistically significant ($p > 0.05$).

When suicide attempt was evaluated according to the seasons, 28.8% (n = 145) were seen in autumn, 25% (n = 126) in summer, 25.8% (n = 130) in winter, and 20.4% (n = 103) in spring (Figure 2). When suicide attempt was evaluated according to months, 12.5% (n = 63) was in December, 10.5% (n = 53) in August, 10.1% (n = 51) in September, and 9.7% (n = 49) in November (Figure

3). When suicide attempt hours were evaluated, 51.6% (n = 260) were evaluated between 4 pm-12 am, 26.4% (n = 133) between 12 am-8 am, and 22.0% (n = 111) between 8 am-4 pm. (Figure 4). According to the X2compliance test, the difference between the seasons was not found statistically significant ($p = 0.066$). With X2 independence test, the gender independent variable was not found statistically significant according to seasons, months and time of suicide in suicide attempts. ($\chi^2: 4.182, p = 0.242$; $\chi^2: 15.835, p = 0.147$; $\chi^2: 0.731, p = 0.694$).

The time of suicide attempt, suicide month, suicide season, GCS, clinical final results, and suicide method were evaluated according to the presence of psychiatric disorder. The time of suicide attempts between groups was not statistically significant in the presence of psychiatric disorder ($p > 0.05$). However, the time of suicide attempt was mostly found between 4 pm-12 am in both groups. The suicide attempt months between groups was not statistically

significant in the presence of psychiatric disorder ($p > 0.05$). In addition, the highest rate of suicide was found in September with 13.9% ($n = 16$) in the group with a psychiatric disorder and the highest rate of suicide was found in December with 13.1% ($n = 51$) in the group with no history of psychiatric disorder. There was no statistically significant relationship between the groups when suicide attempt was evaluated according to the presence of psychiatric disorder and seasons, and there was suicide attempt present in the group with a history of psychiatric disorder in the past mostly in autumn with 35.7%, and in the group without a history of psychiatric disorder in the past mostly in winter with 27.5%.

When the patients were evaluated according to their marital status, 49.6% ($n = 250$) were single, 41.9% ($n = 211$) were married, and 8.3% (43) were widows/widowers. The time of suicide attempt, suicide month, suicide season, GCS, clinical final results, and suicide method were evaluated with the marital status variable. No statistically significant relationship was found between the time of suicide attempt, suicide month, suicide season, GCS, clinical final results, and suicide method based on marital status ($p > 0.05$). When education levels were evaluated, 67.7% ($n = 341$) were high school graduates, 22.4% ($n = 113$) university graduates, 8.1% ($n = 41$) middle school graduates, and 1.8% ($n = 9$) elementary school graduates. When suicide methods were evaluated, 96.4% ($n = 486$) attempted suicide with drug intake, 2.4% ($n = 12$) with corrosive substance intake, 1% ($n = 5$) with incision, and 0.2% ($n = 1$) by hanging. When the drugs used for suicide attempt were evaluated, 29% ($n = 146$) took multiple drugs, 28% ($n = 141$) analgesic drugs, 22.8% ($n = 115$) psychiatric medication, 12.2% ($n = 61$) metabolic drugs, and 10.7% ($n = 54$) antibiotics, %8.5 ($n=43$) gastrointestinal drug, %2 ($n=10$) Narcotic. According to the X2 compliance test, the difference between the method of suicide attempt, Glaskow coma scale, final clinical results, distribution of suicide attempt according to months and the time of suicide attempt was found to be statistically significant ($p = 0.000$).

DISCUSSION

Suicide is a phenomenon that has differences in

frequency and way of being seen from cultural and social aspects. This phenomenon has a characteristic of differing in terms of reaction and judgment that it creates in society and has social effects. According to the 2014 TUIK (Turkish Statistical Institute) data, suicide attempt was reported to be the highest by hanging in Turkey (8). In our study, different from this data, those who attempted suicide mostly used oral medication. Previous studies have similar results with our study; The most commonly used method in suicide attempts is drug intake, and suicide probability is higher in people who have previously attempted suicide and who come from families in which there are individuals who committed suicide (9,10). Patients with suicide attempts have different clinical pictures depending on the medication and the amount of medication they use. In a conducted study, it was reported that suicidal attempt was higher in females, whereas the completed suicide was higher in males (11). In our study, similar to other studies, suicide was higher in females, rates of clinical hospitalization in the intensive care unit were equal in both genders, and hospitalizations in services were higher in females. In the study performed by Karadakovan et al., the results of gender distribution was similar to our study (12). Different from our study and according to the 2014 TUIK data, 74.3% of those who committed suicide were male and 25.7% were female (8). In a previous study, when the age groups were evaluated in terms of suicide, the group with the highest rate was the 15-24 age group (5). Similar results were obtained in our study in terms of age groups and gender. In some studies within the literature, when the cause of suicide was questioned in this age group; they explained the suicide in the young age group as a reaction towards life or a way of avoiding problems (13,14). In addition, in another study, it was emphasized that suicide was higher in the younger age group because they were incapable of producing solutions to problems compared to other age groups (15). In a study conducted in a psychiatric clinic related to suicide, it was found to be over 50% (5) and in our study this rate was 22%. This suggests that the patients in the emergency room psychiatric consultations gave incomplete recollections because they were in an acutely developing state. Although in our study there were no statistically significant results

among seasons, months, and time of suicide attempt, suicide is most commonly seen in the autumn season. In a previous study and in contrast to our study, suicide was observed more frequently in the spring and summer periods (12, 16).

As a result of the study, the percentage of suicide attempts was found to be higher in those with low education levels. In the study of Deveci et al. and Sogut et al., the suicide rate was found to be higher in those with low education levels (17, 18). In our study and unlike these results, it was found that those who committed suicide had high education levels. In our study, the fact that 90.1% of them were high school and university graduates suggests that in suicide socioeconomic status is among the risk factors, however, that this factor is also affected by the sample diversity in the study. Suicide, an attitude towards life and death, should be considered within the scope of problem areas such as mental illnesses, social problems, violence, and accidents (13).

CONCLUSION

The phenomenon of suicide is a situation that has not lost its importance on the agenda both in our country and the world for centuries as one of the causes of early death that can be prevented, unlike normal life expectancy. The phenomenon is very common especially among youth, and is not an isolated case when considered with information from different literature; rather it is based on many variables. Due to the fact that those who committed suicide are young, there is variability in their education levels, and there is a low level of diagnosis of psychological disorder until the suicide attempt takes place, we believe that individuals should be, in addition to check-ups starting in primary school, periodically checked for mental health starting from school age, and that possible suicide attempts can be prevented by working together with psychological counselors starting from school age.

Acknowledgements: We thank the hospital management for allowing the data to be received.

Funding: The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Availability of data and materials: The authors agree to the conditions of publication including the availability of data and materials in our manuscript. If data is requested, you can contact us at dr.dilekgok82@hotmail.com.

Conflict of interest : The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article. **Informed consent:** Permission was obtained from the ethics committee and hospital management to conduct the study.

Ethical approval: Ethical approval for this study was obtained from the Local Ethics Committee with the protocol numbered 2019-10-217.

Human rights: The principles outlined in the Declaration of Helsinki have been followed.

REFERENCES

1. Can SS, I. Sayil I. Repeated Suicides. *Kriz Dergisi*.2004; 12 (3): 53-62.
2. Goldstein RB, Black DW, Nasrallah A et al. The prediction of suicide. *Arch Gen Psychiatry*.1991; 48:418-422.
3. Robbins D, Alessi NE .Depressive symptoms and suicidal behaviour in adolescents. *Am J Psychiatry*.1985;142:588-592.
4. World Health Organization. Programmes: mental health. Suicide prevention (SUPRE) [Internet].Geneva:WHO;2013. Availablefrom:http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/ Accessed date: 23 May 2013.
5. Polat S, Çelik FGH , Koroglu A, Aslan M, Hocaoglu C. Evaluation of Cases with Attempted Suicide Admitted to a Training Hospital. *Kocatepe Medical Journal*.2016; 17:18-23.
6. Gulec G. Psyciatric Disorders and Suicide. *Turkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics* 2016;9(3):21-5.
7. Karamustafaloğlu O, Ozcelik B, Bakım B, CeylanYC, Yavuz BG, Güven T, Gönenli S. İntiharı öngörebilecek bir araç: Hastane anksiyete ve depresyon ölççeği. *Düşünen Adam: Psikiyatri veNörolojik Bilimler Dergisi*. 2010; 23:152-7.
8. TUIK İntihar İstatistikleri, 2014 Number: 18626 Accessed date: 19 Haziran 2015.
9. Deveci A, Taşkın EO, DüNDAR PE, Demet MM, Kaya E, Özmen E, Dinç G. Manisa İli Kent Merkezinde İntihar Düşüncesi ve Girişimi Yaygınlığı. *Türk Psikiyatri Derg*. 2005; 16:170-8.
10. Sogut O, Sayhan MB, Gökdemir MT, Kaya H, Al B, Orak M, Üstündağ M. Türkiye'nin Güneydoğusunda, Şanlıurfa ve Çevresinde Özkıym Girişimlerinin Değerlendirilmesi. *AATD*. 2011;8-13.
11. Karadakovan A, Ergün S ,Bozkurt S, Çelebioğlu A ,Daşıkkan Z, Sert ZE, Midilli TS An Examination of Suicide Attempts in Ödemiş District. *Journal of Continuing Medical Education*.2016 :25 (5);181-187.
12. Lizardi D, Grunebaum MF, Burke A, Stanley B, Mann JJ, Harkavy-Friedman J, Oquendo M.The effect of social adjustment and attach-

ment style on suicidal behaviour. *Acta Psychiatr Scand.* 2011; 124: 295-300.

13. Ducasse D, Olié E, Guillaume S, Artéro S, Courtet P. A meta-analysis of cytokines in suicidal behavior. *Brain Behav. Immun* 2015; 46:203-211.

14. Pandey GN. Cytokines as suicide risk biomarkers. *Biol Psychiatry* 2015; 78(1):5-6.

15. Brundin L, Erhardt S, Bryleva EY, Achtyes ED, Postolache TT. The role of inflammation in suicidal behaviour. *Acta Psychiatr Scand.* 2015; 132(3):192-203.

16. Ayhan MD, Dağistan AA, Tanrikulu CS, Bozdoğan SY, Eren I. Increased neutrophil/lymphocyte ratio in suicide attempters. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2019; 20(3):305-312.

17. Küçük E, Günel C. Demographic Characteristics of Forensic Investigation in Emergency Service. *Sakarya Med J.* 2016;6(2):100-105.

18. May AM, Klonsky ED. What distinguishes suicide attempters from suicide ideators? A meta-analysis of potential factors. *Clin. Psychol. Sci. Pract.* 2016;23(1):1-20.

PREEKLAMPSİDE SİSTEMİK ENFLAMATUAR CEVAP BELİRTEÇLERİ

Systemic Inflammation Response Markers in Preeclampsia

Taylan ONAT (0000-0002-8920-1444), Demet AYDOĞAN KIRMIZI (0000-0001-7849-8214), Melike DEMİR ÇALTEKİN(0000-0001-8797-7794), Emre BAŞER (0000-0003-3828-9631), Ethem Serdar YALVAÇ (0000-0001-9941-4999)

ÖZET

Amaç: Preeklampitik ve sağlıklı gebelerde; sistemik enflamatuar cevap belirteçlerinin değerlendirilmesi ve hastalığı predikte etmedeki etkisinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Mart 2017/Mayıs 2019 tarihleri arasında yapılmış, retrospektif bir çalışmadır. Preeklampitik hastalar ile sağlıklı gebelerin verileri hasta dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sistemi taranarak elde edildi. Kontrol grubu oluşturulurken PE grubu ile yaş ve VKİ parametrelerinde istatistiksel anlamlı farklılık olmamasına dikkat edildi. Gestasyonel diyabetes mellitus, tip I-II diyabetes mellitus, çoğul gebelikler, böbrek hastalıkları, karaciğer hastalıkları, tiroid hastalıkları, kronik enflamatuar hastalıklar, akut enfeksiyonlar ve kortikosteroid kullanan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Çalışmaya 39 preeklampitik gebe ve 91 sağlıklı gebe dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen kadınların yaş ortalaması 30.5±5.26; vücut kitle indeksi ortalaması 27.9±4.28 idi. Gruplar arasında yaş ve vücut kitle indeksi değerleri anlamlı değildi. Parite, sistolik ve diastolik kan basınçları gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı. Fakat nötrofil/lökosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve lenfosit/monosit oranı (LMR) değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda preeklampitik ve sağlıklı grupta sistemik enflamatuar cevap belirteçleri açısından farklılık saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Gebelik; hipertansiyon; preeklampsi; enflamasyon

ABSTRACT

Aim: In preeclamptic and healthy pregnant women; the evaluation of systemic inflammatory response markers and determining the effect in predicting the disease.

Material and Methods: Our study is a retrospective study conducted between March 2017 / May 2019. The data of preeclamptic patients and healthy pregnant women were obtained by scanning patient files and hospital information management system. While forming the control group, it was paid attention that there was no statistically significant difference for age and BMI parameters between groups. Pregnant women with gestational diabetes mellitus, type I-II diabetes mellitus, multiple pregnancies, kidney diseases, liver diseases, thyroid diseases, chronic inflammatory diseases, acute infections and using corticosteroids were excluded.

Results: Thirty nine preeclamptic pregnant women and 91 healthy pregnant women were included in the study. The average age included women in the study was 30.5 ± 5.26; mean body mass index was 27.9 ± 4.28. Age and body mass index values were not significant between the groups. Parity, systolic and diastolic blood pressures were significantly different between the groups. However, when neutrophil / leukocyte ratio (NLR), platelet / lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte / monocyte (LMR) ratio were evaluated, no significant difference was found between the groups.

Conclusion: In our study, no difference was found in terms of systemic inflammatory response markers in preeclamptic and healthy groups.

Keywords: Pregnancy; hypertension; preeclampsia; inflammation

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.,
Yozgat,Türkiye

Taylan ONAT, Dr. Öğr. Üyesi
Demet AYDOĞAN KIRMIZI, Dr. Öğr.
Üyesi
Melike DEMİR ÇALTEKİN, Dr. Öğr. Üyesi
Emre BAŞER, Dr. Öğr. Üyesi
Ethem Serdar YALVAÇ, Prof. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Taylan ONAT
Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.
Yozgat,Türkiye
Tel: +90 505 522 52 75
e-mail: onat.taylan@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 12.02.2020
Kabul tarihi/Accepted: 16.04.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.688220

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):159-63
Bozok Med J 2020;10(2):159-63

GİRİŞ

Preeklampsi (PE), genellikle 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan multisistemik, idiyopatik bir hastalıktır. Sıklığı dünya genelinde değişiklik gösterebilir % 2-8 arasındadır (1). Maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerindendir. Yaş (>40), obezite, iki gebelik arasındaki süre (>7 yıl), ailede PE hikayesi, daha önce PE geçirmek, kronik hastalık varlığı ve kötü obstetrik hikaye genellikle nullipar hastalığı olarak bilinen PE'nin risk faktörlerindedir. Ayrıca son yıllarda artan yardımcı üreme teknikleri kullanımı ile PE birliktelik göstermektedir (2). The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Task Force on Hypertension in Pregnancy Group gebelikte görülen hipertansif hastalıkları aşağıdaki gibi yeniden sınıflandırmıştır (3):

- PE-eklampsi
- Kronik hipertansiyon (HT)
- Kronik HT'ye süperimpoze PE
- Gestasyonel HT

PE'nin dinamik bir süreç olduğunu, dolayısıyla ilerleme eğiliminde olduğu için "hafif PE" tanısının kullanımı önerilmemektedirler (3). Etiyolojisi net olarak açıklığa kavuşturulmamakla beraber vasküler endotelial hasar, genetik yatkınlık, artmış oksidatif stres, anormal trofoblast invazyonu ve abartılı enflamatuvar cevap gibi birçok hipotez mevcuttur (4-6). Şu anki bilimize göre doğum dışında PE'yi sonlandırabilecek herhangi bir tedavi bulunmamaktadır. Bu durumda iyatrojenik preterm doğumlara yol açarak neonatal morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Tedavide seçeneklerin olmayışı hastalığı önlemek veya daha yakından takip edebilmek için tarama testlerinin önemini ortaya çıkarmaktadır.

PE'nin patofizyolojisine bakıldığında enflamatuvar cevaptaki artışın varlığı dikkat çekmektedir. Preeklampsideki enflamatuvar ve immünolojik yanıtların hiperaktivasyonu, nötrofil sayısında belirgin bir artışa, nötrofillerde endotel hasarı ve disfonksiyonuna yol açan süperoksit üretimine doğru değişime neden olmaktadır (7). Bu çalışmanın amacı preeklampitik ve sağlıklı gebelerde; hematolojik enflamatuvar cevap parametrelerinin değerlendirilmesi ve hastalığı predikte etmedeki etkisinin belirlenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Mart 2017/Mayıs 2019 tarihleri arasında, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında, Lokal Etik Kurul'dan (2017-KAEK-189_2019.12.11_13) onay alındıktan sonra yapılmıştır. Bu çalışmadaki veriler retrospektif olarak hasta dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sisteminden toplanmıştır.

Katılımcılar PE grubu ve kontrol (sağlıklı) grubu olarak ayrılmıştır. PE tanısı The ACOG Task Force on Hypertension in Pregnancy Group'un tanımladığı şu kriterlere göre konulmuştur (3): En az dört saat aryla ölçülen iki kan basıncının 140/90 mmHg veya üstünde olması; 24 saatlik idrarda 300 mg veya üstünde protein olması, 24 saatlik idrarda protein bakılmıyorsa spot idrarda +1 protein olması. Gestasyonel diyabetes mellitus, tip I-II diyabetes mellitus, çoğul gebelikler, böbrek hastalıkları, karaciğer hastalıkları, tiroid hastalıkları, kronik enflamatuvar hastalıklar, akut enfeksiyonlar ve kortikosteroid kullanan gebeler çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubu olarak elektif olarak sezaryen ile doğurtulacak hastaların pre-operatif dönemdeki sonuçları alınmıştır. PE grubunda ise hospitalizasyon sırasında ilk alınan sonuçlar kullanılmıştır.

Kontrol grubu oluşturulurken PE grubu ile yaş ve VKİ parametrelerinde istatistiksel anlamlı farklılık olmamasına dikkat edildi. Tüm gebelerin yaş, obstetrik hikayesi (gravida, parite gibi), vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik-diyastolik kan basıncı, tam kan sayımından hesaplanan belirteçler [nötrofil/lökosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve lenfosit/monosit oranı (LMR)] ve PE grubunun 24 saatlik idrarda protein değerleri kaydedildi.

Çalışmanın verilerinin istatistiksel analizi SPSS 20.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin dağılımı görsel (histogram) ve analitik (Kolmogorov-Smirnov test) testler ile değerlendirilmiştir. Katılımcıların temel özellikleri ortalama±standard sapma şeklinde gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar, verilerin normal dağılıp-dağılmamasına göre student-T test veya Mann-Whitney U test ile yapılmıştır. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 130 gebe 2 gruba ayrıldı. PE grubu 39 gebeden, kontrol grubu 91 sağlıklı gebeden oluştu. Tüm gebeler dikkate alındığında yaş ortalaması 30.5 ± 5.26 ; VKİ ortalaması 27.9 ± 4.28 idi (Tablo 1). PE grubunda ortalama 24 saatlik idrarda protein miktarı 1200 ± 1879 mg/dl olarak saptanmıştır. Kontrol grubu ile PE grubu ile karşılaştırıldığında yaş ($p=0.851$), VKİ ($p=0.254$) ve gravida ($p=0.531$) parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 2). Sistolik ve diyastolik kan basınçları ($p<0.001$) ile parite ($p=0,048$) iki grup arasında anlamlı olarak farklı çıkmıştır. NLR, PLR, LMR, plateletkrit ve MPV değerleri ile platelet sayısında gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 1. Gebelerin demografik özellikleri ve tam kan sayımı parametreleri

Özellikler	Ortalama	Standart sapma
Yaş	30,50	5,26
VKİ	27,90	4,28
Gravida	2,89	1,46
Parite	1,65	1,24
Lökosit (x103/ μ L)	9,72	2,43
Hemoglobin (gr/dl)	12,20	1,33
Platelet (x103/ μ L)	231	80

TARTIŞMA

PE, etiyojisi henüz net olarak bilinmeyen, maternal morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebi olmaya devam eden, insan gebeliklerine özgü multisistemik bir hastalıktır. Anne sağlığı açısından bu denli önemli olması sebebiyle PE'nin erken tanısını sağlayabilecek ve PE'yi öngörebilecek testler yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Bu çalışmada PE ile kolay ve ucuz bir kan testi olan tam kan sayımından elde edilen, sistemik enflamatuvar cevap (SIR) belirteçleri olarak adlandırılan (NLR, PLR, LMR gibi) belirteçlerin ilişkisi araştırılmıştır. Bu belirteçlerle PE arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Literatürde PE ile platelet belirteçleri arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların temelinde PE'de artmış platelet fonksiyonlarının gösterilmiş olması yatmaktadır (8). Bu çalışmalar gerek PE'yi öngörmek gerekse PE'nin ciddiyetini değerlendirmek için yapılmıştır. MPV plateletlerin büyüklüğünü gösteren bir parametredir ve PE ile ilişkisi en çok çalışılan belirteçlerden birisidir. Bu konudaki çalışmaların sonuçları heterojendir. Bu konuda yapılmış en geniş kapsamlı çalışmalardan birinde 211 preeklampsi gebe, 460 sağlıklı gebe ile karşılaştırılmış ve MPV'nin preeklampsinin ciddiyetini öngörebileceği sonucuna varmışlardır (9). Sonuçları bu çalışmaya benzer çalışmalar literatürde mevcuttur (10, 11).

Tablo 2. Grupların sistemik enflamatuvar cevap belirteçlerinin karşılaştırılması

Parametreler	PE grubu (N:39)	Kontrol grubu (N:91)	P değeri
Yaş	30.5 ± 4.78	30.54 ± 5.47	0.851
VKİ	28.19 ± 3.29	27.65 ± 4.84	0.254
Gravida	2.84 ± 1.70	2.91 ± 1.34	0.531
Parite	1.35 ± 1.26	1.78 ± 1.21	0.048
Sistolik KB (mmHg)	156.40 ± 17.80	101.40 ± 6.07	<0.001
Diyastolik KB (mmHg)	96.70 ± 13.10	60.90 ± 7.84	<0.001
Lökosit (x103/ μ L)	10.49 ± 3.09	9.38 ± 2.00	0.169
Hemoglobin (gr/dl)	12.18 ± 1.42	12.20 ± 1.28	0.964
Platelet (x103/ μ L)	220.61 ± 86.74	235.65 ± 77.05	0.129
Plateletkrit (%)	0.24 ± 0.08	0.25 ± 0.08	0.301
MPV (fl)	10.63 ± 1.07	11.62 ± 9.84	0.798
NLR	4.53 ± 2.84	3.40 ± 1.18	0.058
LMR	4.06 ± 2.23	3.52 ± 1.43	0.403
PLR	121.61 ± 67.07	121.73 ± 46.44	0.305
Protein (mg/l)	1200 ± 1879		

Fakat bu çalışmaların tersine MPV'nin PE'nin ciddiyetini gösteremeyeceğini düşündüren çalışmalarda vardır (12). MPV ile kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (11). MPV aynı zamanda PE'yi öngörmek ve erken tanı koymak içinde çalışılmıştır. Hassan ve ark. (13) yaptıkları çalışmada solubl E-selektin ve platelet belirteçlerini PE erken tanısı için kullanmışlar ve kullandıkları parametrelerin beraber kullanılmasının erken tanıda yardımcı olabileceğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda MPV ile PE arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Enflamatuvar ve immün yanıt arasındaki denge gebeliğin devamı için önemlidir. Bu denge blastokist implantasyonunu, trofoblast hücrelerinin proliferasyonunu, diferansiyasyonunu ve infiltrasyonunu uyarır, aynı zamanda plasentanın büyümesini ve gelişimini destekler (14). Spiral arterlerde sitotrofoblastların yetersiz invazyonunun PE'nin oluşumunu başlattığı düşünülmektedir. Bu yetersiz invazyon utero-plasental kan akımının azalmasına ve plasentanın yetersiz perfüzyonuna yol açmaktadır. Yetersiz perfüzyona sekonder olarak oluşan hipoksik durum reaktif oksidatif ürünler ile plasentada oksidatif strese ve plasental disfonksiyona neden olmaktadır (15). Bu hipoksik durum aynı zamanda salınan enflamatuvar sitokinler ve anti-anjiojenik faktörler ile aktive olan monosit ve nötrofiller aracılığıyla enflamasyonu indüklemektedir (7). PE ile yardımcı T hücreleri üzerinden gerçekleştirilen enflamatuvar cevabın düzenlenmesi arasında ilişki gösterilmiştir (16). Sistemik enflamasyon ve immün dengenin etkin göstergeleri olarak kabul edilen SIR belirteçleri obstetrik komplikasyonlarda, metabolik sendromda, çeşitli kanser türlerinde ve sepsiste çalışılmıştır (17-20). Literatürde SIR belirteçlerinin PE'yi öngörmede veya PE'nin ciddiyetini değerlendirmedeki yerini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Yücel ve Üstün (10) ile Yavuzcan ve ark. (21) yaptıkları çalışmalarda NLR ile PE arasında ilişki saptayamamışlardır. Bunun yanında NLR'nin PE'de anlamlı olarak yüksek bulan çalışmalar da mevcuttur (22, 23). Toptaş ve ark. (23) yaptıkları çalışmada NLR'yi PE'de anlamlı olarak yüksek saptamışlardır, fakat bu yükseklik ile hastalığın ciddiyeti arasında herhangi bir ilişki gösterememişlerdir. Yine benzer çalışmalarda ise NLR, PE grubunda hem anlamlı

olarak yüksek bulunmuş hem de hastalığın ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur (24, 25). Çalışmamızda NLR ile PE arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

PE'de platelet sayısının düşmesi, PE ile PLR arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara dayanak olmuştur. Gogoi ve ark. (22) PE gelişimi açısından yüksek riskli hasta grubunda yaptıkları çalışmada PLR'nin PE'yi öngörmek için kullanışlı olabileceğini göstermişlerdir. Başka bir çalışmada ise PLR'nin aynı zamanda PE'nin ciddiyetini gösterebileceğini saptanmıştır (26). Genel olarak bu çalışmalarda PLR'nin düşük olmasının PE için anlamlı olduğu ileri sürülmüştür. Yücel ve Üstün'ün yaptıkları çalışma ise bizim çalışmamızda olduğu gibi PLR ile PE arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (10).

SIR belirteçleri, çeşitli hastalıkların tanı, prognoz ve terapötik değerlendirmesinde önemli rol oynayan enflamatuvar aktivatörler (nötrofiller/monositler) ve regülatörler (lenfositler) tarafından hesaplanan oran endeksleridir. Monositler PE'de salgıladıkları sitokinler aracılığıyla rol oynamakla beraber, aynı zamanda ürettikleri serbest oksijen radikalleri de PE gelişimine etki etmektedir (27). PE'de plasentadan salınan anti-anjiojenik faktörler ve plasental mikropartiküller de monositleri aktive etmektedir (28, 29). Wang ve ark. (30) yaptıkları çalışmada NLR ve LMR'yi PE'nin ciddiyetinin belirlenmesi, hastalığın kliniğinin ve prognozunun saptanmasında efektif bulmuşlardır. Biz çalışmamızda LMR ile PE arasında bir ilişki saptamadık.

Çalışmamızın sonuçları düşünüldüğünde literatürle genel olarak uyumsuz olduğu görülmektedir. Bu sonuçlara çalışma grubunun küçük olması ve yine çalışma grubunun homojen olmaması (hafif-ağır PE, erken-geç başlangıçlı PE) sebep olarak gösterilebilir. Bunun yanında literatür incelendiğinde bu konudaki çalışmaların genel olarak retrospektif olduğu, anlamlılık gösterilen araştırmalarda bile SIR belirteçlerinin PE'yi öngörmedeki sensitivite ve spesifitesinin düşük olduğu göze çarpmaktadır. Bu konuda prospektif, randomize kontrollü çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wong TY, Groen H, Faas MM, van Pampus MG. Clinical risk factors for gestational hypertensive disorders in pregnant women at high risk for developing preeclampsia. *Pregnancy Hyperten-*

- sion: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. 2013;3(4):248-53.
2. Erez O, Vardi IS, Hallak M, Hershkovitz R, Dukler D, Mazor M. Preeclampsia in twin gestations: association with IVF treatments, parity and maternal age. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2006;19(3):141-6.
 3. Obstetricians ACo, Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2013;122(5):1122.
 4. Pijnenborg R, Vercruyse L, Carter AM. Deep trophoblast invasion and spiral artery remodelling in the placental bed of the chimpanzee. *Placenta*. 2011;32(5):400-8.
 5. Redman C, Sargent I. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta*. 2009;30:38-42.
 6. Myatt L, Webster RP. Vascular biology of preeclampsia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(3):375-84.
 7. Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. *Journal of leukocyte biology*. 2013;94(2):247-57.
 8. Holthe MR, Staff AC, Berge LN, Lyberg T. Different levels of platelet activation in preeclamptic, normotensive pregnant, and nonpregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;190(4):1128-34.
 9. Özdemirci Ş, Başer E, Kasapoğlu T, Karahanoğlu E, Kahyaoglu I, Yalvaç S, et al. Predictivity of mean platelet volume in severe preeclamptic women. *Hypertension in pregnancy*. 2016;35(4):474-82.
 10. Yücel B, Ustun B. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletcrit in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2017;7:29-32.
 11. Thalor N, Singh K, Pujani M, Chauhan V, Agarwal C, Ahuja R. A correlation between platelet indices and preeclampsia. *Hematology, transfusion and cell therapy*. 2019;41(2):129-33.
 12. Altınbas S, Toğrul C, Orhan A, Yücel M, Danışman N. Increased MPV is not a significant predictor for preeclampsia during pregnancy. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2012;26(5):403-6.
 13. Hassan HE-S, Azzam H, Othman M, Hassan M, Selim T. Soluble E-selectin, platelet count and mean platelet volume as biomarkers for pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertension*. 2019;17:1-4.
 14. Mor G, Kwon J-Y. Trophoblast-microbiome interaction: a new paradigm on immune regulation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213(4):S131-S7.
 15. Steegers EA, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Preeclampsia. *The Lancet*. 2010;376(9741):631-44.
 16. Tarnowska-Mądra U, Leibschan J, Kowalska B, Filipp E, Kozar A, Nimer A, et al. Levels of immunoreactive cytokines in serum of women with preeclampsia or severe pregnancy hypertension. *Ginekologia polska*. 2010;81(3).
 17. Vahit D, Akboga MK, Samet Y, Hüseyin E. Assessment of monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio and lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with metabolic syndrome. *Biomarkers in medicine*. 2017;11(7):535-40.
 18. Yu W, Dou Y, Wang K, Liu Y, Sun J, Gao H, et al. Preoperative neutrophil lymphocyte ratio but not platelet lymphocyte ratio predicts survival and early relapse in patients with oral, pharyngeal, and lip cancer. *Head & neck*. 2019.
 19. Westerdijk K, Simons KS, Zegers M, Wever PC, Pickkers P, de Jager CP. The value of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the diagnosis of sepsis in patients admitted to the Intensive Care Unit: A retrospective cohort study. *PloS one*. 2019;14(2):e0212861.
 20. Kan E, Emektar E, Corbacioglu K, Safak T, Sariaydin T, Cevik Y. Evaluation of relationship between inflammatory markers and hyperemesis gravidarum in patients admitted to emergency department. *The American journal of emergency medicine*. 2019.
 21. Yavuzcan A, Caglar M, Ustun Y, Dilbaz S, Yidiz E, Ozbilgec S, et al. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Ginekologia polska*. 2014;85(3).
 22. Gogoi P, Sinha P, Gupta B, Fimal P, Rajaram S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019;144(1):16-20.
 23. Toptas M, Asik H, Kalyoncuoglu M, Can E, Can MM. Are neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio predictors for severity of preeclampsia? *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics*. 2016;5(1):27-31.
 24. Serin S, Avci F, Ercan O, Köstü B, Bakacak M, Kiran H. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2016;6(1):22-5.
 25. Abd-Alazim M, Mohammad AH, Radwan MS, Shokr AA. Is Neutrophil/Lymphocyte Ratio A Useful Marker to Predict the Severity of Pre-Eclampsia? *Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2018;73(5).
 26. Kholief A, Swilam R, Elhabashy A, Elsherief R. Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and c-reactive protein as markers for severity of pre-eclampsia. *Research and Opinion in Anesthesia and Intensive Care*. 2019;6(1):1.
 27. Sacks GP, Studena K, Sargent IL, Redman CW. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;179(1):80-6.
 28. Steinberg G, Khankin EV, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Thrombosis Research*. 2009;123:S93-S9.
 29. Redman C, Sargent I. Placental debris, oxidative stress and preeclampsia. *Placenta*. 2000;21(7).
 30. Wang J, Zhu Q-W, Cheng X-Y, Liu J-y, Zhang L-l, Tao Y-M, et al. Assessment efficacy of neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in preeclampsia. *Journal of reproductive immunology*. 2019;132:29-34.

FOTOTERAPİ ALAN HASTALARDA DEMODEX FOLLICULORUM VE DEMODEX BREVIS TÜRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Investigation of Demodex folliculorum and Demodex brevis in Patients Undergoing Phototherapy

Ebru ÇELİK¹(0000-0003-0985-7396), Özlem Makbule Aycan KAYA²(0000-0002-8382-3357)

ÖZET

Amaç: İnsanlarda Demodex folliculorum (DF) ve Demodex brevis (DB) olmak üzere sadece iki Demodex türü saptanmıştır. Demodex akarları insan vücudunda en sık yüz bölgesinde (alın, yanak, burun ve çene) bulunurken diğer bölgelerde daha seyrek yerleşirler. Çalışmada fototerapi tedavisi olarak immünsüpresyon gelişen hastalarda Demodex akarlarının (DF ve DB) görülme sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya dar bant ultraviyole B (UVB) fototerapisi alan 48 hasta ile yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 48 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak dahil edildi. Katılan tüm bireylerin alın, sağ ve sol yanak, burun, çene ve sırt bölgesinden standart yüzeysel deri biyopsisi tekniği (SYDB) ile örnekler alınarak ışık mikroskopunda incelendi. Tanıda cm²'de 5 veya daha fazla akar görülmesi pozitif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Fototerapi alan hastaların kontrol grubuna göre daha fazla Demodex akarı ile enfeste olduğu görüldü (p=0.001). Dar bant UVB fototerapisi alan 48 hastanın 14'ünde DF, 8 hastada DF'ye ek olarak DB'nin pozitif olduğu belirlendi. Kontrol grubunda ise sadece 1 kişide DF pozitifliği mevcut olup DB tespit edilmedi. Demodex spp. görülme durumu fototerapi alan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

Sonuç: Bu çalışmada fototerapinin Demodex akar yoğunluğunu önemli derecede arttırdığı belirlendi. Bu nedenle, fototerapi alan hastalarda immün sistemin zayıflaması sonucu demodikozise bağlı cilt lezyonlarının gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Fototerapi; Demodex akarları; Demodex folliculorum; Demodex brevis; İmmünsüpresyon.

ABSTRACT

Objectives: There have been only two species of Demodex identified in humans, namely, Demodex folliculorum (DF) and Demodex brevis (DB). While Demodex [Acari: Demodicidae] are mostly located in humans on facial parts including the forehead, cheeks, nose and chin, they occur more sparsely in other areas. The aim of this study was to establish the prevalence of Demodex in immunosuppressed patients undergoing phototherapy.

Materials and Methods: The study involved 48 patients receiving narrow-band ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy in addition to 48 healthy volunteers of comparable age and gender as the control group. Specimens were taken from all participants by using standardized skin-surface biopsy of the forehead, right and left cheeks, nose, chin and back proximal areas and were inspected with a light microscope. The incidence of 5 or more mites per cm² was assessed as positive in the diagnosis.

Results: The patients receiving phototherapy were seen to have been more infested with Demodex mites than the control group (p=0.001). Out of 48 patients treated with NB-UVB therapy, 14 were tested positive for DF while 8 patients had positive DB apart from DF. As for the control group, only 1 participant had positive DF while DB was not observed. The incidence of DF infestation was statistically rather significant in the treatment group receiving phototherapy when compared with the control group (p>0.05).

Conclusion: In this study, it was found that phototherapy increased the Demodex density. Therefore, it should be remembered that Demodex spp. will increase with the weakening of the immune system and it may cause skin lesions in patients treated with phototherapy.

Keywords: Phototherapy; Demodex mites; Demodex folliculorum; Demodex brevis; Immunosuppression.

¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı/Hatay

²Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı/Hatay

Ebru ÇELİK, Dr. Öğr. Üyesi
Özlem Makbule AYCAN KAYA, Prof.
Dr.

İletişim:
Dr. Öğr. Üyesi Ebru ÇELİK
Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD /
Hatay
Telefon: 0 505 883 54 83
e-mail: ebruecelik@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 02.03.2020
Kabul tarihi/Accepted: 07.04.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.697276

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):164-70
Bozok Med J 2020;10(2):164-70

GİRİŞ

Demodex akarları, Arachnida sınıfının Prostigmata takımının Demodicidae ailesine ait parazitlerdir. İnsanda Demodex folliculorum (DF) ve Demodex brevis (DB) olmak üzere iki türü tanımlanmıştır (1). Demodex folliculorum, DB'den daha yaygındır ve çoğunlukla kıl foliküllerinin infundibuler kısmına yerleşir. DB ise daha derin yerleşimli olan sebace gland ve duktuslar içerisinde yaşar (1,2). Demodex akarları, insan vücudunda en sık yüz bölgesinde (alın, yanak, burun ve çene) bulunur, diğer bölgelerde ise daha seyrek yerleşir (1-3). Normal koşullarda konak sebümü ile beslenip kommensal olarak yaşarlar. Konağın doğal immün sistemi bu akarların varlığını tolere etmektedir. İmmün sistemin, inflamatuvar cevabı indüklemeksizin akar çoğalması üzerine inhibitör etkisi vardır. Böylelikle foliküler kanal içinde akar sayıları kontrol altında tutulur (4). Parazit yoğunluğu arttığında veya dermis içine ulaştıklarında inflamasyonu tetikleyerek patojen olabilirler ve perifoliküler inflamasyon ile klinik bulgulara yol açabilirler (1-4).

Akarın patojenitesinin saptanmasında cm^2 'deki akar yoğunluğu önemlidir. Enfekte fakat asemptomatik insanlarda Demodex akar yoğunluğu, normalde $5/cm^2$ 'den azdır. Demodex akarının cm^2 'de 5 veya daha fazla sayıda saptanması patojenik olarak değerlendirilir (5). İmmün sistemin baskılandığı durumlarda Demodex spp. sayısının artarak fırsatçı patojen olabileceği bildirilmektedir (6-15).

Güneş ışığı, hastalıkların tedavisinde yüzyıllardır kullanılan şifa veren doğal ışık kaynağıdır. Şifa vermesinin yanı sıra UV radyasyonun karsinojen özellikte olduğu da bilinen bir gerçektir. Bu nedenle dermatolojik hastalıkların tedavisinde güneş ışığının faydalı etkilerinden yararlanmak üzere, kontrollü bir şekilde verilmesini sağlayan yapay UV ışığı lambaları içeren fototerapi cihazları geliştirilmiştir. Fototerapinin terapötik etkinliği; lokal ve sistemik immünsüpresif ve immünmodülatuar etki oluşturması, DNA sentezini inhibe etmesi ve apoptozun indüklemesi gibi etkilere bağlıdır. UV radyasyon; tümör nekrozis faktör (TNF) alfa ve IL-1, IL-6, IL-10 gibi immünosüpresif sitokinlerin üretimini artırır. IL-8, IL-12 ve interferon gama gibi pro-inflamatuvar sitokin üretimini de selektif olarak

azaltır. Bunun yanı sıra UV radyasyon, epidermis ve dermiste antijen sunan hücrelerin sayıca azalmasında ve fonksiyon kaybında, kutanöz T lenfositlerin ve mast hücrelerinin azalmasında, bazen de efektör ve regülatuar T hücreleri arasındaki dengenin değişmesinde rol oynamaktadır (16-18).

Fototerapi immünsüpresif etkisi sayesinde, temelinde immün aktivasyon ve inflamasyon bulunan psoriasis, atopik dermatit, vitiligo, egzema, kronik kaşıntı gibi pek çok deri hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılan etkin ve güvenli bir tedavi yöntemidir. Günümüzde sıklıkla kullanılan fototerapi yöntemleri arasında dar bant UVB (311-313 nm) ve PUVA fotokemoterapisi (psoralen ve UVA kombinasyonu) yer almaktadır (18).

Demodex spp. ile ilgili çeşitli hasta gruplarında ve sağlıklı bireylerde çok sayıda çalışma yapılmıştır (2,3,6-15). Bu çalışmada, fototerapi alan hastalarda Demodex infestasyonunun belirlenmesi ve immünosüpresyon ile arasındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (26.06.2018/118) gerekli izin alınarak planlanan bu çalışmaya, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğinde, deri hastalığı tedavisi amacıyla en az 2 ay süreyle haftada 3 seans "Dar bant UVB" (Waldmann UV 7002 kabin, Philips 120W TL-01 db UVB lamba ekipmanlı) fototerapisi alan 18 yaş üzeri, 27'si kadın, 21'i erkek, toplam 48 hasta dahil edildi. Yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 48 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Fototerapiye yeni başlayanlar, immünsüpresyon oluşturan hastalığı olanlar, immünsüpresif ilaç kullananlar, gebeler, engelliler ve 18 yaş altındaki çocuklar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin (48 fototerapi alan hasta, 48 sağlıklı; toplam 96 birey) yazılı onamları alınarak, sağ ve sol yanak, burun, çene bölgesinden ve yine sebace bezlerin yoğun olduğu sırt bölgesinden, Standart Yüzeyel Deri Biyopsi (SYDB) yöntemi ile örnekler alındı. Örnek alınacak bölgeler alkol ile temizlenip kurulandıktan sonra bir lam alınarak

ortasına 1 cm²'lik alan çizildi. Lamın ortasına bir damla siyanoakrilat damlatılarak örnek alınacak yüzeye hafifçe bastırıldı ve yaklaşık 30 saniye sonra yavaşça kaldırıldı. Alınan numunelerin üzerine bir damla gliserin damlatılarak ışık mikroskopunda 4X, 10X, 40X büyütmelemlerde, parazitoloji uzmanı tarafından incelendi. Akarların tür teşhisi ilgili literatür ışığında yapıldı (19). Biyopsi örneklerinde D. folliculorum veya D. brevis'in larva, nimf veya erginine rastlanması durumunda, örnek materyali Demodex spp. bakımından pozitif olarak kabul edildi. Ayrıca hasta ve kontrol grubunda demodikoz ile ilişkili olabilecek klinik bulgular (eritem, telanjiektazi, skuam, foliküler papül, püstül, nodül, apse) ve kaşıntı şikayeti bulunup bulunmadığına ait veriler kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirmeler, SPSS Windows 21.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel olarak iki grup arasındaki ilişkiyi belirlemek için Ki-kare ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Gruplar arası sürekli değişkenler için ise Student t testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 48 hasta [27 kadın (%56,2), 21 erkek (%43,8) (ortalama yaş 41,87±15,86)] ve 48 kontrol [25 kadın (%52,1), 23 erkek (%47,9) (ortalama yaş 42,04±16,89)] olmak üzere toplam 96 birey dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Çalışmada 48 hastanın 14'ünde (%29,2) Demodex spp. pozitifken kontrol grubunda ise 48 bireyden sadece 1'inde (%2,1) Demodex spp. pozitifliği saptandı. Hastalar ve kontrol grubu arasındaki demodikoz oranı arasındaki fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ($p = 0.001$) (Tablo 1).

Akar pozitifliği saptanan bireyler cinsiyete göre değerlendirildiğinde; kadınların 45'inde (-), 7'sinde (+), erkeklerin 36'sında (-), 8'inde demodex akarı (+) idi ve anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.526$). Akar pozitifliği saptananların yaşları, fototerapi alan hasta grubunda ortalama 46,71±18,70 iken kontrol grubundaki pozitif sonuç alınan bireyin yaşı ise 70 idi.

Fototerapi alan hastalardan bir kısmı tedavi sırasında yüzünü açık bırakmaktaydı yani direkt ışığa maruziyet vardı. Bir kısmı da bronzlaşmayı önlemek için tedavi sırasında yüzünü kumaş parçası ile kapatarak yüzün ışık görmesini engellemekteydi. Hasta grubundan fototerapi sırasında yüzü açık olarak tedavi alan bireyler ile yüzünü kapatan bireyler karşılaştırıldığında Demodex spp. pozitifliği açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p = 0.133$). Fototerapi alan hastaların tanıları ile yüzdeki kaşıntı, eritem ve skuam bulguları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Yine yüzde eritem olan ve olmayan bireyler akar pozitifliği yönünden karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p = 0.422$).

Buna karşılık yüzde skuam bulgusu ve yüzde kaşıntı durumu akar pozitifliği açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğu ve p değerlerinin sırasıyla ($p = 0.023$), ($p = 0.005$) olduğu tespit edildi.

Demodikozlu 14 hastanın 6'sında (%42,9) klinik olarak demodikozis (eritem, skuam, kaşıntı) mevcuttu. Telenjiektazi, foliküler papül, püstül, nodül, apse gibi diğer klinik demodikoz bulguları ise çalışmaya alınan bireylerde mevcut değildi.

Çalışmamızda örnek alınan vücut alanlarındaki Demodex spp. akarlarının tür ayırımı da yapıldı. Hasta grubundaki 14 kişinin alın, burun, sağ yanak, sol yanak, çene ve sırt bölgelerinde DF saptandı. Bu 14 hastanın 8'inde örnek alınan alanlarda DF'ye ek olarak DB pozitifliği saptandı. Kontrol grubunda ise sadece 1 kişide sağ ve sol yanakta DF pozitifliği mevcuttu. Kontrol grubunda DB tespit edilmedi. Fototerapi alan hasta grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DF pozitifliğinin alın ($p = 0.012$), burun ($p = 0.001$), sağ yanak ($p = 0.001$) ve sol yanak ($p = 0.004$) bölgelerinde, DB pozitifliğinin ise burun ($p = 0.026$) ve sağ yanak ($p = 0.026$) bölgelerinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo 2). Hasta grubunda bölgesel olarak DF ve DB pozitiflik oranları cinsiyet ve yaşa göre karşılaştırıldığında benzer bulundu ($p > 0.05$).

Fototerapi alan hastaların; 14'ü (%29,2) vitiligo, 12'si (%25,0) psoriasis vulgaris, 10'u (%20,8) parapsoriasis,

4'ü (%8,3) mikozis fungoides, 2'si (%4,2) pityriasis rubra pilaris, 2'si (%4,2) pruritus generale, kalan 1'i (%2,1) liken planus, 1'i (%2,1) atopik dermatit, 1'i (%2,1) morfea ve 1'i (%2,1) pityriasis rosea idi. Fototerapi alan hasta grubunun tanılarına göre Demodex spp. pozitif

saptanan birey sayısı tablo 3'de verilmiştir. Hastaların tanılarına göre Demodex spp. pozitiflik durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Tablo 1: Fototerapi alan hasta grubu ve kontrol grubunda Demodex spp. pozitifliği saptanan birey sayısı, oranı ve p değeri

	Fototerapi alan hasta grubu n= 48	Kontrol grubu n= 48	p
Demodex spp. pozitifliği n (%)	14 (% 29,2)	1 (%2,1)	0,001*

Fisher's exact test *:p<0.05 (istatistiksel olarak anlamlı)

Tablo 2: Fototerapi alan hasta grubu ve kontrol grubunun vücut alanlarına göre Demodex türleri pozitifliği saptanan birey sayıları, oranları ve p değerleri

Alan	Demodex türleri	Fototerapi alan hasta grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	p
Alın	DF	7 (14,6)	0 (0)	0,012*
	DB	3 (6,3)	0 (0)	0,242
Burun	DF	11 (22,9)	0 (0)	0,001*
	DB	6 (12,5)	0 (0)	0,026*
Sağ yanak	DF	13 (27,1)	1 (2,1)	0,001*
	DB	6 (12,5)	0 (0)	0,026*
Sol yanak	DF	11 (22,9)	1 (2,1)	0,004*
	DB	5 (10,4)	0 (0)	0,056
Çene	DF	3 (6,3)	0 (0)	0,242
	DB	2 (4,2)	0 (0)	0,495
Sırt	DF	3 (6,3)	0 (0)	0,242
	DB	2 (4,2)	0 (0)	0,495

İstatistik Ki-kare, Fisher's exact test *:p<0.05 (istatistiksel olarak anlamlı) n= Birey sayısı, %= yüzdesi, DF: Demodex folliculorum, DB: Demodex brevis

Tablo 3: Fototerapi alan hasta grubunun tanılarına göre Demodex spp. pozitifliği saptanan birey sayıları ve yüzdesi ile tanılarına göre vücut alanlarındaki Demodex türleri (DF, DB) pozitifliği saptanan birey sayıları.

Tanılar	Demodex spp. pozitifliği n (%)	Alın		Burun		Sağ yanak		Sol yanak		Çene		Sırt	
		DF (+) n	DB (+) n	DF (+) n	DB (+) n	DF (+) n	DB (+) n	DF (+) n	DB (+) n	DF (+) n	DB (+) n	DF (+) n	DB (+) n
Vitiligo (n=14)	3 (%21,4)	2	2	3	2	3	2	3	2	2	1	2	1
Psoriasis (n=12)	3 (%25,0)	1	0	2	1	3	1	2	1	0	0	0	0
Parapsoriasis (n=10)	4 (%40,0)	1	0	3	2	4	2	3	1	1	1	0	0
Mikozis fungoides (n=4)	2 (%50,0)	1	1	1	1	2	1	2	1	0	0	1	1
Pityriasis rubra pilaris (n=2)	2 (%100,0)	2	0	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Pruritus (n=2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Liken planus (n=1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atopik dermatit (n=1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Morfea (n=1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pityriasis rosea (n=1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Toplam (n=48)	14 (%29,2)	7	3	11	6	13	6	11	5	3	2	3	2

n= Birey sayısı, DF: Demodex folliculorum, DB: Demodex brevis

TARTIŞMA

Demodikozis, Demodex akarlarının neden olduğu bir deri hastalığı olup yüzeysel lezyonlar, yüzeye daha yakın yaşayan DF ile ortaya çıkarken, sebace bezlerde yaşayan DB ile papülopüstüler lezyonlar oluşmaktadır. Nazolabial kıvrım, burun, yanaklar, alın ve göz kapakları sık tutulan yerlerdir. Vücudumuzda en çok tutulan alan yüz bölgesi olmakla birlikte DB, DF'ye göre daha az sıklıkta görülür. Ancak DB'nin boyun, göğüs gibi vücudun diğer alanlarına yayılımının DF'ye göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (20).

Dar bant UVB tedavisi 311-312 nm dalga boyundaki ışığın kullanılması ile uygulanan fototerapi yöntemidir. Dar bant UVB derinin epidermis ve yüzeysel dermis

tabakasına etki eder. PUVA tedavisi, oral metoksalen alımı sonrası yapay 320-400 nm dalga boyundaki ışığın kullanılması ile uygulanan fototerapi yöntemidir. PUVA, dar bant UVB'den daha derine, derinin orta dermis tabakasına kadar etki eder. Fototerapi, lokal ve sistemik immünsüpresyon oluşturur (17,18).

Literatürde çeşitli immünsüpresif durumlarda Demodex spp. akarlarının sıklığını araştıran yayınlar bulunmaktadır (6-15). Meme kanseri, ürolojik kanserler, lösemiler gibi farklı kanser türlerinde Demodex spp. akarlarının sıklığını tespit etmek için yapılan çalışmalarda, Demodex spp. insidansının istatistiksel açıdan anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Maligniteye sahip bireylerdeki Demodex akar sayısındaki artışın, gelişen

immün disfonksiyona ve verilen immünsüpresif tedaviye bağlı olabileceği bildirilmiştir (6-8). Bunun yanı sıra HIV (human immunodeficiency virus) ile enfekte olan Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromlu bireylerde, normal şartlarda kommensal olarak yaşayan akarların çoğaldığı ve Demodex spp. görülme oranının arttığı rapor edilmiştir (9-10). Yine bağışıklık sisteminin zayıfladığı; kronik böbrek yetmezlikli hastalar, kronik diyaliz tedavisi alan hastalar, organ transplantasyonu uygulanan hastalar ve diyabetes mellituslu hastalarda demodikozis prevalansında artış olduğu tespit edilmiştir (11-14). Bununla birlikte, bağışıklığın lokal baskılanmasının da Demodex akarlarının hayatta kalmasını ve çoğalmasını kolaylaştırdığı rapor edilmiştir (15).

Literatürde fototerapi ile demodex birlikteliği tarandığında, Aytekin'in yayınladığı bir olgu sunumuna rastlanmıştır. Bu olgu sunumunda, dar bant UVB fototerapisi alan psoriasis'li bir hastanın yüz ve gövde üst bölgesinde Demodex spp. foliküli geliştiği bildirilmektedir (21).

Bunun haricinde, bizim çalışmamıza benzer yalnızca bir çalışma mevcuttur. Kulaç ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel çalışmada; fototerapi alan hastalarda Demodex akar düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, fototerapi alan 45 hastanın 13'ünde (%28,9) demodikoz saptanırken 42 sağlıklı kontrolün 3'ünde (%7) demodikoz saptanmıştır. Demodikoz sıklığı bakımından hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.01$). Yine aynı çalışmada, Demodikozlu 13 hastanın 8'inde (%61,5) klinik olarak demodikozun bulunduğu tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada sadece DF düzeylerine bakılmış, fototerapi alan hasta grubunda Demodex spp. yoğunluğunda anlamlı artış olduğu saptanmıştır. Ayrıca, PUVA fototerapisi alan hastalarda [12 hastanın 7'si (%58,3)], dar bant UVB alan hastalara [33 hastanın 6'sı (%18,2)] kıyasla akar yoğunluğunun daha fazla olduğu bildirilmiştir ($p=0.02$). Kulaç ve arkadaşları bu artışı, fototerapinin sebase bezlerde genişleme yapması ve immünsüpresif etkisi ile izah etmişlerdir (22).

Çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde, fototerapi alan hastalarda [48 hastanın 14'ünde (%29,2)], kontrol grubuna [48 sağlıklı kontrolün 1'inde (%2,1)] göre

Demodikoz sıklığının daha fazla olduğunu belirledik ($p=0.001$).

Demodikozlu 14 hastanın 6'sında (%42,9) klinik olarak demodikoz bulunduğunu belirledik. Dar bant UVB tedavisi alan 48 hastanın 14'ünde, alın, burun, sağ yanak ve sol yanakta DF yüksek oranda pozitif. Ayrıca DF tespit edilen 14 hastanın 8'inde DB burun ve sağ yanakta yüksek oranda pozitif bulundu. Kulaç ve arkadaşlarının çalışmasında da Demodex spp. yoğunluğunun en yüksek oranda yanaklarda bulunduğu belirtilmiştir (22).

Sonuçlarımız, immünsüpresif etkisi olduğu bilinen fototerapi tedavisi alan hastalarda Demodex spp. prevalansının sağlıklı kontrol grubuna oranla daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu sonuçların, diğer immünsüpresif hastalıklardaki Demodex sıklığındaki artışa benzer olduğu belirlenmiştir (6-15). Buna göre fototerapinin de Demodikoz için predispozan faktörler arasında yer alabileceği söylenebilir.

Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup fototerapiye başlamadan önce ve tedavi sonrası Demodex spp. değerlendirmeleri yapılamamıştır. Ayrıca çalışma sırasında PUVA tedavisi alan hastamız bulunmadığından, PUVA ve dar bant UVB fototerapilerinin Demodex spp. üzerine etkisi karşılaştırılamamıştır. Fototerapi alan hasta sayımız 48 kişiden ibarettir. Bunlar çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Ancak çalışmamız fototerapi alan hastalarda DF'nin yanı sıra DB'nin de varlığını araştırarak Demodex spp. tür ayırımının yapıldığı ilk çalışmadır. Sonuçların genellenebilmesi için daha çok sayıda hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Çalışmamızda fototerapi alan hastalarda kontrol grubuna göre Demodikoz pozitiflik oranının daha sık olduğu tespit edildi. Ayrıca fototerapi alan grubun alın, burun, sağ yanak, sol yanak bölgelerinde DF akarının, burun ve sağ yanakta ise DF'ye ek olarak DB akarının da anlamlı oranda pozitif olduğu saptandı. Bu durum cilt hastalıklarının fototerapi ile tedavisi esnasında olasılıkla gelişen immünsüpresyon nedeniyle Demodex akarlarının arttığını düşündürmektedir. Bu sebeple

fototerapi alan hastaların yüz bölgesinde Demodikozis gelişebileceğinin ve buna yönelik tedavi gereksiniminin doğabileceğinin akılda tutulması gerektiği sonucuna varılmıştır.

TEŞEKKÜR

Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Baima B, Sticherling M. Demodicidosis revisited. *Acta Derm Venereol.* 2002;82:3-6.
2. Forton FMN. Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2012;26:19-28.
3. Hsu CK, Hsu MM, Lee JY. Demodicosis: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:453-62.
4. Lacey N, Ní Raghallaigh S, Powell FC. Demodex mites--commensals, parasites or mutualistic organisms? *Dermatology.* 2011;222:128-30.
5. Rusiecka-Ziolkowska J, Nokiell M, Fleischer M. Demodex-an old pathogen or a new one? *Adv Clin Exp Med.* 2014; 23(2):295-8.
6. Sönmez OU, Yalçın ZG, Karakece E, Ciftci IH, Erdem T. Associations between Demodex species infestation and various types of cancer. *Acta Parasitol.* 2013;58:551-5.
7. İnci M, Kaya ÖA, İnci M, Yula E, Gökçe H, Rifaioğlu MM. ve ark. Ürolojik kanserli hastalarda Demodex folliculorum araştırılması. *Türkiye Parazitoloj Derg.* 2012;36:208-10.
8. Ivy SP, Mackall CL, Gore L, Gress RE, Hartley AH. Demodicidosis in childhood acute lymphoblastic leukemia; an opportunistic infection occurring with immunosuppression. *J Pediatr.* 1995;127:751-4.
9. Aquilina C, Viraben R, Sire S. Ivermectin-responsive Demodex infestation during human immunodeficiency virus infection. A case report and literature review. *Dermatology.* 2002;205:394-7.
10. Dominey A, Rosen T, Tschen J. Papulonodular demodicidosis associated with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:197-201.
11. Özçelik S, Sümer Z, Değerli S, Özyazıcı G, Berksoy Hayta S, Akyol M. ve ark. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda Demodex folliculorum görülme sıklığı. *Türkiye Parazitoloj Derg.* 2007;31:66-8.
12. Karıncaoğlu Y, Eşrefoglu SM, Bayram N, Ayca O, Taşkan H. Incidence of Demodex folliculorum in patients with end stage chronic renal failure. *Ren Fail.* 2005;27:495-9.
13. Chovatiya RJ, Colegio OR. Demodicosis in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2016;16:712-6.
14. Akilov OE, Mumcuoglu KY. Immune response in demodicosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:440-4.
15. Akdeniz S, Bahceci M, Tuzcu AK, Harman M, Alp S, Bahceci S. Is Demodex folliculorum larger in diabetic patients? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16:539-541.
16. Horio T. Indications and action mechanisms of phototherapy. *J Dermatol Sci.* 2000;23:17-21.
17. Matos TR, Sheth V. The symbiosis of phototherapy and photoimmunology. *Clin Dermatol.* 2016;34(5):538-47.
18. Öztürk G, Bilgili SG, Çelik E. Ultraviyole ışığı, ışımaya ve dozimetri. Kundakçı N, Öztürk G. Fototerapi Tedavi Kılavuzu. 1. Baskı, İstanbul, Galenos, 2018;1-19.
19. Desch C, Nutting WB. Demodex folliculorum (Simon) and D. brevis akbulatova of man: redescription and reevaluation. *J Parasitol.* 1972;58(1):169-177.
20. Aylesworth R, Vance JC. Demodex folliculorum and Demodex brevis in cutaneous biopsies. *J Am Acad Dermatol.* 1982;7:583-9.
21. Aytekin, S. Outbreak of demodex folliculitis on the face and upper trunk during 311-nm UVB therapy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:236-238.
22. Kulac M, Ciftci IH, Karaca S, Cetinkaya Z. Clinical importance of Demodex folliculorum in patients receiving phototherapy. *Int J Dermatol* 2008;47:72-7.

GELİŞİMSEL KALÇA DİSPLAZİSİ HASTALARINDA TANI VE TEDAVİDE GECİKME NEDENLERİNİN ARAŞTIRILMASI: TEK MERKEZLİ ÇALIŞMA

An Investigation of the Causes of Delay in the Diagnosis and Treatment of Patients with Developmental Hip Dysplasia: A Single-Centre Study

Seyran KILINÇ (0000-0003-0144-0916), Özhan PAZARCI (0000-0002-2345-0827), Muhammed Yasir ALTUNIŞIK (0000-0002-3080-8946), Hayati ÖZTÜRK (0000-0003-3273-5565)

ÖZET

Amaç: Gelişimsel kalça displazisi (GKD) önemli bir halk sağlığı problemidir. Tanı ve tedavide gecikme artmış tedavi maliyeti ve sakatlığa yol açabilmektedir. Bu bağlamda çalışmamızın amacı kliniğimize başvuran GKD'li hastalarda tanı ve tedavide gecikme nedenlerinin sunulmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2017 - Ocak 2020 yılları arasında 3-12 aylık arasındaki kliniğimize başvuran ve GKD tanısı konan 44 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, kaçınıcı doğum olduğu, aile öyküsü, kundaklama öyküsü, tanıda gecikme sebep ve süreleri, uygulanan eski tedavi şekilleri ile sosyodemografik özellikleri retrospektif olarak toplanarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 44 hastanın 4 (%9,1) ü erkek, 40 (%90,9) ı kız çocuktu. Ortalama yaş 5,44 ay (mean 3,5-12) idi. 19 hasta (%43,2) ailelerin birinci çocukları idi. 11 hasta da (%25) pozitif aile öyküsü, 22 (%50) hasta anamnezinde kundaklama uygulaması vardı.

Çalışmadaki GKD'li hastalardan; 6 hastanın (%13,6) normal raporlanmış kalça USG nedeniyle, 8 hasta (%18,2) sosyal nedenlerle ihmal, 2 hasta (%4,5) yeterli bilgilendirilmeme, 28 hasta (%63,6) çoklu ara bezi tedavisi nedenleri ile geç başvuru yaptıkları tespit edildi. Hastalarda ortalama 2,34 ay (aralık: 0,5-9) doğru tanı ve tedaviye ulaşmada gecikme tespit edildi. Gecikme süreleri ile gecikme nedenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken, ($p=0,538$), gecikme süresi ile yapılan tedavi şekli arasında anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p=0,006$).

Sonuç: GKD gecikmiş tanı ve tedavinin en önemli ayağını yanlış kalça usg değerlendirmesi ve kalça usg sonucunda uygun tedavi protokolünün izlenmemesi oluşturmaktadır. 3 aydan büyük GKD'li çocuklarda çoklu ara bezi kullanımının devam ettirilmesi tedavi yaklaşımını olumsuz etkilemektedir. Doktorların ve ailelerin bilgilendirilmesi için çalışmaların artırılması önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: Gelişimsel kalça displazisi; tedavi gecikmesi, tanı gecikmesi, kundaklama, çoklu ara bezi kullanımı, kalça ultrasonografisi.

ABSTRACT

Aim: Developmental dysplasia of the hip (DDH) is an important public health problem. A delayed diagnosis and treatment may lead to increased treatment costs and disability. The purpose of our study is to present the causes of delay in the diagnosis and treatment of DDH patients who applied to our clinic.

Material and Method: Forty-four patients who were 3-12 months old, were admitted to our clinic between January 2017 and January 2020 and diagnosed with DDH were included in the study. The age, gender, birth order, familial history, history of swaddling, reason for and the time to delayed diagnosis, previous treatment methods and sociodemographic characteristics of the patients were analyzed retrospectively.

Results: Of the 44 patients included in the study, four (9.1%) were boys and 40 (90.9%) were girls. The average age was 5.44 months (mean: 3.5-12). Nineteen patients (43.2%) were the first children in their families. Eleven patients (25%) had a positive family history, and 22 (50%) had a history of swaddling.

Of the patients with DDH in the study; the reason for late presentation was a hip USG report with normal results in six patients (13.6%), neglect due to social reasons in eight patients (18.2%), provision of insufficient information in two patients (4.5%), and treatment with multiple diapers in 28 patients (63.6%). While there was no statistically significant difference between the delay time and cause of delay ($p=0.538$), a significant difference was found between the delay time and the treatment method ($p=0.006$).

Conclusion: The most important factor for delayed diagnosis and treatment of DDH was the wrongful USG evaluation of the hip and the failure to follow the appropriate treatment protocol based on the hip USG results. The continued use of multiple diapers in DDH patients older than 3 months has an adverse effect on the treatment approach. It is important to increase the studies to inform physicians and families.

Keywords: Delayed diagnosis; delayed treatment; developmental hip dysplasia; hip ultrasonography; multiple diaper use; swaddling.

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye.

Seyran KILINÇ, Dr. Öğr. Üyesi
Özhan PAZARCI, Dr. Öğr. Üyesi
Muhammed Yasir ALTUNIŞIK, Araş. Gör.
Hayati ÖZTÜRK, Prof. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üye. Seyran KILINÇ
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Merkez
Kampüsü Tıp Fakültesi, Ortopedi ve
Travmatoloji Anabilim Dalı, 58140 Sivas
Tel: +90-346 258 06 34
+90-531 793 0068
e-mail: seyrankilinc@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 22.04.2020
Kabul tarihi/Accepted: 29.04.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.725605

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):171-76
Bozok Med J 2020;10(2):171-76

INTRODUCTION

Developmental dysplasia of the hip (DDH) is one of the most important orthopedic pathologies seen during childhood (1). Although its frequency has been reported as 1:1000 in the literature, the rate is estimated to be as high as 5 to 15:1000 in our country. If left untreated, the disease will be one of the causes of disability for tens of thousands of newborns in our country (2).

The success of treatment is related with early diagnosis. Clinical examination and hip ultrasonography (USG) are the most important diagnostic methods in the first trimester (3,4). The aim is the treatment of patients who have an alpha angle level of 59 and less in the hip USG performed at the 3rd month after birth with dynamic bandages or static orthoses. Achieving acetabular development through concentric hip reduction is aimed in the treatment of DDH (5). Early diagnosis and treatment allow the disease to recover without sequelae, however, serious sequelae may be observed in patients who are late for treatment (6). Serious studies conducted within the last 10 years in our country undoubtedly promise positive results for the early diagnosis and treatment of this disease (2). However, it is known that setbacks in the diagnosis and treatment of the disease will irreversibly affect the future of the individual and also cause serious damage to the country's economy (7).

Setbacks in the diagnosis stage reduce the chance of early treatment of the patients. The aim of the study is to investigate the causes of delay in the diagnosis and treatment of patients who were diagnosed with DDH and were older than three months. We believe that identifying these causes and taking precautions can make positive contributions in the course of the disease.

MATERIAL AND METHOD

Permission was obtained from Cumhuriyet University Faculty of Medicine ethics committee dated 18.03.2020 numbered 2020-03/04. Seventy-five pediatric patients who were diagnosed with DDH, were aged between 3 months and 12 months, and applied to our clinic between January 2017 and January 2020 were

examined. Within the scope of the study, teratogenic hips, patients whose files could not be accessed, and control patients whose treatment had been initiated in another center were excluded from the study. Finally, the study was continued with 44 patients.

The gender, age, familial history, history of swaddling, birth order, hip USG results, reason for delayed diagnosis, time of presentation of the patients and the treatment methods performed were noted.

The reasons for delay were grouped under the following headings: normal results in the USG report, social reasons, provision of insufficient information, and suggesting the use of multiple or large diapers. When estimating the time to delayed treatment, the period after the third month was taken into account. All patients were included in the appropriate treatment program according to age at the time of presentation and to the acetabular angle values on the USGs or roentgenograms of the hip.

The practices were evaluated using the SPSS 23.0 software package. The analysis of the data set has been examined under two main titles. First, descriptive statistics of the variables (minimum, maximum, average, standard deviation) were examined. In the second stage, the difference analyses of the variables were performed. In order to select the appropriate test for analyzing the differences, first, the normality test of the numerical variables was carried out using the Kolmogorov-Smirnov Z test. The results of the normality test showed that none of the variables showed normal distribution. When analyzing the differences, the Mann-Whitney U test was used to compare the variables with two categories. At the same time, the chi-square test was used to examine the categorical variables. The significance level was set at 95% in the tests to be performed.

RESULTS

Of the 44 patients included in the study, four (9.1%) were boys and 40 (90.9%) were girls. The average age of the patients was 5.44 months (range: 3.5-12). Nineteen patients (43.2%) were the first children in their families. Eleven patients (25%) had a positive

family history, and 22 (50%) had a history of swaddling (Table 1).

Of the patients included in the study, six (13.6%) stated that they did not think an examination was necessary due to the normal results in their USG report of the hip, eight (18.2%) said they were neglectful due to social reasons, two (4.5%) said they did not show up as they had been given insufficient information, and 28 patients (63.6%) said they thought using multiple diapers was sufficient for treatment, thus their presentations were late.

The patients had an average delay of 2.34 months (range: 0.5-9). While there was no statistically significant difference between the delay time and cause of delay ($p=0.538$), a significant difference was found between the delay time and the treatment method ($p=0.006$) (Table 2).

In evaluation of the recommendations for patients to use multiple diapers, it was found that 17 of the 28 patients were directed by orthopedists, 15 by pediatricians and two by radiologists.

Table 1. Demographics of the patients.

Gender, n (percentage)	Male	4 (9,1%)
	Female	40 (90,9%)
Positive family history, n (percentage)	Yes	11 (25,0%)
	No	33 (75,0%)
History of swaddling, n (percentage)	Yes	22 (50,0%)
	No	22 (50,0%)
First born child, n (percentage)	Yes	19 (43,2%)
	No	25 (56,8%)
Reason for delay, n (percentage)	Normal USG results	6 (13,6%)
	Use of multiple diapers	28 (63,6%)
	Social reasons	8 (18,2%)
	Lack of information	2 (4,5%)

Table 2. The reason for delay and its effects on the treatment.

		Minimum	Maximum	Mean	Standard Deviation	p
Reason for delay	Normal USG	0,50	9,00	3,00	3,36	0,538
	Use of multiple diapers	0,50	9,00	2,27	1,72	
	Social reasons	0,50	3,00	1,69	0,96	
	Lack of information	2,00	6,00	4,00	2,83	
Treatment	Pavlik bandage	0,50	2,00	1,19	0,48	0,006 ^a
	Abduction orthosis	1,00	3,00	1,92	0,92	
	Pelvipedal plaster	0,50	9,00	3,04	2,28	

a: The difference between the Pavlik bandage and pelvipedal plaster groups was calculated ($p=0.003$). $p<0.05$ was considered statistically significant.

DISCUSSION

Although DDH has been intensely screened in recent years, it still carries a risk of serious disability for our country. In this disease, where early diagnosis and

treatment is of great importance, we believe that determining the causes of delay in diagnosis and treatment and elaborating the studies in this context

will provide serious benefits for the prevention of the disease. Our study stands out in this regard.

Several risk factors have been identified for the development of DDH. In children with these risk factors, the prevalence of the disease appears to be significantly increased (8,9). Identifying the predisposing factors and following these patients closely is important for the risky group. It is known that 25-90% of the children in the studies are included in a risk group. This high rate of distribution led researchers to the belief that these patients have not been followed properly. This is as an important knowledge also for the patients in our study, highlighting the possibility of overlooking or misdirecting the diagnosis even when under doctor control.

Mechanical factors after birth affect the development of DDH. Although there are many reasons for the high prevalence in our country, it is clear that the swaddling culture, which is one of the preventable risk factors, undoubtedly contributes to the increase of these rates (10). Experimental studies have shown that immobilization with the knee and the hip in extension causes hip dislocation (11,12). With swaddling, children are immobilized with their knees in extension, and their hips in extension and adduction. It has been articulated for years that forceful hip extensions increase the risk of DDH (11). In countries where this practice had been terminated, serious decreases have been reported in the incidence of DDH (12,13). Unfortunately, in rural areas of our country, swaddling is still a followed practice in newborn children. The fact that 50% of the children in the study had been swaddled confirms this statement. Although there are publications in the past literature showing that public education provides serious benefits for DDH, the reduction in this education have been shown to lead to an increase in DDH cases (14). The harms caused by swaddling and similar practices should be explained to mothers through education (15). These trainings should be repeated frequently. Otherwise, it is obvious that the cultural lifestyle will continue to dominate the scientific facts.

Ultrasonography (Graf) of the hip is used as an effective

method in DDH scans. The Graf technique, which is a static method, evaluates the acetabulum using coronal images in the lateral plane (16). Graf advocated that the Graf technique is a very reliable technique when the reference points are identified correctly and that providing trainings by authorized trainers is important in getting accurate measurements (17). Although there are studies reporting that USG of the hip gives more effective results when compared to clinical examination in screening programs (18), Rosenberg et al. reported a small number of patients with a clinically unstable hip despite having a large series of patients with a normal USG of the hip (4). Although the evaluation of the Graf method is subjective, standardization is of much importance. This can be achieved with experience and training programs on hip USG (19). In our study, the reason for delay in the diagnosis of six patients was due to the interpretation of the hip USGs as normal. On the X-ray of the patients, we determined that the AC index was between 36-42 degrees and the alpha angle level in the repeat USGs of the hip was between 44-50. In the light of these values, we believe that the 'normal' hip USG examinations may have been due to a technical error. For accurate measurements, the necessity of physicians' participation in training programs on hip USG is of importance.

In addition to performing a technically appropriate USG of the hip, Graf emphasized the necessity of proper treatment planning according to alpha beta angle (17). At the time of admission of 30 patients in our study to our clinic, the families knew that the hip USG data were insufficient. However, the appropriate treatment protocol was not applied. If the hip USG performed with the Graf method is not assessed with the correct technique and if the appropriate treatment protocol is not given to patients, it has been observed to cause serious setbacks in the treatment. In our study, 13 patients were treated with Pavlik harness, six patients with abduction orthosis and 25 patients with reduction and pelvipedal plastering. It was observed that the treatment protocol applied to the patients changed as the delay times increased. This situation affects the recovery time negatively.

Using a wide or double diaper, especially in the

neonatal period, causes slight flexion and abduction in the hips and decreases the incidence of DDH (13). There are countries that have adopted and utilized the large diaper application as a national policy and have realized serious decreases in the frequency of DDH (12,20). The main purpose of these applications is to keep the hip in mild flexion and abduction during the three-month development period. This practice has been suggested as a preventive measure in the literature (8). Although Pavlik harness and abduction orthoses are frequently used in children older than three months, depending on the growth deficiency of the hip, closed or open reduction and pelvipedal plastering are performed in severe dislocation cases (8). The use of large or multiple diapers is not acceptable in treatment. As seen in the study, persistence or failure of multiple or large diaper application in children older than 3 months have led to serious failure and delay of treatment in children. It is important that the diapers used in infants are long enough to be tied around the belly and do not press against the groin (21). During the examination of the hip, it was observed that the application of multiple diapers caused bulging over the inguinal region and limited the hip flexion (Figure 1). According to the data from our study, it was observed that there was an average delay of 2.27 months in children due to the use of multiple diapers. In addition, the treatment approach followed varied with the increase in the delay in the treatment period, initiating the implementation of more radical applications. One patient in our study underwent final treatment with Salter pelvic osteotomy. It is thought that a prolonged delay period and a prolonged treatment may cause both psychosocial and economic losses.

Although there was no statistically difference between the causes of delay and delay times, it was seen that the lowest average delay time was due to social reasons. However, an important point is that other causes of delay were due to medical errors and drawbacks, and that they raised concerns regarding the professional knowledge and skills required for the early diagnosis and treatment of DDH. Informing the healthcare staff, and especially working in coordination with pediatricians, gynecologists, orthopedists, family physicians specialists and nurses will be beneficial

(21). The fact that the 17 patients in the study were incompetently assessed by orthopedic specialists who have received serious training on DDH is also thought-provoking and saddening. The pediatricians have an important role in identifying the risky groups and detecting the positive examination findings. In addition, they should have sufficient information about the treatment process of the disease. The delay of treatment with the recommendation by pediatricians about using plenty of diapers in 15 patients reveals the severity of the condition.

Although the delay in the time of starting the treatment affects the treatment cost, the lack of a cost analysis constitutes the limitation of the study. In addition, no comparison could be made between the groups due to the limited number of patients.



Figure 1. Practice of multiple diapers in a 4.5-month-old girl. A) The appearance of the bulging diaper over the right inguinal region. B) Restriction of movement due to multiple diapers, while the hip is flexed (arrow).

CONCLUSION

Informative training on DDH should be carried out on a continuous basis for both the general public and physicians. Our study showed that there is still more to be done about the diagnosis and treatment algorithms of DDH, both among families and physicians.

The family should be provided serious trainings about swaddling practice. Public awareness should also be increased.

Courses should be organized and participation of the physicians should be ensured in order to perform hip

USG with the right technique and to determine the appropriate treatment protocol.
Post-specialization trainings should be supported and information gaps should be eliminated.

Although the causes of diagnosis and treatment delay in the study are discussed, the main point to emphasize is that efforts toward preventing the disease should be increased.

Declaration of conflicting interests: The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Funding: The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

REFERENCES

1. Mahan ST, Katz JN, Kim YJ. To screen or not to screen? A decision analysis of the utility of screening for developmental dysplasia of the hip. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91(7):1705–19.
2. Köse N, Ömeroğlu H, Dağlar B. Gelişimsel Kalça Displazisi Ulusal Erken Tanı ve Tedavi Programı, TC. Sağlık Bakanlığı-TOTBİD Çocuk Ortopedisi Şubesi Ortak Çalışması,2013; http://www.istanbul saglik.gov.tr/w/sb/cekus/docs/18-gelisimsel_Kalca_Displazisi.pdf
3. Mehmet Müfit Orak, Tolga Onay. Ultrasonographic evaluation in developmental dysplasia of the hip. *TOTBİD Dergisi* 2014; 13:381–9.
4. Rosenberg N, Bialik V, Norman D, Blazer S. The importance of combined clinical and sonographic examination of instability of the neonatal hip. *Int Orthop* 1998;22:185–8.
5. Bilgili F, Sağlam Y. The treatment of developmental hip dysplasia (DDH) between 0–6 months of age. *TOTBİD Dergisi* 2014; 13:396–402.
6. Keller MS, Nijs EL. The role of radiographs and US in developmental dysplasia of the hip: how good are they? *Pediatr Radiol* 2009;39 Suppl 2: S211–5.
7. Ertürk C. Büyükdoğan H. Etiology and Diagnosis in Developmental Dysplasia of the Hip (I). *İKSSTD* 2019;11(2):61-9.
8. Guille JT, Pizzutillo PD, MacEwen GD. Development dysplasia of the hip from birth to six months. *J Am Acad Orthop Surg* 2000;8(4):232–42.
9. Akman A, Korkmaz A, Aksoy MC, Yazıcı M, Yurdakök M, Tekinalp G. Evaluation of risk factors in developmental dysplasia of the hip: results of infantile hip ultrasonography. *Turk J Pediatr* 2007; 49: 290-4.
10. Kutlu A, Memik R, Mutlu M, Kutlu R, Arslan A. Congenital dislocation of the hip and its relation to swaddling used in Turkey. *J Pediatr Orthop*. 1992;12:598-602.
11. Suzuki S, Yamamuro T. The mechanical cause of congenital dislocation of the hip joint. *Acta Orthop Scand* 1993;64:303–4.
12. Yamamuro T, Ishida K. Recent advances in the prevention, early diagnosis, and treatment of congenital dislocation of the hip in Japan. *Clin Orthop Relat Res* 1984;184:34–40.
13. Price, CT. Ramo BA. Prevention of Hip Dysplasia in Children and Adults. *Orthop Clin N Am*. 2012 43 (3), 269-79.
14. Ishida K: Prevention of the ensel of congenital dislocation of the hip. In: Anda M, ed, *Prevention of Congenital Dislocation of the Hip in Infants*. Asahikawa, Japan Xamada Co. Ltd, 1-10 , 1993
15. Tümer Y. Ömeroğlu H. Türkiye'de gelişimsel kalça displazisinin önlenmesi. *Acta Ortop Traumatol Turc*. 1997; 31; 176-81.
16. Graf R. The diagnosis of congenital hip-joint dislocation by the ultrasonic Comboud treatment. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1980.97:117–133
17. Graf R. The use of ultrasonography in developmental dysplasia of the hip. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41 Suppl 1:6–13.
18. Dogruel H. Atalar H. Yavuz OY. Sayli U. Clinical examination versus ultrasonography in detecting developmental dysplasia of the hip *International Orthopaedics (SICOT)* 2008;32:415–9
19. Karakus O, Karaman O, Sari AS, Orak MM, Muratlı HH. Is it difficult to obtain inter-observer agreement in the measurement of the beta angle in ultrasound evaluation of the paediatric hip? *J Orthop Surg Res*. 2019 Jul 17;14(1):221.
20. Klisic P, Pasic D: Progress in the preventive approach to developmental dysplasia of the hip. *J Pediatr Ortho" Part B* 1993;2: 108-11.
21. Bursalı A: Gelişimsel kalça displazisi ve koruyucu hekimlik. Ed; Temelli Y, Göksan SB. Gelişimsel kalça displazisi. İstanbul: TOTBİD yayınları, 2007: 8-15.

65 YAŞ ÜSTÜ HASTALARDA FEMUR BOYUN KIRIĞI TEDAVİSİNDE SEMENTLİ VE SEMENTSİZ HEMİARTROPLASTİ SONRASI MORTALİTENİN KARŞILAŞTIRILMASI

Comparison of Mortality After Cemented and Cementless Hemiarthroplasty for the Treatment of Femoral Neck Fracture in Patients Aged Over 65 Years Old Mortality After Hemiarthroplasty

Necati EMİRHAN¹(0000-0002-7437-8722), Akif ALBAYRAK²(0000-0002-3496-4938), İsmet Yalkın ÇAMURCU³(0000-0002-3900-5162), Hanifi ÜÇPUNAR³ (0000-0001-8394-0708), Furkan YAPICI³ (0000-0002-5349-4580), Adem ÇÖBDEN⁴(0000-0002-1020-3333)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, femur boyun kırığı nedeniyle sementli veya sementsiz bipolar hemiarthroplasti ile tedavi edilmiş 65 yaş ve üstü hastalarda mortalite oranlarını geriye dönük olarak karşılaştırmak ve mortaliteyi etkileyen faktörleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: 2006 ve 2013 yılları arasında, 65 yaş ve üstü olup femur boyun kırığı teşhisiyle bipolar hemiarthroplasti ile tedavi edilen hastaların verileri geriye yönelik incelendi. Patolojik kırığı olan, aynı anda birden çok yerde kırığı olan, yetersiz verisi olan ve takibi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların başvuru anında yaşı, cinsiyeti, kırık tipleri, ek hastalık sayıları, ASA (American Society of Anesthesiologists) skorları, ameliyata kadar beklediği süre hastanemiz elektronik kayıtlarından belirlendi. Ek olarak anestezi tipi, ameliyat süresi, kan transfüzyon miktarı, toplam yatış süresi kayıtlardan incelendi. Hastalar takipte ölenler ve sağ kalanlar olarak gruplandırıldı ve mortalite üzerine etkili temel demografik belirleyiciler karşılaştırıldı.

Bulgular: Sementli veya sementsiz bipolar hemiarthroplasti uygulanan hastalar klinik özelliklerine göre karşılaştırıldığında sadece kırık tipi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.003$). Takip süresince 104 hastadan 65 hasta sağ iken, 39 hasta ölmüştü. Sementli bipolar hemiarthroplasti uygulanan hastalarda mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0.010$). Demografik özelliklerden sadece ileri yaşın ($p=0.010$) mortaliteyi anlamlı olarak artırdığı tespit edildi.

Sonuç: Bulgularımız ışığında sementli hemiarthroplasti uygulamasının gerekli haller dışında ileri yaş hastalarda mümkün olduğunca tercih edilmemesini öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Hemiarthroplasti; femur boyun kırıkları; mortalite oranı; yaşlı

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to retrospectively compare the mortality rates and determine the factors affecting mortality in patients aged 65 years or older treated with cemented or non-cemented bipolar hemiarthroplasty for femoral neck fractures.

Material and Methods: The data of patients who were treated with bipolar hemiarthroplasty between the years of 2006 and 2013 with the diagnosis of femoral neck fracture aged 65 years and over were retrospectively reviewed. Patients with pathological fractures, multiple fractures at the same time, insufficient data and no follow-up were excluded from the study. The age, sex, fracture types, number of additional diseases, ASA (American Society of Anesthesiologists) scores of all patients at the time of admission were determined from the electronic records of our hospital. In addition to that; anesthesia type, operation time, blood transfusion amount, total hospitalization time were examined from records. The patients were grouped as survivors and deceased, and the main demographic determinants of mortality were compared.

Results: When the patients who underwent cemented or non-cemented bipolar hemiarthroplasty were compared according to their clinical characteristics, a significant difference was found only between the groups in terms of fracture type ($p = 0.003$). During the follow-up period, 65 patients of 104 patients were alive and 39 patients died. Mortality rate was significantly higher in patients with cemented bipolar hemiarthroplasty ($p = 0.010$). According to demographic characteristics, only older age ($p = 0.010$) significantly increased mortality.

Conclusion: In the light of our findings, we suggest that cemented hemiarthroplasty should not be preferred as much as possible in elderly patients except when necessary.

Key Words: Hemiarthroplasty; femur neck fractures; mortality rate; elderly

¹Gönen Devlet Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Balıkesir, TÜRKİYE

²Metin Sabancı Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

³Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD, Erzincan, TÜRKİYE

⁴Kayseri Şehir Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE

Necati EMİRHAN, Op.Dr.
Akif ALBAYRAK, Doç. Dr.
İsmet Yalkın ÇAMURCU, Doç. Dr.
Hanifi ÜÇPUNAR, Dr. Öğr. Üyesi
Furkan YAPICI, Dr. Öğr. Üyesi
Adem ÇÖBDEN, Op. Dr.

İletişim:

Doç. Dr. İsmet Yalkın ÇAMURCU
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji
ABD, Erzincan, TÜRKİYE yalkin.
Tel: 0533 4802310
e-mail:
camurcu@gmail.com

Geliş tarihi/Received:11.11.2019
Kabul tarihi/Accepted: 07.02. 2020
DOI: 10.16919/bozoktip.645549

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):177-83
Bozok Med J 2020;10(2):177-83

GİRİŞ

Kalça kırıkları 65 yaş üstü hasta popülasyonunda sık görülen yaralanmalardan biridir [1]. Frandsen ve Kruse yaptıkları bir çalışmada 2050 yılına kadar kırık sayısının günümüzdeki sayının 3 katına kadar ulaşabileceği bildirilmiştir [2]. Femur boyun kırıklarının tedavisi, ameliyat olamayacak kadar ek sistemik hastalıkları olan hastalar dışında cerrahi olarak yapılır. Cerrahi tedavi seçimi ise senelerden beri tartışmalıdır [3]. Bazı yazarlar internal tespit ile daha iyi sonuçlar bildirmişler ise de çok sayıda çalışmada hemiarthroplasti ile tedavi sonuçlarının daha iyi olduğu, internal tespit sonrası sık gözlenen kaynamama, redüksiyon kaybı, avasküler nekroz gibi komplikasyonlara bağlı tekrar ameliyat oranının oldukça az olduğu gösterilmiştir [4]. Protez tedavisi hastanın özellikleri ve cerrahın seçimine göre ve sementli ve sementsiz olarak yapılabilmektedir. Kalça kırıkları sonrası mortalite de önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Kalça kırığı sonrası mortalite riski özellikle ilk 1 yıl içinde artar ve artmış risk ilk yıldan sonra azalarak birkaç sene içinde normal düzeylere iner [5]. Hastaların %23,8'i kalça kırığı sonrası ilk yıl içinde ölmektedir ve her üç hastadan biri bakıma muhtaç olmaktadır [6]. Mortalite; yaş, cinsiyet, eşlik eden sistemik hastalıklar, cerrahi için bekleme süresi, anestezi tipi, tedavi tipi gibi birçok etkene bağlı olabilir [7-9]. Diğer etkenler tartışmalı olsa da son yıllarda, özellikle yaş ve cerrahi gecikme ile mortalitenin arttığı; bölgesel anestezi ve internal tespit tercihleri ile mortalitenin azaldığı yönünde görüş bildiren makaleler artmıştır [5, 7, 10]. Çimentolu protez uygulamasının özellikle perioperatif mortaliteyi arttırdığı bildirilmişse de karşıt görüş bildiren çalışmalar da mevcuttur [11, 12].

Bu çalışmanın amacı, femur boyun kırığı nedeniyle sementli veya sementsiz hemiarthroplasti ile tedavi edilmiş 65 yaş ve üstü hastalarda mortalite oranlarını geriye dönük olarak karşılaştırmak ve mortaliteyi etkileyen temel faktörleri belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma etik kurul onayı alındıktan sonra başlatılmıştır. Bu çalışmada, Metin Sabancı Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2006 ve 2013 yılları arasında, 65 yaş ve üstü femur boyun kırığı teşhisiyle parsiyel bipolar kalça protezi

ile tedavi edilen 138 hastanın verileri geriye yönelik incelendi. Patolojik kırığı olan, aynı anda birden çok yerde kırığı olan, yetersiz verisi olan ve takibi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastaların başvuru anında yaşı, cinsiyeti, kırık tipleri, ek hastalık sayıları, ASA (American Society of Anesthesiologists) skorları, ameliyata kadar beklediği süre hastanemiz elektronik kayıtlarından belirlendi. Ek olarak anestezi tipi, ameliyat süresi, kan transfüzyon miktarı, toplam yatış süresi kayıtlardan incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastalar temel olarak uygulanan tedaviye göre sementli protez uygulananlar ve sementsiz protez uygulananlar olarak 2 gruba ayrıldı. Ameliyat sonrası takipte mortalite bilgisi için hastalara veya yakınlarına telefon yoluyla ulaşıldı. Ek olarak hastaların mortalite tarihi sosyal güvenlik kurumu sisteminden teyit edilerek hastaların ameliyat sonrası sağ kalım süresi belirlendi. Hastalar takipte ölenler ve sağ kalanlar olarak gruplandırıldı ve mortalite üzerine etkili temel demografik belirleyiciler (yaş, cinsiyet, ameliyat bekleme süresi, ASA skoru) karşılaştırıldı.

İstatistik

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 22.0 programı (SPSS Inc., IBM, NY, USA) kullanılarak yapıldı. Sayısal veriler ortalama ve standart sapma olarak verilirken, kategorik veriler frekans ve yüzde olarak verildi. Ortalamaların karşılaştırılmasında student t-testi kullanılırken, frekansların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. P değerinin 0.05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 104 hastanın 39 tanesinin takip süresince öldüğü görüldü. Geriye kalan 65 hastanın demografik ve klinik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Gruplar klinik özelliklerine göre karşılaştırıldığında sadece kırık tipi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.003$).

Çalışmamıza dâhil olma ölçütlerine uyan 104 femur boyun kırığı hastasının ameliyat sonrası 36 aylık takipte, mortalite hızının ilk 6 ay yüksek olduğu tespit edildi (Şekil 1). Sementli ve sementsiz grupta ölüm oranı ilk 1 ay içinde %5 olduğu, ilk 6 ay içinde ise oranın %13'e ve

ilk 12 ay içinde %20' ye çıktığı gözlemlendi. İlk 1 ay içinde ölenlerin %84'ü (5 hasta), ilk 6 ay içinde ölenlerin %77'si (11 hasta) sementli gruptan idi (Şekil 2). Sementli bipolar hemiarthroplasti uygulanan hastalarda mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0.010$).

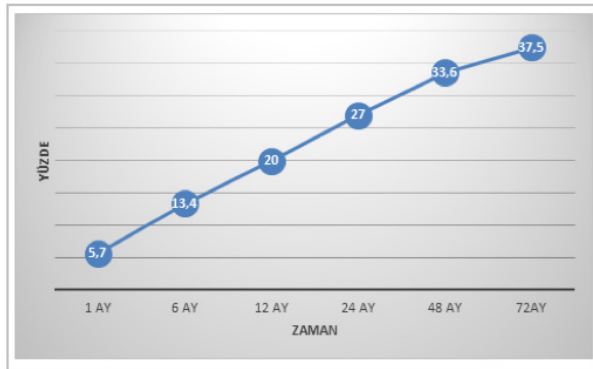
Hastalar ölenler ve sağ kalanlar olarak karşılaştırıldığında klinik özelliklerden sadece ileri yaşın ($p=0.010$) mortaliteyi anlamlı olarak artırdığı tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 1. Sementli veya sementsiz bipolar hemiarthroplasti uygulanan hastaların genel klinik özellikleri.

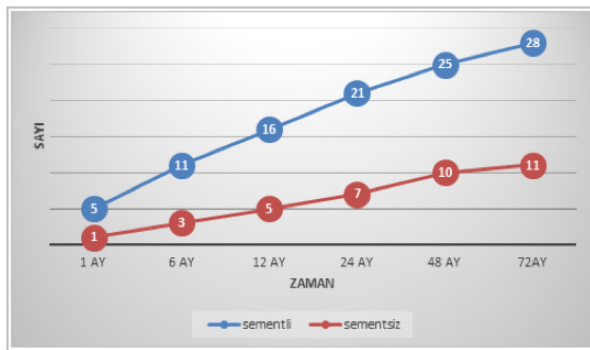
	Sementli Hemiartroplasti (30 hasta)	Sementsiz Hemiartroplasti (35 hasta)	P değeri
Yaş (sene)	79.1 ± 6.9 (65-91)	76.1 ± 6.4 (65-88)	0.074
Cinsiyet (kadın / erkek)			0.540
Kadın	24	30	
Erkek	6	5	
Yatış süresi (gün)	9.4 ± 4.9 (4-22)	9.9 ± 4.2 (5-28)	0.652
Ameliyata kadar bekleme süresi (gün)	3.9 ± 2.8 (1-14)	4.7 ± 2.9 (1-15)	0.236
Sistemik hastalık sayısı (adet)	1.5 ± 0.8 (0-3)	1.4 ± 0.9 (0-3)	0.727
ASA skoru			0.945
ASA 1	3	4	
ASA 2	11	15	
ASA 3	15	15	
ASA 4	1	1	
Kırık sınıflaması (Garden Sınıflaması)			0.003
Garden tip 1	2	1	
Garden tip 2	8	7	
Garden tip 3	19	12	
Garden tip 4	1	15	
Anestezi Tipi			0.632
Genel	7	10	
Rejyonel	23	25	
Ameliyat süresi (dakika)	86.6 ± 22.5 (50-130)	87.2 ± 22.9 (50-120)	0.913
Ameliyatta transfüzyon miktarı (ünite)	1 ± 0.4 (0-2)	1.1 ± 0.6 (0-2)	0.291

Tablo 2. Takipte ölen ve sağ kalan hastaların mortaliteyi belirleyen temel demografik özellikleri.

	Sağ Kalanlar (65 hasta)	Ölenler (39 hasta)	P değeri
Yaş (sene)	77.5 ± 6.8	82.9 ± 8.4	0.010
Cinsiyet			0.646
Kadın	54	31	
Erkek	11	8	
Ameliyata kadar bekleme süresi (gün)	4.3 ± 2.9	4.6 ± 1.7	0.333
ASA skoru			0.413
ASA 1	7	1	
ASA 2	26	19	
ASA 3	30	17	
ASA 4	2	2	



Şekil 1. Aylara göre mortalite yüzde grafiği



Şekil 2. Zamana göre mortalitenin sementli ve sementsiz protez için karşılaştırmalı grafiği.

TARTIŞMA

Yaşlı hastaların deplase femur boyun kırıklarında bipolar hemiarthroplasti uygulaması kabul görmüş tedavi seçeneklerinden biridir ve sementli veya sementsiz femoral fiksasyon yöntemleriyle uygulanabilmektedir [13].

Bazı cerrahlar intraoperatif kan kaybı ve kardiyovasküler komplikasyonları azalttığı, ameliyat süresini kısalttığı için sementsiz tekniği seçmişler diğerleri sementli tekniğin daha az gevşeme ve fonksiyonel sonuçlarının iyi olduğuna inanmışlardır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, sement kullanımının komplikasyonlar

açısından daha az riskli olduğu fakat cerrahisi süresini ve kan kaybını arttırdığı gösterilmiştir [14, 15]. Öte yandan, modern sementleme tekniklerinin gelişmesi ile beraber sementli protezlerin sementsizlere kıyasla hemodinamiyi etkilemediği ve ASA'nın 3 veya üzeri olduğu yaşlı hastalarda güvenle kullanılabileceği de gösterilmiştir [16].

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde femur boyun kırığı nedeniyle sementli veya sementsiz hemiartroplasti ile tedavi edilmiş 65 yaş ve üstü hastalarda iki fiksasyon tipinin mortalite oranlarını ve mortaliteyi etkileyen temel faktörleri geriye dönük olarak inceledik. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde, çalışmamızda femur boyun kırığı sonrası hastalarda mortalite riski özellikle ilk 6 ayda arttığını gözlemledik. Diğer çalışmalarda da artmış riskin özellikle ameliyat sonrası ilk yılda devam ettiği ve zamanla kademeli olarak azaldığı gösterilmiştir [5,17].

Kalça kırıkları sonrasında cinsiyetin mortaliteye etkisi tartışmalı olsa da diğer değişkenlerin baskılandığı bazı çalışmalarda da sırf erkek cinsiyetin mortalite oranını arttırdığı gösterilmiştir [18, 19]. Sebestyen ve ark. ve Chariyalertsak ve ark. da yaptıkları çalışmalarda erkek cinsiyetin erken mortaliteyi arttırdığını göstermişlerdir [20, 21]. Öte yandan, Kenzora ve ark. cinsiyetin ölüm oranını etkilemediğini belirtmiştir [8]. Biz de çalışmamızda femur boyun kırığı sonrası cinsiyetin mortalite riskini anlamlı olarak artırmadığı sonucuna vardık.

Birçok sağ kalım çalışmasında da yaşın anlamlı bir mortalite belirteci olduğu gösterilmiştir [18-22]. Biz de çalışmamızda ileri yaşın femur boyun kırığı sonrası sementli veya sementsiz bipolar hemiartroplasti uygulanan hastalarda mortalitenin temel belirleyicilerinden biri olduğunu saptadık. İleri yaşın birçok çalışmada ölüm oranını arttırdığı belirtilse de Eiskjaer ve Østgård yaşın ölüm oranı üzerinde normal popülasyondan farklı olmadığını savunmuşlardır [23]. Bunun aksine son yıllarda yapılan geniş popülasyonlu bir çalışmada da ileri yaşın femur boyun kırığı sonrası mortalite için temel risk faktörlerinden olduğu bildirilmiştir [24]. Günümüzde literatür ileri yaşın femur boyun kırığı sonrası hemiartroplasti uygulanan

hastalarda mortalitenin temel risk faktörü olduğunu konusunda hemfikirdir.

Femur boyun kırığı oluşan hastalarda kronik sistemik hastalıkların (İskemik kalp hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı vb.) eşlik etmesi ölüm oranını belirgin derecede arttırdığı da önceki çalışmalarda belirtilmiştir [23]. Hastaneye femur boyun kırığı nedeniyle başvuran yaşlı hastaların çoğunda eşlik eden kronik hastalıklar vardır ve cerrahi öncesi bunların kontrol altında alınması gerekmektedir. ASA fiziksel durum skalası kalça kırığı hastalarının ameliyat öncesi genel durumunu sınıflandırmak için sıklıkla kullanılır [25, 26]. Hamlet ve ark. ASA I ve II hastalarının 3 yıllık mortalite oranlarını %23 olduğunu ve ASA III, IV ve V hastalara göre (%39) anlamlı derecede düşük bulmuşlardır [25]. Michel ve ark. kalça kırığı nedeniyle tedavi edilen 114 hastada, yüksek ASA skorunun (III ve IV), 1 yıllık mortalite riskini dokuz kat arttırdığını bildirmişlerdir [26]. Biz çalışmamızda literatürün aksine ölen ve sağ kalan hastalar arasında ASA skorlarının değişiklik göstermediği sonucunu elde ettik.

Kenzora ilk 24 saat içinde cerrahi uygulanan hastalarda mortaliteyi %34, 2-5 gün içinde uygulanan hastalarda %5,8 olarak bulmuş ve hastanın ameliyat öncesi stabilizasyonunun çok önemli olduğunu vurgulamıştır [8]. Birçok çalışmada ameliyatla erken tedavinin ağrıyı azaltarak hareket kapasitesini artırdığı ve bunun da kırık sonrası akciğer komplikasyonlarını (atelektazi, pulmoner trombo-emboli, pnömoni) azalttığı gösterilmiştir [18, 27]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ameliyat öncesi bekleme süresinin artmasının mortaliteyi arttırdığını ve femur boyun kırığı geçiren hastalarda hemiartroplastinin erken yapılması gereken bir cerrahi işlem olduğunu vurgulamıştır [28, 29]. Biz çalışmamızda ameliyat için bekleme süresinin ölen ve sağ kalan hastalar arasında anlamlı değişiklik göstermediğini gözlemledik. Bununla beraber çalışmamızda ameliyat için bekleme sürelerinin her iki grupta da oldukça uzun olduğu gözlenmiştir. Bu durumun sonuçları etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Mortalite ve sementli-sementsiz parsiyel protez ilişkisi karşılaştırıldığında, çalışmamızda mortalitenin sementli grupta sementsiz gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Geniş popülasyonlu

çalışmalarda sementli hemiarthroplasti uygulamasının mortalite üzerine etkili olmadığını bildirilmiştir [30, 31]. Bunun aksine sementli hemiarthroplasti uygulamasının mortaliteyi arttırdığını bildiren birçok çalışma da literatürde mevcuttur [19, 32-34].

Kısıtlılıklar

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Öncelikle çalışmanın geriye yönelik tasarımı en önemli kısıtlılığıdır. Fakat çalışmanın geriye yönelik tasarımı potansiyel hasta seçimine bağlı bias oluşmasını da engellemektedir. İkincil olarak hastaya uygulanan hemiarthroplasti girişiminde sementli veya sementsiz protez seçiminde yaş ve osteoporoz açısından bir tutarlılık mevcut değildi. Belirtilen kısıtlılıkların aksine çalışmamız femur boyun kırığı tanısıyla sementli ve sementsiz protez uygulanan hastalarda mortaliteyi ve mortaliteye etki eden temel belirleyici faktörleri karşılaştırmalı araştırılan ilk çalışmadır.

SONUÇ

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre, sementli bipolar hemiarthroplasti uygulanan hastalarda ameliyat sonrası mortalitenin sementsiz protez uygulananlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu saptadık. Buna ek olarak, ileri yaşın femur boyun kırığı sonrası hemiarthroplasti uygulanan hastalarda mortaliteyi arttırdığını saptadık. Bulgularımız ışığında sementli hemiarthroplasti uygulamasının gerekli haller dışında ileri yaş hastalarda mümkün olduğunca tercih edilmemesini öneriyoruz.

TEŞEKKÜR

Bu yayın için finansal destek ve bağış alınmamıştır. Bu yayında çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Balcı MA, Şimşek Ç, Atay E, Ertekin A, Tahta Y. [Lumbar plexus block in fond elderly patient with hip surgery: Case Report]. Acta Med. Alanya. 2019;3(1):81-84. Turkish
2. Frandsen PA, Kruse T. Hip fractures in the county of Funen, Denmark: implications of demographic aging and changes in incidence rates. Acta Orthopaedica. 1983;54(5):681-686.
3. Lorio R, Healy WL, Lemos DW, Appleby D, Lucchesi CA, Saleh KJ. Displaced femoral neck fractures in the elderly: outcomes and cost effectiveness. Clin Orthop Relat Res. 2001;383:229-242.
4. Lu-Yao GL, Keller RB, Littenberg B, Wennberg JE. Outcomes

- after displaced fractures of the femoral neck. A meta-analysis of one hundred and six published reports. J Bone Joint Surg Am. 1994;76(1):15-25.
5. Farahmand BY, Michaëlsson K, Ahlbom A, Ljunghall S, Baron JA; Swedish Hip Fracture Study Group. Survival after hip fracture. Osteoporos Int. 2005;16(12):1583-1590.
6. Schürch MA, Rizzoli R, Mermillod B, Vasey H, Michel JP, Bonjour JP. A prospective study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur. J Bone Miner Res. 1996;11(12):1935-1942.
7. Aharonoff GB, Koval KJ, Skovron ML, Zuckerman JD. Hip fractures in the elderly: predictors of one year mortality. J Orthop Trauma. 1997;11(3):162-165.
8. Kenzora JE, McCarthy RE, Lowell JD, Sledge CB. Hip fracture mortality. Relation to age, treatment, preoperative illness, time of surgery, and complications. Clin Orthop Relat Res. 1984;(186):45-56.
9. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. BMJ. 2000;321(7275):1493. Review.
10. Sircar P, Godkar D, Mahgerefteh S, Chambers K, Niranjana S, Cucco R. Morbidity and mortality among patients with hip fractures surgically repaired within and after 48 hours. Am J Ther. 2007;14(6):508-513.
11. Parvizi J, Ereth MH, Lewallen DG. Thirty-day mortality following hip arthroplasty for acute fracture. J Bone Joint Surg Am. 2004;86-A(9):1983-1988
12. Lennox IA, McLauchlan J. Comparing the mortality and morbidity of cemented and uncemented hemiarthroplasties. Injury. 1993;24:185-186.
13. Yoon BH, Seo JG, Koo KH. Comparison of Postoperative Infection-Related Complications between Cemented and Cementless Hemiarthroplasty in Elderly Patients: A Meta-Analysis. Clin Orthop Surg. 2017;9(2):145-152.
14. Veldman HD, Heyligers IC, Grimm B, Boymans TA. Cemented versus cementless hemiarthroplasty for a displaced fracture of the femoral neck: a systematic review and meta-analysis of current generation hip stems. Bone Joint J. 2017;99-B(4):421-431.
15. Ng ZD, Krishna L. Cemented versus cementless hemiarthroplasty for femoral neck fractures in the elderly. J Orthop Surg (Hong Kong). 2014;22(2):186-189.
16. Miyamoto S, Nakamura J, Iida S, Shigemura T, Kishida S, Abe I, et al. The influence of bone cement and American Society of Anesthesiologists (ASA) class on cardiovascular status during bipolar hemiarthroplasty for displaced femoral-neck fracture: A multicenter, prospective, case-control study. Orthop Traumatol Surg Res. 2018;104(5):687-694.
17. White BL, Fisher WD, Laurin CA. Rate of mortality for elderly patients after fracture of the hip in the 1980's. J Bone Joint Surg Am. 1987;69(9):1335-1340.
18. Ong BC, Maurer SG, Aharonoff GB, Zuckerman JD, Koval KJ. Unipolar versus bipolar hemiarthroplasty: functional outcome after femoral neck fracture at a minimum of thirty-six months of follow-up. J Orthop Trauma. 2002;16(5):317-322.
19. Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM, Hebel JR, Kenzora

- JE. Survival experience of aged hip fracture patients. *Am J Public Health*. 1989;79(3):274-278.
20. Clayer MT, Bauze RJ. Morbidity and mortality following fractures of the femoral neck and trochanteric region: analysis of risk factors. *J Trauma*. 1989;29(12):1673-1678.
21. Sebestyén A, Boncz I, Sándor J, Nyárády J. Effect of surgical delay on early mortality in patients with femoral neck fracture. *Int Orthop*. 2008;32(3):375-379.
22. Chariyalertsak S, Suriyawongpisal P, Thakkinstain A. Mortality after hip fracture in Thailand. *Int Orthop*. 2001;25:294-297.
23. Eiskjaer S, Østgård SE. Risk factors influencing mortality after bipolar hemiarthroplasty in the treatment of fracture of the femoral neck. *Clin Orthop Relat Res*. 1991;270:295-300.
24. Major LJ, North JB. Predictors of mortality in patients with femoral neck fracture. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2016;24(2):150-152.
25. Hamlet WP, Lieberman JR, Freedman EL, Dorey FJ, Fletcher A, Johnson EE. Influence of health status and the timing of surgery on mortality in hip fracture patients. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 1997;26(9):621-627.
26. Michel JP, Klopfenstein C, Hoffmeyer P, Stern R, Grab B. Hip fracture surgery: is the preoperative American Society of Anesthesiologists (ASA) score a predictor of functional outcome? *Aging Clin Exp Res*. 2002;14(5):389-394.
27. Swiontkowski MF. Intracapsular fractures of the hip. *J Bone Joint Surg Am*. 1994;76(1):129-138. Review.
28. Kostuj T, Smektala R, Schulze-Raestrup U, Müller-Mai C. [The influence of timing of surgery on mortality and early complications in femoral neck fractures, by surgical procedure: an analysis of 22,566 cases from the German External Quality Assurance Program]. *Unfallchirurg*. 2013;116(2):131-137.
29. Lim YW, Kwon SY, Han SK, Sun DH, Choi SP, Kim YS. Postoperative mortality and factors related to mortality after bipolar hemiarthroplasty in patients with femoral neck fractures. *J Arthroplasty*. 2009;24(8):1277-1280.
30. Ekman E, Laaksonen I, Isotalo K, Liukas A, Vahlberg T, Mäkelä K. Cementing does not increase the immediate postoperative risk of death after total hip arthroplasty or hemiarthroplasty: a hospital-based study of 10,677 patients. *Acta Orthop*. 2019;90(3):270-274.
31. Yli-Kyyny T, Sund R, Heinänen M, Venesmaa P, Kröger H. Cemented or uncemented hemiarthroplasty for the treatment of femoral neck fractures? *Acta Orthop*. 2014;85(1):49-53.
32. Ereth MH, Weber JG, Abel MD, Lennon RL, Lewallen DG, Ilstrup DM, et al. Cemented versus noncemented total hip arthroplasty-embolism, hemodynamics, and intrapulmonary shunting. *Mayo Clin Proc*. 1992;67(11):1066-1074.
33. Parvizi J, Johnson BG, Rowland C, Ereth MH, Lewallen DG. Thirty-day mortality after elective total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83(10):1524-1528.
34. Coventry MB, Beckenbaugh RD, Nolan DR, Ilstrup DM. 2,012 total hip arthroplasties. A study of postoperative course and early complications. *J Bone Joint Surg Am*. 1974;56(2):273-284.

DİZ OSTEOARTRİT HASTALARINDA SERUM SALUSİN-ALFA VE SALUSİN-BETA DÜZEYLERİ

Serum Salusin-Alpha and Salusin-Beta Levels in Patients with Knee Osteoarthritis

Seda SABAH ÖZCAN¹(0000-0002-8340-331X), Murat ÇAKIR²(0000-0002-2066-829X), Mehmet GÜMÜŞ³ (0000-0003-4608-2446X), Murat KORKMAZ³ (80000-0002-5920-0280X)

ÖZET

Giriş: Osteoartrit (OA), yaşlılarda yüksek prevalanslı majör kas-iskelet sistemi hastalığıdır. Eklem kıkırdığının ağrılı kaybı ile karakterize, poligenik ve çok faktörlüdür. Çalışmamızda diz osteoartrit hastalarında serum salusin- α ve salusin- β seviyelerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Serum örnekleri 38 sağlıklı ve 35 diz osteoartritli bireylerden elde edilmiştir. Serum örneklerinde ELISA yöntemi ile salusin- α ve salusin- β seviyeleri belirlenmiştir.

Bulgular: Serum salusin- α seviyesi OA grubunda (2569 ± 839 pg/ml), kontrol grubuna (3131 ± 1066 pg/ml) kıyasla anlamlı olarak azalmıştır ($p=0.0136$). Benzer şekilde serum salusin- β seviyesi de OA grubunda (708 ± 207 pg/ml) kontrol grubuna (1027 ± 448 pg/ml) oranla düşük olarak bulunmuştur ($p=0.0002$).

Sonuç: Serum salusin- α ve salusin- β düzeyleri birbirleriyle korele şekilde diz osteoartritli hastalarda azalmıştır. Diz OA hastalığında serum seviyesi düşük olan salusinlerin hangi moleküler mekanizmalar üzerinden OA hastalığı ile ilişkili olduğunun anlaşılması için daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit; salusin- α ; salusin- β ; serum; ELISA

ABSTRACT

Aim: Osteoarthritis (OA) is a major musculoskeletal disease with high prevalence in the elderly. It is characterised by the painful loss of articular cartilage and is polygenic and multifactorial. In this study, we aimed to investigate serum salusin- α and salusin- β levels in patients with knee osteoarthritis.

Materials and Methods: Serum samples were obtained from 38 healthy subjects and 35 knee osteoarthritis patients. Salusin- α and salusin- β levels were determined by ELISA in serum samples.

Results: Serum salusin- α levels were significantly decreased in the OA group (2569 ± 839 pg/ml) compared to the control group (3131 ± 1066 pg/ml) ($p=0.0136$). Similarly, serum salusin- β levels were lower in OA group (708 ± 207 pg/ml) than in control group (1027 ± 448 pg/ml) ($p=0.0002$).

Conclusion: Serum salusin- α and salusin- β levels decreased in patients with knee osteoarthritis, correlated with each other. Further investigations are needed to understand the molecular mechanisms associated with low serum levels of salusins in knee OA.

Keywords: Osteoarthritis; salusin- α ; salusin- β ; serum; ELISA

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD, Sivas, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD, İstanbul, Türkiye

³Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Yozgat, 66200, Türkiye

Seda SABAH ÖZCAN, Dr. Öğr. Ü.
Murat ÇAKIR, Dr. Öğr. Üyesi
Mehmet GÜMÜŞ, Araş. Gör.
Murat KORKMAZ, Doç. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi, Seda SABAH ÖZCAN Bozok Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Yozgat, 66200, Turkey,
Telefon: +90 (354) 212 70 10 / 3182
e-mail: seda.sabah@yobu.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 19.09.2019

Kabul tarihi/Accepted: 11.05.2020

DOI: 10.16919/bozoktip.622173

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):184-88
Bozok Med J 2020;10(2):184-88

GİRİŞ

Osteoartrit (OA) kırıkday kaybu ve tahribatı ile karakterize olan ve toplumda sıklıkla gözlenen bir artropatidir [1]. Dünyada prevalansı gittikçe artan osteoartrit elli beş yaş üzeri bireylerin yaklaşık %25'inde gözlenmektedir [2]. Günümüzde osteoartrit, hareketli eklemleri içeren, makro ve mikro yaralanma ile başlayan ve ardından da maladaptif tamir yanıtının pro-inflamatuar yollar ile birlikte aktive olduğu hücre stresi ve ekstrasellüler matriks degradasyonu ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Hastalık ilk olarak anormal eklem dokusu metabolizması nedeniyle moleküler düzensizlikler ile başlar. Ardından bu değişimi, kırıkday dejenerasyonu, kemik anatomisindeki değişiklikler, osteofit oluşumu, eklem inflamasyonu ve normal eklem fonksiyon kaybı ile anatomik ve fizyolojik düzensizlikler izler [3]. Son yapılan çalışmalarda, oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin artışının osteoartrit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [4, 5].

2003 yılında insan embriyosundan keşfedilen salusin- α ve salusin- β sırasıyla 28 ve 20 aminoasitten oluşmuştur. Salusinlerin vücutta birçok dokuda yaygın olarak eksprese edildiği gösterilmiştir. Salusinlerin vasküler düz kas hücreleri ve fibroblastlarda proliferasyona neden olduğu bilinmektedir [6]. Salusinler sıçan kardiyomiyositlerinde hipertrofi ve büyümeyi artırır [7]. Aynı zamanda bu hücrelerde antiapoptotik etkisi olduğu gösterilmiştir [8]. Salusinlerin metabolik sendrom, akut böbrek yetmezliği gibi çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir [9-11]. Yapılan çalışmalarda salusinlerin inflamasyon ve oksidatif stres ilişkili olduğu gösterilmiştir [9, 12, 13]. Salusin- β 'nın Nükleer faktör- κ B (NF- κ B) sinyaliyle inflamasyonu hızlandırdığı da rapor edilmiştir [14]. Çalışmamızda, oksidatif stres, inflamasyon ve anjiyogenez ile ilişkili olduğu bilinen osteoartrit hastalığında serum salusin- α ve salusin- β seviyelerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza, 2018-2019 yılları arasında diz ağrısı şikayeti ile Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji polikliniğine başvuran 46-78 yaş aralığında 35 kadın diz OA hastası dahil edilmiştir. Çalışma için Bozok Üniversitesi Yerel Etik Kurulundan onay alındı (Etik kurul karar no: 2017-

KAEK-189_2018.05.30_05). Diz OA hastalarının yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) verileri tespit edildi. Diz grafileri normal eklem aralığı evre 0, en şiddetli radyolojik hasar ise evre 4 olmak üzere toplam 5 evrede sınıflandırma yapan Amerikan Romatoloji Koleji kriterleri ve Kellgren Lawrance skoruna göre radyolojik olarak evrelendi [15, 16]. Bilateral diz osteoartriti olan ve Kellgren Lawrence evrelemesi her iki dizde aynı olan (evre 5) hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Sistemik inflamatuvar ve otoimmün hastalık, kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, migren, ateroskleroz, diyabet mellitus, tümoral ve infeksiyöz hastalığı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubu olarak ise, diz grafileri çekilen ve OA tanısı konmayan, hastanemizde rutin laboratuvar incelemesi yapılan sağlıklı, yaş ve cinsiyet uyumlu 38 kişi değerlendirildi. Kontrol grubuna ait demografik veriler ayrıca kayıt edilmiştir.

Biyokimyasal analizler

Hastalara ait kan örnekleri 12-16 saatlik açlıktan sonra, sabah ön kol veninden vakumlu biyokimya tüplerine alındı. 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar en geç 1 ay içinde çalışılmak üzere -20° C'de saklandı. Hastalara ait rutin olarak istenen, lökosit, netrofil, lenfosit, C- reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı, kan glukozu, trigliserid ve total kolesterol verileri hastanemiz bilgi sisteminden elde edilmiştir.

Serum salusin- α ve salusin- β seviyelerinin belirlenmesi Salusin- α ve salusin- β serum düzeyleri, Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi (Elabscience, Biotechnology Inc, Houston, Texas, USA) ile ölçüldü. Absorbans okumaları 450 nm filtrede ELISA okuyucusunda (Spectramax, Molecular Devices, CA, USA) gerçekleştirildi. Salusin- α için sensitivite değeri 46.88 pg/ml iken Salusin- β için 18.75 pg/ml'dir. Sonuçlar pg/ml olarak verilmiştir.

İstatistiksel Analizler

Verilerin analizi için SPSS 20 paket programı kullanıldı. Nicel veriler Shapiro-Wilk testi normallik testine göre normal dağılım gösterip göstermediği saptandı. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında bağımsız t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi

kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerin korelasyon analizinde pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen verilerin korelasyon analizinde ise spearman korelasyon analizi kullanıldı. Nicel verilerin tanımlanmasında aritmetik ortalama \pm , standart sapma (SD) kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

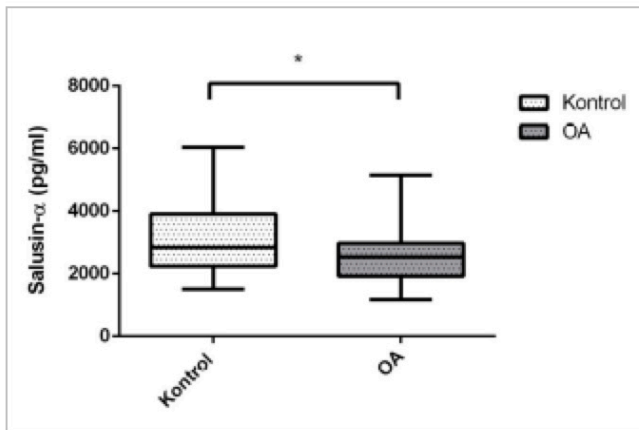
Tüm veriler için istatistiksel analiz sonuçları tablo 1’de verilmiştir. Serum salusin- α seviyesi OA grubunda (2569 \pm 839 pg/ml), kontrol grubuna (3131 \pm 1066 pg/

ml) kıyasla anlamlı olarak azalmıştır ($p=0.0136$). Benzer şekilde serum salusin- β seviyesi de OA grubunda (708 \pm 207 pg/ml) kontrol grubuna (1027 \pm 448 pg/ml) oranla düşük olarak bulunmuştur ($p=0.0002$) (Şekil1-2). İki grup arasında yaş, cinsiyet, boy, kilo ve ve şikâyet süreleri açısından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1). VKİ değerlerinin, kontrol grubuna (28.8 \pm 3.3) göre OA grubunda (30.5 \pm 4.2) anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p < 0.046$). Yapılan korelasyon analizlerinde, salusin- α ve salusin- β ile OA hastalık evresi ve diğer tüm parametreler arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı.

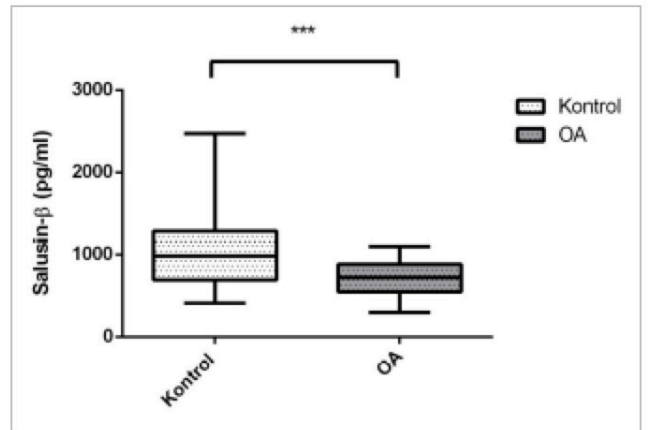
Tablo 1. Hasta ve kontrol grubuna ait klinik ve laboratuvar verileri

Değişkenler	Kontrol (n= 38)	OA (n= 35)	P değeri
Yaş	55 \pm 7	60 \pm 10	0.9
VKİ (kg/mm ²)	28.8 \pm 3.3	30.5 \pm 4.2	0.046*
AKŞ (mg/dL)	93 \pm 8,9	96 \pm 12.6	0.244
Lökosit (mm ³)	6.5 \pm 1.1	7.2 \pm 2.1	0.081
Lenfosit (mm ³)	2.7 \pm 4.5	2.9 \pm 4.4	0.833
Nötrofil (mm ³)	3.8 \pm 1.5	4.2 \pm 0.9	0.125
CRP (mg/dl)	2.74 \pm 2.4	3.08 \pm 1.7	0.501
TG mmol/L	132 \pm 62	147 \pm 53	0.306
LDL-c mmol/L	120 \pm 39	128 \pm 25	0.288
HDL-c mmol/L	57 \pm 14	57 \pm 16	0.930
Total kolesterol mmol/L	204 \pm 36	215 \pm 31	0.209
ESH (mm/h)	15 \pm 7	21 \pm 13	0.23

Tüm veriler ortalama ve \pm standart sapma olarak verilmiştir. Anlamlılık düzeyi: * $P < 0.05$ kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. VKİ: Vücut kitle indeksi; CRP: C-Reaktif Protein; ESH, Eritrosit Sedimentasyon Hızı; AKŞ, Açlık kan şekeri; TG, Trigliserid; LDL-c, Low-Density Lipoprotein Kolesterol; HDL-c, High-Density Lipoprotein Kolesterol



Şekil 1. Serum salusin- α seviyesi



Şekil 2. Serum salusin- β seviyesi

TARTIŞMA/SONUÇ

En yaygın eklem hastalığı olan OA; Ağrı ve hareket kısıtlılığına neden olarak yaşam kalitesini önemli şekilde azaltan bir hastalıktır. OA; ellerde, kalçalarda ve omurgada görülse de en çok dizlerde görülmektedir. İlerleyen yaşla birlikte görülme sıklığı artan OA'nın, kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre daha fazladır [17, 18].

Subkondral kemik ve kıkırdak arasındaki etkileşim, hem mekanik hem de biyokimyasal bozukluklarla OA gelişimine neden olur [19]. Osteoblastlar interlökin 6 (IL-6), IL-1, tümör nekroz faktör (TNF- α), tümör büyüme faktörü (TGF β 1), NF- κ B ligand reseptör activatorü (RANKL) ve osteoprotegerin (OPG) moleküllerini eksprese ederler [20]. OA gelişiminde yüzeysel kıkırdak fibrilasyonu, yüzeysel bozukluklar ve vertikal fissürler morfolojik olarak gözlenen ilk değişikliklerdir [21]. Artiküler kıkırdak avasküler doku olduğundan kıkırdaktaki vaskülarizasyon oksidatif hasarı da içerir. Anjiyogenezde rol oynayan sinyal proteinlerinden biri de kan damar oluşumuyla lökosit girişine neden olarak inflamasyon gelişimine sebep olan Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü'dür (VEGF) [22, 23]. Temporomandibular ekleme enjekte edilen VEGF, matriks metallo proteaz 9 ve 13 ün artışına neden olarak, kıkırdak kaybı ve OA gelişiminin başlamasına sebep olmaktadır [24].

Kıkırdak ve kemik patofizyolojisinde oksidatif stres, inflamasyon ve anjiyogenez önemli role sahiptir. Kıkırdak gelişiminde rolü olan vasküler endotelial büyüme faktörü A (VEGF-A) artan yaş ile birlikte osteoartritik değişimlerde yeniden gözlenmeye başlar [25, 26]. Ayrıca yapılan çalışmalarda, vasküler kanalların oluşumu, kemik ve kıkırdak arasındaki iletişimi kolaylaştırır. VEGF-A ekspresyon artışının OA patogenezi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [23, 27]. Salusinlerin de vasküler düz kas hücrelerinin ve fibroblastların proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Salusinler ayrıca hücre içine kalsiyum girişini arttırarak büyüme faktörleri ile ilgili genlerin ekspresyonunu arttırırlar [6].Yapılan bir çalışmada Salusin- β 'nin anjiyogenez baskıladığı gösterilmiştir [28]. Tüm bu veriler göz önüne alındığında, osteoartrit hastalarında salusinlerin azalışının VEGF artışına neden

olabileceği düşünülebilir. VEGF ayrıca makrofajları aktive edebilir [29]. Eklemlerde makrofajlar aktive olduğunda daha fazla VEGF üretimine neden olarak anjiyogenez uyarırlar [30]. VEGF aynı zamanda kıkırdak vaskülarizasyonuna neden olarak OA gelişiminde gözlenen osteofit oluşumuna neden olur [31].

Özetle, çalışmamızda serum Salusin- α ve salusin- β seviyelerinin diz OA hastalarında azaldığı bulunmuştur. Diz OA hastalığında serum seviyesi düşük olan salusinlerin hangi moleküler mekanizmalar üzerinden OA hastalığı ile ilişkili olduğunun anlaşılması için daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca salusinlerin azalışının VEGF'ye bağlı olarak gerçekleşip gerçekleşmediğini belirlemek için OA gelişiminde VEGF ve salusinlerin rolünün araştırılması gerekmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Abramson, S.B., et al., Nitric oxide and inflammatory mediators in the perpetuation of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*, 2001. 3(6): p. 535-41.
2. Peat, G., R. McCarney, and P. Croft, Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis*, 2001. 60(2): p. 91-7.
3. Kraus, V.B., et al., Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015. 23(8): p. 1233-41.
4. Li, D., G. Xie, and W. Wang, Reactive oxygen species: the 2-edged sword of osteoarthritis. *Am J Med Sci*, 2012. 344(6): p. 486-90.
5. Henrotin, Y., B. Kurz, and T. Aigner, Oxygen and reactive oxygen species in cartilage degradation: friends or foes? *Osteoarthritis Cartilage*, 2005. 13(8): p. 643-54.
6. Shichiri, M., et al., Salusins: newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities. *Nat Med*, 2003. 9(9): p. 1166-72.
7. Yu, F., et al., Salusins promote cardiomyocyte growth but does not affect cardiac function in rats. *Regul Pept*, 2004. 122(3): p. 191-7.
8. Xiao-Hong, Y., et al., Salusins protect neonatal rat cardiomyocytes from serum deprivation-induced cell death through upregulation of GRP78. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006. 48(2): p. 41-6.
9. Cakir, M., et al., Protective effects of salusin-alpha and salusin-beta on renal ischemia/reperfusion damage and their levels in ischemic acute renal failure. *Biotech Histochem*, 2017. 92(2): p. 122-133.
10. Cital, C., et al., Brain, liver, and serum salusin-alpha and -beta alterations in Sprague-Dawley rats with or without metabolic syn-

drome. *Med Sci Monit*, 2014. 20: p. 1326-33.

11. Kimoto, S., et al., Serum levels and urinary excretion of salusin-alpha in renal insufficiency. *Regul Pept*, 2010. 162(1-3): p. 129-32.

12. Xu, T., et al., Salusin-beta contributes to vascular inflammation associated with pulmonary arterial hypertension in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016. 152(4): p. 1177-87.

13. Zhao, M.X., et al., Salusin-beta contributes to oxidative stress and inflammation in diabetic cardiomyopathy. *Cell Death Dis*, 2017. 8(3): p. e2690.

14. Koya, T., et al., Salusin-beta accelerates inflammatory responses in vascular endothelial cells via NF-kappaB signaling in LDL receptor-deficient mice in vivo and HUVECs in vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012. 303(1): p. H96-105.

15. Altman, R., et al., Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*, 1986. 29(8): p. 1039-49.

16. Kellgren, J.H. and J.S. Lawrence, Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis*, 1957. 16(4): p. 494-502.

17. Hunter, D.J. and G.H. Lo, The management of osteoarthritis: an overview and call to appropriate conservative treatment. *Rheum Dis Clin North Am*, 2008. 34(3): p. 689-712.

18. Kacar, C., et al., The prevalence of symptomatic knee and distal interphalangeal joint osteoarthritis in the urban population of Antalya, Turkey. *Rheumatol Int*, 2005. 25(3): p. 201-4.

19. Funck-Brentano, T. and M. Cohen-Solal, Crosstalk between cartilage and bone: when bone cytokines matter. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2011. 22(2): p. 91-7.

20. Lorenzo, J., M. Horowitz, and Y. Choi, Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system. *Endocr Rev*, 2008. 29(4): p. 403-40.

21. Pritzker, K.P., et al., Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006. 14(1): p. 13-29.

22. Pufe, T., et al., The splice variants VEGF121 and VEGF189 of the angiogenic peptide vascular endothelial growth factor are expressed in osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum*, 2001. 44(5): p. 1082-8.

23. Pfander, D., et al., Vascular endothelial growth factor in articular cartilage of healthy and osteoarthritic human knee joints. *Ann Rheum Dis*, 2001. 60(11): p. 1070-3.

24. Shen, P., et al., Injecting vascular endothelial growth factor into the temporomandibular joint induces osteoarthritis in mice. *Sci Rep*, 2015. 5: p. 16244.

25. Haywood, L., et al., Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2003. 48(8): p. 2173-7.

26. Murata, M., K. Yudoh, and K. Masuko, The potential role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in cartilage: how the angiogenic factor could be involved in the pathogenesis of osteoarthritis? *Osteoarthritis Cartilage*, 2008. 16(3): p. 279-86.

27. Yuan, Q., et al., Elevated VEGF levels contribute to the pathogenesis of osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*, 2014. 15: p. 437.

28. Masumura, M., et al., Anti-salusin-beta antibody enhances

angiogenesis after myocardial ischemia reperfusion injury. *Expert Opin Ther Targets*, 2013. 17(9): p. 1003-9.

29. Barleon, B., et al., Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1. *Blood*, 1996. 87(8): p. 3336-43.

30. Haywood, L., et al., Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2003. 48(8): p. 2173-2177.

31. Hashimoto, S., et al., Development and regulation of osteophyte formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 2002. 10(3): p. 180-187.

SERULEİNLE OLUŞTURULMUŞ SIÇAN AKUT PANKREATİT MODELİNDE BETA GLUKAN VE FUKOKSANTİNİN ETKİSİ

The Effect of Beta Glucan and Fucoxanthine in a Serulein-Induced Acute Pancreatitis in Rats

Dilek ÖZBEYLİ¹(0000-0002-4141-6913), Özlem Tuğçe ÇİLİNGİR KAYA²(0000-0002-2591-9174), Aslı AYKAÇ³(0000-0002-4885-5070), Sezgin AYDEMİR¹(0000-0002-6116-7854), Esra Bihter GÜRLER⁴(0000-0001-8259-521X), Meral YÜKSEL⁵(0000-0002-4760-3306)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, Beta Glukan, fukoksantin ve kombinasyonlarının serulein kaynaklı akut pankreatit (AP) siçan modelindeki etkileri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Siçanlar kontrol ve AP gruplarına ayrıldı. AP bir saat aryla dört kez serulein (20 ug/kg/ip) enjeksiyonuyla oluşturuldu. Serulein enjeksiyonundan 3 gün önce AP gruplarına günde 1 kez taşıyıcı, Beta Glukan (BG;40 mg/kg/po), fukoksantin (Fuko;40 mg/kg/po) veya Beta Glukan (BG;40 mg/kg/po) +fukoksantin (Fuko;40 mg/kg/po) uygulandı. Son enjeksiyondan sonraki 8. saatte ötenazi gerçekleştirildi. Serumda amilaz ve lipaz, pankreas dokusunda interlökin-1β (IL-1β), interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), lucigenin kemilüminesans (CL), malondialdehit (MDA), miyeloperoksidaz (MPO) enzim aktivitesi ve Hematoksilin&Eosin (H&E), Siklooksijenaz-2 (COX-2), nükleer faktör kappa B (NF-κB) histopatolojik incelemeleri yapıldı. İstatistiksel analizler için tek yönlü ANOVA ve Bonferroni post-hoc testi uygulandı.

Bulgular: Taşıyıcı grubunda; amilaz, lipaz, lusigenin, IL-1β ve IL-6 düzeyleri kontrole göre (p <0,01-0,0001) yükselirken, GSH ve IL-10 düzeyleri azaldı (p<0,0001). Lipaz ve amilaz düzeyleri; BG, Fuko ve BG+Fuko tedavileri ile taşıyıcıya göre azaldı (p<0,05-0,001). IL-6 düzeyleri, Fuko ve BG+Fuko grubunda taşıyıcıya göre azaldı (p <0,01). IL-1β düzeyleri; BG, Fuko ve BG+Fuko gruplarında taşıyıcı grubuna göre azaldı (p<0,001-0,0001). IL-10 düzeyi yalnızca BG grubunda taşıyıcı grubuna göre arttı (p<0,01). H&E, COX-2 skorları taşıyıcı grubunda kontrole göre artarken (p<0,0001); BG, Fuko ve BG+Fuko tedavileri ile azalma gözlemlendi (p<0,05-0,001). Taşıyıcı grubunda artan NF-κB skorları (p<0,0001), BG tedavisi ile azaldı (p<0,01). Taşıyıcı grubundaki artan lusigenin kemilüminesans, MPO ve MDA düzeyleri (p <0,01-0,0001) tüm tedavilerle azaldı (p <0,01-0,0001).

Sonuç: Beta Glukan ve fukoksantin tedavisi pro-inflamatuvar sitokinleri, COX-2 düzeyini ve oksidatif belirteçleri azaltarak anti-inflamatuvar sitokin düzeyini artırarak AP gelişimini hafifletmiştir.

Anahtar sözcükler: Beta glukan; fukoksantin; COX-2; oksidatif stres

ABSTRACT

Aim: This study aims to investigate the effects of Beta Glucan, fucoxanthin and their combinations in acute pancreatitis (AP) rat model.

Material and Methods: Rats were divided into control and AP groups. The AP was induced by injection of cerulein (20 µg/kg/ip) four times with an hour interval. Vehicle, Beta Glucan (BG;40 mg/kg/po), fucoxanthin (Fuko;40 mg/kg/po) or Beta Glucan (BG;40 mg/kg/po) + fucoxanthin (Fuko;40 mg/kg/po) were administered 3 days before cerulein injection. Euthanasia was performed at the 8th hour after the last injection. Serum and pancreatic tissue collected for biochemical and histopathological examinations. One-way ANOVA and Bonferroni post-hoc test was used for statistical analysis.

Results: Amylase, lipase, lucigenin, interleukin-1β, and interleukin-6 levels are significantly elevated in the vehicle-treated AP groups (p<0.01-0.0001) while IL-10 was decreased (p<0.0001). Lipase and amylase levels decreased in the BG, Fuco and BG+Fuco groups compared to vehicle group (p<0.05-0.001). IL-6 levels, decreased in the fuco and BG+Fuco group (p <0.01). IL-1β levels decreased in BG, Fuco and BG+Fuco groups compared to vehicle group (p<0,001-0,0001). IL-10 levels increased in BG group compared to the vehicle group (p<0.01). H&E and COX-2 scores increased in the vehicle groups, compared to the control group (p<0.0001). All treatments decreased that scores (p<0.05-0.001). Increased NF-κB scores with vehicle (p<0.0001), decreased with BG treatment (p<0.01). Increased lucigenin, MPO and MDA levels (p<0.01-0.0001), decreased with BG, Fuco and BG+Fuco treatments (p<0.01-0.0001).

Conclusion: Treatment of Beta Glucan and fucoxanthin alleviated AP development by decreasing pro-inflammatory cytokines, COX-2 and oxidative markers and increasing anti-inflammatory cytokine.

Keywords: Beta glucan; fucoxanthine; COX-2; Oxidative stress

¹Marmara Üniversitesi, Patoloji Laboratuvar Teknikleri Programı, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

³YakınDoğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı ve DESAM Enstitüsü, Biyoenformatik ve Hesapsal Biyoloji, Lefkoşa, KKTC

⁴İstanbul Atlas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵Marmara Üniversitesi, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye

Dilek ÖZBEYLİ, Dr. Öğr. Üyesi
Özlem Tuğçe ÇİLİNGİR KAYA, Dr. Öğr. Üyesi
Aslı AYKAÇ, Dr. Öğr. Üyesi
Sezgin AYDEMİR, Dr. Öğr. Üyesi
Esra Bihter GÜRLER, Dr. Öğr. Üyesi
Meral YÜKSEL, Doç. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Dilek ÖZBEYLİ
Marmara Üniversitesi, Patoloji Laboratuvar Teknikleri, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye
Tel: +905326619524
e-mail:
dilekozbeily@yahoo.com

Geliş tarihi/Received:29.03.2020
Kabul tarihi/Accepted: 11.05.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.710744

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):189-97
Bozok Med J 2020;10(2):189-97

Giriş

Akut pankreatit (AP) kısa süre içinde gelişen, hafif veya şiddetli olabilen bir pankreas iltihabıdır. AP çoğunlukla alkol kullanımı ve safra taşı ile ilişkilidir, ancak bazı vakaların nedeni bilinmemektedir ve tedavisi çoğunlukla semptomatiktir [1].

Oksidatif stres ve inflamasyon AP patogeneğinde kritik bir rol oynar ve iltihaplı dokudaki reaktif oksijen türleri (ROS) artışı ile inflamasyonun şiddeti arasında pozitif bir korelasyon vardır [2]. Nükleer faktörü kappa B (NF-κB) AP patofizyolojisinde önemli bir rol oynayan oksidatif stresle aktive olan bir nükleer transkripsiyon faktörüdür [3-4]. Seruleinle oluşturulan akut pankreatit modelinde, pankreatik NF-κB aktive olarak interlökin 6 (IL-6), interlökin 1β (IL-1β) gibi pro-inflamatuvar aracılardan ekspresyonunu artırır [4]. Yardımcı T-lenfositler tarafından üretilen önemli bir anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 ise IL-6 sentezini inhibe edebilir ve ciddi akut pankreatitin neden olduğu organ hasarına karşı koruma sağlayabilir [5]. Antioksidanların NF-κB aktivasyonunun etkili inhibitörleri olduğu bilinmektedir [3]. Lipid peroksidasyonunun inhibisyonu NF-κB aktivasyonunu azaltır ve serulein kaynaklı pankreatit şiddetini azaltır [6].

Siklooksijenaz enzimi-2 (COX-2), pankreatik inflamasyonda önemli bir rol oynadığı gösterilen indüklenebilir bir enzimdir [7]. Pro-inflamatuvar sitokinler COX-2 ekspresyonunu uyarırken interlökin-10 (IL-10) gibi anti-inflamatuvar sitokinler COX-2'yi baskılar [7]. Serulein ile oluşturulan AP modelinde COX-2'nin farmakolojik olarak inhibisyonunun inflamatuvar mediyatörlerde, nötrofil infiltrasyonunda ve pankreatik lezyonların histolojisinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir [8].

Fukoksantin, başlıca deniz yosunları ve alglerde bulunan antioksidan aktivitesi α-tocopherolden daha fazla olan, yağda eriyen turuncu renkli bir karetinoiddir [9]. Fukoksantin ROS ve oksidatif hasarlardan koruyucu etkileri çeşitli modellerde gösterilmiştir. Heo ve ark. invitro olarak H₂O₂ ile oluşturulan hücresel hasarda, ROS ve oksidatif hasarlardan koruyucu etkilerini göstermişlerdir [10]. Ayrıca fukoksantin sepsis modelindeki anti-inflamatuvar [11], alkolik karaciğer

hasarındaki antioksidan ve anti-inflamatuvar [12] etkileri rapor edilmiştir. Bununla birlikte, pankreatit modelindeki etkileri henüz bilinmemektedir.

Beta Glukanlar, D-glukoz monomerlerinin farklı biçimlerde bağlanmasıyla oluşan, alg, mantar, bitki, maya ve bazı bakterilerin hücre duvarının bileşeni olan doğal polimerlerdir. Bağışıklık sistemini stimüle edici, antitümoral, antiinflamatuvar hepatoprotektif, antioksidan, etkileri ile bilinirler [13,14]. Literatürde Beta Glukan'ın sepsisle indüklenen akciğer hasarında anti-inflamatuvar etkileri [15], asetik asitle indüklenen sıçan kolit modelinde [16], oksidatif organ hasarlarındaki antioksidan ve anti-inflamatuvar etkileri [17,18] gösterilmiştir. Benzer olarak, fare Tip-II diyabet modelinde Beta Glukanın pankreatik β-hücrelerinde onarıcı ve pankreatik doku bütünlüğünü artırıcı etkileri bildirilmiştir [19] ancak akut pankreatit modelindeki etkileri tam olarak aydınlatılmamıştır.

Literatür bilgilerinin ışığında çalışmamız; akut pankreatit indüksiyonu öncesinde Beta Glukan veya fukoksantin tedavisinin tek başına veya kombine olarak uygulanmasının potansiyel antioksidan ve anti-inflamatuvar etkilerinin, oksidatif stres ve inflamasyonda rol alan parametreler ve histopatolojik görünüm açısından değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezi'nden (DEHAMER) elde edilen 250-300 g ağırlığındaki erkek Wistar sıçanlar (6-8 aylık) aydınlık / karanlık (12 saat/12 saat) siklusunda, kontrollü nem (% 65-70) ve sıcaklık (22 ± 2 °C) koşullarında tutuldu. Sıçanlar, su ve standart sıçan yemi ile *ad libitum* beslendi. Deneylerde hayvanların kullanımıyla ilgili tüm deney protokolleri Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay no: 28. 2018. Mar).

Sıçanlar, akut pankreatit (AP) (n=24) ve kontrol grupları (n=6) olarak rastgele ayrıldı. AP indüksiyonu için Serulein (Alfa Aesar cat no: J64320.M. UK) salin içinde seyreltildi ve bir saatlik aralıklarla dört kez enjekte edildi (20 µg/kg/ip) [20]. Kontrol grubuna aynı hacimde

saline uygulandı. İlk serulein enjeksiyonundan 3 gün önce başlamak üzere AP grubundaki sıçanlara günde 1 kez taşıyıcı (zeytinyağı/po), Beta Glukan (BG; 40 mg/kg/po; (Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye), fukoksantin (Fuco; 40 mg/kg/po; Cayman, cat no: 13068, Michigan, ABD) ve Beta Glukan (BG; 40 mg/kg/po) +fukoksantin (Fuco;40 mg/kg/po) verildi. Çalışmada kullanılan dozlar daha önce fukoksantin ve Beta Glukan'ın antioksidan ve antienflamatuar etkilerinin görüldüğü deneysel hayvan çalışmalarına uygun olarak seçilmiştir [12,16].

Son enjeksiyondan sonraki 8. saatte sıçanlar, tiyopenthal sodyum (50 mg/kg/ıp, İE Ulagay, Türkiye) ile anestezi altında kardiyak ponksiyon ile feda edildi. Serum örnekleri amilaz ve lipaz düzeylerini belirlemek üzere toplandı. Pankreas dokusu çıkarıldı ve pankreas doku örneklerinin bir kısmı histopatolojik analizler için formaldehit içinde fikse edilirken, geri kalan pankreas dokuları malondialdehit (MDA), glutasyon (GSH) düzeyleri, miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi, IL-1, IL-6 ve IL-10 ölçümü, luminol ve lucigenin kemilüminesans seviyeleri ölçümü için -80 ° C'de saklandı (Kullanılan tüm kimyasallar Merck KGaA Darmstadt, Germany). Toplanan pankreaslar kurutma kağıdına alındıktan sonra tartıldı, pankreas ağırlığı vücut ağırlığına oranlandı ve pankreatik ödem indeksi olarak ifade edildi [21].

Toplanan kanlar 3.000 rpm'de 10 dakika süre ile 4°C'de santrifüj edilerek serumları ayırdı. Serum amilaz ve lipaz düzeyleri, otomatik cihazlar (Modular Systems, Abbott Diagnostics, CA, US) ve enzim tahlil kitleri (Amilaz, REF: 7D58 ve Lipaz, REF: 7D80, Abbott Diagnostics, CA, US) kullanılarak üretici firma talimatlarına göre ölçüldü. Pankreatik doku örnekleri homojenize edilerek (Ultra Turrax) ve 6.000 rpm'de 10 dk süre ile 4°C'de santrifüje edildi. IL-1 β , IL-6, ve IL-10 düzeyleri üretici firmanın talimatlarına göre ölçüldü (EBIOSCIENCE, Thermo Fisher Scientific, MA, USA, cat no: BMS630; BMS 625; BMS629, sırasıyla).

Lipid peroksidasyonun göstergesi olarak MDA düzeylerine bakıldı. Çözülen doku örnekleri (0,2-0,5 g), soğuk trikloroasetik asit (%10) ile homojenizasyonun (Ultra Turrax) ardından, 4° C'de 15 dk boyunca 3.000 rpm'de santrifüje edildi. Süpernatantlar çıkarıldı ve 5 dk

boyunca 4° C'de 10.000 rpm'de yeniden santrifüjlendi. Toplam 0,75 ml süpernatant ve eşit hacimde bir Tiyobarbitürik asit (TBA) çözeltisi 15 dk kaynatıldı. Absorbans değerleri 532 nm'de okundu. Sonuçlar nmol MDA/g doku olarak belirtildi [17]. Hücrel antioksidan molekül GSH seviyeleri, modifiye Ellman prosedürü kullanılarak ölçüldü. 1 ml 0,3 mol/L Na2HPO4.2H2O çözeltisine 0,25 ml süpernatant ilave edildi. 0,2 ml 5,5'-dithiobis (2-nitrobenzoic acid) (DTNB) çözeltisi, 0,4 mg/ml %1 sodyum sitrat ilave edilerek 412 nm' de absorbans değeri okundu [17].

İltihaplı dokularda polimorfonükleer lökosit toplanmasının bir işareti olarak MPO enzim aktivitesi spektrofotometrik olarak test edildi. Yeni çözülmüş -80 ° C pankreatik numuneler (0,2-0,5 g) soğuk bir potasyum fosfat tamponu (PBS, 20 mM K2HPO4, pH 7,4) içinde homojenleştirildi ve 12,000 rpm'de 10 dk süreyle 4° C' de santrifüjlendi. Süpernatant atıldıktan sonra elde edilen pelet, hexadecyltrimethylammonium bromide (HETAB) (%0,5 ağırlık/hacim) içeren soğuk bir K2HPO4 çözeltisi ile yeniden homojenleştirildi. MPO aktivitesi, o-dianisidin 2HCl'nin H2O2'ye bağlı oksidasyonunun ölçülmesi ile değerlendirildi. 460 nm ve 37° C'de belirlenen enzim aktivitesindeki bir değişiklik, MPO aktivitesi (U/g doku) olarak ifade edildi [17].

ROS'un ışık yayan kimyasal reaksiyonları bir lüminometre (Junior LB 9509, EG&G, Almanya) ile ölçüldü. Ölçümlerden önce pankreas örnekleri yaklaşık 20-25 mg olacak şekilde parçalandı ve PBS (500 mM) + HEPES [20 mM 4- (2-Hidroksietil) piperazin-1-etansülfonik asit, N-(2-Hidroksietil) piperazin-Np-(2-etansülfonik asit)] içeren test tüpleri içerisine konuldu. Lusigenin (bis-N-metilakridium nitrat) arttırıcılar, DMSO içinde seyreltildi ve PBS + HEPES ve doku örnekleri içeren test tüplerine nihai konsantrasyonu 0,2 mmol / L (4 ul) olacak şekilde ilave edildi. Okumalar 5 dk boyunca 1 dk'lık periyotlarda yapıldı. Lucigenin CL ölçümlerinden sonra 5 dk'lık bir sayım periyodu için sonuçlar, ıslak ağırlığa kıyasla eğri altındaki alan (AUC) olarak hesaplandı ve göreceli ışık birimi / mg doku (rlu/ mg doku) olarak verildi [22].

%10 nötr tamponlu formalin içinde tespit edilen pankreas doku örnekleri, artan alkol serisi (%70, %90, %96, %100) ve ksilen sonrası, parafine gömüldü.

Parafin doku bloklarından, mikrotom (Leica RM2125RT, Wetzlar, Deutschland) ile 5 µm kalınlıkta kesitler alındı. Azalan alkol serilerinden geçirilerek H&E boyası ile boyandı. Her kesit, Moreno ve ark. 2005 tarafından daha önce tarif edilen kriterlere (0: Yok; 1: Hafif; 2: Orta; 3: Şiddetli) göre uyarlanan teknik ile histopatolojik olarak değerlendirildi [23].

İmmünohistokimyasal incelemeler de alınan kesitler üzerinde yapıldı. NFκ-β p65 tavşan poliklonal antikoru (Thermo Fisher Scientific, MA, ABD; cat no: PA1-30408) ve COX-2 ticari tavşan poliklonal antikoru (Novus biologicals, LLC, ABD; cat no: NB100-689) üretici talimatına göre uygulandı. İmmünohistokimyasal skorlama, immünopozitif hücrelerin sinyal yoğunluğuna (0: negatif, 1: zayıf, 2: orta, 3: güçlü) ve immünopozitif hücre sayısına (0: %5< pozitif hücre, 1: %5-25 pozitif hücre, 2: %26-50 pozitif hücre, 3: %50> pozitif hücre) göre uyarlanan semi-kantitatif skorlama yapılarak değerlendirildi [24]. Boyanmış tüm kesitler ışık mikroskobu (Olympus BX51, Tokyo, Japonya) ile analiz edildi ve bir dijital kamera (Olympus DP72, Tokyo, Japonya) ile fotoğraflandı.

Veriler GraphPad yazılım programı (Prism 6.0; GraphPad Software, San Diego, CA, USA) kullanılarak değerlendirildi. Veriler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve çoklu karşılaştırmalarında son-test Bonferroni kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık değeri p <0,05 olarak kabul edildi. Değerler ortalama ± S.E.M olarak ifade edildi.

BULGULAR

Pankreas ağırlığının sıçan ağırlığına oranı taşıyıcı grubunda kontrol grubuna göre artarken (p<0,0001) BG, Fuko ve BG + Fuko tedavi gruplarında taşıyıcı grubuna göre azalarak kontrol değerlerine döndüğü belirlendi (p<0,0001) (Şekil 1a).

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, taşıyıcı grubunda lipaz ve amilaz düzeyleri yükseldi (p<0,0001). BG grubunda lipaz ve amilaz düzeyleri taşıyıcı gruba göre azaldı (p<0,001). Fuko tedavi grubunda da lipaz (p<0,001) ve amilaz (p<0,01) düzeylerinin taşıyıcı grubuna göre azalmış olduğu bulundu. BG + Fuko grubunda da lipaz (p<0,01) ve amilaz düzeylerinde (p<0,05) taşıyıcı grubuna göre azalma bulundu (Şekil 1b, c). Ancak BG, Fuko ve BG+Fuko tedavi gruplarında

lipaz (p<0,01; p<0,001; p<0,001) ve amilaz düzeyleri (p<0,05; p<0,01; p<0,001) kontrol grubuna göre hala yüksek olarak saptandı (şekil 1b ve c).

Taşıyıcı grubunda kontrol grubuna göre artan IL-1 β düzeyi (p<0,0001), BG, Fuko ve BG+Fuko gruplarında, taşıyıcı gruba göre belirgin şekilde azaldı (p<0,0001; p<0,001; p<0,0001 sırasıyla) (Şekil 2a). Ancak IL-1β düzeyleri BG, Fuko ve BG+Fuko gruplarında kontrol grubuna göre hala yüksekti (p<0,0001; p<0,0001; p<0,001)

Taşıyıcı grubunda IL-6 düzeyi kontrol grubuna göre artarken (p<0,0001), Fuko ve BG+Fuko gruplarında taşıyıcı gruba göre kontrol değerlerine varan belirgin bir azalma gözlemlendi (p<0,01). BG grubunda taşıyıcı grubuna göre anlamlı bir fark belirlenmedi (Şekil 2b).

IL-10 düzeyleri, taşıyıcı grubunda kontrole göre azalmış bulundu (p<0,0001). Bu azalma BG, Fuko ve BG+Fuko gruplarında devam ederken (p<0,001, p<0,0001; p<0,0001 sırasıyla), yalnızca BG grubunda IL-10 düzeyinin taşıyıcı gruba göre anlamlı şekilde arttığı belirlendi (p<0,01) (Şekil 2c).

Taşıyıcı grubunda lucigenin düzeyinin kontrol grubuna göre arttığı belirlendi (p<0,01). BG, Fuko ve BG+Fuko tedavileri lusigenin düzeylerinde taşıyıcı gruba göre anlamlı bir azalmaya neden oldu (p<0,0001; p<0,01; p<0,0001 sırasıyla) bu azalma kontrol değerlerine yakın değerlerde gözlemlendi (Şekil 3a).

Taşıyıcı grubunda MDA düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak artarken (p<0,0001), BG, Fuko ve BG+Fuko tedavisi uygulanan gruplarda MDA düzeyinin taşıyıcı grubuna göre anlamlı olarak azaldığı belirlendi (p<0,0001; p<0,001; p<0,0001 sırasıyla) (Şekil 3b).

Taşıyıcı grubunda kontrole göre artan MPO aktivitesi (p<0,0001), BG, Fuko ve BG+Fuko tedavi gruplarında taşıyıcı gruba göre belirgin şekilde azaldı (p<0,0001; p<0,01; p<0,001 sırasıyla) (Şekil 3c).

GSH düzeyi taşıyıcı grubunda kontrol grubuna göre belirgin şekilde azalmış bulundu (p<0,0001). Tüm tedavilerin GSH düzeylerini arttırdığı belirlendi. Yalnızca BG tedavi grubunda taşıyıcı gruba göre GSH

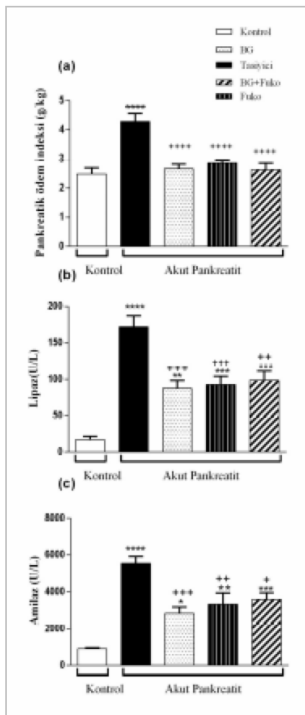
düzeyindeki artışın neredeyse kontrol değerlerine ulaştığı belirlenirken ($p<0,0001$), Fuko ve BG+Fuko tedavi gruplarındaki GSH düzeyleri de taşıyıcı gruba göre belirgin bir şekilde arttı ($p<0,001$; $p<0,01$ sırasıyla) (Şekil 3d).

Pankreatik doku hasar skorlaması taşıyıcı grubunda kontrole göre belirgin şekilde arttı ($p<0,0001$). BG, Fuko ve BG+Fuko gruplarında hasar skoru taşıyıcı gruba göre azalırken ($p<0,001$; $p<0,05$; $p<0,001$ sırasıyla) kontrol grubuna göre yüksekti ($p<0,05$; $p<0,0001$; $p<0,01$ sırasıyla) (Şekil 4A). Kontrol grubunun H&E boyama histopatolojik incelemesinde pankreas parankiminde düzenli morfolojiye sahip iyi organize edilmiş asiner yapılar (Şekil 4B.a) ve taşıyıcı grubunda, sitoplazmik dejenerasyon ve vakuolizasyon, vasküler konjesyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptanırken (Şekil

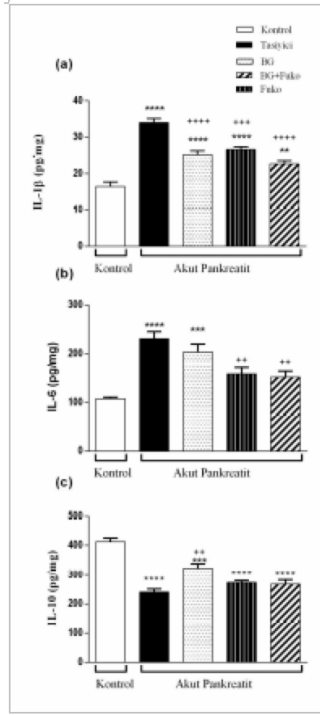
4B.b), BG, Fuko ve BG+Fuko gruplarında bu hasar görünümünde belirgin bir azalma gözlemlendi (Şekil 4B.c, d, e).

Taşıyıcı grubunda kontrole göre artan NF- κ B immunohistokimyasal skorunda ($p<0,0001$) yalnızca BG grubunda taşıyıcı gruba göre kontrol düzeylerine varan belirgin bir azalma gözlemlendi ($p<0,01$) (Şekil 5a). Fuko ve BG+Fuko gruplarında ise kontrol grubuna göre yüksek skor değerleri azalma eğilimine rağmen devam etti ($p<0,01$; $p<0,05$) (Şekil 5A, 5B).

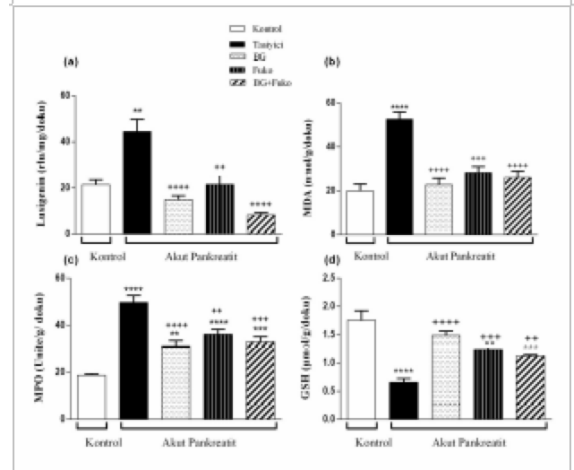
COX-2 skoru taşıyıcı grubunda kontrole göre artmış bulundu ($p<0,0001$). BG, Fuko ve BG+Fuko gruplarında taşıyıcı gruba göre belirgin şekilde azalan skorların ($p<0,0001$) kontrole göre hala yüksek olduğu belirlendi ($p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,001$ sırasıyla) (Şekil 6A, Şekil 6B).



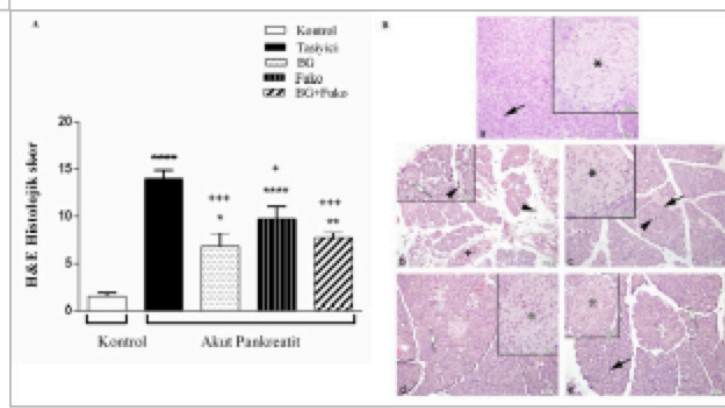
Şekil 1. Pankreatik doku ödem indeksi (a), serum lipaz (b) ve amilaz (c) düzeyleri. Kontrol, Taşıyıcı, BG, Fuko ve BG+Fuko tedavi grupları (n=6). Değerler ortalama \pm S.E.M olarak ifade edilmiştir; ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p<0,0001$ kontrol grubuna göre; + $p<0,05$, ++ $p<0,01$, +++ $p<0,001$, ++++ $p<0,0001$ taşıyıcı gruba göre.



Şekil 2. Pankreas dokusu IL-1 β (a), IL-6 (b), IL-10 (c) düzeyleri. Kontrol, Taşıyıcı, Fuko, BG ve BG+Fuko tedavi grupları (n=6). Değerler ortalama \pm S.E.M olarak ifade edilmiştir; * $p<0,05$; ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p<0,0001$ kontrol grubuna göre; ++ $p<0,01$, +++ $p<0,001$, ++++ $p<0,0001$ taşıyıcı gruba göre.

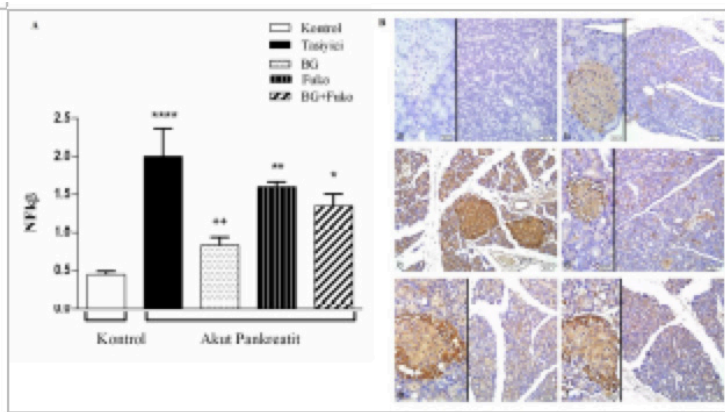


Şekil 3. Pankreas dokusu lusigenin kemiluminesans (a), MDA (b), MPO (c), GSH (d) düzeyleri Kontrol, Taşıyıcı, Fuko, BG ve BG+Fuko tedavi grupları (n=6). Değerler ortalama \pm S.E.M olarak ifade edilmiştir. ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p<0,0001$ kontrol grubuna göre; ++ $p<0,01$, +++ $p<0,001$, ++++ $p<0,0001$ taşıyıcı gruba göre.



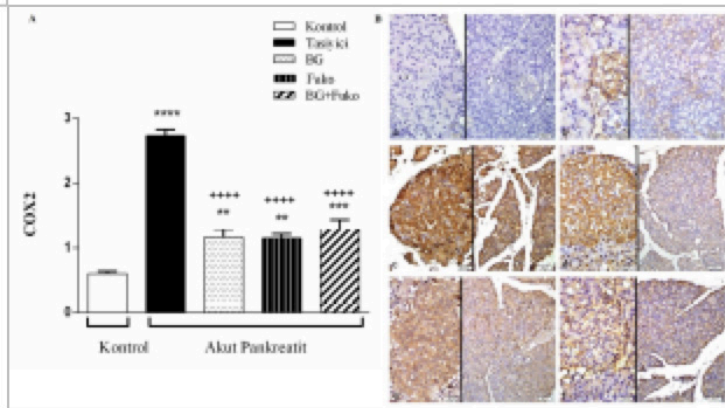
Şekil 4. Pankreas dokusu histolojik skorlaması (4A) Kontrol, Taşıyıcı, Fuko, BG ve BG+Fuko tedavi grupları (n=6). Değerler ortalama \pm S.E.M olarak ifade edilmiştir. * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,0001$ kontrol grubuna göre; + $p<0,05$, +++ $p<0,001$, taşıyıcı gruba göre.

H&E Boyama temsili histolojik fotomikrograflar (4B). Ok: Düzenli glandüler yapılar sahip parankim. Yıldız işareti (*): Düzenli morfolojisi olan Langerhans'ın adacık. Beyaz ok: Ekzokrin bezinde vakuolizasyon. Okbaşı: Nötrofil infiltrasyonu. Artı (+): Kan damarlarında konjesyon. H&E Boyama. Kontrol (a), Taşıyıcı (b), BG (c), Fuko (d). BG+Fuko (e) grupları (n=6).



Şekil 5. NF-κB immunohistokimya skorlaması (5A). Değerler ortalama \pm S.E.M olarak ifade edilmiştir. Kontrol, Taşıyıcı, Fuko, BG ve BG+Fuko tedavili gruplar (n=6). Değerler ortalama \pm S.E.M olarak ifade edilmiştir. * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ kontrol grubuna göre; +++ $p<0,01$ taşıyıcı gruba göre.

NF-κB temsili immunohistokimyasal fotomikrografi (5B). Kahverengi boyalı bölgeler, NF-κB immünoaktivitesini gösterir. Taşıyıcı grupta güçlü NF-κB eksprese eden asiner hücreler. Fuko, BG ve BG+Fuko tedavi gruplarında hafifleyen NF-κB ekspresyonu gösteren asiner hücreler. Negatif kontrol (a), Kontrol (b), Taşıyıcı (c), BG (d), Fuko (e) ve BG+Fuko (f) grupları (n=6).



Şekil 6. COX-2 İmmunohistokimya skorlaması (6A). Değerler ortalama \pm S.E.M olarak ifade edilmiştir. Kontrol, Taşıyıcı, Fuko, BG ve BG+Fuko tedavi grupları (n=6). Değerler ortalama \pm S.E.M olarak ifade edilmiştir. ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p<0,0001$ kontrol grubuna göre; ++++ $p<0,0001$ taşıyıcı gruba göre.

COX-2 temsili immunohistokimyasal fotomikrografi (6B). Kahverengi boyalı bölgeler, COX-2 immünoaktivitesini gösterir. Taşıyıcı grupta güçlü COX-2 eksprese eden asiner hücreler. Fuko, BG ve BG+Fuko tedavi gruplarında hafifleyen COX-2 ekspresyonu gösteren asiner hücreler. Negatif kontrol (a), Kontrol (b), Taşıyıcı (c), BG (d), Fuko (e) ve BG+Fuko (f) grupları (n=6).

TARTIŞMA

AP patogeneğinde zimojen granüllerin erken intrapankreatik aktivasyonu, amilaz ve lipaz gibi enzimlerde, ROS ve COX-2 gibi inflamatuvar medyatörlerde artışa ve pankreatik hasara neden olur [25,26]. Bir kolesistokininin analogu olan serulein ROS oluşumuna neden olarak NF-κB ve sitokin

ekspresyonunu indükler [27,28] ve NF-κB'nin aktivasyonu ve sitokin salınımının AP'nin erken döneminde gerçekleştiği gösterilmiştir [29,30]. Mevcut çalışmada literatüre benzer şekilde serulein uygulaması ile pankreatik amilaz ve lipaz düzeyleri, NF-κB, COX-2 immünoaktivitesi ve IL-1 β ve IL-6 düzeyi artmıştır. Serulein akut ödematöz pankreatit gelişimine yol açar ve insandaki klinikte sık görülen hafif ödemli AP'ye

karşılık gelir [26]. Histopatolojik olarak çalışmamızda gözlenen dejenerasyon ve vakuolizasyon, vasküler konjesyon, doku ağırlığındaki artış ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ödematöz pankreatitise işaret etmektedir.

Antioksidanların ve anti-inflamatuvar ilaçların pankreatit modellerinde yararlı etkilere sahip olduğu öne sürülmüştür [20,31]. Bu nedenle, mevcut çalışmada antioksidan ve anti-inflamatuvar etkileri olan Beta Glukan ve fukoksantin kullanılmıştır.

Serulein uygulaması ile oksidatif stres göstergesi olan MDA, CL düzeyleri artarken antioksidan molekül GSH düzeyleri azalır [17,20]. Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde AP uygulaması MDA ve CL düzeyini arttırırken GSH düzeyini azaltmıştır. Beta Glukan'ın deneysel oksidatif organ hasarı modellerinde karaciğer, böbrek, akciğer dokularında MDA ve CL düzeyini azalttığı ve GSH düzeyini arttırdığı gösterilmiştir [17,32]. Çalışmamızda önceki çalışmalara benzer şekilde Beta Glukan tedavisi ile MDA düzeyleri azalmış ve GSH düzeyleri artmıştır. Diğer yandan, mevcut çalışmada GSH düzeyinin fukoksantin tedavisi ile arttığı gösterildi. Önceki çalışmalarda fukoksantin farklı dokularda ROS oluşumunu, MDA düzeyini azalttığı [33], GSH düzeyini arttırdığı [34], ve PI3K / Akt sinyali yoluyla GSH sentezinde yer alan enzimlerin Nrf-2 aracılı ekspresyonunu indükleyerek hücrel antioksidan savunmayı arttırdığı gösterilmiştir [12]. Çalışmamız fukoksantin GSH düzeyini arttırdığını ve oksidatif belirteçleri azalttığını gösteren önceki çalışmalarla uyumludur. Kombine tedavinin oksidatif stres üzerine tek başına uygulanan tedavilerden daha etkili olduğunu gözlenmemiştir.

Deneysel çalışmalar, NF-κB'nin inhibisyonunun AP şiddetini azalttığını göstermiştir [6,35,36]. Chen ve ark. serulein ile indüklenen AP modelinde NF-κB'nin aktivitesinin azaltılması ile TNF-α, IL-1β, ve IL-6'da inhibisyon olduğunu bildirmişlerdir [28]. Bizim çalışmamızda Beta Glukan ile, NF-κB immunohistokimyasal skorunda kontrol düzeylerine varan bir azalma gözlenmiştir. Li ve ark. Beta Glukan ile ön tedavinin, miyokardiyal NF-κB aktivasyonunun inhibisyonu yoluyla bölgesel oksidatif hasara karşı

koruma sağladığı göstermişlerdir [37]. Çalışmamız Beta Glukanın NF-κB sinyalini azalttığını gösteren bu çalışma ile uyumludur. Diğer yandan, Zheng ve ark. fukoksantin alkolle oluşturulan karaciğer hasarında NF-κB sinyal yolağında azalışa neden olduğunu rapor etmişlerdir [12]. Mevcut çalışmada fukoksantin ve kombine tedavi ile NF-κB skorunda azalma eğilimi gözlenmiştir ancak bu azalma istatistik olarak anlamlı bir düzeye ulaşmamıştır

COX-2, nötrofillerin baskın olduğu inflamasyonun erken evrelerinde ifade edilen bir pro-inflamatuvar enzimdir. Song ve ark. 'ları pankreatik COX-2 düzeyinin serulein uygulamasından sonra arttığını göstermişlerdir [8]. COX-2 epitelyal duktal hücre hasarını arttırmakta ve dokuya inflamatuvar hücreleri çekmektedir [8]. Çalışmamızda AP modeli ile artan nötrofil infiltrasyonun göstergesi olan MPO aktivitesi ve pro-inflamatuvar COX-2 skoru, BG ve fukoksantin tedavileri ile belirgin şekilde azalmıştır ancak bu azalma kontrol düzeylerine varan oranlarda gözlenmemiştir. Bu durum uygulanan tedavilerin süresine ya da dozuna bağlı olabilir. Şener ve ark. Beta Glukan'ın oksidatif organ hasarında MPO düzeyini belirgin şekilde azalttığını göstermişlerdir [17,32]. Doku COX-2 histolojik skorlamasında da hasara göre azalma gözlenmiş ancak bu azalma kontrol seviyelerine ulaşmamıştır. Önceki bir çalışmada, fukoksantin metaboliti olan fukoksantinolün, COX-2 mRNA ekspresyonunu azaltarak inflamasyonu önlediğini göstermiştir [38]. Çalışmamız fukoksantin COX-2 enzimini azaltıcı etkisi olduğunu gösteren çalışmalarla uyumludur. İlave olarak, çalışmanın genel histolojik hasar değerlendirilmesinde uygulanan tüm tedaviler hücrel hasarın azaldığını göstermiştir. Bu sonuç Liu ve ark.'larının Beta Glukan'ın pankreatik dokunun hasarını azalttığını gösteren önceki bir çalışmayı desteklemektedir [19].

IL-1β ve IL-6, AP patofizyolojisinde önemli rol oynayan iki önemli pro-inflamatuvar sitokindir [4]. Beta Glukan, sıçanlarda deneysel sepsis modelinde TNF-α, IL-1, IL-6 konsantrasyonunu, akciğer yaralanma skorunu düşürmüş ve akut akciğer hasarını önlemiştir [15]. Çalışmamızda Beta Glukan IL-1β düzeyini düşürmüş ancak IL-6 düzeyi üzerinde bir etki göstermemiştir. Fukoksantin'in lipopolisakarit ile indüklenen fare

sepsis modelinde IL-6, IL-1 β , ve TNF- α , gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin düzeyini azalttığı rapor edilmiştir [11]. Mevcut çalışmada da benzer şekilde fukoksantin IL-6 ve IL-1 β düzeylerini azaltmıştır. İlave olarak, IL-6 düzeylerindeki azalma kontrole yaklaşan bir düzeyde olmuştur. Sitokin düzeyleri açısından kombine tedavinin tek başına tedavilere göre bir üstünlüğü bulunmamıştır. Mevcut çalışmamızda Beta Glukanın anti-inflamatuvar IL-10 düzeyini artırıcı etkisi olduğunu göstermiştir. Literatürde Beta Glukan'ın IL-10 düzeyini artırıcı etkisi Tip-I diyabet modelinde gösterilmiştir [39]. Çalışmamızın sonucu önceki bu çalışma ile uyumludur.

SONUÇ

Çalışmamız Beta Glukan ve fukoksantin'in antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri aracılığı ile akut pankreatit şiddetini azalttığını, histopatolojik ve biyokimyasal olarak ortaya koymaktadır. Öte yandan kombine tedavinin tek başına tedavilere göre bir üstünlüğü gözlenmemiştir. Akut pankreatit riski taşıyan bireylerde olası akut pankreatitin etkilerini azaltmak amacı ile Beta Glukan veya fukoksantin desteği verilebilir. Beta Glukan ve fukoksantin'in akut pankreatitteki terapötik etkisinin ve mekanizmasının farklı AP modellerinde araştırılmasının yeni bir semptomatik tedavi seçeneğini oluşturma ihtimali açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı 5436 numara ve SAG-K-090518-0213 kodu ile destekleyen Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Su KH, Cuthbertson C, Christophi C. Review of experimental animal models of acute pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2006; 8(4):264–286. doi:10.1080/13651820500467358
2. Escobar J, Pereda J, Arduini A, Sandoval J, Sabater L, Aparisi L, et al. Cross-Talk between Oxidative Stress and Pro-Inflammatory Cytokines in Acute Pancreatitis: A Key Role for Protein Phosphatases. *Current Pharmaceutical Design*. 2009; 15(26), 3027–3042. doi:10.2174/138161209789058075
3. Lin ZS, Ku CF, Guan YF, Xiao HT, Shi XK, Wang HQ, et al. Dihydro-Resveratrol Ameliorates Lung Injury in Rats with Cerulein-Induced Acute Pancreatitis. *Phytother Res*. 2016 ;30(4):663-70. doi: 10.1002/ptr.5576.
4. Rakonczay Jr Z, Hegyi P, Taka'cs T, McCarroll J, Saluja AK. The role

- of NF- κ B activation in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Gut*. 2008; 57:259–267. doi:10.1136/gut.2007.124115
5. Xiong J, Wang K, Yuan C, Xing R, Ni J, Hu G, et al. Luteolin protects mice from severe acute pancreatitis by exerting HO-1-mediated anti-inflammatory and antioxidant effects. *Int J Mol Med*. 2017; 39(1): 113–125.
6. Altavilla D, Famulari C, Passaniti M, Campo GM, Macrì A, Seminara P, et al. Lipid peroxidation inhibition reduces NF- κ B activation and attenuates cerulein-induced pancreatitis. *Free Radic Res*. 2003; 37:425–35.
7. de Almeida JL, Jukemura J, Coelho AM, Patzina RA, Machado MC, da Cunha JE. Inhibition of cyclooxygenase-2 in experimental severe acute pancreatitis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006;61(4):301-6. doi:10.1590/s1807-59322006000400005
8. Song AM, Bhagat L, Singh VP, Van Acker GGD, Steer ML, Saluja AK. Inhibition of cyclooxygenase-2 ameliorates the severity of pancreatitis and associated lung injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002; 283:1166-74.
9. Raposo MF, de Moraes AM, de Moraes RM. Carotenoids from Marine Microalgae: A Valuable Natural Source for the Prevention of Chronic Diseases. *Mar Drugs*. 2015; 13(8):5128–5155.
10. Heo SJ, Ko SC, Kang SM, Kang HS, Kim JP, Kim SH, et al. Cytoprotective effect of fucoxanthin isolated from brown algae *Sargassum siliquastrum* against H₂O₂-induced cell damage. *Eur. Food Res. Technol*. 2008; 228:145–151. doi: 10.1007/s00217-008-0918-7.
11. Su J, Guo K, Huang M, Liu Y, Zhang J, Sun L, et al. Fucoxanthin, a Marine Xanthophyll Isolated From *Conticribra weissflogii* ND-8: Preventive Anti-Inflammatory Effect in a Mouse Model of Sepsis. *Front Pharmacol*. 2019; 10:906. doi: 10.3389/fphar.2019.00906. eCollection 2019.
12. Zheng J, Tian X, Zhang W, Zheng P, Huang F, Ding G, et al. Protective Effects of Fucoxanthin against Alcoholic Liver Injury by Activation of Nrf2-Mediated Antioxidant Defense and Inhibition of TLR4-Mediated Inflammation. *Mar Drugs*. 2019; 17(10): 552.
13. Şöhretoğlu D, Uz AK. Beta Glukanlar ve İmmün Sistem. 2015; 2:103 – 115
14. Jung KH, Kim MJ, Ha E, Kim HK, Kim YO, Kang SA, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 in experimental severe acute pancreatitis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006; 61(4):301-6. doi:10.1590/S1807-59322006000400005
15. Bedirli A, Kerem M, Pasaoglu H, Akyurek N, Tezcaner T, Elbeg S, et al. Beta-glucan attenuates inflammatory cytokine release and prevents acute lung injury in an experimental model of sepsis. *Shock*. 2007;27(4):397-401. doi: 10.1097/01.shk.0000245030.24235.f1
16. Ozsoy Z, Gevrek F, Ozsoy S, Dasıran MF, Akgul GG, Yenidogan E. Effect of β -glucan on acetic acid-induced colitis in rats. *Int J Clin Exp Med*. 2018;11(8):7775-7787
17. Şener G, Ekşioğlu-Demiralp E, Çetiner M, Ercan F, Çağlayan-Yeğen B. β -glucan ameliorates methotrexate-induced oxidative organ injury via its antioxidant and immunomodulatory effects. *Eur J Pharmacol*. 2006; 542(1-3):170-8.
18. Çetin E. Pretreatment with β -glucan attenuates isoprenaline-induced myocardial injury in rats. *Exp Physiol*. 2019; 104(4):505-513.

doi: 10.1113/EP086739.

- 19.** Liu M, Zhang Y, Zhang H, Hu B, Wang L, Qian H, et al. The anti-diabetic activity of oat β -d-glucan in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic mice. *Int J Biol Macromol.* 2016; 91:1170-6. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.06.083.
- 20.** Bulut NE, Özkan E, Ekinci O, Dulundu E, Topaloğlu Ü, Şehirli AÖ, et al. Beneficial effects of alpha lipoic acid on cerulein-induced experimental acute pancreatitis in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2011; 17(5):383-9.
- 21.** Carvalho KM, Morais TC, de Melo TS, de Castro Brito GA, de Andrade GM, Rao V S et al. The natural flavonoid quercetin ameliorates cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin.* 33, 1534–1539. doi:10.1248/bpb.33.1534
- 22.** Haklar G, Sayin-Ozveri E, Yüksel M, Aktan AO, Yalcin AS. Different kinds of reactive oxygen and nitrogen species were detected in colon and breast tumors. *Cancer Letters.* 2001; 165: 219–224. doi:10.1016/s0304-3835(01)00421-9
- 23.** Moreno C, Nicaise C, Gustot T, Quertinmont E, Nagy N, Parmentier M, et al. *J. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006; 291: G1089–G1099, 2006
- 24.** Koc M, Kumral ZNÖ, Özkan N, Memi G, Kacar Ö, Bilsel S, et al. Obestatin improves ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats via its antioxidant and anti-apoptotic effects: Role of the nitric oxide. *Peptides.* 2014; 60:23-31. doi:10.1016/j.peptides.2014.07.019.
- 25.** Pérez S, Pereda J, Sabater L, Sastre J. Redox signaling in acute pancreatitis. *Redox Biology.* 2015; 5:1–14. doi:10.1016/j.redox.2015.01.014
- 26.** Kim H. Cerulein pancreatitis: Oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Gut and Liver.* 2008; 2(2): 74–80. doi:10.5009/gnl.2008.2.2.74
- 27.** Yu JH, Lim JW, Namkung W, Kim H, Kim KH. Suppression of cerulein-induced cytokine expression by antioxidants in pancreatic acinar cells. *Laboratory Investigation.* 2002;82(10), 1359–1368. doi:10.1097/01.lab.0000032377.09626.c7
- 28.** Chen P, Huang L, Zhang Y, Qiao M, Yao W, Yuan Y. The antagonist of the JAK-1/STAT-1 signaling pathway improves the severity of cerulein-stimulated pancreatic injury via inhibition of NF- κ B activity. *Int J Mol Med.* 2011; 27(5):731-8. doi: 10.3892/ijmm.2011.632.
- 29.** Jakkampudi A, Jangala R, Reddy BR, Mitnala S, Nageshwar Reddy D, Talukdar R. NF-kappaB in acute pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential. *Pancreatology.* 2016; 16:477-488. doi: 10.1016/j.pan.2016.05.001.
- 30.** Jaworek J, Szklarczyk J, Kot M, Góralaska M, Jaworek A, Bonior J, et al. Chemerin alleviates acute pancreatitis in the rat thorough modulation of NF- κ B signal. *Pancreatology.* 2019;19(3):401-408. doi: 10.1016/j.pan.2019.02.005.
- 31.** Ozkan E, Akyüz C, Dulundu E, Topaloğlu U, Şehirli AÖ, Ercan F et al. Protective effects of lycopene on cerulein-induced experimental acute pancreatitis in rats. *J Surg Res.* 2012; 176(1):232-238. doi: 10.1016/j.jss.2011.09.005.
- 32.** Toklu HZ, Şehirli AO, Veliöğlu-Oğünç A, Cetinel S, Sener G. Acetaminophen-induced toxicity is prevented by beta-D-glucan treatment in mice. *Eur J Pharmacol.* 2006; 14;543(1-3):133-40.
- 33.** Zhang L, Wang H, Fan Y, Gao Y, Li X, Hu Z, et al. Fucoxanthin provides neuroprotection in models of traumatic brain injury via the Nrf2-ARE and Nrf2-autophagy pathways. *Sci Rep.* 2017; 7:46763. doi:10.1038/srep46763
- 34.** Zheng J, Piao MJ, Kim KC, Yao CW, Cha JW, Hyun JW. Fucoxanthin enhances the level of reduced glutathione via the Nrf2-mediated pathway in human keratinocytes. *Mar Drugs.* 2014; 12(7):4214-30. doi: 10.3390/md12074214
- 35.** Gukovsky I, Reyes CN, Vaquero EC, Gukovskaya AS, Pandolfi SJ. Curcumin ameliorates ethanol and nonethanol experimental pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003; 284:85–95. doi:10.1152/ajpgi.00138.2002
- 36.** Chen X, Ji B, Han B, Ernst SA, Simeone D, Logsdon CD. NF-kappaB activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response. *Gastroenterology.* 2002; 122:448–57. doi:10.1053/gast.2002.31060
- 37.** Li C, Ha T, Kelley J, Gao X, Qiu Y, Kao RL, et al. Modulating Toll-like receptor mediated signaling by (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan rapidly induces cardioprotection. *Cardiovasc Res.* 2004; 61:538.
- 38.** Park HJ, Lee MK, Park YB, Shin YC, Choi MS. Beneficial effects of *Undaria pinnatifida* ethanol extract on diet-induced-insulin resistance in C57BL/6J mice. *Food Chem Toxicol.* 2011; 49(4):727-33. doi: 10.1016/j.fct.2010.11.032.
- 39.** Karumuthil-Meilethil S, Gudi R, Johnson BM, Perez N, Vasu C. Fungal β -glucan, a Dectin-1 ligand, promotes protection from type 1 diabetes by inducing regulatory innate immune response. *J Immunol.* 2014;193(7):3308-21. doi: 10.4049/jimmunol.1400186.

TÜRKİYE'DE ORTOPEDİK ONKOLOJİ EĞİTİMİ VE GÖZLEMÇİLİK DENEYİMİ

Orthopedic Oncology Education in Turkey and Observership Experience

Özhan PAZARCI¹(0000-0002-2345-0827), Evrim ŞİRİN²(0000-0002-4752-2725), Fevzi SAĞLAM²(0000-0001-5720-4352), Ömer SOFULU²(0000-0002-5210-224X), Bülent EROL²(0000-0001-7099-6374)

ÖZET

Kas iskelet sistemi benign ve malign lezyonları ile uğraşan alt uzmanlık dalı ortopedik onkolojidir. Bu grup hastaların tedavisi zor ve multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Ortopedik onkoloji ameliyatlarının öğrenme eğrisi ve eğitimi zordur. Bu eğitiminin daha iyi anlaşılması bu alanda kariyer planlamak isteyen asistanlara ve genç uzmanlara yardımcı olacaktır. Gözlemcilik (observership) deneyim paylaşımını içeren yayınlar başka dallarda literatürde vardır. Ancak bu çalışmamız ortopedik onkoloji alanında ilktir. Bu bağlamda çalışmamızda, yazarın ortopedik onkoloji gözlemcilik deneyiminin literatür eşliğinde sunulması amaçlandı.

Anahtar kelimeler: *Ortopedi; onkoloji, eğitim; gözlemcilik*

ABSTRACT

Objective: The subspecialty that deals with benign and malignant lesions of the musculoskeletal system is orthopedic oncology. This group of patients is difficult to treat and requires a multidisciplinary approach. The learning curve and training of orthopedic oncology surgeries is difficult. A better understanding of this training will help young professionals who want to plan a career in this field. Publications involving observership experience sharing are available in other branches in the literature. However, this study is the first in the field of orthopedic oncology. In this context, our study aimed to present the author's experience of orthopedic oncology observership with the literature.

Keywords: *Orthopedics; oncology; education, observership*

¹Ortopedi ve Travmatoloji AD, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas, Türkiye

²Ortopedi ve Travmatoloji AD, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Özhan PAZARCI, Dr. Öğr. Üyesi
Evrim ŞİRİN, Dr. Öğr. Üyesi
Fevzi SAĞLAM, Ömer SOFULU, Op. Dr.
Bülent EROL, Prof. Dr.

İletişim:

Özhan Pazarcı
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji A.D.
Tel: 0 534 681 90 45
e-mail:
dr.pazarci@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 22.04.2020

Kabul tarihi/Accepted: 29.04.2020

DOI: 10.16919/bozoktip.629942

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):198-202
Bozok Med J 2020;10(2):198-202

Giriş

Kas iskelet sistemi tümör cerrahisi bir başka deyişle ortopedik onkoloji, ortopedi ve travmatolojinin bir alt uzmanlık dalıdır. Multidisipliner bir yaklaşımın gerekliliği, zor cerrahi teknikleri nedeniyle diğer ortopedi alt uzmanlık dallarından ayrılmaktadır. Ortopedik onkoloji kapsamında kas iskelet sistemini ilgilendiren, iyi ve kötü huylu yumuşak doku ve kemik tümörleri yer almaktadır. Ayrıca metastatik kemik lezyonlarının tedavisi de bu alan dâhilindedir.

Ortopedinin bu alt uzmanlık dalında uygun ve doğru bir eğitim önemlidir. Çünkü kas iskelet tümörü olan hastalarının uygunsuz yönetimi hasta sağ kalımını etkilemektedir (1). Primer malign kemik tümörlerinin az görülmesi, tanıda atlamalara yol açabilmektedir. Bunun yanında dokunulmaması gereken benign lezyonlara yapılacak işlemler fazladan tedavilere yol açabilmektedir. Ayrıca bir kemik metastazının uygun olmayan cerrahi tedavisi beklenen yaşam süresi az olan bir hastada hayati riski artırabilmektedir. Tüm bunlar göstermektedir ki kas iskelet sistemi onkolojisi eğitimi sadece bir alt uzmanlık alanı değil tüm ortopedistlerin en azından temel eğitimleri de alması gereken bir alandır (2). Ancak ülkemizde ve yurt dışında da olduğu üzere mevcut asistan eğitiminde kas iskelet tümörleri eğitiminde aksaklıklar olabilmektedir (2).

Bu yüzden bu eğitimin eksik kaldığı, asistan eğitim klinikleri olabilmektedir. Asistan programları hekimleri genel ortopedi pratiğine hazırlama yönündedir. Ancak alt uzmanlaşma ve bunun önemi giderek artmaktadır. Başlıca ortopedik alt uzmanlık alanları; ortopedik travma, omurga, el, omuz dirsek, ayak - ayak bileği, onkoloji, artroplasti ve pediatri dir (3).

Bazı ülkelerde tüm tıp dalları içerisinde mezuniyet sonrası alt uzmanlık dalı eğitimi yapmak isteyen asistan oranı en fazla ortopedi alanındadır (3).

Ortopedik onkolojinin ve eğitiminin daha iyi anlaşılması bu alanda kariyer planlamak isteyen asistanlara ve genç uzmanlara yardımcı olacaktır. Gözlemcilik deneyim paylaşımını içeren yayınlar başka dallarda literatürde vardır. Ancak bu çalışmamız ortopedik onkoloji alanında ilktir (4). Bu bağlamda sunulan çalışmamızda; Marmara

Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesinde ortopedik onkoloji gözlemcilik deneyimi ile Türkiye’deki ortopedik onkoloji eğitimi literatür taraması eşliğinde sunulması amaçlandı.

Gözlemcilik (Observership) deneyimi

Eğitim için karar vermek ilk adımı oluşturur. Burada sunulan deneyim birinci yazara aittir. Karar verildikten sonra görevlendirme için çeşitli aşamalar vardır. İlk basamak gözlemci (observer) olarak bulunulacak merkezin seçimidir. Yazarın tecrübesinde bu merkezin kabulü ve onayı alındı. Zaman ve eğitim süresinin belirlenmesi yapıldı. Ardından kendi anabilim dalımızda akademik kurul kararı alındı. Bu görevlendirme teklifi sırasıyla işleme sokuldu. Bu süreçte cerrahi tıp bilimleri, dekanlık ve rektörlük onayı alındı. Rektörlük personel şubesinden ilgili kliniğe yazı gönderildi ve belirlenen zamanda görevlendirme başladı. Son olarak görevlendirme süresi bitiminde yapılanlara ait üniversitemize rapor sunulması yapıldı. Eğer görevlendirme yapılmayacaksa kalınacak süreye göre ücretli ya da ücretsiz izin seçeneklerine de başvurulabilir. Görevlendirmenin avantajı maaşın devam etmesidir.

Ortopedi ve travmatoloji mesleğinde hangi kıdemde ve ne zaman gözlemcilik yapılmalıdır? Bunun genelde akademik kariyer düşünülüyorsa ya da mezun olduktan sonra yapılacağı düşünülmektedir. Ancak her kıdemde gözlemcilik yapmak mümkündür. Çünkü bu süreçler kitaptan okunarak kazanılmayacak eşsiz deneyimler katmaktadır. Yazar kendi deneyiminde kas iskelet sistemi sarkom cerrahisi temel prensiplerini ilk elden gözlemeleme fırsatı buldu. Ayrıca yazara, klasik ortopedik yaklaşımların (approach) dışına çıkan onkolojik yaklaşımlar, eşsiz bir anatomi öğrenimi, hâkimiyeti ve tecrübesi kattı (Resim 1).

Tümoral kitlenin çıkarılmasından sonra ektremite rekonstrüksiyon yöntemleri bu tedavilerin ayrı bir basamağını oluşturmaktadır. Rekonstrüksiyon yöntemleri, mega protez uygulamaları ve yumuşak doku rekonstrüksiyonları ile flep cerrahilerini içerebilmektedir. Ayrıca yazar fibula rekonstrüksiyon yöntemlerinin ortopedik onkolojide sıklıkla kullanılan bir yöntem olduğunu gözlemledi.



Resim 1. Onkolojik cerrahiye ait çeşitli vaka örnekleri. 1a ve b- Femur distal osteosarkom olgusu direk grafisi. 2- Yumuşak doku sarkomu nedeniyle skapulotorasik amputasyon yapılmış bir olgu. 3- Total femur rezeksiyonu ve koyulacak protezin planlanmasını gösteren resim.

Bunun yanında cerrahi sonrası oluşabilecek komplikasyonların da yönetimi önemlidir. Bunlar yara yeri problemi, enfeksiyon, dolaşım sorunları gibi çok geniş yelpazede karşımıza çıkabilmektedir.

Yazarın cerrahi dışında ekip ve vaka yönetimini, ortopedik onkolojiye karşı bitmeyen ilgi ve pozitif enerjisi olan bir mentordan gözlemlene fırsatı oldu. Ayrıca mentorün ticari şirketlerin klinik karar vermeyi kontrol etmesine izin vermemesinin önemini vurgulaması da mükemmeldi.

Yazar gözlemci olarak bulunduğu sürede ameliyat, multidisipliner hasta tartışma konsey toplantıları, poliklinik ve servis ziyaretleri şeklinde eğitim süreçlerine dâhil oldu. Bu dönemde tanılarına göre girilen ameliyathane ve yapılan işlemler tabloda özetlendi (Tablo 1). Gözlemlenen vakaların büyük çoğunluğu malign kemik ve yumuşak doku tanılarındaydı.

Ortopedik onkoloji eğitimi

Türkiye’de ortopedik onkoloji alanındaki en büyük sivil toplum kuruluşu Türk Ortopedi ve Travmatoloji birliği derneği (TOTBİD) Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri şubesidir. Bu dernek kapsamındaki ortopedistler yaptıkları kongre ve toplantılar ile ortopedik onkoloji gelişimine önderlik etmektedirler. Bugün ülkemizde kas iskelet sistemi tümörleri alanında gözlemcilik eğitimi alınacak merkez sayısı azdır. Bu alandaki primer tümörlerin az görülmesi nedeniyle gözlemci ya da fellowship eğitimleri için yıllık ortalama vaka sayısının belli oranda olması gerekmektedir. Yapılan bir çalışmada kuzey Amerika’da ortopedik onkologlar klinik çalışma zamanlarının %71’ini onkoloji alanına harcadıkları gösterilmiştir. Aynı yayında ortopedik onkologların yıllık ortalama tedavi ettikleri kemik ve yumuşak doku sarkomu sayısı 58 olarak raporlanmıştır (5). Yıllık tedavi edilen hasta sayısı yönüyle ülkemizde bu oranların üzerine çıkan merkezler vardır. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi ’de bu alanda önde gelen merkezlerin başındadır. Yazarın iki aylık deneyiminde karşılaştığı hasta sayısı ve çeşitliliği de bunu doğrulamaktadır (Tablo 1).

Ortopedik onkoloji eğitimi zordur. Kuzey Amerika’da bir yıllık fellowship programına başlayanların %69’u programı tamamlayabildiği ve bunların bir kısmının da onkoloji kariyerine devam edemedikleri bilinmektedir (5). Amerika’da ortopedik onkologlar, travma ya da erişkin rekonstrüksiyon gibi ikincil alt uzmanlık dal faaliyetlerini beraber sürdürmektedir. Bunun temeli tümürlü doku çıktıktan sonra geride kalan ekstremitenin rekonstrüksiyonuna dayanmaktadır. 2008 verilerine göre AAOS üyeleri arasında 381 kişi ortopedik onkolog olarak ilgi alanını tanımlamaktadır (5). Alt uzmanlık dalları Amerika ve bazı batı ülkelerinde yaygındır (6). Ülkemizde de resmi ya da gayri resmi, başka bir deyişle akademik alt uzmanlaşma giderek yaygınlaşmaktadır. Türkiye’de ortopedi ve travmatoloji eğitiminde standardize edilmiş asistan eğitim programları bulunmamaktadır. Genellikle ‘klinik gözlem’ ve ‘vaka temelli didaktik öğrenme’ şeklinde klinik örgüt kültürü içerisinde eğitim alınmaktadır. Diğer taraftan Türkiye’de ortopedi eğitim standartlarının geliştirmesine yönelik ciddi çalışmalar vardır (7). Bunların başında tıpta uzmanlık kurlunun oluşturduğu ortopedi ve

Tablo 1. Cerrahisi gözlemlenen hastaların dağılımı

		Tanı	Yapılan
Malign	Kemik	Humerus ewing sarkom Distal femur osteosarkom Distal femur osteosarkom Distal femur osteosarkom Proksimal tibia osteosarkom Humerus proksimal ewing sarkom Proksimal femur ewing Humerus proksimal sarkom Femur ewing sarkom	Total humerus protezi Total diz rezeksiyon protezi Total diz rezeksiyon protezi Enfeksiyon gastrokneki flepi Tibia rezeksiyon protezi Biyopsi Proksimal femur rezeksiyon protezi Biyopsi Geri kazanım ve damarlı fibula
	Yumuşak doku	Kalça pleomorfik sarkom Dirsek kitle Malign periferik sinir kılıfı tümörü Gluteal bölgede sarkom Kol ve ön kol sarkom Uyluk posterior sarkom Uyluk medialde sarkom Uyluk orta bölgede sarkom Pelvik sarkom Uyluk proksimal yerleşimli sarkom Uyluk proksimal yerleşimli sarkom	Eksizyon Eksizyon Eksizyon Eksizyon Amputasyon Hemipelvektomi Eksizyon Total femur protezi Pubik kol ile beraber eksizyon Eksizyon
Benign	Kemik	Pelvik yerleşimli anevrizmal kemik kisti Proksimal humerus anevrizmal kemik kisti Tibia distal anevrizmal kemik kisti Distal femur anevrizmal kemik kisti Femur Anevrizmal kemik kisti Sinovyal kondromatozis Tibia proksimal fibröz displazi	Küretaj ve greftleme Küretaj ve greftleme Küretaj ve greftleme Küretaj ve greftleme Küretaj ve greftleme Küretaj ve greftleme Biopsi
	Yumuşak doku	Uylukta schwannoma Uylukta hemanjiom Kolda lipoblastom	Eksizyon
Metastaz		Tiroid - proksimal femur metastazı Karsinom metastazı Meme kanseri metastazı Proksimal humerus multipl myelom Meme kanseri metastazı	Proksimal femur rezeksiyon protezi Proksimal femur rezeksiyon protezi Proksimal humerus rezeksiyon protezi

travmatoloji uzmanlık eğitimi çekirdek müfredatı vardır. Burada ortopedik onkoloji uygulamalarının asistan eğitimindeki yeri vurgulanmıştır (8). Her yıl yapılan ortopedi uzmanlık eğitim gelişim sınavı verileri incelendiğinde onkoloji soruları başarı performansında düşme izlenmektedir (9)(10). Bu verilerde bize bir alt uzmanlık dalı olarak ortopedik onkoloji eğitiminin yanında, temel asistanlık eğitimimizin içerisinde de ortopedik onkolojinin yerinin sorgulanması gerektiğini vurgulamaktadır. Ortopedi ve travmatoloji eğitimimizi geliştirme yönündeki gayretimizi artırmalıyız. Buna yurt dışında yapılan benzer örnek çalışmalarını inceleyerek başlayabiliriz (11)(12).

Ortopedik onkoloji ekibi ve cerrahisi

Ortopedik onkolojinin bir diğer zorluğu da multidisipliner bir yaklaşım gerekliliğidir (13). Ortopedik hasta değerlendirme konseyi; radyolog, radyasyon onkoloğu, medikal onkolog, patoloğ ve ortopedistten oluşur. Hasta durumuna göre buraya eklenecek dallar olabilir. Türkiye’de tümör konseyi olarak yayınlanmış en geniş seriyeye sahip yayın 2011 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından bildirilmiştir (14). Görüntüleme yöntemleri, radyasyon onkolojisi ve medikal onkolojideki gelişmeler ile patolojik tanı basamaklarındaki gelişmeler ortopedik onkoloji cerrahisinde yeni bir çağın başlangıcı olmuştur.

Bu sayede bugün ekstremitte koruyucu cerrahi ve biyolojik rekonstrüksiyon yöntemleri kullanılmaktadır. Yine bu amaçla tümör rezeksiyon protezleri gibi mega protezler sıklıkla kullanılmaktadır. Bunun yanında kemik defektleri fibula rekonstrüksiyonları ile giderilebilmektedir. Ayrıca hastadan çıkarılarak tümörden temizlenen kemik geri kazanım yöntemleri ile tekrar hastaya koyulabilmektedir. Öte yandan yumuşak doku defektleri içinde flep cerrahisine de zaman zaman başvurulmaktadır (15).

Sarkomların diğer kanser türlerine göre radyoterapi ve kemoterapiye cevaplarının daha kötü olduğu bilinmektedir (16). Bu da bir başka tedavi zorluğu olarak karşımıza çıkmaktadır. Sarkomlarda tedavinin temelini cerrahi oluşturmaktadır. Yazar gözlemci eğitimi sırasında yoğun sarkom cerrahisi deneyimledi.

SONUÇ

Ortopedik onkoloji eğitimi öğrenim eğrisi yüksek ve zorlu bir süreçtir. Hastalara multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Yazar gözlemci olarak bulunduğu surede elde ettiği kazanımlarıyla ortopedik onkoloji eğitiminin sürekliliğinin farkındadır. Bunun yanında Türkiye'de ortopedik onkoloji eğitimi daha fazla gelişmeye açıktır. Yazarlar onkoloji gözlemci deneyimini asistanlık eğitimi ya da uzmanlık eğitimi sonrasındaki herhangi bir dönemde tavsiye etmektedir. Gözlemcilik deneyiminden elde edilecek faydayı üst düzeye çıkarmak için eğitim toplantısı ya da buna benzer bir yayın çalışması bu süre içerisinde yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. Johnson GD, Smith G, Dramis A, Grimer RJ. Delays in referral of soft tissue sarcomas. *Sarcoma*. 2008;2008:1–8.
2. Burke NG, Moran CJ, Hurson B, Dudeney S, O'Toole GC. Musculoskeletal oncology training during residency. *Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong)*. 2011;19(3):350–3.
3. Daniels AH, DiGiovanni CW. Is Subspecialty Fellowship Training Emerging as a Necessary Component of Contemporary Orthopaedic Surgery Education? *Journal of Graduate Medical Education*. 2014;6(2):218–21.
4. Persaud RA. Clinical gözlemciliks: ENT, head and neck surgery at Toronto University Health Network, Canada. *The Bulletin of the Royal College of Surgeons of England*. 2010;92(10):346–7.
5. White J, Toy P, Gibbs P, Enneking W, Scarborough M. The current practice of orthopaedic oncology in North America. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2010;468(11):2840–53.

6. Sobel AD, Hartnett D, Hernandez D, Eltorai AEM, Daniels AH. Global variability in orthopedic surgery training. *Orthopedic Reviews*. 2019;11(3):107–12.
7. Öztuna V. Eğitimde akreditasyonun önemi. *TOTBİD dergisi*. 2014; 13:478–80.
8. Esenkaya İ. Ortopedi ve travmatoloji asistan eğitiminin geleceği: Bizi neler bekliyor? *TOTBİD dergisi*. 2014;13:476–81.
9. Uzmanlık Eğitimi Gelişim Sınavı (Uegs) - 2019 Değerlendirme Raporu. 2019. <http://www.totbid.org.tr/upload/files/2019UEGSS%C4%B1navRaporu.pdf>
10. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Eğitim konseyi (TOTEK) Yedinci Dönem Kitabı. 2013-2015. <http://web.citius.technology/upload/1/totekbask%C4%B1son.pdf>.
11. Roberts SM, Jarvis-Selinger S, Pratt DD, Polinijo A, Stacy E, Wisener K, et al. Reshaping orthopaedic resident education in systems-based practice. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*. 2012;94(15):e113(1).
12. Hart R, Eltorai A, Yanney K, Marsh JL, Mulcahey M, Daniels A. Update on Mentorship in Orthopaedic Resident Education: A Report from the American Orthopaedic Association. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2019;1:1.
13. Siegel GW, Biermann JS, Lucas D, Feng M, Chang AC, Smith SR, et al. The multidisciplinary management of bone and soft tissue sarcoma : an essential organizational framework. 2015;109–15.
14. Yüçetürk G, Sabah D, Keçec B, Kara AD, Yalçinkaya S. Prevalence of bone and soft tissue tumors. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2011;45(3):135-43.
15. Dabak N. Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri. *TOTBİD yayınları*. 3 baskı. 2008.
16. Crago AM, Brennan MF. Principles in Management of Soft Tissue Sarcoma. *Adv Surg*. 2015; 49(1): 107–122.

YÜKSEK HIZLI VE DÜŞÜK HIZLI PENETRAN ABDOMİNAL ATEŞLİ SİLAH YARALANMALARINDA MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER; 2962 OLGUNUN RETROSPEKTİF ANALİZİ

The Factors Affecting Mortality In Isolated Penetrating Abdominal High Velocity and Low Velocity Firearm Injuries; Retrospective analysis of 2962 cases

Şahin KAYMAK (0000-0003-4717-5791), Vahit Onur GUL(0000-0001-9071-0732)

ÖZET

Amaç: Ateşli silahlara bağlı gelişen penetran abdominal yaralanmalarda mortaliteyi etkileyen çok sayıda faktör tanımlanmıştır. Bu çalışmada yaralanma şeklinin, tahliye süresinin ve yaralanan organlara bağlı faktörlerin mortaliteye etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yaklaşık son 30 yıl içerisindeki hastanemizdeki ve daha öncesinde hastanemize sevk zinciri ile bağlı olan merkezlerdeki ateşli silahlara bağlı izole penetran abdominal yaralanma nedeni ile ölü veya yaralı olarak hastaneye getirilen 2962 olguya ait; yaralanma, ilk yardım, tahliye ve hastane kayıtları, ameliyat ve ölenlerin otopsi bulguları ve takip bilgileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Mortalite oranları piyade tüfeği, şarapnel ve tabanca yaralanmalarında sırasıyla % 26.5, 18.6 ve 12.8 olarak belirlendi. Bir, iki, üç ve üzerinde mermi ile oluşan yaralanmalarda mortalite oranlarının anlamlı şekilde yükseldiği (Yüksek Hızlı Mermi (YHM): sırasıyla % 20.4 , % 35.6 ve % 60; Düşük Hızlı Mermi (DHM): sırasıyla %9.1 , %21.5 ve % 38.4) görüldü. Silahlı çatışma sonucu oluşan ölümlerin % 56.7'sinin yaralı personel hastaneye ulaşmadan; çatışma alanında veya tahliye sırasında meydana geldiği ve bu ölümlerden YHM yaralanmalarında % 72 oranında, şarapnel yaralanmalarında ise %83 oranında majör abdominal vasküler yaralanmaların sorumlu olduğu, yaralanma sonrasında yapılan massif sıvı transfüzyonunun abdominal yaralanmalarda genel olarak mortaliteyi azaltmasına karşın vasküler yaralanmalarda etkisiz kaldığı, buna karşın tahliye süresinin kısalmasının hastane öncesi ölümleri azaltan en önemli etken olduğu (sırasıyla % 7.2 , % 17.9) belirlendi.

Sonuç: Gelişen teknoloji ve ameliyat tekniklerine rağmen, ateşli silah yaralanmalarında morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli etkenleri yaralanmaya neden olan silah türü, yaralanan karın içi organ sayısı ve Penetran Abdominal Trauma Index (PATI) skorunu sayabiliriz.

Anahtar Kelimeler: *Ateşli silah,;abdominal yaralanma; mortalite*

ABSTRACT

Aim: Numerous factors that affect mortality have been identified in penetrating abdominal injuries caused by firearms. In this study, it was aimed to investigate the effect of injury type, evacuation time and factors related to injured organs on mortality.

Material and Methods: It belongs to 2962 cases who were brought to the hospital as dead or injured due to isolated penetrating abdominal injury due to firearms in our hospital in the last 30 years and in the centers connected to our hospital with the referral chain before; injury, first aid, evacuation and hospital records, surgery and autopsy findings and follow-up information of those who died were retrospectively analyzed.

Results: It belongs to 2962 cases who were brought to the hospital as dead or injured due to isolated penetrating abdominal injury due to firearms in our hospital in the last 30 years and in the centers connected to our hospital with the referral chain before; injury, first aid, evacuation and hospital records, surgery and autopsy findings and follow-up information of those who died were retrospectively analyzed.

Conclusion: Despite developing technology and surgical techniques, the most important factors affecting morbidity and mortality in gunshot injuries are the type of weapon causing the injury, the number of injured intra-abdominal organs, and the Penetrating Abdominal Trauma Index (PATI) score.

Key Words : *Gunshot; abdominal injury; mortality*

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

Şahin KAYMAK, Dr. Öğr. Üyesi
Vahit Onur GÜL, Uzm. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Şahin KAYMAK
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği
06180 Ankara, Türkiye
Tel: +905323334114
e-mail:
sahinkaymak@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 14.02.2020
Kabul tarihi/Accepted: 12.03.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.689188

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):203-9
Bozok Med J 2020;10(2):203-9

GİRİŞ

Ateşli silah yaralanmaları, tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de travma cerrahisi ile ilgili hastanelerde yüksek mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir (1). Hasar, dokuya aktarılan enerji, dokunun özellikleri ve dokunun enerjiyi nasıl dağıttığı ile orantılıdır. Hasar kaviteye etkisi ve parçalanma tarafından yapılır. Mermi, sadece girdiği organda değil, aynı zamanda yakındaki dokularda da patlatma etkisi, vücuttaki yön değiştirmesi nedeniyle hasara neden olur (2-4). Ateşli silah yaralanmalarına maruz kalan hastalar üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Ancak mortaliteyi etkileyen ana faktör hala tartışmalıdır (5,6). Son çalışmalar, önlenilecek travma nedeniyle ölümlerin belirlenmesini amaçlamaktadır.

Ateşli silahlara bağlı penetran karın yaralanmaları abdominal yaralanmaların % 5-20'sini oluşturur. Abdominal ateşli silah yaralanmaları (ASY) baş, boyun ve toraks yaralanmalarından sonra en sık mortalite nedenidir. Penetran abdominal ASY mortalite oranları I. Dünya Savaşında % 53, II. Dünya Savaşında % 25, Kore Savaşında % 12 ve Vietnam Savaşında % 8.5 olarak belirlenmiştir (7,8). Büyük ve açık savaşlardaki azalmaya karşın mortalite oranlarının sivil yaralanmalarda, bölgesel savaşlarda ve anti-terörist çatışmalarda % 5-25 arasında değiştiği bildirilmektedir (9,10).

Son 30 yıl içerisinde Türkiye'de terörist saldırı nedeniyle çok sayıda personel ve sivil vatandaş ölmüş veya yaralanmıştır. Ateşli silahlara bağlı penetran abdominal yaralanmalarda mortalite oranının çok sayıda faktöre göre değişiklik gösterdiği bilinmektedir (5,6). Çalışmamız, bu saldırılarda meydana gelen abdominal yaralanmalara bağlı mortalite oranları ile aynı dönemde sivil silahlarla meydana gelen abdominal yaralanma olgularına ait mortalite oranlarını belirlemek, mortaliteye etki eden başlıca faktörleri ortaya koymak amacıyla retrospektif olarak gerçekleştirilmiş bir araştırmadır. Travmaya bağlı ölüm oranlarını azaltmak için mortaliteyi etkileyen faktörler belirlenmeli ve hastalar buna göre değerlendirilmelidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 30 yıllık bir süre boyunca izole abdominal yaralanma nedeniyle ölü veya yaralı olarak perifer veya

2. basamak sağlık kuruluşlarına başvuran 2962 olgu alındı. Yanık ve blast yaralanmalar, baş, boyun, toraks ve majör yumuşak doku/ekstremiteler yaralanmaları ile birlikte görülen abdominal yaralanmalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmada, yaralanmaya ait bilgiler (yaralanma zamanı ve ajanı), sahada uygulanan ilk yardım bilgileri (ilk yardım başlama zamanı ve uygulanan tedavi), tahliye bilgileri (süre/saat), hastane giriş ve ameliyat bulguları ve post-operatif takip sonuçları, ölen bütün olgular için otopsi sonuçları retrospektif olarak araştırıldı.

Oluşan mortalite zamanı üç döneme ayrıldı.

- 1- Pre-hospital mortalite (PHM): Yaralanma anından acil cerrahi uygulanabilecek hastaneye kadar olan dönemde meydana gelen ölümler.
- 2- Early Hospital Mortalite (EHM): Yaralının hastaneye ulaştırılmasından sonra acil servis, ameliyat ve postoperatif ilk 24 saat içinde şok nedeniyle meydana gelen ölümler.
- 3- Late Hospital Mortalite (LHM): Postoperatif 2. günden itibaren, genellikle gelişen komplikasyonlara bağlı meydana gelen ölümler.

Mortaliteyi etkileyen faktörler üç grupta incelendi.

- a- Yaralanma şekline ait faktörler;
 - Yaralayan ajan (YHM, DHM veya şarapnel)
 - YHM ve DHM yaralanmalarında, yaralanmaya neden olan mermi sayısı (1, 2, 3 ve üzeri)
- b- Yaralanan organa ait faktörler;
 - Yaralanan organ sayısı
 - Yaralanan organ türü (vasküler, solid organ, lümenli organ)
- c- Tedaviye ait faktörler;
 - Profesyonel ilk yardım (PIY) (bir hekim veya sağlık personeli tarafından yüksek hızlı mayi replasmanı, antibiyotik ve pansuman)
 - Yaralanma ile cerrahi tedavi arasında geçen süre

SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılarak verilerin istatistiksel analizleri gerçekleştirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

a- Yaralanma şekline ait faktörler

Yüksek hızlı mermi ile yaralanan 1830 olgudan 485'i kaybedildi. Bu kayıpların en büyük kısmı PHM dönemde (292 olgu, % 62.8), takiben EHM dönemde (112 olgu, % 22.6) ve LHM dönemde (81 olgu, % 14.6) görüldü. Şarapnel yaralanmalarında bu oranlar; PHM için % 52.5 (84 olgu); EHM için % 20 (32 olgu) ve LHM için % 27.5(44 olgu) olarak belirlendi. Düşük hızlı mermi yaralanmalarında ise PHM en düşük oranda görülürken (10 olgu, % 28.5), EHM ve LHM oranlarında göreceli bir artış olduğu bulundu. Yaralama ajanları yüksek hızlı ve düşük hızlı mermi ve şarapnel olarak 3 ana gruba ayrıldığı zaman; grupların mortalite oranları % 26.5, % 18.6 ve % 12.8 olarak belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 1).

Tablo 1. Mortalite dönemlerine göre ve yaralayan ajana göre mortalite sayı ve oranlarının dağılımı.

	YHM	Şarapnel	DHM
Olgu	1830	860	272
Mortalite sayı/oranı	485 (% 26.5)	160 (%18.6)	35 (% 12.8)
PHM	292 (% 62.8)	84 (% 52.5)	10 (% 28.5)
EHM	112 (% 22.6)	32 (% 20)	11 (% 31.5)
LHM	81 (%14.6)	44 (% 27.5)	14 (% 40)

YHM: Yüksek Hızlı Mermi, DHM: Düşük Hızlı Mermi, PHM: Pre Hospital Mortalite,
EHM: Early Hospital Mortalite, LHM: Late Hospital Mortalite

Abdomene isabet eden yüksek ve düşük hızlı mermi sayıları (1, 2, 3 ve üzeri) ile mortalite oranları karşılaştırıldığında; mortalite oranları yüksek hızlı mermilerde % 20.4, % 35.6 ve % 60.6; düşük hızlı mermilerde % 9.1, % 21.5 ve % 38.4 olarak belirlendi. Her iki mermi grubu arasında ve her bir grup için 3 ve üzeri sayıda mermi yaralanmalarında mortalite oranları arasındaki fark anlamlı olarak bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.01$) (Tablo 2).

Tablo 2. Mermi sayıları ve mermi hızları ile mortalite arasındaki ilişki.

	YHM	DHM
1 mermi (uzak menzil)	1317	208
Mortalite sayı/oran	269 (% 20.4)	19 (% 9.1)
2 mermi	381	51
Mortalite sayı/oran	136 (% 35.6)	11 (% 21.5)
3 ve üzeri mermi (yakın menzil)	132	13
Mortalite sayı/oran	80 (% 60.6)	5 (% 38.4)

YHM: Yüksek Hızlı Mermi, DHM: Düşük Hızlı Mermi

b- Yaralanan organa ait faktörler

Abdominal majör vasküler yaralanmalar YHM yaralanmalarında 332 olguda (% 18.1), şarapnel yaralanmalarında 130 olguda (% 15.1) ve DHM yaralanmalarında 38 olguda (% 14) görüldü. Solid organ (karaciğer, böbrek, dalak ve pankreas) ve barsak yaralanmaları ile YHM, DHM ve şarapnel yaralanmaları arasındaki ilişki ve mortalite oranları tabloda gösterilmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Organ yaralanmaları ve mortalite oranlarının YHM, DHM ve şarapnel yaralanmalarına göre dağılımı.

Yaralanan organ	YHM	Şarapnel	DHM	Toplam
Vasküler	332 / % 18.1	130 / % 15.1	38 / % 14	500
Mortalite sayı/oran	268 / % 80.7	90 / % 69.2	16 / % 42.1	374
Karaciğer	426 / % 23.2	123 / % 14.3	44 / % 16.1	593
Mortalite sayı/oran	82 / % 19.2	16 / % 13	5 / % 11.3	98
Böbrek	212 / % 11.5	61 / % 7	26 / % 9.5	299
Mortalite sayı/oran	54 / % 25.4	4 / % 6.5	3 / % 11.5	61
Dalak	161 / % 8.8	52 / % 6	24 / % 8.8	237
Mortalite sayı/oran	33 / % 20.4	5 / % 9.6	3 / % 12.5	41
Pankreas	94 / % 5.1	21 / % 2.4	15 / % 5.5	130
Mortalite sayı/oran	57 / % 60.6	6 / % 28.5	7 / % 46.6	70
İnce barsak	892 / % 48.7	477 / % 55.4	125 / % 46	1494
Kolon	491 / % 26.8	171 / % 19.8	62 / % 22.7	724

YHM: Yüksek Hızlı Mermi, DHM: Düşük Hızlı Mermi

c- Tedaviye ait faktörler

Olgulara bir hekim ya da sağlık profesyoneli tarafından yüksek hızda mayi replasmanı, antibiyotik ve pansuman uygulamasını içeren bir ilk yardım uygulanması ile mortalite dönemleri arasındaki ilişki tablo 4. de gösterilmiştir.

Yaralanma zamanı ile ilk cerrahi müdahalenin yapıldığı 2. basamak sağlık kuruluşuna getirilmesi arasında geçen tahliye süresinin mortalite dönemleriyle ilişkisi incelenmiş ve sonuçları tablo 5. de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan 1822 olguda genel mortalite

oranı; % 14.5 (264 olgu) olarak belirlendi. Olguların % 68'inden (1241 olgu) YHM, % 32'sinden (581 olgu) şarapnel yaralanması sorumluydu. YHM yaralanmasında mortalite oranı % 17.25 (214 olgu), şarapnel yaralanmasında ise % 8.6 (50 olgu) olarak bulundu ($p<0.001$). Çalışmaya dahil edilen laparotomi olgularında negatif laparotomi oranları YHM yaralanmasında % 3.43, şarapnel yaralanmasında % 9.10 olarak bulundu. YHM yaralanmalarında olguların % 90'ında tek mermi ile yaralanma tespit edildi ve yaralamaya neden olan mermi sayısındaki artışa göre mortalite oranlarının anlamlı derecede yükseldiği

Tablo 4. Profesyonel ilk yardım uygulaması ile mortalite dönemleri arasındaki ilişki.

PİY	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
Olgu sayısı	1008	822	427	433	210	62
PHM	128 (% 12.6)	164 (% 19.9)	38 (% 8.9)	51 (% 11.7)	6 (% 2.8)	4 (% 6.4)
EHM	46 (% 4.5)	66 (% 8)	13 (% 3)	17 (% 3.9)	7 (% 3.3)	4 (% 6.4)
LHM	37 (% 3.6)	44 (% 5.3)	18 (% 4.2)	23 (% 5.3)	10 (% 4.7)	4 (% 6.4)
Toplam	211 (% 20.9)	274 (% 33.3)	69 (% 16.1)	91 (% 21)	23 (% 10.8)	12 (% 19.2)

PİY: Profesyonel ilk yardım, PHM: Pre Hospital Mortalite, EHM: Early Hospital Mortalite, LHM: Late Hospital Mortalite

Tablo 5. Tahliye süresi ile mortalite dönemleri arasındaki ilişki.

I-S Time <2 saat	281	183	238	225	149	49
PHM	24(8.5)	24(13.1)	9(3.7)	20(8.8)	3(2)	2(4)
EHM	8(2.8)	10(5.4)	5(2.1)	5(2.2)	5(3.3)	3(6.1)
LHM	8(2.8)	7(3.8)	7(2.9)	8(3.5)	6(4)	3(6.1)
Toplam	40(14.2)	41(22.4)	21(8.8)	33(14.6)	14(9.3)	8(16.3)
I-S Time >2 saat	727	639	189	208	61	13
PHM	124(17)	140(21.9)	29(15.3)	31(14.9)	3(4.9)	2
EHM	38(5.2)	56(8.7)	8(4.2)	11(5.2)	2	1
LHM	29(3.9)	37(5.7)	11(5.8)	15(7.2)	4	1
Toplam	191(26.2)	233(36.4)	48(25.4)	57(27.4)	9(14.7)	4(30.7)

PHM: Pre Hospital Mortalite, EHM: Early Hospital Mortalite, LHM: Late Hospital Mortalite,
I-S Time: Yaralanma ile Cerrahi arasında geçen süre

belirlendi (Tablo 2).

Ölümlerin 168 tanesinin (% 63.6), PHM ve EHM dönemlerinde (yaralanma yerinde (KIA=Killed in Action), ilk yardım ve tahliye sırasında ya da hastanede ilk yardım ve peroperatuar dönemde ilk 24 saat içinde) kanama ve şok nedeniyle meydana geldiği

belirlendi. Kanamaların en büyük nedeni olarak tespit edilen major vasküler yaralanma olguların % 22'sinde belirlendi. YHM ve şarapnel yaralanmalarında, vasküler yaralanma sıklığı benzer olarak görülürken mortalite oranları arasında anlamlı farklılık vardı (Tablo 3). Mortal kanamaların diğer bir nedeni olan hepatik yaralanma

519 olguda (% 28.5) görüldü ve şarapnel ve YHM yaralanmaları arasında belirgin farklılık vardı (Tablo 3). Personelin normal donanımında bulunan ve karın bölgesi üzerinde taşınan ekipmanlara çarpma ve delme sonucunda meydana gelen mermi parçalanmasına (bullet fragmentation), 1241 YHM yaralanması içinde % 8.54 (106 olgu) oranında rastlanıldı. Fragmente ve non-fragmente mermi yaralanmaları arasında vasküler, kolon, üreter, gözden kaçan yaralanma (missed injury), yaralanan organ sayısı ve mortalite sıklıkları arasında anlamlı farklılık belirlendi (Tablo 6).

Tablo 6. Mermi parçalanması ile organ yaralanmaları, gözden kaçan yaralanmalar ve yaralanan organ sayısı arasındaki ilişki.

	Toplam	VY	KY	UY	GKY	YOS	MO
Mermi parçalanması var	106	40	78	11	9	3.75	49
(%)	8.54	37.7	73.6	10.4	8.49		46.2
Mermi parçalanması yok	1135	257	420	27	27	2.05	165
(%)	91.46	22.6	37	2.37	2.37		14.53

P<0.001, VY: vasküler yaralanma, KY: kolon yaralanması, UY: üreter yaralanması, GK: gözden kaçan yaralanma, YOS: yaralanan organ sayısı, MO: mortalite oranı

Silahlı çatışmaların genellikle gece ve açık arazide meydana gelmesi ve mayın ve roket(missile) tehdidi nedeniyle yaralıların %17 'si yaralanma sonrası ilk 1 saat içinde, %60 ise 3 saat sonra hastaneye ulaştırılarak ameliyata alındılar (Tablo 7). İlk bir saat ve iki saat içinde ameliyat edilen olgularda mortalite anlamlı şekilde azalırken, 3 saatten sonra ameliyat edilen olgularda bir farklılık görülmedi.

Tablo 7. Yaralanma ile cerrahi arasında geçen süre ile mortalite arasındaki ilişki.

YCS	Olgu	Ölüm	Mortalite oranı (%)	
<1 saat	377	23	6.1	
>1saat	1445	241	16.67	P<0.01
<2 saat	543	44	8.1	
>2saat	1279	220	17.2	P<0.05
<3saat	738	69	9.34	
>3saat	1084	195	17.98	P=0.668

YCS: Yaralanma-Cerrahi süresi

Olguların kayıtları, ameliyat ve otopsi bulgularına göre Penetran Abdominal Trauma Index (PATI) skorları hesaplandı. PATI skorları 15,25 ve 40 altı ve üstü olarak ayrıldığında mortalite oranları arasında aynı anlamlı farklılık belirlendi (Tablo 8).

Tablo 8. PATI ve mortalite oranları arasındaki ilişki.

PATI	Olgu sayısı	Ölüm sayısı	Mortalite oranı (%)
<5	465	21	4.51
6-10	617	64	10.37
11-15	445	67	15.05
16-25	193	53	27.46
26-40	69	27	39.13
>40	34	32	94.11

PATI: Penetran Abdominal Trauma Index

P1<0.001 (PATI <15 ile PATI 16-25 karşılaştırıldığında)

P2<0.05 (PATI 16-25 ile PATI 26-40 karşılaştırıldığında)

P3<0.001 (PATI 26-40 ile PATI>40 karşılaştırıldığında)

TARTIŞMA

Çatışma bölgelerinde görülen YHM yaralanmalarında oluşan blast etki nedeniyle vücutta meydana gelen hasarın şiddeti de doğal olarak artmaktadır. Bunun sonucu olarak da bu tür yaralanmalarda yüksek mortalite ve morbidite oranları görülmektedir (11).

Yaralanmaların genel ve açık bir savaşta en büyük nedeni genellikle şarapnel yaralanmalarıdır. 2. Dünya savaşı, Kore ve Arap-İsrail savaşlarında şarapnel yaralanma oranı sırasıyla % 58, % 62 ve % 82 olarak belirlenmiştir (12). Bölgesel veya anti-terörist bir savaşta ise YHM yaralanması şarapnel yaralanmasına oranla daha sık görülür (9,10,11,12). Olgularımızda diğer istatistiksel sonuçlarla benzer olarak YHM yaralanması % 68 oranında, şarapnel yaralanması ise % 32 oranında görülmüştür. Çalışmamızda mermi ve şarapnel ile ilgili izole abdominal yaralanmalar ayrı ayrı incelenmiş ve her iki ajanın birlikte görüldüğü 620 olgu ile blast ve yanık yaralanmasına bağlı 305 olgu çalışmaya alınmamıştır.

Larson çalışmasında, penetran travmalarda yaralanan organ sayısının artması ile gelişebilecek komplikasyon ve mortalite oranının da benzer şekilde artış gösterdiğini belirtmiştir (13). Yaralanan karın içi organ sayısının artması daha fazla hemoraji, daha fazla kan

transfüzyonu, daha fazla karın içi kirlenme, daha uzun ameliyat süresi, yüksek PATI skoru oluşmasına yol açarak morbidite ve mortalite oranının artırmaktadır. Çalışmamızda üç ve daha üstü organ yaralanması tespit edilen hastalarda mortalite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü ($p<0,05$).

Moore ve arkadaşları penetran karın travmalı hastalarda mortalite ve morbidite oranlarının önceden tahmin edilmesi amacıyla PATI skorunu tanımlamışlar ve ateşli silah yaralanmalarında 25 ve üzerinde skora sahip hastalarda komplikasyon oranlarını %46, 25'in altında olanlarda ise komplikasyon oranlarını %7 olarak bildirmişlerdir (14). Bu indeks daha sonra yapılan farklı çalışmaların sonuçlarıyla da desteklenmiştir (15-18). Çalışmamızda, PATI skoru ile mortalite arasındaki ilişki literatürle paralel bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p1<0,001$, $p2<0.05$, $p3<0.001$).

Son yıllarda hemodinamik durumu stabil ve peritonit bulguları olmayan seçilmiş ASY olgularından non-operatif/konservatif tedavi modeli gündeme gelmiştir (19,20). Buna karşın günümüzde toplumsal terör olaylarında, yüksek hızlı ve parça etkili silahların yaygın olarak kullanıldığı ve meydana gelen yaralanmaların savaş ortamlarından farklı olmadığı bilinmelidir. Bu nedenle karın içi YHM ve şarapnel yaralanması olan hastalara stabil olsalar dahi eksploratif laparotomi yapılması gerektiği kanısındayız.

Ateşli silah yaralanmalarında en sık ince bağırsağın etkilendiği bilinirken çalışmamızda en sık kolon yaralanması tespit edilmiş ince bağırsak ise ikinci sıklıkla etkilenen organ olmuştur (21,22). Penetran karın yaralanmalarında karın içi kirlenme ile anastomoz kaçağının en önemli kaynağı olan ve savaş sırasındaki yaralanmalarda %5-10, DHM (sivil) yaralanmalarda %1-3 oranında görülen kolon yaralanmalarının, çeşitli yayınlarda % 27-41 morbiditeye, %7-10'da mortaliteye neden olduğu bildirilmektedir (23,24). Çalışmamızda YHM ve şarapnel yaralanmalarında tespit ettiğimiz sırasıyla %3.43 ve % 9,1 olan negatif laparotomi oranlarımız ise literatür verileri ile benzerlik göstermektedir (13).

Taçyıldız ve arkadaşlarının çalışmasında yaralanma ile ameliyat arasında geçen sürenin 3 saatin altında olan olgularda mortalite oranı %7,9 iken, 3 saatten

uzun olanlarda bu oranın % 21,8 olduğu bildirilmiştir (25). Gelişen teknolojik olanaklar sayesinde artık çatışma ortamında bile her türlü sağlık hizmeti sunulabilmektedir. Bunun sayesinde hasta triyajı çatışma sahasında dahi yapıp nakil önceliği belirlenebilmektedir. Gece ve gündüz en uzak yerdeki stabil olmayan hastalar en geç bir saat içinde ilk girişim merkezine transport edilebilmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda başlıca PATI skoru, yaralanan organ sayısı, yaralayan mermi hızı ve sayısı, tahliye süresi ve sahada sağlık profesyoneline yapılan ilk yardım, gelişen teknoloji ve ameliyat tekniklerine rağmen mortalite oranlarını etkileyen en önemli faktörler olarak tespit edilmiştir.

Teşekkür: Değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Ali İhsan Uzar'a Teşekkürlerimizi bildiririz.

REFERANSLAR

- 1- Hoyt DB, Potenza BM, Cryer HG, et al. Trauma. In: Greenfield LJ, Mullholland MW, Oldham KT, Zelenock GB, Lilimoe KD eds. Surgery: Scientific Principles and Practise. 2nd edn. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:267-421
- 2- Hardaway RM. Viet-Nam wound analysis. J Trauma 1978; 18:635-643.
- 3- Taviloğlu K. Travmaya genel yaklaşım. In: Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C, Mercan S, Özmen V, eds. Sökücü N. Genel Cerrahi. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd, 2002:297-312.
- 4- Oymacı E, Kapkaç M, Uçar Y, Ertan H, Özdedeli E, Tokat Y. The effects of gunshot and shotgun wounds to mortality and morbidity. Turkish J Trauma & Emerg Surg 1997; 3:132-136.
- 5- Rignoult DP. Abdominal trauma in war. World J Surg 1992;16:940-946.
- 6- Sikiç N, Koraç Z, Krajacic I, et al. War Abdominal Trauma: Usefulness of penetrating abdominal trauma index, injury severity score and number of injured abdominal organs as predictive factors. Military Med 2001;166:226-230.
- 7- Nicholas JM, Rix P, Easley KA, et al. Changing patterns in the management of penetrating abdominal trauma: The more things change, the more they stay the same. J Trauma 2003;55(6):1095-1110.
- 8- Adams DB. Abdominal gunshot wounds in warfare: An historical review. Military Med 1983;148:15-20.
- 9- Georgi BA, Massad M, Obeid M. Ballistic trauma to the abdomen; shell fragments versus bullets. J Trauma 1991;31(5):711-715.
- 10- Mabry RL, Holcomb JB, John B, et al. United States Army Rangers in Somalia: An analysis of combat casualties on an urban battlefield. J Trauma 2000;49(3):515-529.
- 11- Martins RS, Siqueira MG, Santos MTS, Zanon-Collange N, Moraes OJS. Prognostic factors and treatment of penetrating gun-

shot wounds to the head. *Surg Neurol* 2003; 60: 98–104.

12- Vojvodic V. Management of war casualties in the Military Medical Academy (Belgrade) during combat operations in 1991/1992: An overview.

13- Larson CR, White CE, Spinella PC, Jones JA, Holcomb JB, Blackbourne LH, et al. Association of shock, coagulopathy, and initial vital signs with massive transfusion in combat casualties. *J Trauma* 2010;69:26-32

14- Cothren CC, Biffl WL, Moore EE. Trauma. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE, editors. *Schwartz's principles of surgery*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2010

15- .Uludağ M, Yetkin G, Citgez B, Yener F, Akgün I, Coban A. Effects of additional intra-abdominal organ injuries in patients with penetrating small bowel trauma on morbidity and mortality. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009;15:45-51.

16- Adesanya AA, da Rocha-Afodu JT, Ekanem EE, Afolabi IR. Factors affecting mortality and morbidity in patients with abdominal gunshot wounds. *Injury* 2000;31:397-404.

17- Mickevicius A, Klizaitė J, Tamelis A, Saladzinskas Z, Pavalkis D. Penetrating colorectal trauma: index of severity and results of treatment. *Medicina (Kaunas)* 2003;39:562-9.

18- Celen O, Oğuz S, Doğan M. Abdominal gunshot wounds: retrospective analysis of 164 patients. *Ulus Travma Derg* 2001;7:258-61.

19- Morrison JJ, Clasper JC, Gibb I, Midwinter M. Management of penetrating abdominal trauma in the conflict environment: the role of computed tomography scanning. *World J Surg* 2011;35:27-33.

20- Pryor JP, Reilly PM, Dabrowski GP, Grossman MD, Schwab CW. Nonoperative management of abdominal gunshot wounds. *Ann Emerg Med* 2004;43:344-53.

21- Feliciano DV, Burch JM, Spjut-Patrinely V, Mattox KL, Jordan GL Jr. Abdominal gunshot wounds. An urban trauma center's experience with 300 consecutive patients. *Ann Surg* 1988;208:362-70.

22- Rignault DP. Abdominal trauma in war. *World J Surg* 1992;16:940-6.

23- Hudolin T, Hudolin I. The role of primary repair for colonic injuries in wartime. *Br J Surg* 2005;92:643-7.

24- Kahya MC, Derici H, Cin N, Tatar F, Peker Y, Genç H, et al. Our experience in the cases with penetrating colonic injuries. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2006;12:223-9

25- Aldemir M, Taçyıldız, I, Girgin Sadullah. (2004). Predicting factors for mortality in the penetrating abdominal trauma. *Acta chirurgica Belgica*. 104. 4

HİPERTANSİYON KONTROLÜNDE TAMAMLAYICI VE BÜTÜNLEŞİK (İNTEGRATİF) TEDAVİ ÖRNEĞİ: MASAJ

Complementary and Integrative Treatment In Hypertension Control: Massage

Gürcan ARSLAN¹(0000 0002 2235 8084), Özlem CEYHAN²(0000-0002-1869-8713)

ÖZET

Hipertansiyon, dünya genelinde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yaklaşık bir milyar insanı etkilemekte olup kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir. Kan basıncında meydana gelen düşüşün kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesine katkı sağladığı bilinmektedir. Bu nedenle esansiyel hipertansiyonun önlenmesi ve etkin tedavisi büyük önem taşımaktadır. Farmakolojik tedavinin kan basıncını kontrol altına almada ve hipertansiyonu olan bireylerin yaşam kalitesini yükseltmede yeterli etkiyi oluşturamadığı düşünülmekte, günden güne hasta sayısının artması ve kullanılan antihipertansif ilaçların olumsuz etkileri nedeniyle bireyler farklı tedavi yöntemleri arayışına girmektedir. Günümüzde sıklıkla medikal tedaviyle birlikte tercih edilen tamamlayıcı ve bütünlük (integratif) tedaviler arasında olan yoga, akupunktur ve masaj gibi iyileştirici ve yan etki düzeyi az olan yöntemler kronik hastalığı olan bireyler tarafından kullanılmaktadır.

Tamamlayıcı ve bütünlük (integratif) tedaviler arasında yaygın olan yöntemlerden biri masajdır. Yapılan çalışmalarda, tamamlayıcı ve bütünlük (integratif) tedavi yöntemlerine başvuran hastaların yaklaşık yarısı masaj uygulamasını tercih etmektedir. Masaj; hipertansiyon, kardiyak cerrahi sonrası rehabilitasyon, baş ağrısı, demans, stres, fibromiyalji, osteoartrit, yorgunluk ve meme kanseri gibi birçok kanser türünün semptomlarını hafifletmek ve yaşam kalitesini artırmak için kullanılmaktadır.

Masajın, kan basıncı üzerine vücuttaki kan akışını dengelemesi ve gevşeme cevabının bir sonucu olarak rahatlatma sağladığı yapılan meta-analiz çalışmaları ile desteklenmektedir. Bu makalede, masajın olumlu etkileri göz önüne alındığında hipertansiyon yönetiminde nonfarmakolojik bir yöntem olarak uygulanabileceği önerilmektedir.

Anahtar Kelime: *Hipertansiyon; masaj; tamamlayıcı tedaviler*

ABSTRACT

Aim: THypertension affects about one billion people worldwide in both developed and developing countries and one of the most important causes of death from cardiovascular diseases. It is known that the decrease in blood pressure contributes to the prevention of cardiovascular complications. Therefore, prevention and effective treatment of essential hypertension is of great importance. It is thought that pharmacological treatment does not have sufficient effect on controlling blood pressure and improving the quality of life of individuals with hypertension. Because of the increasing number of patients and the negative effects of antihypertensive drugs used, individuals seek different treatment methods. Nowadays, among the complementary and integrative therapies, which are frequently preferred with medical treatment, for the reason of healing and low side effects such as yoga, acupuncture and massage are used by individuals with chronic diseases.

Massage is one of the common methods between complementary and integrative therapies. In the studies performed, approximately half of the patients applying complementary and integrative treatment methods prefer massage. Massage is used to relieve the symptoms of many types of cancer such as breast cancer, hypertension, rehabilitation after cardiac surgery, headache, dementia, stress, fibromyalgia, osteoarthritis, fatigue and to improve the quality of life.

It is supported by meta-analysis studies that massage balances blood flow in the body on blood pressure and provides relief as a result of relaxation response. In this article, considering the positive effects of massage, it is suggested that it can be applied as a nonpharmacological method in the management of hypertension.

Keywords: *Hypertension; massage; complementary therapies*

¹ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik AD, İç Hastalıkları Hemşireliği, SİVAS, Türkiye

² Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik AD, İç Hastalıkları Hemşireliği, KAYSERİ, Türkiye

Gürcan ARSLAN, Araş. Gör.
Özlem CEYHAN, Dr. Öğr. Üyesi

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Özlem CEYHAN
Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, 38039, Melikgazi/Kayseri
Tel: +05426676504
e-mail:
ozlemceyhan06@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 29.05.2019
Kabul tarihi/Accepted: 30.09.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.571378

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):210-14
Bozok Med J 2020;10(2):210-14

Giriş

Avrupa Hipertansiyon Topluluğu (European Society of Hypertension, ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (European Society of Cardiology, ESC) tarafından yayınlanan kılavuzlara göre, sistemik arteriyel basınçta kronik yüksekliğin var olması ile sistolik kan basıncının (SKB) 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının (DKB) 90 mmHg ve üstü olması hipertansiyon olarak tanımlanır (1). Dünyadaki ölümlerin %30'unun (17,3 milyon) kardiyovasküler hastalıklara (KVH) bağlı gerçekleştiği ve bu ölümlerin 9,4 milyonunun ise hipertansiyon nedeni ile olduğu bildirilmektedir (1). Dünyada hipertansiyon prevalansı incelendiğinde yaklaşık 972 milyon hipertansiyon hastası olduğu ve bu sayının büyük çoğunluğunun gelişmekte olan ülkelerde yaşadığı, bununla birlikte 2025 yılında yaklaşık 1,56 milyar kişinin hipertansiyon hastası olacağı beklenmektedir (2). Ülkemizde hipertansiyon prevalansının 30 yaş üzeri erişkinlerde %33,7 olduğu, yaşın ilerlemesi ile kan basıncı değerlerinin ortalamasında da artış olduğu bildirilmiştir. Türkiye Kalp ve Damar Hastalıklarını Önleme ve Kontrol Programı verilerine göre, toplumda hipertansiyon prevalansının %31,8 olduğu ve hipertansiyon sıklığı kadınlarda %36,1, erkeklerde %27,5 olarak belirtilmiştir. Bununla birlikte hipertansiyon tanısı alan bireylerin %32,2'sinin tanı almadan önce kan basıncını hiç ölçtürmediği, hipertansiyon hastalarının sadece %40,7'sinin hastalığının farkında olduğu tespit edilmiştir (2,3). Ayrıca Türkiye'de hipertansiyon prevalans çalışması sonuçlarına göre, hipertansiyonlu olgularda farkındalık %54,7, ilaç tedavisi alanların oranı %47,4 ve kan basıncı kontrol oranı %28,7'dir (4).

Kan basıncı yüksekliği ile vasküler hastalıklar arasında yüksek oranda ilişki olduğuna dikkat çeken çalışmalar gösteriyor ki, kan basıncında meydana gelen küçük bir düşüş bile kardiyovasküler komplikasyonların (özellikle inme) önlenmesine katkıda bulunabilir. Bu nedenle esansiyel hipertansiyonun önlenmesi ve etkin tedavisi büyük önem taşımaktadır (2,5). Hipertansiyon tedavisinde kan basıncı kontrolünde farmakolojik tedavi kadar yaşam tarzı değişikliği, stresle baş etmenin de etkin olduğu bilinmektedir. Günden güne hasta sayısının artması ve kullanılan antihipertansif ilaçların olumsuz yan etkileri nedeniyle bireyler farklı tedavi

yöntemleri arayışına girmektedir. Günümüzde özellikle tamamlayıcı ve bütünlük (integratif) tıp yöntemlerinin tedavideki rolü giderek artmaktadır (6).

Tamamlayıcı ve bütünlük (integratif) tedaviler arasında olan yoga, akupunktur ve masaj gibi iyileştirici ve yan etki düzeyi az olan yöntemler kronik hastalığı olan bireyler tarafından sıklıkla tercih edilmektedir. Özellikle Avrupa ülkelerinin bazılarında tamamlayıcı ve bütünlük (integratif) tedavilerin bir kısmı sağlık sigortası kapsamında değerlendirilmektedir (5,7).

Tamamlayıcı ve bütünlük (integratif) tedaviler arasında yaygın olan yöntemlerden biri ise masajdır. Yapılan çalışmalarda, tamamlayıcı tedavi yöntemlerine başvuran hastaların yaklaşık yarısının masaj uygulamasını tercih ettiği bildirilmektedir (8). Masaj uygulama kolaylığı ve maliyetin az olması gibi nedenlerle bireyler tarafından sıklıkla tercih edilen ve hastalıklara olan etkileri nedeniyle araştırılmaya devam edilen bir uygulamadır (6,9).

Bu derlemede hipertansiyon kontrolünde tamamlayıcı ve bütünlük (integratif) bir tedavi yöntemi olan masajın etkisi literatür doğrultusunda tartışılacaktır.

Masaj ve Masajın Vücut Üzerindeki Etkileri

En eski tedavi yöntemlerinden biri olan masaj, ilk kez Çin'de kullanılmaya başlanmıştır. Masaj, kan dolaşımını artırmak kaslarda gerilimi azaltmak ve rahatlama sağlamak amacıyla uygulanan manipulatif ve vücut temelli uygulamalardan biridir. Masaj uygulaması geleneksel Çin tıbbına göre, kan ve sıvı dolaşımını uyardığı, ağrıyı hafiflettiği ve yin-yang'ı dengelediği için birçok sağlık sorununun çözümünde tercih edilmektedir (7).

Masaj, omurga sorunları (sırt, boyun ve bel ağrıları), stres, hipertansiyon, hipertansiyona bağlı baş ağrısı, dismenore, insomnia, yorgunluk, romatizmal hastalıklar, kanser ağrısı gibi birçok durumda uygulanmakta ve etkinlikleri kanıtlanmaktadır. Ancak doku yıkımı, tromboemboli, trombosit sayısının düşük olması, osteomyelit, derin ven trombozu, kanama bozukluğu, antikoagülan ilaç alma, gebelik, osteoporoz nedeniyle kemiklerde incelleme, dejeneratif eklem

hastalıkları ve tanı konulmamış hastalıklarda masaj uygulamasının sakıncalı olduğu bildirilmektedir (10).

Masaj bölgeleri beş temel bölge olarak değerlendirilmektedir; yüz bölgesi, üst ekstremiteler, sırt bölgesi, abdomen ve alt ekstremiteler (10). Masajın vücut üzerinde; daha yumuşak, esnek ve sağlıklı deri görünümü kazanmasında, fasyada oluşan sertliklerde, bağ dokusu yapışıklıklarını gevşetmede, kalp ve büyük lenf düğümlerini uyararak artık maddelerin vücuttan uzaklaştırılmasında ve genel olarak sinir uçlarının uyarılması aracılığı ile rahatlatıcı etki sağladığı bilinmektedir (10).

Masajın Kan Basıncı Üzerine Etkisi

Masaj sırasında dokunmanın etkisi ile vazodilatör maddeler olan histamin, prostaglandinler ve nitrik oksit (NO) ortaya çıkar (11). Arter duvarlarında bulunan düz kasların gevşemesini sağlayan NO vazodilatör etki oluşturur. Dokunma etkisi ile aktifleşen ve yine vazodilatör etki sağlayan histamin ise hem sistolik kan basıncı (SKB) hem de diastolik kan basıncı (DKB) değerlerinde düşüşlere neden olduğu ve toksinlerin atılmasını sağladığı için inflamatuvar süreci engellemektedir (10,11).

Kardiyovasküler egzersiz ile aynı etkiyi yapan masaj uzun süre endotelial koruma ve gevşeme sağladığından kan basıncının düşmesini sağlamaktadır. Masajın, kan basıncı üzerine etkisi değerlendirildiğinde, vücuttaki kan akışını dengelemesi ve gevşeme cevabının bir sonucu olduğu yapılan meta-analiz çalışmaları ile desteklenmektedir (10,12).

Franklin ve ark. yaptıkları çalışmada yalnızca 30 dakika üst ekstremitelere uygulanan masajın vücudun tüm bölgelerindeki kan akımına etki ederek 48 saat boyunca kan akımını yavaşlattığını ifade etmişlerdir. Bu çalışma sonucunda, genç yetişkinlere yapılan masajın sistemik etki oluşturduğunu ve bu etkinin vazodilatasyon sonucu gelişebileceğini belirtmişlerdir (13). Masaj sırasında yapılan sıkma ve yoğurma işlemleri, iskelet kaslarının kasılıp gevşemesine benzer bir etki oluşturduğu için venöz dönüşü destek olurken diğer taraftan da vücudun toksinlerden arındırmasını sağladığı da düşünülmektedir.

Masaj genel olarak yan etkisi bulunmayan bir uygulamadır. Ancak doku yıkımı ve var olan bir durumun daha da kötüye gitme riskinin olduğu durumlarda dikkatli davranılmalıdır (14). Özellikle emboli, trombosit sayısının düşük olması, kanama bozukluğu, antikoagülan ilaç alma, gebelik, osteoporoz nedeniyle kemiklerde incelleme, bulaşıcı cilt hastalıkları, stabil olmayan kalp hastalıkları, doku veya organlarda infeksiyon, diyabet veya iyileşen bir skar nedeniyle cildin kırılabilir olması, enfekte lenf nodları, yeni ve açık yaralar, yanık alanları, yakın zamanda kırık ve çıkık varlığı, kas lifi, yangılı ve dejeneratif eklem hastalıkları ve bunun yanında tanı konulmamış hastalıklar masaj uygulaması için sakıncalı olan durumlardır (14,15).

Hipertansiyonlu Bireylerde Masajın Kullanımı

Hipertansiyon tedavisinde bireylerin destekleyici olarak kullandığı tamamlayıcı ve bütünlük (integratif) tedavi yöntemlerinden biri olan masaj birçok çalışmada farklı yöntemlerle uygulanmış ve kanıtları paylaşılmıştır. Masajla ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; masajın anksiyete düzeyini, kan basıncını, solunum hızını azalttığı saptanmıştır (12,13,16). Bunların yanı sıra masajın uyku problemleri, baş ağrısı, sırt ağrısı, gerilimi azaltma ve kas kramplarını rahatlatma gibi etkilerinin de olduğu belirtilmektedir. Sağlık problemlerinin tedavisinde medikal tedavi ile birlikte uygulanmakta olan masaj, tedavi ve bakım içerisinde yer almakta ve yaygın olarak kullanılmaktadır (17). Lafçı ve Kaşıkçı'nın doktor, ebe ve hemşirelerin katılımı ile yaptıkları çalışmada, sağlık personelinin %25'inin en az bir tamamlayıcı ve bütünlük (integratif) tedavi yöntemini kullandığı ve kullanılan bu yöntemler içerisinde en sık bitkisel tedavi (%85,4) ve masajın (%21,9) yer aldığı gösterilmiştir (16).

Masajın yapılan çalışmalar ile kan basıncı üzerine olumlu etkisinin olduğu belirlenmiştir. Hoyes and Cox haftada 2 kez olmak üzere toplam 6 hafta süresince ayak masajı uyguladıkları yoğun bakım hastalarının masaj öncesi ve sonrası kan basıncı değerlerinde anlamlı ölçüde azalma kaydetmişlerdir (18). Kusumarini and Djuniarto yaptıkları çalışmada, prehipertansif ve hipertansif bireylere haftada üç kez 10 dakika olmak üzere toplam 10 seans sırt masajı uygulaması yapmışlardır. Uygulama öncesi-sonrası SKB basıncı 8.57

+/- 7.48 mm Hg ($p = 0.00$) ve DKB 2.93 +/- 5.22 mmHg ($p = 0,05$) azalma belirlenmiş olup hipertansiyonu olan hastalarda sırt masajının kan basıncını düşürücü etkisi olduğu belirlenmiştir (19). Masaj uygulamasının hipertansiyona etkisini inceleyen bir sistematik derlemede, antihipertansif tedavi ile uygulanan masajın SKB'nda ortalama 6,92 mmHg azalma sağladığı saptanmıştır. Bu sistematik derleme sonucunda, antihipertansif tedavi olmaksızın uygulanan masajın farmakolojik tedaviden daha etkili olabileceği ifade edilmiştir (20). Walaszek tarafından yapılan bir çalışmada, hipertansif kadınlara on gün boyunca klasik masaj uygulanmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre, hipertansif kadınların masaj uygulandıktan 5 dakika sonra diastolik kan basınçlarında masaj öncesi ölçümlere göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde azalma kaydedilmiştir (21).

Olney ve ark. çalışmalarında stres ve kan basıncını kontrol altına almada sırt masajının etkili bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir (22). Osborn ve ark. sırt masajının gevşemeyi sağlayıp vazodilatatör etki yaparak kan basıncını düşürebileceğini belirterek masajı uygulanabilirliği kolay ve maliyeti düşük bir yöntem olarak hipertansiyon tedavisinde kullanmayı önermişlerdir (14). Liao ve ark. yapmış oldukları meta-analiz çalışmasında, sırt masajının SKB'nda ortalama 7,39 mmHg, DKB'nda ise ortalama 5,04 mmHg azalmaya neden olduğunu belirtmişlerdir (23). Givi ve ark. hipertansiyonu olan kadınlarla yaptıkları randomize kontrollü çalışmada; dört hafta boyunca ve haftada bir defa uygulanan sırt masajının SKB'nda 12 mmHg'lık anlamlı derecede azalmaya neden olduğunu tespit etmişlerdir (24).

Masaj ile birlikte kullanılan tamamlayıcı ve bütünleşik (integratif) tedavi yöntemlerinden biri de aromaterapidir. Aromatik yağlar ile uygulanan aromaterapi, genel olarak inhalasyon yolu ya da masaj ile cilde basınçlı hareketler aracılığıyla uygulanmakta ve cilt tarafından emilerek lenfatik drenaj ile kasların toksinlerden arınmasını sağlamaktadır (7). Cochrane veri tabanı kullanılarak yapılan sistematik derleme sonucunda aromatik yağlar uygulanan bireylerin, gevşeme hissi yaşadığı ve bu nedenle de stres düzeyleri azalırken uyku kalitelerinin de arttığı saptanmıştır (7).

Aromatik yağlar ile kan basıncını düşürmek için sıklıkla kullanılan ylang-ylang, lavanta, sandal ağacı ve jojoba yağlarından elde edilen karışım ile haftada 3 kez toplam 4 hafta yapılan masajın sistolik ve diastolik kan basınçlarında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde (SBP ($p = 0.02$), DBP ($p = 0.006$)) azalmalar oluşturduğu belirlenmiştir (25). Jojoba, tatlı badem ve zeytinyağı ile haftada 2 kez 6 seans boyunca toplam 30 dakika uygulanan sırt masajı ile, hipertansiyonu olan bireylerin hem sistolik hem de diastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı ölçüde azalma saptanırken; masaj uygulanan grubun uyku kalitesinde de önemli derecede iyileşme belirlenmiştir (20).

Masaj kan basıncını dengelemede etkin tamamlayıcı ve bütünleşik (integratif) tedavi yöntemlerinden biri olabilir. Bununla birlikte her iki cinsiyette de kan basıncını düşürmede ve belirli zaman dilimleri içerisinde çoklu seanslar şeklinde yapılmasının tek bir seansa göre daha etkili olabileceği ifade edilmektedir. Masajın uygulama süresi, dokuya yapılan baskının dozu, uygulama için kullanılan yağlar gibi birçok değişkeni bulunmaktadır. Ayrıca, masaj uygulamasının sürdürülebilirliği konusunda araştırmacıların ön yargıları bulunmakta ve masajın etkisinin yalnızca yapıldığı süre içerisinde olduğunu ifade etmektedirler (20). Masajın sürdürülebilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmada masaj uygulaması bitiminden 72 saat sonra kan basıncı ölçümleri yapılmıştır. Yapılan bu ölçümler sonucunda sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinde ilk ölçümlere göre istatistiksel açıdan anlamlı azalma kaydedilmiştir (20). Litaretür incelendiğinde masajın sürdürülebilir etkinliği konulu çalışmalara çok fazla rastlanmadığı için bu tür çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

Masajın hem sistolik hem de diastolik kan basıncı üzerinde medikal tedavi kadar olumlu etki oluşturduğu söylenebilir. Hipertansiyonu olan bireylerin kan basıncını kontrol altında tutabilmek için masaj gibi öğrenmesi ve uygulanabilirliği kolay yöntemlerin tedavilerinin bir parçası olarak kullanmaları önerilebilir. Aynı zamanda masajın uzun dönemde kan basıncı üzerine etkisini incelemek için kanıta dayalı, geniş ölçekli ve etki süresinin değerlendirildiği çalışmaların yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) 2014. Erişim tarihi: 05 Ağustos 2018
2. O'Brien E, Stergiou GS. The pursuit of accurate blood pressure measurement: a 35-year travail. *J Clin Hypertens*. 2017; 19:746-752.
3. Mollaoglu, M, Solmaz G, Mollaoglu M. Adherence to therapy and quality of life in hypertensive patients. *Acta Clinica Croatica* 2015:438-443.
4. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği, 2012. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması PatenT2. http://www.turkhipertansiyon.org/prevelans_calismasi_2.php. Erişim Tarihi: 20.06.2019.
5. Kutlutürkan S, Karataş T. Kemoterapiye bağlı kusmada tamamlayıcı tıp. *Bozok Tıp Derg*. 2014;4(3):63-65.
6. Jung B, Salfi J, Konigsberg E, Patterson C, Schaible G, Shkimba M. Bridging the divide: interprofessional education in complementary and alternative healthcare. *explore: The Journal of Science and Healing* 2017;13:129-131.
7. Davis P. *Aromatherapy An A-Z: The Most Comprehensive Guide To Aromatherapy Ever Published*. Rev Ed edition. Suffolk: Ebury Digital, 2011.p.102-286.
8. Eisenberg DM. Advising patients who seek alternative medical therapies. *Annals of Internal Medicine* 1997;127:61-69.
9. Buttagat V, Eungpinichpong W, Chatchawan U, Kharmwan S. The immediate effects of traditional thai massage on heart rate variability and stress-related parameters in patients with back pain associated with myofascial trigger points. *J Bodyw Mov Ther*. 2011;15:15-23
10. Field T. Massage therapy research review. *Complementary Therapies In Clinical Practice* 2014;20:224-229.
11. Hall EJ. Dolaşım. Yeğen Ç B, Alican İ, Solakoğlu Z,eds. *Tıbbi Fizyoloji*.13. Baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri, 2017.p.169-241.
12. Liao IC, Chen SL, Wang MY, Tsai PS. Effects of massage on blood pressure in patients with hypertension and prehypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Cardiovascular Nursing* 2016; 31:73-83.
13. Franklin NC, Ali MM, Robinson AT, Norkeviciute E, Phillips SA. Massage therapy restores peripheral vascular function after exertion. *Archives of Physical Medicine And Rehabilitation* 2014; 95:1127-1134.
14. Osborn KS, Wraa CE, Watson AB. *Medical Surgical Nursing Preparation for Practice*. Vol.1. Boston: Prentice Hall PTR, 2009.p.1241-1298.
15. CowenVS, Burkett L, Bredimus J. A comparative study of thaimassage and swedish massage relative to physiological and psychological measures. *J Bodyw Mov Ther*. 2006;10:266-275.
16. Lafçı D, Kaşıkçı M. Yataklı sağlık kuruluşunda görev yapan sağlık personelinin tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini bilme ve kullanma durumları. *Gümüşhane University Journal of Health Sciences* 2014;34:1-18.
17. Turan N, Öztürk A, Kaya N. Hemşirelikte yeni bir sorumluluk alanı: Tamamlayıcı terapi. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi* 2010; 3:93-98.
18. Hayes J, Cox C. Immediate effects of a five-minute foot massage on patients in critical care. *Intensive and Critical Care Nursing* 1999;15:77-82.
19. Kusumarini P, Ignatius D. The effect of back massage to decrease blood pressure in elderly with pre-hypertension and stage-1 hypertension in panti sosial tresna werdha yogyakarta. *Journal of Hypertens*. 2015;33:6.
20. Xiong XJ, Li SJ, Zhang YQ. Massage therapy for essential hypertension: a systematic review. *J Hum Hypertens*. 2015; 29:143-51.
21. Walaszek R. Impact of classic massage on blood pressure in patients with clinically diagnosed hypertension. *J Tradit Chin Med*. 2015; 35:396-401.
22. Olney CM. The effect of therapeutic back massage in hypertensive persons: a preliminary study. *Biol Res Nurs*. 2005;7: 98-105.
23. Liao IC, Chen SL, Wang MY, Tsai PS. Effects of massage on blood pressure in patients with hypertension and prehypertension a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Nurs*. 2014:2-11.
24. Givi M. Durability of effect of massage therapy on blood pressure. *Int J Prev Med*. 2013;4:511-516.
25. Jung D-J, Cha J-Y, Kim S-E, Ko I-G, Jee Y-S. Effects of ylang-ylang aroma on blood pressure and heart rate in healthy men. *J Exerc Rehabil*. 2013; 9: 250-255.

PROPOLİS- LİTERATÜR NE DİYOR?

Propolis- What does the literature say?

Mustafa ÜNAL¹(0000-0002-8294-2821), Onur ÖZTÜRK²(0000-0002-3371-6051), Mustafa Yasin SELCUK¹ (0000-0002-3500-1340), Muhammet Ali ORUÇ³(0000-0002-4320-8579)

ÖZET

Propolis, baldan sonra insanlar tarafından bilinirliği en yüksek arı ürünüdür. Propolisin anti mikrobiyal, anti inflamatuvar, rejeneratif, immun modulatör, anti kanser, anti oksidan vs birçok etki gösterdiği bilinmektedir. Propolis hakkında çok sayıda preklinlik çalışma olmasına rağmen bunları kliniğe uyarlamak zordur. Propolisin organizma üzerine sağlığı koruyucu ve iyileştiri etkileri göz önüne alındığında daha fazla ilgiyi hak ettiği yadsınamaz bir gerçektir, bu yüzden klinik çalışmalar üretilmeli ve desteklenmelidir.

Anahtar Sözcükler: *Propolis; sağlık; literatür*

ABSTRACT

Propolis is the most popular bee product after honey. Propolis is known to show many effects of anti-microbial, anti-inflammatory, regenerative, immune modulator, anti-cancer, anti-oxidant, etc. Although there are many preclinical studies on propolis, it is difficult to adapt them to the clinic. Given the health-promoting and healing effects of propolis on the organism, it is undeniable that it deserves more attention, so clinical studies should be produced and supported.

Keywords: *Propolis; health; literature*

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD. Samsun, Türkiye

²SBÜ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Samsun, Türkiye

³Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD. Kirsehir, Türkiye

Mustafa ÜNAL, Dr. Öğr. Üyesi
Onur ÖZTÜRK, Doç. Dr.
Mustafa Yasin SELCUK, Dr. Öğr. Üyesi
Muhammet Ali ORUÇ, Dr. Öğr. Üyesi

İletişim:

Doç. Dr. Onur ÖZTÜRK
Aile Hekimliği Uzmanı, Apiterapist
SBÜ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği,
Samsun, Türkiye
Tel: +905547536566
e-mail:
dr.onurozturk@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 21.07.2019

Kabul tarihi/Accepted: 03.05.2020

DOI: 10.16919/bozoktip.594786

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):215-23
Bozok Med J 2020;10(2):215-23

Giriş

Propolis, baldan sonra insanlar tarafından bilinirliği en yüksek arı ürünüdür. Apis mellifera tarafından çeşitli bitki kaynaklarından toplanan bir reçine karışımıdır. Arılar tarafından balmumu ile karıştırılan propolis, yabancı organizmaların yuvaya girişlerinin engellenmesi yuvalarda bulunan çatlakların kapatılması, yuva iç duvarlarının pürüzsüzleştirilmesi ve yuva içinde açığa kaldığında zararlı olabilecek ölü böcek gibi yabancı maddelerin kaplanması amacıyla kullanılmaktadır (1).

İçerik

Propolisin içinde 300'den fazla bileşik vardır. Propolisin yaklaşık yarısı reçine, dördte biri balmumu ve yağ asitleri, %10 u aromatik yağlar ve % 5 polendir. Propolis polifenol içeriği yönünden en zengin arı ürünüdür. Tedavi edici etkinliğini önemli oranda sağlayan bileşikler polifenoller ve flavonoidlerdir (2).

Sağlıkla ilgilenen akademisyenlerin literatür taramalarında en sık başvurduğu uluslararası indekslerden biri olan 'Pubmed' verilerine göre, 20.yy'da yaklaşık 500, 21.yy'da ise şuana kadar yaklaşık 2500 propolis makalesi hazırlanmıştır. Artan ilgi yeni çalışmalara zemin oluştururken, bilimsel veriler ışığında bu harika maddeden daha güvenle insanlığın faydalanmasının önünü açmaktadır.

Market süreci

Propolisin sağlıkla ilgili birçok alanda insanlığa yararları ortaya konulduktan sonra propolis ürünleri ortaya çıkmaya başlamıştır (3). Bugün yaygın kullanım formları olarak propolis içeren kapsüller, boğaz spreyleri, gargaralar, pastiller, jeller, diş macunlar, damlalar, kremler, losyonlar, sabunlar ve şampuanlar vardır. Ağırlikle kozmetik amaçlarla kullanılmakta ise de klinik kullanımı da artmaktadır. Klinikte daha çok alkol çözümleri kullanılsa da su, zeytinyağı vb. çözümler ve karışımlar kullanıma sunulmuştur.

Standardizasyonun önemi

Her yörenin propolisi yerel bitki kaynağına göre değişiklik göstermektedir. Ham propolis balmumu ve çeşitli kovan atıklarını içerir. İçeriğindeki bileşikler ve miktarları bilinmediğinden klinik kullanıma uygun değildir. Uygun üretim, depolama ve dağıtım ağı

propolisi kullanacak bir klinik için çok önemlidir (1).

Klinik özetle propolis

Propolisin immün modulator, anti-kanser, antimikrobiyal ve antioksidan etkileri vardır. Bugün özellikle cilt rahatsızlıkları (yaralar, akne, siğil, çıban), oral problemler (diş eti iltihabı, mantar enfeksiyonları, diş protezi yapıştırıcı), kalp damar hastalıkları (hipertansiyon, ateroskleroz), diyabet ve üreme sorunları için kullanıldığını görmekteyiz (4).

Bağışıklık sistemi üzerine etkisi

Propolis bağışıklık sistemini uyararak vücudun mikroplarla daha iyi savaşmasına yardımcı olabilir. Propoliste bulunan kafeoil kinik makrafoj sayı ve migrasyonunu artırır. Ayrıca, kompleman aktivasyonu ve nitrik oksiti artırması gibi mekanizmalarla makrofaj etkinliğini artırır (5).

Anti kanser etki

Propolisin antitümör özellikleri farklı yörelerde çalışılmıştır. Japonya'da yapılan klinik çalışmalar sonunda propolisin 3-12 ay süre ile sürekli alınmasının çeşitli internal kanser hücrelerini devitalize ettiği saptanmıştır. İçerisindeki bulunan kuersetin, kafeik asit, klerodan diterpenoid ve luteolin'in kansere karşı etkili olduğu bildirilmektedir (6). Yine, kavak tipi propoliste bulunan kafeik asit fenetil Esterin (CAPE), epigenin, kesretin ile Brezilya propolisinde bulunan artemillin'in antitümöral etki mekanizmaları tanımlanmıştır. Burada tümör hücreleri üzerine sitotoksik etki önemlidir (7). Propolisin hücre bölünmesinin kontrolünde önemli rol aldığı, kanser hücre büyümesini önlediği ve kanser hücrelerinin apoptozunu sağladığı saptanmıştır (8). Türk propolisinin dimetil sülfoksit ve su ekstraktlarının, antioksidan kapasiteleriyle birlikte prostat kanseri hücre dizilerinde anti-proliferatif aktiviteye sahip olabileceği sonucuna varılmıştır (9). Propolis antiinflamatuvar ve antioksidan etki ile de antitümöral etki gösterebilir (10).

Propolis anjiogenezi önleyerek tümör hücrelerinin beslenmesini bozar, kanser metastazını önleyici aktivitesi vardır. İmmunmodulator etki ile lenfositleri uyararak tümör hücrelerine karşı daha etkin savunmayı uyarır. Makrofajları uyararak antitümöral aktiviteyi

güçlendirir. Kanserle savaşta önemli olan interlökin-2 ve gama interferonu artırmaktadır (11).

Propolis kemoterapi ve radyoterapi etkinliğini artırır (12). Tedavi sonucu oluşan yan etkileri azaltır ve lökopeniyi önler (13).

Karaciğer koruyucu etki

Karbon tetra klorür ve alüminyum gibi karaciğer hasarı yapan toksinlere karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir. Bu etki antioksidan sistemleri desteklemesi ve CYP 450 ilişkili enzimler gibi mekanizmalarla açıklanmıştır (14).

Nöroprotektif etki

CAPE'nin kuvvetli antioksidan ve antiinflamatuvar etkisiyle sinir sistemine kan akımının kesildiği durumlarda oluşan hasarı azaltması beklenmektedir (15). Nörodejeneratif hastalıklarda sitokrom-c salınımını azaltarak hastalık aktivasyonunu sınırlayabilir. MS'de oksidatif stresi azaltıp klinik bulguları düzeltereği savunulmuştur (16). Epilepside valproata eklenen propolis ve balık yağı belirgin iyileşme sağlamıştır. Ayrıca valproatın yan etkilerini de sınırlayabilmektedir (17). Propolisten elde edilen uçucu yağların hipotalamus-hipofiz-adrenal bez üzerine etkili olarak anksiyeteyi önleyebileceği rapor edilmiştir (18).

Yara iyileştirici etki

Propolis ultraviolet hasarlarını (güneş yanığı, vs) azaltmaktadır (19). Propolisin %50'lik solusyonu sulfadiazin ve piyasada sıkça tercih edilen bakım kremlerine göre daha iyi yara iyileşmesi sağlar (20). Derin cilt yaralarında tamir mekanizmalarını bozmadan inflamasyonu azaltabildiği gösterilmiştir (21). Pıhtılaşmayı hızlandırması da diğer bir mekanizmasıdır (3).

Diyabetik hastalarda evre 1 ve 2 ayak ülserleri üzerine propolis merhemleri ile konvansiyonel tedavinin karşılaştırıldığı bir çalışmada propolis kullanan grupta ülser alanının daha çok küçüldüğü gözlemlenmiştir (22).

Mide koruyucu etki

Fare modellerinde mide ülseri oluşumunu önleyici etki rapor edilmiştir (23). Bu etkinlik COX2 ve proinflamuar sitokinlerin inhibisyonu gibi mekanizmalarla

açıklanmıştır. H. Piloni eradikasyonunda rol alabileceği, antibiyotiğin etkinliğini artırabileceği ifade edilmiştir (14,24).

Kardiyovasküler sistem üzerine etki

Propolis platelet agregasyonunu aspirine benzer şekilde adenosin difosfat üzerinden inhibe etmektedir (25,26). Hipertansiyon, damar sertliği ve koroner kalp hastalıklarının tedavisinde propolisin tedaviyi olumlu etkilediği gösterilmiştir. Hipertansiflerde kan basıncını düşürmekte, normotansiflerde kan basıncını etkilememektedir. Bu etkinin vazodilatasyona bağlı olduğu belirtilmiştir (27).

Dokulara kan akımının bozulduğu durumlarda iskemiyeye bağlı doku hasarı oluşmaktadır. Kanlanma yeniden sağlanıncaya kadar bu hasar devam etmektedir. Bu yüzden reperfüzyon tedavilerinin süratle yapılması gerekmektedir. Bu arada hasar alanının azaltılması için oksidatif stresi azaltıcı bazı önlemler düşünülebilir. Propolisin bu hasarları azaltabileceği gösterilmiştir (28). Propolis genel ve visseral yağlanmayı da azaltmaktadır (29).

Anti diyabetojenik etki

Anti oksidan ve anti inflamatuvar etkinliği pankreastan insülin salgılayan beta hücre hasarını azaltmaktadır. Propolis içerisindeki güçlü anti oksidan CAPE'nin bu etkiyi sağladığı bildirilmiştir (30). Deney hayvanlarında bu etki 200 mg/kg dozda gösterilmiştir (31). Yedi günde kan şekerinde belirgin düzelleme görülmüştür (32). İnsülin seviyesini ve beden kitle indeksini azalttığı da rapor edilmiştir (33). Nefropati oluşumunu geciktirdiği (34), korneayı koruduğu bildirilmiştir (35).

Diyabette yara iyileşme mekanizmaları bozulduğu için yaralar geç iyileşmektedir. Diyabetik ayak gibi yaraların iyileşmediği durumlarda olay amputasyona kadar gidebilmektedir. Propolis kullanımı şeker kontrolünü iyileştirmeye ve diyabete bağlı hasarları azaltmaya yardımcı olabilecek bir madde gibi görünmektedir. Propolisin yara iyileşmesini ve re-epitelizasyonu arttırdığı rapor edilmiştir (36).

Antimikrobiyal etki

Propolisin bakteriler, virüsler, protozoalar ve mantarlara

karşı savaşılabildiği gösterilmiştir (37). İçeriğindeki pinosembrin, galangin, pinobanksin, kumarik ve kafeik asitler antimikrobiyal etkiye sahiptir. Bu veriler aşağıda özetlenmiştir:

Antibakteriyel aktivite

Propolisin antibakteriyel özeliği en çok konuşulan etkilerinin başında gelir. Bunun nedeni propolisin kovanda var oluşu nedenidir. Ülkemizde kavak tipi propolis yaygındır. Bu propoliste antibakteriyel etkiden sorumlu bileşikler flavononlar, flavonlar, fenolik asitler ve esterleri olarak bildirilmektedir. Diğer propolis türleri olan Brezilya propolisinde prenilenmiş p-kumarik asit ve diterpen, Küba propolisinde prenilenmiş benzofenonlar antibakteriyel olarak bildirilmiştir. Propolisin antibakteriyel özellikleri bakteri üremesini inhibe etmesi, protein sentezini inhibe etmesi ve bakteri hücre duvarını parçalaması ile izah edilmektedir (38). Pseudomonas ve e. Colinin 3mg/ml'lik etanol ekstraktı tarafından tamamen inhibe edildiği ama klebsiella pneumoniae üzerine ekstraktın etki etmediği gösterilmiştir. Propolis etanol ekstraktının S. Aureus, E.Coli, P. Aeriginosa, B.subtilis, S. Epidermidis, ve B hemolitic streptokoklar da dahil gram pozitif bakterilere karşı etkinliği bildirilmiştir (39). Propolisin Gram pozitif ve negatif etkinliği kanıtlanmıştır (40,41). Oral anaerobik etkinliği Peptostreptococcus anaerobius, Lactobacillus acidophilus, Actinomyces naeslundii, Prevotella oralis, Prevotella melaninogenica, Porphyromonas gingivalis, Fusobacterium nucleatum ve Veillonella parvula gibi oral anaerobik patojenlere karşı gösterilmiştir (42).

İnsan tüberküloz basiline karşı etkisi gösterilmiştir (43). Propolis antibiyotiklerin etkinliğini arttırmaktadır (43), klinik araştırmalar propolisin, %70'lik alkolde erimiş halinin antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında bu ilaçların etkisini arttırdığını, anestezi, antioksidatif etki gösterdiğini saptamıştır. Bakteri duvarına etkili amoksisilin, sefalekssin gibi ilaçlara karşı direnci azalttığı ve ribozomlar üzerine etkili kloramfenikol, tetrasiklin ve neomisinin etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir. Propolis ile birlikte alınan antibiyotiklerin, antibiyotik rezistan Staphylococcus'larda, bu direnci kırdıkları izlenmiştir (44,45). Ancak bunlar deneysel sonuçlardır ve kliniğe nasıl uyarlanabileceği sorusu halen günceldir.

Antiviral aktivite

Polifenoller, fenil karboksilik asitler, sinamik asitler, kafeik asit gibi propolis bileşenlerinin antiviral özellikleri çalışılmıştır. Herpes, influenza, polio ve picorna virusleri üzerine yüksek etki bulunmuştur. Etkinliğini reverse traskriptaz enzim inhibisyonu ile hücre içi virus çoğalmasını engelleyerek yapmaktadır. Özellikle viral enfeksiyonların yaygın olduğu mevsimlerde yapılacak randomize kontrollü çalışmalar literatüre yardımcı olabilir. Geniş populasyon çalışmaları ile desteklenmediğinde eldeki mevcut prelinik verilerin çok yönlendirici olmadığına bir örnek Shimuzu ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Bu çalışmada invitro olarak influenza virusu üzerine etkili olan propolisler, biri hariç, influenza enfeksiyonu oluşturulan farelerde etki göstermemiştir (46). Propolisin yapısında bulunan izopentil ferulat'ın inhibe edici özeliği, flavonoidlerin virus kopyalanmasına karşı etkili olduğu (47), flavonoidler ve aromatik asit türevlerinin antiviral aktivite gösterdiği, avian influenza virusuna karşı etkili olduğu, poliovirus yayılmasını önlediği bildirilmiştir (39).

Anti fungal aktivite

Flavonoidler, kafeik asitler gibi propolis bileşenlerinin antifungal özellikleri tanımlanmıştır. Pinosembrin, galangin, benzik asit, salililik asit gibi maddelerin antifungal etki gösterdiği gösterilmiştir. Propolis, propilen glikolle birlikte trichopiton ve mycosporum üzerine etkilidir, antimikotik ilaçlara %10 propolis eklenerek candida albicans inhibisyonu artmıştır, yine flukanazole dirençli mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılması önerilmektedir (48). Oral kandidiyasizde ve özellikle diş protezi kullananlarda, saç ve tırnağın mantar enfeksiyonlarında propolis kullanılabilir, cryptococcus neoformansta da etkin bulunmuştur (39,45).

Anti protozoal aktivite

Trikomans, toxoplazma, giardia ve plasmodium gibi hastalık etkenlerine karşı etkili olduğu bulunmuştur (49).

Anti inflamatuvar etki

Esasen araşidonik asit üzerinden etkilerini göstermektedir. Lipooksijenaz enzimini inhibe

etmektedir. Lökotrienlerin sentezini azaltır, siklooksijenaz enzim inhibisyonu (COX) ile prostoglandin sentezi ve tromboksan agregasyonu azaltır. TNF alfa ve interlokin seviyelerini azaltır. T hücrelerinin uyardığı mitojenik aktiviteyi sınırladığı bildirilmiştir (15). CAPE'nin DNA sentezini baskılayarak İnsan T hücre çoğalmasını engellediği görülmüştür (50).

Anti allerjik etki

Propoliste bulunan krisin ve kaempferol gibi bileşikler, bazofil ve mast hücrelerini etkileyerek anti allerjen etki göstermektedir (51). Propoliste bulunan bioflavonoidler allerjik reaksiyon oluşturacak kimyasallara karşı bariyer oluşturmaktadır. Farelerde adhezyon moleküllerini azaltıp karaciğer ve sinir hücre hasarını azalttığı gösterildiğinden septik şok tedavisinde kullanılabilirliği öngörülmektedir (52).

Anti oksidan etki

Propolisin güçlü anti oksidan etkinliği gösterilmiştir (53). Vücutta reaksiyonlar sonucu meydana gelen oksijen radikallerinin uzaklaştırılması hücre hasarını engellemektedir. CAPE'nin antioksidan etkinliği galanginden güçlüdür (54). Aromatik ve uçucu yağlar, flavanoidler, vanilin, izovanilin, kafeik, benzoik ve askorbik asitler, benzil alkol ve sinamik asit bu etkiyi yapmaktadır (55). Brezilya propolisinde artepilin C nin etkili olduğu anti oksidan mekanizmalar gösterilmiştir (56). Propolisin anti oksidan etkinliği vitamin C'den daha güçlüdür (41).

Ağız sağlığı

Ağızdaki cerrahi girişimlerden sonra propolis kullanımı epitelizeasyonu arttırmakta ve yara iyileşmesini hızlandırmaktadır (57). Dişlerin yerinden çıkarılıp sonra yeniden implante edilmesi gereken durumlarda dişin saklanacağı ortam önemlidir. Propolis %10 solusyonu diğer ortamlara göre daha iyi bir saklama alternatifidir (58). Diş pulpasının kapatılması gereken durumlarda propolis ile kapatılırsa diş pulpa iltihabı azalmakta ve onarıcı dentin oluşumu artmaktadır (59). İntrakanal irrigasyon için propolis kullanıldığında sodyum hipoklorit kadar etkili bir antimikrobiyal etkinlik görülmüştür (60). Ağız yıkama suyu olarak propolisin (%1-2,5-5-10) etkinliği kloheksidinle (%2) karşılaştırıldığında oral mikroorganizmalar üzerine klorheksidin daha

etkili iken gingival fibroplastlar üzerine propolis daha az sitotoksitesite göstermiştir (61). Propolis dental plak oluşumunu azaltmaktadır (62). Diş çürümelerinden sorumlu mekanizmalardan en önemlisi Str. Mutans, Str. Sabrinus ve lactobasiller gibi organizmaların yol açtığı enfeksiyonlardır. Propolis etkisini hem direkt bakteriler üzerine hem de glikozil transferaz enzim inhibisyonu ile göstermektedir (62,63). Propolis + florür kombinasyonunun diş çürüklerini azaltmada klorheksidin + florür kombinasyonu kadar etkili olduğu bildirilmiştir (63). Diş jelinin proteze bağlı stomatitte kullanılabilirliği belirtilmiştir (64). Propolisin ağızda aft olgularında kullanılabilirliği, periodontite bağlı alveolar kemik kaybını azalttığı, periodontit tedavisinde ve diş taşları oluşumu engellemek adına kullanılabilirliği belirtilmiştir (65,66). HIV pozitif hastalarda oral candida enfeksiyonları önemli problemlerdir. Bu hastalarda alınan candida türleri propolis etanol çözütü, nistatin, clomtrimazole, econasol ve flukanazole test edilmiştir. Propolis nistatin kadar etkili bulunmuştur (67). Takma diş ve protezlere bağlı stomatit gelişmekte ve irritasyon devam ettiği için çoğunlukla kronikleşmektedir. Propolis jelinin bu durumu önleyebileceği gösterilmiştir (64). Diş hassasiyetini azaltmada propolis efektiftir (68). Elektron mikroskopu ile propolisin dental tubulleri kapattığı gösterilmiştir (69). Enterokokkus fecalis'e karşı olan etkinliği propolisi etkili intra kanal ilaç adayı yapmaktadır (70,71). Rekürren aftöz stomatitte propolisin atak sayısını azaltabileceği ve hayat kalitesini yükseltebileceği belirtilmiştir (72).

Anti Artrit

Kıkırdak ve kondrosit onarımı da propolis tarafından desteklenir. Septik artritte antibiyotik kadar etkilidir (73). İtalya'da yapılan bir çalışma, propolis ve içerisindeki CAPE'nin, IL-1beta'nın zararlı etkilerini durdurabildiğini belirtmektedir, bu etkinin kıkırdak dokuyu inflamatuvar süreçlerde koruyabileceği öngörülmüştür (74).

Aşı çalışmaları

Suid herpesvirus tip-1 (SuHV-1)'e karşı aşı üretiminde görevli araştırmacılar, farelere uygulanacak aşı içerisine etanolla ekstrakte edilmiş yeşil propolis özünü kattıklarında artmış immun cevap ile karşılaşmışlardır (75).

Dozaj

Propolisin klinik kullanıma sunulması çok kolay olmayan bir süreçtir. Konvansiyonel anlamda ilaç geliştirme basamakları uygulanmadığı için doz ve güvenlik verilerimiz eksiktir. İnsanların günde 10 gr propolisi alabileceği, ancak tedavi amaçlı kullanımlar için günde 1–3 gr'lık dozların tavsiye edildiği bildirilmektedir (76).

Raf ömrü

Propolis genellikle dayanıklı bir üründür. Ancak klinikte propolisin kullanma tarihleri net olarak verilmelidir. Dondurulup kurutulan propolis uzun süre antibakteriyel özelliklerini koruyabileceği bildirilmiştir. Bu uzun süre ne kadardır sorusuna yanıt için yeterli kaynak yoktur. Klinikte kullanılmadan önce tazelik ölçütü olan beta glikosidaz bakılması uygun olabilir. Oda sıcaklığında bu enzim aktivitesinin hızla düşmesi propolisin klinikte uzun süre beklediğini ya da uygun depolama şartlarında saklanmadığını göstermektedir. Fotooksidasyona duyarlı bileşikler yüzünden karanlıkta depolanmalı, etanol özütleri kahverengi şişelerde olmalıdır. Propolisin etanol özütleri depolamadan 15 yıl sonra dahi antimikrobiyal aktivitesi devam ettirmiştir (77).

Propolis klinikte kullanım problemleri

Allerji

Propolisin kendisi veya içeriğindeki polen allerjik reaksiyona yol açabilir. Cilt testlerinde kişilerin %1-6 sında hassasiyet bildirilmektedir. Ancak bunun propolisin klinik kullanımını ne derece etkileyeceği tartışılmalıdır. Daha yüksek konsantrasyonlarda ağızda çığnenmesi allerjik reaksiyonlar yapabilir. Bunlar ağız ülserleri, perioral dermatit, dudak ödemi şeklinde olabilir. Bazı kişilerde bulantı görülebilir. Yüksek dozlarda allerjik etkisi mast hücre degranülasyonu ile açıklanmıştır (78).

İlaç etkileşimleri

Propolisin ilaç etkileşimlerine dair yeterli veri yoktur. Bazı antibiyotiklerin etkinliğini artırdığı ve antibiyotik direncini azalttığı bildirilmiştir. Ancak propolis etanol çözütü içeriğindeki etanol çeşitli ilaçlarla etkileşebilir, bunların en bilinenleri sulfiram ve metranidazol'dur (79).

Yabancı madde

Propolis içerisinde ağaçtan gelen odunsu maddeler, ölü arılar /arı parçaları, pestisit ve ağır metal kalıntıları gibi pek çok yabancı madde olabilir. Bunlar propolis toplama alanlarından, boya ve metal malzemedan, propolisi toplayan gereçlerden (metal kaşık, metal kaplar, propolis tuzaklarının yapıldığı madde veya propolis depolama kabından) gelebilir. Kurşun hipokrom mikrositer anemi, hafıza ve konsantrasyon problemleri, hipertansiyon ve diğer hastalıklara neden olabilir (80). Bununla beraber propolis kullandığı için ağır metal zehirlenmesi ya da pestisitlerin neden olduğu bir klinik vaka henüz bilim dünyasına sunulmamıştır.

Gebelik

Gebeler ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır ve diğer kovan ürünlerinde olduğu gibi güvenlik çalışmaları gelene kadar gebelere önerilmemelidir.

Ürüne güven problemi

Bir hastaya 'antibiyotik kadar etkili' veya 'kansere karşı çözüm', vs diyerek propolis teklif etmek etik ve doğru olmadığı gibi doktorları buna ikna etmek çok zordur. Propolisin konvansiyonel tıbbi alternatif değil, tamamlayıcı olarak yardımcı olması fikri daha mantıklı ve sürdürülebilir bir seçenektir. 2014 yılında yürürlüğe giren GETAT yönetmeliği ile artık geleneksel tedaviler sadece sertifikalandırılmış sağlık çalışanları tarafından klinik ortamlarda uygulanacaktır. Böylece merdiven altı üretim ve reçetelemenin önüne geçilebilir, doğru yerde, doğru endikasyonlarda, doğru kişilerce, doğru kişilere temini sağlanabilir (81).

SONUÇLAR

Propolisle ilgili yapılan çalışmalar geçerliliği yüksek kanıtlar sunmaktadır. Propolis hakkında çok sayıda prelinik çalışma olmasına rağmen bunları kliniğe uyarlamak zor bir süreçtir. Propolisin organizma üzerine sağlığı koruyucu ve iyileştirici etkileri göz önüne alındığında daha fazla ilgiyi hak ettiği yadsınamaz bir gerçektir, bu yüzden klinik çalışmalar üretilmeli ve desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Mutlu C, Erbaş M, Tontul SA. Bal ve Diğer Arı Ürünlerinin Bazı Özellikleri ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. *Akademik Gıda*. 2017;15(1): 75-83.
2. Salomao K, Pereira PRS, Campos LC, Borba CM, Cabello PH, Marcucci MC, et al. Brazilian propolis: correlation between chemical composition and antimicrobial activity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2008;5(3): 317-324.
3. Kumova U, Korkmaz A, Avcı BC, Ceyran G. Önemli bir arı ürünü: propolis. *Uludağ Arıcılık Dergisi*. 2002;2:10-23.
4. Gupta RK, Stangaciu S. Apitherapy: Holistic Healing Through the Honeybee and Bee Products in Countries with Poor Healthcare System. In: Gupta R., Reybroeck W., van Veen J., Gupta A. (eds) *Beekeeping for Poverty Alleviation and Livelihood Security*. Dordrecht, Springer, 2014.
5. Wu KKY. Biochemical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Biochem. Pharmacol*. 1998;55:543-7.
6. Samarghandian S, Afshari JT, Davoodi S. Honey induces apoptosis in renal cell carcinoma. *Pharmacogn Mag*. 2011;7(25):46-52.
7. Matsuno T, Jung SK, Matsumoto Y, Saito M, Morikawa J. Preferential cytotoxicity to tumor cells of 3,5- diprenyl-4-hydroxycinnamic acid (artepillin C) isolated from propolis. *Anticancer Research*. 1997; 17(5): 3565-8.
8. Kurt FÖ, Vatanserver SH, Sorkun K, Gürhan SID, Türkoz E. Inhibitory effects of propolis on human osteogenic sarcoma cell proliferation mediated by caspase pathway. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Dergisi*. 2010;16 (3): 397-404.
9. Barlak Y, Değer O, Çolak M, Karataylı SC, Bozdayı AM, Yücesan F. Effect of Turkish propolis extracts on proteome of prostate cancer cell line. *Proteome Sci*. 2011;9:74.
10. Beltrán-Ramírez O, Alemán-Lazarini L, Salcido-Neyoy M, Hernández-García S, Fattel-Fazenda S, Arce-Popoca E, et al. Evidence that the anticarcinogenic effect of caffeic acid phenethyl ester in the resistant hepatocyte model involves modifications of cytochrome P450. *Toxicol Sci*. 2008;104(1):100-6.
11. Ahn MR, Kim SW, Kumazawa S, Ohta T. Artepillin C suppresses aAngiogenesis by inhibiting tubeformation and inducing apoptosis of endothelial cells. *Journal of Food and Nutrition Research*. 2013;1 (5): 92-6.
12. Akyol S, Ginis Z, Armutcu F, Ozturk G, Yigitoglu MR, Akyol O. The potential usage of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) against chemotherapy-induced and radiotherapy-induced toxicity. *Cell Biochem Funct*. 2012;30(5):438-43.
13. Carvalho AA, Finger D, Machado CS, Schmidt EM, Costa PM, Alves APNN, et al. In vivo antitumoural activity and composition of an oil extract of Brazilian propolis. *Food Chem*. 2011;126: 1239-1245.
14. Banskota AH, Tezuka Y, Adnyana IK, Ishii E, Midorikawa K, Matsushige K, et al. Hepatoprotective and anti-Helicobacter pylori activities of constituents from Brazilian propolis. *Phytomedicine*. 2001;8(1): 16-23.
15. Onur E, Nalbantsoy A, Kışla D. İmmünoterapi ve Propolisin Kanser İmmünoterapisinde Kullanım Potansiyeli. *Food and Health*. 2018;4(4): 231- 246.
16. İlhan A, Akyol O, Gürel A, Armutcu F, Iraz M, Oztas E. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester against experimental allergic encephalomyelitis-induced oxidative stress in rats. *Free Radic Biol Med*. 2004;37(3):386-94.
17. Mannaa F, El-Shamy KA, El-Shaikh KA, El-Kassaby M. Efficacy of fish liver oil and propolis as neuroprotective agents in pilocarpine epileptic rats treated with valproate. *Pathophysiology*. 2011;18(4):287-94.
18. Li YJ, Xuan HZ, Shou QY, Zhan ZG, Lu X, Hu FL. Therapeutic effects of propolis essential oil on anxiety of restraint-stressed mice. *Hum Exp Toxicol*. 2012;31(2):157-65.
19. Cole N, Sou PW, Ngo A, Tsang KH, Severino JA, Arun SJ, et al. Topical 'Sydney' propolis protects against UV-radiation-induced inflammation, lipid peroxidation and immune suppression in mouse skin. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;152(2):87-97.
20. Eröksüz Y, Canpolat İ, Silici S. Comparison of healing effects of propolis to silver sulfadiazine on full thickness skin wounds in rabbits, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Dergisi. 2008;22:17-20.
21. de Moura SAL, Negri G, Salatino A, Lima LDC, Dourado LPA, Mendes JB, et al. Aqueous Extract of Brazilian Green Propolis: Primary Components, Evaluation of Inflammation and Wound Healing by Using Subcutaneous Implanted Sponges. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011; 748283.
22. Afkhamizadeh M, Aboutorabi R, Ravari H, Fathi Najafi M, Ataei Azimi S, Javadian Langaroodi A, et al. Topical propolis improves wound healing in patients with diabetic foot ulcer: a randomized controlled trial. *Nat Prod Res*. 2018;32(17):2096-9.
23. Nakamura T, Ohta Y, Ikono K, Ohashi K, Ikono T. Protective Effect of Repeatedly Preadministered Brazilian Propolis Ethanol Extract against Stress-Induced Gastric Mucosal Lesions in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;383482.
24. Barros MP, Sousa JPB, Bastos JK, de Andrade SF. Effect of Brazilian green propolis on experimental gastric ulcers in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007;110(3): 567-571.
25. Bojić M, Antolić A, Tomićić M, Debeljak Ž, Maleš Ž. Propolis ethanolic extracts reduce adenosine diphosphate induced platelet aggregation determined on whole blood. *Nutr J*. 2018;17(1):52.
26. Zhang YX, Yang TT, Xia L, Zhang WF, Wang JF, Wu YP. Inhibitory effect of Propolis on platelet aggregation in vitro. *J Healthc Eng*. 2017;3050895.
27. Kubota Y, Umegaki K, Kobayashi K, Tanaka N, Kagota S, Nakamura K, et al. Anti-hypertensive effects of Brazilian propolis in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2004;31 Suppl 2:S29-30.
28. Çetin E, Silici S, Cetin N, Effects of diets containing different concentrations of propolis on hematological and immunological variables in laying hens, *Poultry Sci*. 2010;89 (8): 1703-8.
29. Silici S. Propolis üzerine ön klinik araştırmalar. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2015; 31(3):185-191.
30. Okutan H, Özçelik N, Yılmaz HR, Uz E. Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipid peroxidation and antioksidant enzymes in diabetic rat heart. *Clin Biochem*. 2005; 38: 191- 196.
31. Shukla S, Bhadauria M, Jadon A. Effect of propolis extract on acute carbon tetrachloride induced hepatotoxicity. *Indian J Exp*

- Biol. 2004; 42:993-7.
32. Fuliang HU, Hepburn HR, Xuan H, Chen M, Daya S, Radloff SE. Effects of propolis on blood glucose, blood lipid and free radicals in rats with diabetes mellitus. *Pharmacol Res.* 2005;51(2): 147-52.
33. Zamami Y, Takatori S, Koyama T, Goda M, Iwatani Y, Doi S, et al. Effect of propolis on insulin resistance in fructose-drinking rats. *Yakugaku Zasshi.* 2007;127(12):2065-73.
34. Abo-Salem OM, El-Edel RH, Harisa GE, El-Halawany N, Ghonaim MM. Experimental diabetic nephropathy can be prevented by propolis: Effect on metabolic disturbances and renal oxidative parameters. *Pak J Pharm Sci.* 2009;22(2):205-10.
35. Emre S, Yılmaz Z, Öztürk F, Emre MH. Propolis prevents the effects of chronic alcohol intake on ocular tissues. *Ophthalmic Res.* 2009;42(3):147-51.
36. McLennan SV, Bonner J, Milne S, Lo L, Charlton A, Kurup S, et al. The anti-inflammatory agent Propolis improves wound healing in a rodent model of experimental diabetes. *Wound Repair Regen.* 2008;16(5):706-13.
37. Bastos EMAF, Simone M, Jorge DM, Soares AEE, Spivak M. In vitro study of the antimicrobial activity of Brazilian propolis against *Paenibacillus* larvae. *Journal of Invertebrate Pathology.* 2008;97(3): 273–281.
38. Takaisikikuni NB, Schilcher H. Electron-microscopic and micro calorimetric investigations of the possible mechanism of the antibacterial action of a defined propolis provenance. *Planta Med.* 1994;60:222–7.
39. Kujumgiev A, Tsvetkova I, Serkedjieva Y, Bankova V, Christov R, Popov S. Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *J Ethnopharmacol.* 1999;64(3):235-40.
40. Seidel V, Peyfoon E, Watson DG, Fearnley J. Comparative study of the antibacterial activity of propolis from different geographical and climatic zones. *Phytother Res.* 2008;22(9): 1256-63.
41. Velazquez C, Navarro M, Acosta A, Angulo A, Dominguez Z, Robles R, et al. Antibacterial and free-radical scavenging activities of Sonoran propolis. *Appl Microbiol.* 2007;103: 1747-56.
42. Koru O, Toksoy F, Acikel CH, Tunca YM, Baysallar M, Uskudar Guclu A, et al. In vitro antimicrobial activity of propolis samples from different geographical origins against certain oral pathogens. *Anaerobe.* 2007;13: 140-145.
43. Sforcin JM. Propolis and the immune system: a review. *J Ethnopharmacol.* 2007;113(1):1-14.
44. Öztürk Aİ. Propolis. *Beekeeper's World.* 2006;2(1):31-33.
45. Tlak Gajger I, Pavlović I, Bojić M, Kosalec I, Srećec S, Vlanić T, et al. The components responsible for the antimicrobial activity of Propolis from continental and Mediterranean regions in Croatia. *Czech J Food Sci.* 2017;35:376–85.
46. Shimizu T, Hino A, Tsutsumi A, Park YK, Watanabe W, Kurokawa M. Anti-influenza virus activity of propolis in vitro and its efficacy against influenza infection in mice. *Antivir Chem Chemother.* 2008;19(1):7-13.
47. Marcucci MC. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie.* 1995;26(2):83-99.
48. Koç AN, Silici S. Comparative study of in vitro methods used to analyse the antifungal activity of propolis against *Trichophyton rubrum* and *T. mentagrophytes*. *Ann. Microbiol.* 2008; 58(3): 543-7.
49. Salomão K, de Souza EM, Henriques-Pons A, Barbosa HS, de Castro SL. Brazilian Green Propolis: Effects In Vitro and In Vivo on *Trypanosoma cruzi*. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:185918.
50. Márquez N, Sancho R, Macho A, Calzado MA, Fiebich BL, Muñoz E. Caffeic acid phenethyl ester inhibits T-cell activation by targeting both nuclear factor of activated T-cells and NF-kappaB transcription factors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;308(3):993-1001.
51. Chirumbolo S. Propolis as anti-inflammatory and anti-allergic compounds: which role for flavonoids? *Int Immunopharmacol.* 2011;11(9):1386-7.
52. Korish AA, Arafa MM. Propolis derivatives inhibit the systemic inflammatory response and protect hepatic and neuronal cells in acute septic shock. *Braz J Infect Dis.* 2011;15(4):332-8.
53. Wu WM, Lu L, Long Y, Wang T, Liu L, Chen Q, et al. Free radical scavenging and antioxidative activities of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and its related compounds in solution and membranes: a structure-activity insight. *Food Chemistry.* 2007;(105-1): 107–115.
54. Russo A, Longo R, Vanella A. Antioxidant activity of propolis: role of caffeic acid phenethyl ester and galangin. *Fitoterapia.* 2002;73 Suppl 1:S21-9.
55. Shimizu K, Ashida H, Matsuura Y, Kanazawa K. Antioxidative bioavailability of artepillin C in Brazilian propolis. *Arch Biochem Biophys.* 2004;424(2):181-8.
56. Bankova V. Chemical diversity of propolis makes it a valuable source of new biologically active compounds. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science.* 1(2):23-8.
57. Magro-Filho O, de Carvalho AC. Topical effect of Propolis in the repair of sulcoplasties by the modified Kazanjian techniques. Cytological and clinical evaluation. *J. Nihon Univ. School Dentistry.* 1994;36: 102-111.
58. Ozan F, Polat ZA, Er K, Ozan U, Deger O. Effect of propolis on survival of periodontal ligament cells: new storage media for avulsed teeth. *J. Endod.* 2007;33(5): 570-3.
59. Sabir A, Tabbu CR, Agustiono P, Sosroseno W. Histological analysis of rat dental pulp tissue capped with propolis. *J. Oral Sci.* 2005;47(3): 135-8.
60. Al-Qathami H, Al-Madi E. Comparison of sodium hypochlorite, propolis and salineas root canal irrigants: A pilot study. *Saudi Dental J.* 2003;5: 100-2.
61. Ozan F, Sümer Z, Polat ZA, Er K, Ozan U, Deer O. Effect of mouth rinse containing propolis on oral microorganisms and human gingival fibroblast. *Eur. J. dentistry.* 2007; 11:195-200.
62. Koo H, Cury JA, Rosalen PL, Ambrosano GM, Ikegaki M, Park YK. Effect of a mouthrinse containing selected propolis on 3-day dental plaque accumulation and polysaccharide formation. *Caries Res.* 2002;36(6): 445-8.
63. Hayacibara MF, Koo H, Rosalen PL, Duarte S, Franco EM, Bowen WH, et al. In vitro and in vivo effects of isolated fractions of Brazilian propolis on caries development. *J. Ethnopharmacol.* 2005;101:110-5.
64. Santos VR, Gomes RT, de Mesquita RA, de Moura MD, França EC, de Aguiar EG, et al. Efficacy of Brazilian propolis gel for

the management of denture stomatitis: a pilot study. *Phytother Res.* 2008;22(11):1544-7.

65. Toker H, Ozan F, Ozer H, Ozdemir H, Eren K, Yeler HJ. A morphometric and histopathologic evaluation of the effects of propolis on alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *Periodontol.* 2008;79(6): 1089-94.

66. Hidaka S, Okamoto Y, Ishiyama K, Hashimoto K. Inhibition of the formation of oral calcium phosphate precipitates: the possible effects of certain honeybee products. *J. Periodontal Res.* 2008;43(4):450-8.

67. Martins RS, Péreira ES Jr, Lima SM, Senna MI, Mesquita RA, Santos VR. Effect of commercial ethanol propolis extract on the in vitro growth of *Candida albicans* collected from HIV-seropositive and HIV-seronegative Brazilian patients with oral candidiasis. *J. Oral Sci.* 2002;44(1): 41-8.

68. Mahmoud AS, Almas K, Dahlan AA. The effect of Propolis on dentinal hypersensitivity and level of satisfaction among patients from a university hospital, Riyadh, Saudi Arabia. *Indian J. Dental Res.* 1999;10: 130-7.

69. Almas K, Mahmoud A, Dahlan A. A comparative study of Propolis and saline application on human dentin: A SEM Study. *Indian J. Dental Res.* 2001;12: 21-7.

70. Oncag O, Cogulu D, Uzel A, Sorkun K. Efficacy of propolis as an intracanal medicament against *Enterococcus faecalis*. *General Dentistry.* 2008;54(5):319-22.

71. Awawdeh L, Al-Beitawi M, Hammad M. Effectiveness of propolis and calcium hydroxide as a short-term intracanal medicament against *Enterococcus faecalis*: a laboratory study. *Aust. Endod. J.* 2009;35: 52-8.

72. Samet N, Laurent C, Susarla SM, Samet-Rubinsteen N. The effect of bee propolis on recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *Clin. Oral Invest.* 2007;11(2): 143-7.

73. Oner M, Kafadar I, Guney A, Halici M, Deniz K, Turk Y, et al. Effect of intraarticular propolis in an experimental septic arthritis model. *J Pediatr Orthop B.* 2011;20(1):8-13.

74. Cardile V, Panico A, Gentile B, Borrelli F, Russo A. Effect of Propolis on Human Cartilage and Chondrocytes. *Life Science.* 2003;73(8):1027-35.

75. Fischer G, Conceição FR, Leite FP, Dummer LA, Vargas GD, Hübner Sde O, et al. Immunomodulation produced by a green propolis extract on humoral and cellular responses of mice immunized with SuHV-1. *Vaccine.* 2007;25(7):1250-6.

76. Kutluca S, Genç F, Korkmaz A. Propolis. T.C. Samsun Valiliği İl Tarım Müdürlüğü. Samsun, 2008. p 20.

77. Meresta ZT. Changes in the antibacterial activity pattern of propolis extracts during long storage. *Medycyna weterynaryjna.* 1997;53 (5): 277-8.

78. Walgrave SE, Warsaw EM, Glesne LA. Allergic contact dermatitis from propolis. *Dermatitis.* 2005;16(4):209-15.

79. Şimşek F, Oktar M, Yıldırım MT. İlaç Bağımlılarında Görülen

İnfeksiyonlar. *Okmeydanı Tıp Dergisi.* 2014;30(Ek sayı 2):115-9.

80. Yılmaz M, Bolu F, Mayda AS, Poyraz B. Düzce'de Satılan Şişe Suları İle Musluk Sularının Ağır Metal Düzeylerinin İncelenmesi. *Konuralp Tıp Dergisi.* 2017;9(1):24-9.

81. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları yönetmeliği. Resmi Gazete. Erişim: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/10/20141027-3.htm>.

EPİLEPSİ HASTALIĞINDA İL-1 β VE İL-6'NİN ROLÜ

The Role of IL-1 β and IL-6 in Epilepsy Disease

Naciye Nur GÜLERYÜZ¹(0000-0002-3497-997X), Seliha ŞAHİN¹(0000-0002-8825-6734), Nihal İNANDIKLIOĞLU² (0000-0001-7137-3929)

ÖZET

Epilepsi yaygın bir kronik nörolojik bozukluktur ve patofizyolojisi pek çok şekilde anlaşılmamıştır. Sitokinler, periferel dokudaki iltihaplanma sırasında enflamatuvar sistem hücreleri arasında iletişim kuran bir grup çözünür aracıdır. Her ne kadar sitokinlerin epilepsi etiolojisindeki rolü hakkında bilgi sahibi olsak da, sitokinlerin epilepside temel fizyopatolojik mekanizmadaki rolü hakkında bilgi sınırlıdır. İnterlökinler (IL) akut ve kronik inflamasyon ile ilişkilidir ve bağışıklık yanıtında önemli bir rol oynar. Epilepside IL-1 β ve IL-6'nın rollerini anlamak, epileptogenezi anlamak ve klinik tanı ve yeni tedavi seçenekleri geliştirmek için önemlidir. Bu nedenle, bu çalışmada, IL-1 β ve IL-6 sitokinlerinin epilepside rollerini ve yerlerini derlemeye çalıştık.

Anahtar kelimeler: *Epilepsi; Sitokinler; IL-1 β ; IL-6*

ABSTRACT

Epilepsy is a common chronic neurological disorder and its pathophysiology has not been understood in many ways. Cytokines are a group of soluble mediators that communicate between inflammatory system cells during inflammation in the peripheral tissue. We have information about the role of cytokines in epilepsy etiology, but information on the role of cytokines in the basic physiopathological mechanism of epilepsy is limited. IL-1 β and IL-6 are associated with acute and chronic inflammation and play an important role in immune response. Understanding the roles of IL-1 β and IL-6 in epilepsy is important for understanding epileptogenesis and developing clinical diagnosis and new treatment options. Therefore, in this study, we tried to compile the roles and states of IL-1 β and IL-6 cytokines in epilepsy.

Key Words: *Epilepsy; Cytokines; IL-1 β ; IL-6*

¹Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yozgat, Türkiye

²Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji A.D., Yozgat, Türkiye

Naciye Nur GÜLERYÜZ, Lisans Öğr.
Seliha ŞAHİN, Lisans Öğr.
Nihal İNANDIKLIOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Nihal İNANDIKLIOĞLU
Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji A.D., Yozgat, Türkiye
Tel: 05304688437- 03542126201-3182
e-mail:
nihal.inandiklioglu@bozok.edu.tr
nihal.inan@hotmail.com

Geliş tarihi/Received:14.02. 2020
Kabul tarihi/Accepted: 07.05.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.688436

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):224-29
Bozok Med J 2020;10(2):224-29

INTRODUCTION

Epilepsy is a disorder caused by abnormal and excessive electrical discharge in neurons. It is a condition characterized by seizures triggered by a sudden, repetitive and unidentified event (1). An epileptic seizure is a temporary behavioral change in which the subjective symptoms such as objective symptoms, loss of consciousness, contraction and shivering, caused by abnormal excessive or synchronized neuronal activity in the brain, can be seen (2). Epilepsy is the third most common disease in the world among neurological disorders (3) and it is known that approximately 2% of the world's population suffers from epilepsy (4).

Cytokines are molecules that play an important role in the immune system regulation and inflammatory events of the organism. Cytokines control the reactions against foreign antigens and agents in the organism. It also plays an important role in local and systemic inflammatory responses by regulating intercellular relationships. Cytokines are very active substances and even small amounts can be effective. Since one of the related cytokines can cause the secretion of others, their effect mechanisms can be similar. Cytokines that play a critical role in immune regulation are soluble mediators of cell communication. In addition, these observations demonstrate the multi-directional nature of cytokine networks and the complex relationship between the immune system and epilepsy (5). Prolonged, recurrent seizures and brain injuries cause active immune responses to increase seizure sensitivity, strengthen neuronal arousal ability and induce destruction of the blood-brain barrier (BBB) (6). An important part of cytokines secreted from the immune system is interleukins (IL) and their main task is to stimulate immune system cells (7). ILs are proteins that regulate both the immune system and the central nervous system (CNS) (8). In addition, peripheral inflammation has been shown to synergistically strengthen seizures and increase seizure-induced proinflammatory cytokine production and microglial activation in febrile seizures (9). Among the different inflammatory cytokines studied, interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 beta (IL-1 β) and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) were the most prominent in clinical trials (10). Studies in recent years have shown that

epileptic seizures can induce cytokine production that affects the pathogenesis and course of epilepsy. In these studies, the focus is mostly on IL-1 β and IL-6 (5). In this study, we aimed to review IL-6 and IL-1 β changes triggered by epileptic seizures and their relationship with epilepsy type.

IL-1 β

IL-1 β is a member of the IL-1 family of 11 members. IL-1 α , IL-1 β and IL-1 receptor antagonist (IL1Ra) bind to the type 1 IL-1 β receptor (IL1R1). IL-1 β forms an inflammatory signal after binding to IL1R1 (11). IL-1 cytokine family is associated with neurological conditions such as stroke trauma and Alzheimer's disease. IL-1 β provides neurological protection at low concentrations, but in pathological conditions; high IL-1 β levels cause neurotoxic effects. Therefore, it is associated with seizure sensitivity and epileptogenesis (10). IL-1 β conduces to neuronal degeneration observed in various neurological diseases and has recently been observed to cause neuronal injuries that may coexist with the epileptogenesis process. IL-1 β induces Src kinase-mediated tyrosine phosphorylation of the N-Methyl-D-Aspartic Acid (NMDA) receptor subunit and as a result of this action, it increases NMDA receptor-mediated Ca²⁺ influx to neurons. This effect plays a role in increasing excitotoxicity and seizure formation (12). IL-1 β can also inhibit the astrocytic reuptake of glutamate (13), thereby causing elevated extracellular glutamate levels (14). It is reported in the literature that astrocytic glutamate release may have a role in the occurrence of seizure-like events and a relationship with seizure power (15,16). In addition, IL-1 β can increase neuronal glutamate release by activating excitable nitric oxide synthase in astrocytes (17). IL-1 β can also inhibit GABA-mediated Cl currents, thereby reducing inhibitory transmission (18).

Through the immunohistochemical analysis of the temporal and cellular structures of inflammatory changes in the forebrains of epileptic rats (19,20), a rapid increase of IL-1 β in active microglia and astrocytes was detected during acute seizures. During epileptogenesis and the observation of high expression of IL-1 β in chronic epileptic tissue, IL-1 β returned to basal expression level after seizure decreased. While

the increase in other cytokines remained connected to the ongoing epileptic activity, the increase in IL-1 β surpassed the acute-inducing event. Chronic expression of IL-1 β during epileptogenesis highlights the possibility that this cytokine may conduce to the mechanisms underlying the onset of seizures. In chronic epileptic tissues, microglia and astrocyte cells also express high levels of IL-1 β (20). Recently, analysis of human brain samples from drug-resistant epileptic patients has shown that the IL-1 β / IL-1R1 (Interleukin 1 receptor) system has strong activation in brain cells as well as in glia and neurons. Remarkably, in epilepsy associated with malformations of cortical development, a positive correlation was found between the percentage of cells with increased IL-1 β expression and the frequency of seizures (19,20). In addition, the finding regarding that the ongoing inflammatory events occur during the epileptogenesis of experimental models shows that activation of the IL-1 β system observed in human chronic epileptic tissue may precede the onset of epilepsy (21).

Recent data show that the natural immune system producing IL-1 β plays a role in the onset of the seizures. In the later stages, the adaptive immune system can indirectly increase epileptogenesis by inducing neurodegeneration or by invading T lymphocytes and antibody complement activation. In addition, it is thought that disorders that occur in potassium homeostasis and cytotoxic glutamate buffering and caused by abnormal cytokine production induce seizures. This multi-factor seizure induction and the epileptogenesis inducement make it difficult to develop successful antiepileptogenic treatment strategies. For this reason, the use of IL-1 β signaling inhibitors can be seen as a promising strategy (22).

IL-6

Interleukin-6 (IL-6) is a helical protein that binds to a specific IL-6 receptor on target cells and two molecules of mixed-signal transduction protein glycoprotein 130. As a result of the structure-function analysis, three molecular contact sites were defined between IL-6 and receptor subunits (23). It is known that the IL-6 receptor system consists of a ligand-binding chain and a signal transmitting molecule (24). It is an important

cytokine group in the regulation of acute phase response against injury and infection (25). IL-6 primarily defined as a B cell differentiation factor, therefore one of the main functions of IL-6 is antibody induction (24). In addition, IL-6 can also act as an activation signal for other cytokines in the brain tissue. In the conducted researches, it was shown that IL-6 may increase the duration of the seizure and cause neurodegeneration. It was understood with the clinical trials that the increase in the IL-6 expression is associated with the spread and duration of the seizure (26). The irregularity of Type IL-6 cytokine signaling conduces to the onset of diseases such as rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, osteoporosis, multiple sclerosis and various types of cancer (such as multiple myeloma and prostate cancer). Along with their functions in the inflammation and immune response, these cytokines also play an important role in hematopoiesis, liver and neuronal regeneration, embryonic development and fertility (25).

In a conducted research, it was shown that interleukin-6 deficiency increased neuronal damage in the brain tissue (27). In another study, an increase in the IL-6 levels was stated in patients with tonic-clonic seizures (28). In addition to this, cerebrospinal fluid (CSF) was taken and analyzed after epileptic seizures and increases in the inflammatory mediator (for example; cytokines such as IL-6 and IL-1 receptor antagonist) levels were observed. For example; CSF concentrations in some patients increased 24 hours after the tonic-clonic seizures (29). The effect of the duration and spread of the seizure on IL-6 levels has shown that patients with recurrent tonic-clonic seizures have the highest IL-6 concentrations. In single tonic-clonic seizures, prolonged partial seizures and similarly, increases in the IL-6 levels were recorded (26). High levels of IL-6 expression in the brains of transgenic rats have been found associated with the occurrence of age-related neurodegenerative changes and sporadic spontaneous seizures (30,31).

DISCUSSION

The effects of the IL-1 β and IL-6 levels on brain tissue in epilepsy are known. In the conducted researches, a rapid increase of IL-1 β in active microglia and

astrocytes was detected during acute seizures through the immunohistochemical analysis of the cellular structures of inflammatory changes in the forebrains of epileptic rats (19,20). Chronic expression of IL-1 β during epileptogenesis highlights the possibility that this cytokine may conduce to the mechanisms underlying the onset of seizures. Remarkably, in epilepsy associated with malformations of cortical development, a positive correlation was found between the percentage of cells with increased IL-1 β expression and the frequency of seizures (19). In a conducted research, it was shown that interleukin-6 deficiency increased neuronal damage in the brain tissue (27). In addition to this, cerebrospinal fluid (CSF) was taken and analyzed after epileptic seizures and increases in the inflammatory mediator (for example; cytokines such as IL-6 and IL-1 receptor antagonist) levels were observed. Particularly, the information stating that analyzed interleukins may increase the duration of the epileptic seizures and cause neurodegeneration is a highlighting situation regarding its effect on epilepsy. The fact that increased IL-1 β and IL-6 levels are associated with the duration and frequency of the epileptic seizures and that these interleukins are among the most focused proinflammatory cytokines regarding both patients and experimental models of drug-resistant epilepsy (32) has turned it into a target for researches.

The one of the possible targets of anti-epilepsy strategies is the inflammatory response that occurs in the brain after the first epileptogenic damage. Evidence from experimental and clinical studies suggests that inflammatory mediators, in the brain, play an etiological role in epileptogenesis and neuropathology of epilepsy. Accordingly, strategies aimed at reducing levels of inflammatory cytokines can create a potential antiepileptogenic therapy. Considering the need to develop epileptogenesis treatment strategies, it has been investigated whether atorvastatin and pilocarpine develop short-term inflammatory response and behavioral changes after status epilepticus (SE). Therefore, the effect of atorvastatin on the key cytokine levels in the hippocampus and cerebral cortex, and the behaviour of mice is focused in the epileptogenic period. The analysis revealed an increase in the levels of IL-1 β , IL-6, tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and

interferon-gamma (INF- γ) in the hippocampus and cerebral cortex of female and male mice exposed to SE. The treatment with atorvastatin reliably relieved the increase in epilepticus at IL-1 β , IL-6, TNF- α and INF- γ levels. In another analysis, cytokine levels between women and men were compared. Interestingly, higher levels of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ) were detected in females than in males. Thus, this study provides evidence that gender affects the type and severity of the central nervous system inflammatory response after epileptogenic brain insult. (33,34)

Retrospective studies have suggested that the IL-1 cytokine system may play an important role in the development of febrile status epilepticus (FSE) and mesial temporal lobe epilepsy (MTLE). It is known that IL-1 β is the primary responsible cytokine for mediating febrile responses in humans and a powerful convulsant in epileptogenesis. Elevation of IL-1 β causes a strong release of other proinflammatory cytokines, including IL-6 and IL-8, and an anticonvulsant such as the competitive antagonist IL-1Ra. Induction of IL-1Ra in response to IL-1 β is an important component of anti-inflammatory autoregulation. The ratio of IL-1 β and other proinflammatory cytokines to IL-1Ra is thought to play a key role in the development of febrile seizures and mediation of neuronal responses in the brain subsequent injury. (9,10,34).

CONCLUSION

We know that epileptic seizures cause substantial changes in the function of the autonomic nervous system (ANS). Therefore, epileptic seizures also affect the various organs and systems under the control of ANS. However, studies regarding the interleukins expressed in these tissues in epilepsy are insufficient. We offer the examination of these tissues in epilepsy which affects the ANS as a suggestion. Upon the literature review, it was observed that interleukin expressions examined in the blood and serum was significantly higher in the epileptic patients compared to the healthy control group (35). It is known that IL-6 expression is higher especially in the liver, gallbladder and lungs; and IL-1 β expression is higher in the gastrointestinal system and lungs other than the brain

tissue. The role and effect of the IL-1 β and IL-6 can be researched for the peripheral tissues in the lungs, liver and gastrointestinal system in chronic epilepsy. New information and new approaches for the epilepsy treatment can be provided to the literature in this regard.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding

The authors declare no funding for this paper.

REFERENCES

1. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M, et al. Epilepsy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4:18024.
2. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:522–530.
3. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388:1545–1602.
4. Hesdorffer DC, Logroscino G, Benn EK, Katri N, Cascino G, Hauser WA. Estimating risk for developing epilepsy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology*. 2011;76(1):23–27.
5. Li G, Bauer S, Nowak M, Norwood B, Björn T, Rosenow F, et al. Cytokines and epilepsy. *Seizure*. 2011;20:249–256.
6. Xu D, Miller SD, Koh S. Immune mechanisms in epileptogenesis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2013;7(195):1–8.
7. Baykal Y, Karaayvaz M, Kutlu M. Interleukins. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 1998;18:77–84.
8. Banks WA, Kastin AJ. Blood to brain transport of interleukin links the immune and central nervous system. *Life Sciences*. 1991;48:117–121.
9. Gallentine WB, Shinnar S, Hesdorffer DC, Epstein L, Nordli DR Jr, Lewis DV, et al. Plasma cytokines associated with febrile status epilepticus in children: A potential biomarker for acute hippocampal injury. *Epilepsia*. 2017;58(6):1102–1111.
10. Uludag IF, Duksal T, Tiftikcioglu BI, Zorlu Y, Ozkaya F, Kirkali G. IL-1 β , IL-6 and IL1Ra levels in temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 2015;26:22–25.
11. Roerink MA, van der Schaaf ME, Dinarello CA, Knoop H, van der Meer JWM. Interleukin-1 as a mediator of fatigue in disease: a narrative review. *Journal of Neuroinflammation*. 2017;14:16–36.
12. Vezzani A, Baram TZ. New roles for interleukin-1beta in the mechanism of epilepsy. *Epilepsy Currents*. 2007;7:45–50.
13. Hu S, Sheng WS, Ehrlich LC, Peterson PK, Chao CC. Cytokine effects on glutamate uptake by human astrocytes. *Neuroimmunomodulation*. 2000;7:153–159.
14. Bezzi P, Domercq M, Brambilla L, Galli R, Schols D, De Clercq E, et al. CXCR4-activated astrocyte glutamate release via TNF α : amplification by microglia triggers neurotoxicity. *Nature Neuroscience*. 2001;4:702–710.
15. Fellin T, Gomez-Gonzalo M, Gobbo S, Carmignoto G, Haydon P.G. Astrocytic glutamate is not necessary for the generation of epileptiform neuronal activity in hippocampal slices. *Journal of Neuroscience*. 2006;26:9312–9322.
16. Tian GF, Azmi H, Takano T, Xu Q, Peng W, Lin J, et al. An astrocytic basis of epilepsy. *Nature Medicine*. 2005;11:973–981.
17. Casamenti F, Proserpi C, Scali C, Giovannelli L, Colivicchi MA, FausonePellegrini MS, et al. Interleukin-1beta activates fore-brain glial cells and increases nitric oxide production and cortical glutamate and GABA release in vivo: implications for Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 1999;91:831–842.
18. Wang S, Cheng Q, Malik S, Yang J. Interleukin-1beta inhibits gammaaminobutyric acid type A (GABA(A)) receptor current in cultured hippocampal neurons. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2000;292:497–504.
19. Ravizza T, Vezzani A. Status epilepticus induces time-dependent neuronal and astrocytic expression of interleukin-1 receptor type I in the rat limbic system. *Neuroscience*. 2006;137:301–308.
20. Ravizza T, Gagliardi B, Noe F, Boer K, Aronica E, Vezzani A. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of Disease*. 2008;29:142–160.
21. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Invited Review The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain, Behavior and Immunity*. 2008;22:797–803.
22. Bauer J, Vezzani A, Bien CG. Epileptic Encephalitis: The Role of the Innate and Adaptive Immune System. *Brain Pathology*. 2012;22:412–421.
23. Callen KJ, Galle PR, Rose-John S. New developments in IL-6 dependent biology and therapy: where do we stand and what are the options? *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 1999;8(9):1327–1349.
24. Akira S, Hirano T, Taga T, Kishimoto T. Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). *The FASEB Journal*. 1990;4:2860–2867.
25. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Muller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochemical Journal*. 2003;374:1–20.
26. Lehtimäki KA, Keränen T, Huhtala H, Hurme M, Ollikainen J, Honkaniemi J, et al. Regulation of IL-6 system in cerebrospinal fluid and serum compartments by seizures: the effect of seizure type and duration. *Journal of Neuroimmunology*. 2004;152:121 – 125.
27. Penkowa M, Molinero A, Carrasco J, Hidalgo J. Interleukin-6 deficiency reduces the brain inflammatory response and increases oxidative stress and neurodegeneration after kainic acid-induced seizures. *Neuroscience*. 2001;102:805–818.
28. Peltola J, Laaksonen J, Haapala AM, Hurme M, Rainesalo S, Keranen T. Indicators of inflammation after recent tonic-clonic epileptic seizures correlate with plasma interleukin-6 levels. *Seizure*. 2002;11:44–46.

29. Peltola J, Hurme M, Miettinen A, Keranen T. Elevated levels of interleukin-6 may occur in cerebrospinal fluid from patients with recent epileptic seizures. *Epilepsy Research*. 1998;31:129–133.
30. Akassoglou K, Probert L, Kontogeorgos G, Kollias G. Astrocyte-specific but not neuron-specific transmembrane TNF triggers inflammation and degeneration in the central nervous system of transgenic mice. *Journal of Immunology*. 1997; 158:438–458.
31. Campbell IL, Abraham CR, Masliah E, Kemper P, Inglis JD, Oldstone MB, et al. Neurologic disease induced in transgenic mice by cerebral overexpression of interleukin 6. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*. 1993;90:10061–10065.
32. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux PM, Blumcke I, Sander JW, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol*. 2016;131:211–234.
33. Oliveira CV, Grigoletto J, Canzian JM, Duarte MMMF, Duarte T, Furian AF, et al. Effect of atorvastatin on behavioral alterations and neuroinflammation during epileptogenesis. *Epilepsy Behav*. 2018;78:109-117.
34. Uludag IF, Bilgin S, Zorlu Y, Tuna G, Kirkali G. Interleukin-6, interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist levels in epileptic seizures. *Seizure*. 2013;22(6):457-61.
35. Mazdeh M, Omrani MD, Sayad A, Komaki A, Arsang-Jang S, Taheri M, et al. Expression analysis of cytokine coding genes in epileptic patients. *Cytokine*. 2018;110:284–287.

HİPERTROFİK PERONEAL TÜBERKÜL İLE İLİŞKİLİ PERONEAL TENDONLARIN TENOSİNOVİTİ: MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Hypertrophic Peroneal Tubercule With Peroneal Tenosynovitis: MRI Findings

Ahmet VURAL¹(0000-0003-1009-973X), Kamber GÖKSU¹(0000-0002-3413-9428), Ahmet Nedim KAHRAMAN¹(0000-0002-0028-0394)

ÖZET

Kalkaneusun lateral duvarında peroneal tüberkül ve retrotroklear eminens adı verilen iki çıkıntı vardır. Peroneal tüberkül hipertrofisi varlığında kronik sürtünme sonucu peroneal tendonlarda tenosinovit ve/veya rüptür oluşabilir. Yürümek ile artan ağrısı ve ayak lateralinde hareketsiz bir kitle şikayeti olan 54 yaşındaki kadın hastaya tanı amaçlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiki yapılmıştır. MRG tetkiki sonucunda peroneal tüberkülde hipertrofi tespit edildi ve eşlik eden peroneal tendonların tenosinoviti görüldü. Nadir görülen bu olgunun, demonstratif görüntüleri ile birlikte sunumu yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Kalkaneus; peroneal tüberkül; tenosinovit*

ABSTRACT

On the lateral wall of the calcaneus there are two protuberances called peroneal tubercle and retrotrochlear eminence. In the presence of peroneal tubercle hypertrophy, chronic friction may result in tenosynovitis and / or rupture of the peroneal tendons. A 54-years-old female patient who had complaints of increased pain and fixed mass on the lateral aspect of the foot was subjected to magnetic resonance imaging (MRI). MRI confirmed the hypertrophic peroneal tubercle and revealed tenosynovitis on the peroneal tendons. This rare case presented with demonstrative images.

Keywords: *Calcaneous; peroneal tubercle; tenosynovitis*

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ahmet VURAL, Uzm. Dr.
Kamber GÖKSU, Uzm. Dr.
Ahmet Nedim KAHRAMAN, Uzm. Dr.

İletişim:

Uzm. Dr. Ahmet VURAL,
Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
E5 Karayolu Üzeri İçerenkoy - Ataşehir
34752 İstanbul, Türkiye
Tel: 0-532-7277461
e-mail:
vuralahmet@gmail.com

Geliş tarihi/Received:17.03.2019
Kabul tarihi/Accepted: 30.09.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.541137

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):230-33
Bozok Med J 2020;10(2):230-33

Giriş

Kalkaneusun lateral duvarında peroneal tüberkül ve retrotroklear eminens isimli iki çıkıntı vardır (1). Her ikisinde inferior peroneal retinakulum tarafından sarılan peroneal tendonlardan peroneus brevis tendonu daha önde yer alır. Peroneus longus ve peroneus brevis tendonlarının arasına ile kalkaneus lateralinden uzanan peroneal tüberkül yerleşir (2, 3). Peroneal tüberkül büyür ise peroneal tendonlar üzerinde baskı ile kronik sürtünme oluşur. Ayrıca peroneus longus tendon gerginliğinde artışa neden olur. Bunun sonucunda ise peroneal tendonlarda tenosinovit ve/veya rüptüre yol açabilir (4).

Bu yazıda yürümekle artan ağrısı ve ayak lateralinde hareketsiz kitle şikayeti bulunan hastanın MRG bulgularının sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

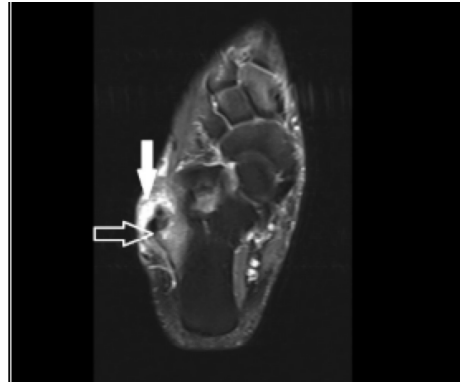
OLGU SUNUMU

Ortopedi kliniği tarafından ilerleyici tarzda, yürümekle artan ayak ağrısı şikayetleri ile gelen muayenesinde ayak lateralinde hareketsiz kitle tespit edilen 54 yaşında kadın hasta değerlendirilmesi amacıyla kliniğimize yönlendirildi. Hikayesinde son dönemde yeni başlayan spor faaliyetleri bulunması nedeni ile tenosinovit ön tanısı konulan hastaya MRG tetkiki yapıldı.

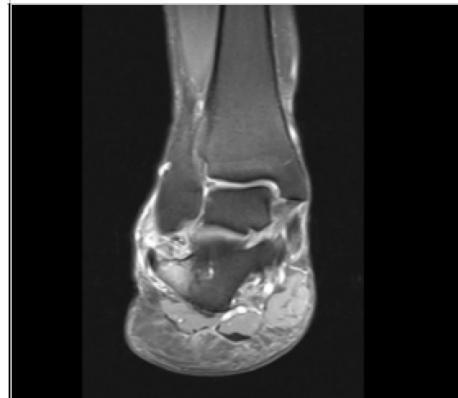
MRG de aksiyal T1A (Resim 1), aksiyal ve koronal yağ baskılı Proton Dansite görüntüleri (Resim 2, 3) kalkaneus lateralinde 14 mm genişliğe ulaşan hipertrofik peroneal tüberkül varlığını göstermekteydi. Ayrıca yağ baskılı proton dansite görüntülerde peroneus tendonların kılıfı içerisinde peroneus longus tendonu çevresinde yaygın sıvı ve komşu yumuşak dokularda ödem ile uyumlu sinyal artışı izlendi. Peroneal tüberkül düzeyinden başlayarak kalkaneusta subkortikal alandan intramedüller alana uzanan kemik iliği ödeme ait sinyal değişiklikleri eşlik etmekteydi.



Resim 1. Aksiyal T1 Ağırlıklı MRG hipertrofik peroneal tüberkülü açık şekilde göstermektedir (içi boş beyaz ok).



Resim 2. Aksiyal yağ baskılı proton dansite MR görüntüde hipertrofik peroneal tüberkül (içi boş beyaz ok) ve çevresinde efüzyon ve komşu yumuşak dokuda ödem bulguları gözlenen peroneus longus tendonu (içi dolu beyaz ok).



Resim 3. Koronal yağ baskılı proton dansite MR görüntüde hipertrofik peroneal tüberkülün peroneal tendonları laterale itmesi, tenosinovit bulguları ile birlikte kalkaneusta eşlik eden kemik iliği ödemi.

Lateral ayak bileği ağrısı ayırıcı tanısında lateral ayak bileği bağ yaralanmaları, peroneal tendon subluksasyonu / dislokasyonu göz önünde bulundurulmalıdır.

TARTIŞMA

Hyrtil, peroneal tüberkülü tanımlayan ilk kişiydi ve 1860'ta peroneus longus tendonu düzeyinden posteriora uzanan bir şişlikten bahsetti ancak buna bir isim vermedi (5). Peroneal tüberkülün anatomik olarak ilk tanımları ise 20. yüzyılın başlarında Laidlaw ve Edwards tarafından yapılmıştır (6-7). Peroneal tüberkül sıklığı ilk olarak Burman tarafından bildirilmiş olup literatürde %24 ile %98 arasında değişmektedir (6-9). Bu kadar geniş bir aralığın olması, peroneal tüberkül tespitinde kullanılan kriterlerin farklılığına bağlanabilir. Son bilgiler ışığında kalkaneus lateral duvardan 5 mm nin üzerindeki çıkıntının peroneal tüberkül olarak değerlendirilebileceği kabul edilmektedir (10). Ancak hipertrofik peroneal tüberkül diyebilmek için kesin bir ölçüt yoktur.

Hipertrofik peroneal tüberküllerin etiyolojisi değişkendir. Çoğu büyük peroneal tüberkülün doğuştan olduğu düşünülmektedir. Ancak bazılarının travma, fazla yük binmesi ya da inflamatuvar süreçler ile peroneal tendon gerginliğinde artışın sonucu oluşabilecekleri düşünülmektedir (2, 11). Hipertrofik peroneal tüberkül varlığında peroneus longus tendonu kronik zedelenmeye daha hassastır. Peroneus longus tendonunun daha uzun oluşu, arkada yerleşimi ve peroneal tüberkül düzeyinde belirgin yön değiştirmesi sebebiyle daha fazla tahrişe maruz kaldığı düşünülmektedir (12). Tendonların tahrişi sonucunda tenosinovit ve bazen ek olarak tendonda rüptür gelişebilir. Bununla birlikte hipertrofik peroneal tüberkülü olup tenosinovit ya da rüptür bulgusu olmayan hastalarda bulunmaktadır. Bunun peroneal tüberkülün boyutu ya da hastanın aktivite yoğunluğu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (13-14). Bazı hastalarda ise hipertrofik peroneal tüberkül varlığında tenosinovitin görülmediği ancak sural sinir sıkışmasına ait bulguların görüldüğü bildirilmiştir (15).

Peroneal tüberkül, ayak bileği ön-arka ya da kalkaneus grafileri ile tespit edilebilir. Tüberkülün boyutunu ise multidedektör BT ve 3 boyutlu görüntüleme ile en

doğru şekilde belirlemek mümkün olabilir (14).

Ancak röntgen ve BT görüntüleme hipertrofik peroneal tüberkül ve ilişkili patolojileri değerlendirmek için yeterli değildir. Peroneal tendonların konumu, tenosinovit varlığı, tendon rüptürü, tüberkül ile tendonların ilişkisi, inferior peroneal retinakulumun değerlendirilmesi için MRG gereklidir (16). Ultrasonografi ise yardımcı inceleme olarak kullanılabilir ve tendon patolojileri ile birlikte ayırıcı tanı bakımından yumuşak dokunun değerlendirilmesinde faydalı olabilir (17-18).

İlk tedavi genellikle konservatiftir, ancak iyileşme olmazsa hipertrofik tüberkülün cerrahi olarak rezeksiyonu gerekebilir (14).

KAYNAKLAR

1. Wang XT, Rosenberg ZS, Mechlin MB, et al. Normal variants and diseases of the peroneal tendons and superior peroneal retinaculum: MR imaging features. *Radiographics* 2005;25:587-602.
2. Boles MA, Lomasney LM, Demos TC, et al. Enlarged peroneal process with peroneus longus tendon entrapment. *Skeletal Radiol* 1997;26:313-15.
3. Numkarunaruote N, Malik A, Aguiar RO, et al. Retinacula of the foot and ankle: MRI with anatomic correlation in cadavers. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:W348-54.
4. Bruce WD, Christofersen MR, Phillips DL. Stenosing peroneal tenosynovitis associated with hypertrophy of the peroneal tubercle. *Hong Kong J Radiol* 2012;15:252-5.
5. Ruiz JR, Christman RA, Hillstrom HJ. William J Stickel Silver Award: anatomical considerations of the peroneal tubercle. *J Am Podiatr Med Assoc* 1993;83:563-75.
6. Laidlaw PP. The varieties of the os calcis. *J Anat Physiol* 1904;38:133-43.
7. Edwards ME. The relations of the peroneal tendons to the fibula, calcaneus, and cuboideum. *Am J Anat* 1928;42:213-53.
8. Burman M. Subcutaneous tear of the tendon of the peroneus longus; its relation to the giant peroneal tubercle. *AMA Arch Surg* 1956;73:216-19.
9. Hyer CF, Dawson JM, Philbin TM, et al. The peroneal tubercle: description, classification, and relevance to peroneus longus tendon pathology. *Foot Ankle Int* 2005;26:947-50.
10. Zanetti M. Founder's lecture of the ISS 2006: borderlands of normal and early pathological findings in MRI of the foot and ankle. *Skeletal Radiol* 2008;37:875-84.
11. Bruce WD, Christofersen MR, Phillips DL. Stenosing tenosynovitis and impingement of the peroneal tendons associated with hypertrophy of peroneal tubercle. *Foot Ankle Int* 1999;20:464-7.
12. Sugimoto K, Takakura Y, Okahashi K, et al. Enlarged peroneal tubercle with peroneus longus tenosynovitis. *J Orthop Sci* 2009;14:330-5.

13. Saupe N, et al. Anatomic variants associated with peroneal tendon disorders: MR imaging findings in volunteers with asymptomatic ankles. *Radiology* 2007;242:509–17.
14. Dutton P, Edmonds EW, Lark RK, et al. Prevalence of painful peroneal tubercles in the pediatric population. *J Foot Ankle Surg* 2012;51:599–603.
15. Chen YJ, Hsu RW, Huang TJ. Hypertrophic peroneal tubercle with stenosing tenosynovitis: the results of surgical treatment. *Changeng Yi Xue Za Zhi* 1998;21:442–6.
16. Berquist TH. *Imaging of the foot and ankle*. 3rd edn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2011:133.
17. Lee SJ, Jacobson JA, Kim SM, et al. Ultrasound and MRI of the peroneal tendons and associated pathology. *Skeletal Radiol* 2013;42:1191–200.
18. Schubert R. MRI of peroneal tendinopathies resulting from trauma or overuse. *Br J Radiol* 2013;86:1021.

SPONTAN REGRESYON GÖSTEREN SERVİKAL VE LOMBER DİSK HERNİSİ: 3 OLGU SUNUMU

Cervical and Lumbar Disc Hernia with Spontaneous Regression: 3 Case Report

Mehmet AKTOKLU¹ (0000-0002-8721-5113), Tuğrul Cem ÜNAL¹ (0000-0001-6228-1379), Turgut BOZAN² (0000-0002-7905-2406)

ÖZET

Giriş: Servikal ve lomber disk hernileri nöroşirurji ve fizik tedavi başvurusu yapan hastalarda sık görülen patolojilerdendir. Bu hastaların büyük çoğunluğu cerrahi gerektirmeyen ve konservatif yaklaşımlarda normal hayatlarında dönebilmektedirler. Ancak bazı hastalarda cerrahi müdahale gerekliliği olabilmektedir. Bir şekilde cerrahi müdahaleyi kabul etmeyip konservatif tedavileri yönelen ya da herhangi bir tedavi almayan hastalarda bulunmaktadır.

Materyal Metod: Tunceli Devlet Hastanesi Beyin cerrahisi poliklinik başvurusu yapan cerrahi müdahale öncesi nörolojik defisiti olmaması sebebiyle konservatif tedavi denenmiş ve cerrahi müdahale kabul etmemesi sebebiyle takibe alınan takipte spontan regresyona uğrayan iki servikal disk hernisi ve bir lomber disk hernisi olgusunu sunulmuştur.

Tartışma: Medikal tedavi ile şikayetleri kontrol altında olan, nörolojik defisiti olmayan hastalarda konservatif tedaviler ile takip sonucunda disk hernilerinde spontan regresyon ihtimalinin göz önünde bulundurulması önemlidir. Nörolojik defisit nedeniyle acil cerrahi gerektiren olgular haricinde uygun klinik kontrol ve takip altında, hastalara bu şansın tanınmasının uygun bir yaklaşım olduğu akıld tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Cerrahi müdahale; disk hernisi; spontan regresyon

ABSTRACT

Introduction: Cervical and lumbar disc hernia are common pathologies in patients who apply for neurosurgery and physical therapy. The majority of these patients do not require surgery and can return to their lives in conservative approaches. However, some patients may require surgical intervention. In some cases, patients who do not accept surgical intervention or who are directed to conservative treatments or do not receive any treatment are present.

Material and Method: We present two cervical and one lumbar disc herniation who were admitted to the neurosurgery clinic of Tunceli State Hospital and were followed up for spontaneous regression because they did not have neurological deficits before surgery or because they did not accept surgical intervention.

Discussion: In patients who have no neurological deficit and can be followed up with medical treatment, the possibility of spontaneous regression should be considered as a result of conservative treatment. It should be taken into consideration that it is an appropriate approach to provide this chance to the patients under appropriate follow up except in cases requiring emergency surgery.

Keywords: Surgical intervention; disc hernia; spontaneous regression

¹Tunceli Devlet Hastanesi ,Nöroşirurji Servisi ,Tunceli,Türkiye

²Tunceli Devlet Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Servisi, Tunceli, Türkiye

Mehmet AKTOKLU, Uzm. Dr.
Tuğrul Cem ÜNAL, Uzm. Dr.
Turgut BOZAN, Uzm. Dr.

İletişim:
Uz.Dr. Mehmet AKTOKLU
Tunceli Devlet Hastanesi Nöroşirurji Servisi , Tunceli/Merkez
Tel: 05067327972
e-mail:
draktoklumehmet@gmail.com

Geliş tarihi/Received:08.04.2019
Kabul tarihi/Accepted: 24.06.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.551065

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):234-37
Bozok Med J 2020;10(2):234-37

Giriş

Disk herniasyonları içinde lomber bölgede spontan regresyon, sık görülen bir durumdur (1,2,3). Literatüre baktığımızda herniye nukleus pulpozusun spontan gerilemesi ile ilgili başta lomber bölge olmak üzere, servikal bölge ve nadir olmakla birlikte torakal bölge ile ilgili olgu sunumları bulunmaktadır(4,5). Disk hernisi intervertebral diskin dejenerasyonu sonrası spinal sinir kökünün baskı altına girmesi ya da sıkışması sonucu ortaya çıkan ağrı, uyuşma, kuvvetsizlik gibi durumlar ile özdeşleşmiş klinik bir durumdur(6,7). Özellikle lomber disk hernisinde hastaların çoğunluğunda bir cerrahi müdahale gerekmeksizin medikal tedavi ile klinikte gerileme ve günlük yaşamlarına dönme şansı bulunmaktadır(8). Servikal disk hernisinde de özellikle yumuşak disklerde bu durum görülebilmektedir. Günümüzde yapılan birçok medikal tedavi ve fizik tedavi programları ile ekstrüde disklerde dahi tam iyileşmenin olduğu çalışmalar mevcuttur(9). Spontan regresyonla ilgili literatürde 3 hipotez daha çok kabul görmüştür. Bunlardan ilki diskin tekrar intervertebral aralığa çekilmesi, ikincisi sekestre parçanın dehidratasyona bağlı olarak küçülmesi, üçüncü ve en çok kabul göreni enflamatuar ve fagositik süreçleri bağlı regresyondur(10,11). Cerrahi olarak çıkarılan disk materyalinde vasküler endotelial growth faktör (VEGF) üretildiği makrofaj eklenince VEGF artışı olduğu, yine başka bir çalışmada makrofajlardan salınan matriks metalloproteinazların (MMP) disk rezorbsiyonunda etkili olduğu yapılan invitro çalışmalar ile öne sürülmüştür(12,13). Disk rezorbsiyonunda vaskülarizasyonun ciddi rol aldığı düşünülmektedir(14). Bu bilgiler ışığında disk hernilerinde acil cerrahi müdahale gerektiren durumlar dışında kalan ya da bir şekilde cerrahi kabul etmeyip konservatif tedavilere yönelen hastalardan oluşan bu üç vaka ile literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

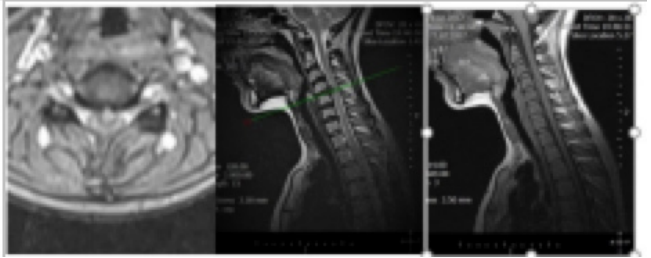
OLGU 1:

34 yaşında bayan hasta şiddetli boyun ve sol kol ağrısı şikayeti ile başvurdu. Hastanın muayenesinde nörolojik defisiti yoktu. Hastanın medikal tedavisi düzenlendi ve servikal görüntülemesi alındı. Hastanın yapılan görüntülemesinde servikal 4-5 düzeyinde disk konturlarında santral anulus yırtığı eşlikli, santral disk hernisi izlendi. Ön subaraknoid mesafe daralmış,

spinal korda bası söz konusudur(resim 1). Hastaya cerrahi tedavi açısından bilgi verilmiş, hasta cerrahi müdahaleden önce medikal ve konservatif tedavi ile fizik tedavi tarafından takip ve tedavi sürecine alınmıştır. Takipte hastanın şikayetlerinde önemli ölçüde azalma olmuş ve yaklaşık 11 ay sonra alınan görüntülemesinde diskte regresyon olmuştur(resim 2).



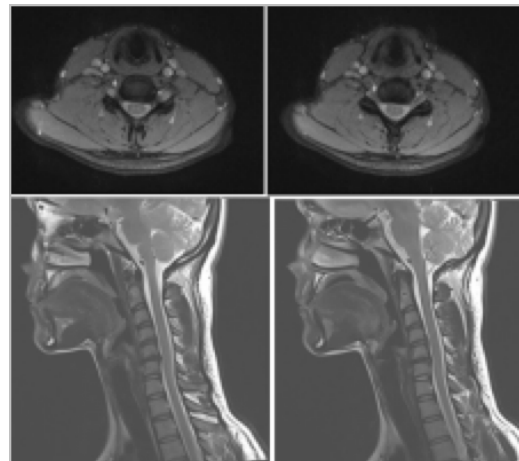
Resim 1: Birinci olgunun ilk görüntülemesi



Resim 2: birinci olgunun kontrol görüntülemesi

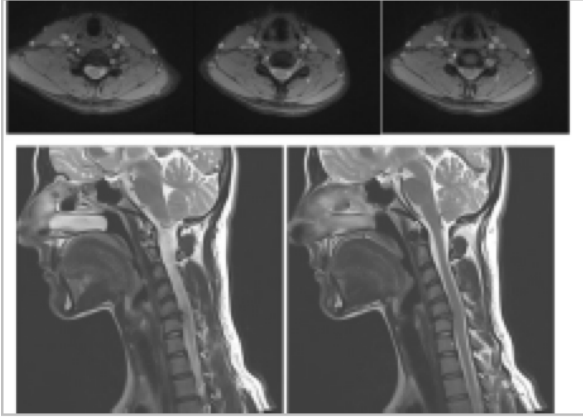
OLGU 2:

33 yaşında bayan hasta boyun ve sol kol ağrısı solda tricepste kuvvet kaybı ile başvurdu. Hastanın kuvvet kaybı sebebiyle yapılan görüntülemesinde servikal 5-6 düzeyinde subaraknoid mesafeyi daraltan ve sol köke baskı yapan herni tespit edildi(resim 3).



Resim 3: İkinci olgunun ilk görüntülemesi

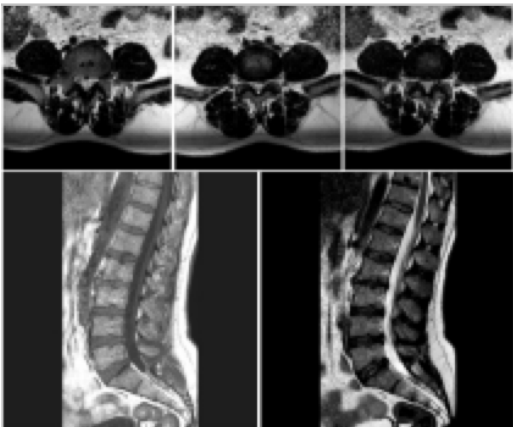
Hastanın kuvvet kaybı uyumlu olması sebebiyle hastaya cerrahi tedavi önerildi ancak kabul etmeyerek fizik tedaviye başvurdu. Hasta fizik tedavi bölümü tarafından medikal tedavi ve akut dönemin geçmesinin ardından fizik tedavi programına alındı. Hastanın yaklaşık 3 aylık tedavisi sonrasında kuvvet kaybında gerileme oldu ve diğer şikayetlerinde azalma oldu. Alınan kontrol görüntülemelerde belirgin regresyon mevcuttu (resim 4).



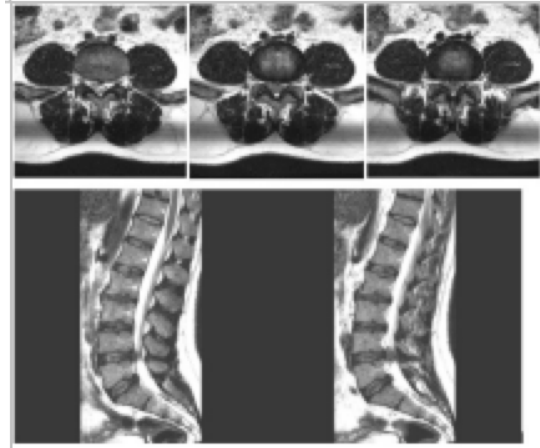
Resim 4: İkinci olgunun kontrol görüntülemesi

OLGU 3:

54 yaşında erkek hasta yaklaşık 1 aydır olan bel ve sol bacağı yayılan ağrı şikayeti ile başvurdu. Hastanın muayenesinde radikülopati bulguları mevcuttu. Hastanın görüntülemesinde lomber 4-5 disk mesafesinde santralden kanalı daraltmış ekstremitelerde disk hernisi mevcuttu (resim 5). Hastaya cerrahi önerildi ancak kabul etmedi. Hasta bunun üzerine fizik tedavi başvurusu yapıp takibe alındı. Hastanın takibinde ağrı şikayetinde belirgin azalma oldu. Yapılan kontrol görüntülemelerde disk hernisinde belirgin regresyon olduğu görüldü (resim 6).



Resim 5: Üçüncü olgunun ilk görüntülemesi



Resim 6 : Üçüncü olgunun kontrol görüntülemesi

TARTIŞMA

Literatüre bakıldığında spontan regresyon gösteren disk hernileri ile ilgili çok sayıda yayın bulunsa da mekanizmaları halen tam olarak açıklanamamıştır (10). Diskin spontan regresyonu ile ilgili en kabul gören hipotez olan otoimmün sürece değinmek gerekirse, ekstrüde diskin epidural mesafede ortaya çıkardığı yabancı cisim reaksiyonu ile otoimmün cevap ortaya çıktığı, mononükleer hücre infiltrasyonu ve devamında oluşan enflamatuar yanıt sonrasında ki neovaskülarizasyon, granülasyon dokusu ve fibrozis geliştiğini ortaya koymuşlardır (15). İn vitro çalışmalarda disk materyalinde vasküler endotelial growth faktör (VEGF) üretildiği makrofaj eklenince VEGF artışı olduğu, yine başka bir çalışmada makrofajlardan salınan matriks metalloproteinazların (MMP) disk rezorbsiyonunda etkili olduğundan giriş bölümünde de bahsetmiştik (12.13). Hernie diskin spontan regresyonu ile ilgili yapılan aslında çok sayıda yayında mevcuttur. bu yayınlarda elde edilen bulgulardan bazılarında bahsetmek gerekirse; Borota ve ark.'nın çalışmasında diskin rezorbsiyonunun, lokal dokunun kan damarı üretme potansiyeli ve diskin proliferasyonu aktive etme kapasitesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (16). Wasserstrom ve ark. cerrahi yapılmış olgulardan alınan diskin duraya teması olan alanlarında çok sayıda damarla sarıldığını ortaya koymuştur (17). Liu ve ark.'nın hayvanlar üzerinde yaptıkları deneyde, hayvanlarda nukleus pulposus cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra hayvanın epidural mesafesine yerleştirilmiş ve 30 gün

beklemenin ardından yapılan immünohistokimyasal çalışmada epidural mesafede tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve VEGF pozitif olduğunu ve T ve B lenfositleri kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğunu göstermiştir (18). Tüm bu bilgiler ve veriler gösteriyor ki, resobsiyonda ,hernie disk materyalinin etrafında lokal enflamatuvar yanıt, neovaskülarizasyon, makrofajların migrasyonu fagositozu olarak özetlenebilir(6).

Yapılan çalışmalar hernie diskin spontan regresyonu birbiri ile bağlantılı birden fazla mekanizma ile mümkün olmaktadır.

Bu bilgilerin klinikteki yansımından kısaca bahsetmek gerekliydi.Yetişkin popülasyonda % 60-85 inin hayatının bir bölümünde bel ağrısı yaşadıkları görülmüş temelinde dejeneratif lomber disk hernileri bu bel ağrılarınin büyük bir bölümünü oluşturur. Çalışmalar göstermiştir ki % 60-90 oranında dejeneratif lomber disk hernilerinin konservatif tedavilerle başarılı bir şekilde tedavi edildiği gösterilmiştir(19). Yine servikal disk hernileri içinde de özellikle yumuşak disklerde bu durum görülebilmektedir. Günümüzde yapılan birçok medikal tedavi ve fizik tedavi programları ile ekstrüde disklerde dahi tam iyileşmenin olduğu çalışmalar mevcuttur (9).

Tüm bu veriler ve çalışmalar göz önüne alındığında bizim vakalarımızda olduğu gibi ağrısı medikal tedavi ile kontrol altında olan, nörolojik defisiti olmayan hastalarda konservatif tedaviler ile takip sonucunda disk hernilerinde spontan regresyon ihtimalinin göz önünde bulundurulması önemlidir. Nörolojik defisit nedeniyle acil cerrahi gerektiren olgular haricinde uygun klinik kontrol ve takip altında, hastalara bu şansın tanınmasının uygun bir yaklaşım olduğu akıld tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Çetinkal, A., Topuz, A. K., Çolak, A., Kutlay, A. M., Kaya, S., & Demircan, M. N. Travma sonrası regrese servikal disk hernisi. Ege Tıp Dergisi, 48(3), 199-201.
2. Teplick JG, Haksin ME.:Spontaneous regression of herniated nucleus pulposus. AJR. 1985;145 : 371-375
3. Mochida K, Komori H, Okawa A, Muneta T, Haro H, Shinomiya K. Regression of cervical disc herniation observed on magnetic resonance images. Spine May 1998;1;23(9):990-5; discussion 996-7
4. Reddy PK, Sathyanarayana S, Nanda A. MRI-documented spon-

- aneous regression of cervical disc herniation : a case report and review of literature. J La State Med Soc. Mar-Apr. 2003;155(2):97-98
5. Richard M. Westmark, MD, Kaye D. Westmark, MD, Volker K. H. Sonntag, MD. Disappearing cervical disc. J Neurosurg. 1997; 86:289-290
6. Koç, B., Nacı, B., & Erdem, H. R. Lomber disk herniasyonunda neovaskülarizasyonla ilişkili rezorbsiyon mekanizmaları. Abant Tıp Dergisi, 4(1), 89-94.
7. Müslümanoğlu L. Bel ağrısının nedenleri. Emel Ö. (ed). Bel ağrısı tanı ve tedavi. İstanbul: Nobel Kitabevi; 2002. s. 147-83
8. Kuruoğlu, E., Marangoz, A. H., Aydın, K., & Çokluk, C. Spontan regresyon gösteren lomber disk hernisi. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 30(1s).
9. Komori H, Shinomiya K, Nakai O, Yamaura I, Takeda S, Furuya K. The natural history of herniated nucleus pulposus with radiculopathy. Spine 1996; 21(2): 225-29.
10. Kaya, E., Ozyurek, S., Kaplan, C., Gokcen, B., & Kose, O. Regression of an extruded lumbar disc herniation after thermomechanical massage bed therapy, OA Orthopaedics 2013 Aug 01;1(2):15.
11. Albayrak, S., Durdağ, E., Atçı, İ. B., & Ayden, Ö. . Rapid Spontaneous Regression of Lumbar Disc Herniation Accompanying Neurological Recovery: Case Report. Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences/Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi 2012, 15(3).
12. Haro H, Kato T, Komori H, Osada M, Shinomiya K. Vasculer endothelial growth factor (VEGF)induced angiogenesis in herniated disc resorption. J Orthopaedic Research 2002;20(3):409-15.
13. Koike Y, Uziki M, Kokubun S, Sawai T. Angiogenesis and inflammatory cell infiltration in lumbar disc herniation. Spine 2003;28(17):1928-33.
14. Bozzao A, Gallucci M, Masciocchi C, Aprile I, Barile A, Pansariello R. Lumbar disc herniation: MR imaging assessment of natural history in patients treated without surgery. Radiology 1992;185(1):135-41.
15. Doita M, Kamati T, Hamata T, Mizuno K. Immunohistologic study of the ruptured intervertebral disc of the lumbar spine. Spine1996;21(2):235-41.
16. Borota L, Jonasson P, Agolli A. Spontaneous resorption of intradural lumbar disc fragments. Spine J 2008;8(2):397-403
17. Wasserstrom R, Mamourian AC, Black JF, Lehman RA. Intradural lumbar disc fragment with ring enhancement on MR. Am J Neuroradiol 1993;14(2):401-4
18. Liu JT, Jiang H, Wang YJ, Xu KL, Zhang ZG, Li HW. A study of a rat lumbar disc herniation model and the mechanism spontaneous of resorption. Zhongguo Gu Shang 2010;23(5):370-2.
19. Karataş, Y., & Keskin, F. . Lomber Dejeneratif Disk Hastalıklarında Konservatif Tedavi Yöntemleri. Türkiye Klinikleri Neurosurgery-Special Topics, 2015 ,5(3), 38-43.

ORŞİTİN GEÇ DÖNEM NADİR BİR KOMPLİKASYONU

A Rare Complication Of The Orchit's Late Period

Murat DEMİR (0000-0001-5029-8800)

ÖZET

Testisin inflamasyonu anlamına gelen orşit akut veya kronik olabilir. Orşit genelde sekelsiz iyileşirken bazen pyosel, fistül, infertilite gibi komplikasyonlara sebep olabilir. Bu olgumuzda orşitin geç dönem nadir bir komplikasyonu olarak fibrotik bant gelişimine bağlı gelişen kronik testiküler ağrı ve testis duplikasyon görünümlerini sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Orşit; komplikasyon; duplikasyon

ABSTRACT

Orchitis, which means inflammation of the testis, can be acute or chronic. In this case, we aimed to present a testis duplication image and chronic testicular pain due to fibrotic band development as a rare complication of orchitis.

Key words: Orchitis; complication; duplication

Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği, Van

Murat DEMİR, Op. Dr.

İletişim:

Op. Dr. Murat DEMİR
Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği, Van
Tel: 0542 621 43 13
e-mail:
urologmurat72@gmail.com

Geliş tarihi/Received:23.05.2019
Kabul tarihi/Accepted: 30.09.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.569253

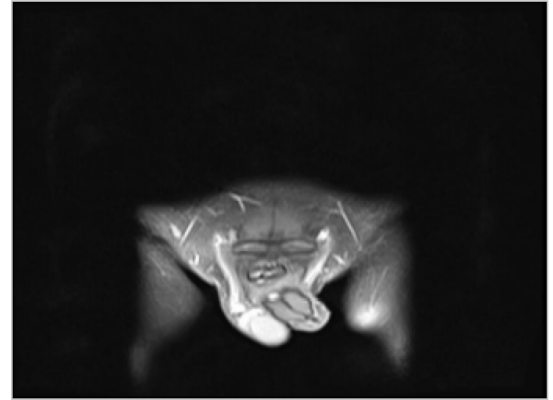
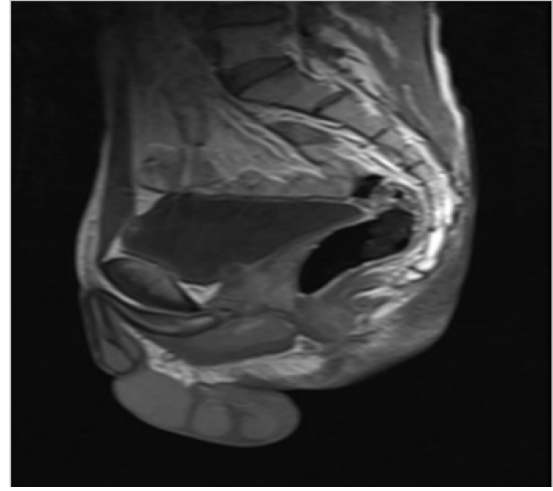
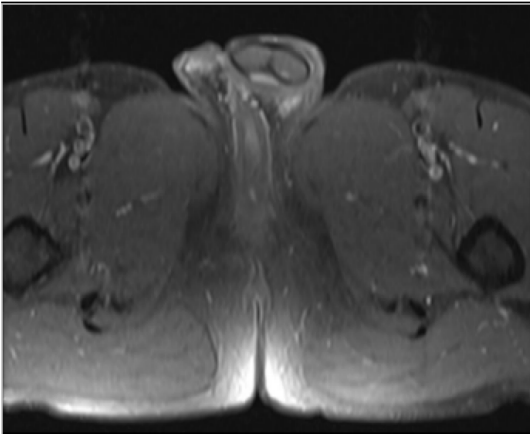
Bozok Tıp Derg 2020;10(2):238-40
Bozok Med J 2020;10(2):238-40

GİRİŞ

Orşit kısaca testisin inflamasyonu anlamına gelmektedir. Bunun 6 haftadan kısa sürmesine akut orşit, uzun sürmesine ise kronik orşit denir (1). Orşitin bakteriyel, viral, otoimmün gibi birçok nedeni vardır (1). Uygun tedavi verilmesi halinde genelde komplikasyonsuz iyileşirken bazı olgularda ise testiste küçülme, hidrosel, pyosel, fistül, infertilite gibi komplikasyonlara sebep olabilmektedir (2-4). Bu olguda biz orşitin oldukça nadir bir komplikasyonu olan fibrotik doku oluşumuna bağlı gelişen testis duplikasyon görüntüsü ve kronik testis ağrısını hastadan onam alarak sunmayı amaçladık.

OLGU

28 yaşında erkek hasta yaklaşık bir yıldır sol testisten kaynaklanan ağrı nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde sağ testis doğal, sol testis ise atrofik ve posteriorundan kaynaklanan lezyon palpe edildi. Hastanın öyküsünde 1 yıl önce sol orşit mevcut idi. Hastanın hemogram, C-reaktif protein (CRP), alfa fetoprotein, laktat dehidrogenaz, B-Hcg ve diğer laboratuvar bulgularında özellik saptanmadı. Yapılan fizik muayenede sol hemiskrotumda testis dokusundan ayrı testis kıvamında şüpheli solid lezyon saptandı. Hastaya çekilen skrotal doppler ultrasonografide sol skrotal kesede 25x16 mm ve 24x17 mm boyutlarında mediastinumları ortak, kapsülleri ayrı 2 adet testis dokusu? Testis tm? izlendi. Bunun üzerine çekilen testis MR' da sol skrotal kesede 24x23 mm ve 24x20 mm ebatlı mediastinum düzeyinde birleşen 2 adet testis dokusu ile uyumlu nodüler görünüm izlendi ve MR sonucu sol testis duplikasyonu olarak raporlansa dahi kesin tanı için skrotal eksplorasyon gerekirse patoloji tanısı önerildi (resim 1-3).



Bunun üzerine hastaya inguinal eksplorasyon planlandı. Yapılan eksplorasyonda sol inguinal insizyonla katlar geçildikten sonra spermatik korda ulaşıldı. Testis insizyondan doğurtuldu. Testisin üst pol ve alt polleri arasında fibrotik bir bant ve bu bantın testisin üst ve alt polünü birbirine doğru çektiği görüldü. Aradaki fibrotik bant kesildikten sonra üst ve alt pollerin birbirinden ayrıldığı testisin doğal şekline geldiği görüldü. Çıkarılan fibrotik bant frozen incelemeye gönderildi, sonuç benign olarak değerlendirildi. Postoperatif takiplerde hastanın preoperatif var olan sol skrotal ağrısının geçtiği görüldü.

TARTIŞMA

Orşit her ne kadar uygun tedavi verilmesi halinde komplikasyonsuz iyileşse de yetersiz veya uygun olmayan tedavi durumunda hastalık ilerleyebilir ve çeşitli komplikasyonlara sebep olabilir (5). Bu

komplikasyonlardan biri de literatürde oldukça nadir bulunan paratestiküler psödotümördür (6,7). Bu gerçek bir neoplazmi değil inflamasyon kaynaklı patolojik bir durumdur(6,7). Her yaşta görülebilmekle beraber 30-35 yaş arası en sık görüldüğü dönemdir. Etyolojisinde travma ve enfeksiyonun olması inflamatuvar reaktif bir durum olduğu iddiasını kuvvetlendirmektedir (6,7). Mostofi ve Price'ın yaptığı çalışmada olgularının %45'inde hidrosel, %30'unda travma veya epididimo-orşit saptamışlardır. Bizim olgumuzda da hastanın öyküsünde orşit bulunmaktadır (6,7). Oskay ve ark. Yaptıkları çalışmada 6 olgunun tümünde lezyon nodüler tarzda idi (8). Bizim olgumuz da ise klasik bir nodüler görüntü bulunmayıp bant şeklinde fibrötik bir dokunun bulunması ve bu dokunun testisin alt ve üst pollerini birbirine doğru çekip duplike testis görüntüsü vermesi ilginç idi.

SONUÇ

Görüntüleme ve fizik muayenede testis tümörü şüphesi uyandıran lezyonlarda dahi orşit komplikasyonlarına bağlı değişiklikler gözlenebileceği akılda tutulmalıdır. Bu yaklaşım sayesinde organ kaybı engellenmiş olabilir. Testis veya skrotal kesede görülen patolojik durumlarda orşit öyküsü sorgulanmalı ve ortaya çıkan patolojik durumların orşit komplikasyonu olabileceği düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Nickel J, Siemens D, Nickel K, Downey J. The patient with chronic epididymitis: characterization of an enigmatic syndrome. *The Journal of urology*. 2002;167(4): 1701-4.
- 2- Chin, S, Wu C, Chen A, Hsiao H. Segmental hemorrhagic infarction of testis associated with epididymitis. *Journal of clinical ultrasound*. 1998;26(6): 326-8.
- 3- Erdem H, Elaldi N, Ak O, Gulsun, S, Tekin R, Ulug M, et al. Genitourinary brucellosis: results of a multicentric study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(11): 847-53.
- 4- Trojjan T, Lishnak T, Heiman D. Epididymitis and orchitis: an overview. *American family physician*. 2009;79(7).
- 5- Krieger, John N. Epididymitis, orchitis and related conditions. *Sexually transmitted diseases*. 1984;11(3):173-81.
- 6- Petersen OR. *Urologic Pathology*. 2 nd Edition, Philadelphia JB. Lippincott Company. 1992; 526-7.
- 7- Murphy Mw. *Urological Pathology* 1 st edition, Philadelphia WB. Saunders Company. 1989; 238-41.
- 8- Oskay D, Cumurcu S, Tekin L., Aktaş F, Kançeker, B. Paratestiküler Yerleşimli Fibröz Psödotümör (6 Olgu). *Ssk Tepecik Derg*. 2002;12(1): 27-31

UZUN DÖNEM BİFOSFONAT KULLANIMINA BAĞLI EŞZAMANLI BİLATERAL FEMUR SUBTROKANTERİK KIRIK İLE BAŞVURAN HASTA

Concurrent Bilateral Subtrochanteric Femoral Fracture Related with Long-Term Bisphosphonate Usage

Recep ÖZTÜRK¹(0000-0002-6753-9321), Coşkun ULUCAKÖY¹(0000-0002-6991-5511), Emre ÖZANLAĞAN²(0000-0003-4703-3734), Ömer Faruk ATEŞ³(0000-0002-0281-1128), Mehmet Fatih EKŞİOĞLU¹(0000-0003-3275-3480)

ÖZET

Bifosfonatlar osteoporoz tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bifosfonatların etki mekanizması, kemik rezorpsiyonu supresyonudur. Uzun dönem bifosfonat kullanımında ise son yıllarda gittikçe artan sayıda atipik femur kırıkları bildirilmektedir.

Biz, 60 yaşında, metastatik meme karsinomu tanılı, uzun süreli bifosfonat kullanımına bağlı eşzamanlı bilateral femur subtrokanterik kırık ile başvuran postmenapozal kadın hastada, klinik presentasyon, tanı konulması, tedavi ve takibini yayınlıyoruz.

Her iki kırık hattından frozen gönderildi, frozen inceleme sonucunda, tümöral dokuya rastlanmadı. Hastanın aynı seansta sağ kalçasına proksimal femoral çivi, sol kalçasına femur proksimal anatomik plak uygulandı. Her iki alt ekstremitesine tam yük vererek yürüyebildiği, kalça eklem hareketlerinde istirahat ve egzersizle ağrı olmadığı görüldü.

Anahtar kelimeler : *Bifosfonat; osteoporoz; femur kırığı*

ABSTRACT

Bisphosphonates are widely used in the treatment of osteoporosis. Bisphosphonates act via suppression of bone resorption. Growing numbers of atypical femur fractures have been reported in the use of long-term bisphosphonates in recent years.

In this case report, we present clinical presentation, diagnosis, and treatment as well as follow-up of a 60-year-old postmenopausal female patient who had metastatic breast carcinoma, with bilateral femoral subtrochanteric fracture associated with long-term use of bisphosphonates.

Frozen species were sent from both fracture lines, as a result of the frozen examination, no tumoral tissue was found. Proximal femoral nail to right hip and femur proximal anatomical plaque to left hip were applied in the same session. The patient was able to walk with full load on both lower extremities, and there was no pain in the hip joint movements in the rest and exercise.

Keywords: *Bisphosphonate; osteoporosis; femoral fracture*

¹Dr. Abdurrahman Yurtaslan
Ankara Onkoloji Eğitim Ve
Araştırma Hastanesi, Ortopedi Ve
Travmatoloji

²Kahramanmaraş Şehir Hastanesi,
Ortopedi Ve Travmatoloji

³Sakarya Üniversitesi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Radyoloji

Recep ÖZTÜRK, Op. Dr.
Coşkun UCAKÖY, Op. Dr.
Emre ÖZANLAĞAN, Op. Dr.
Ömer Faruk ATEŞ, Dr. Öğr. Üyesi
Mehmet Fatih EKŞİOĞLU, Prof. Dr.

İletişim:

Recep ÖZTÜRK, MD.
Dr Abdurrahman YURTASLAN
Ankara Oncology Training And
Research Hospital, Department
of Orthopedics and
Traumatology, Demetevler
Mahallesi, Vatan Cad., 06200
Yenimahalle/Ankara, Turkey
Tel: +905054634794
e-mail:
ozturk_recep@windowslive.com

Geliş tarihi/Received: 17.10.2019
Kabul tarihi/Accepted: 08.12.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.634012

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):241-44
Bozok Med J 2020;10(2):241-44

INTRODUCTION

In the treatment of osteoporosis, bisphosphonates are widely used. The mechanism of pharmacological action of bisphosphonates that they bind to the hydroxyapatite crystals in the bone and enhance bone mineral densities in the short-term follow-up(1).

When current literature is reviewed, case reports or case series about atypical femur fractures associated with long-term use of bisphosphonates have been reported(2-5). More rarely, bilateral femoral fractures occurred at different times have also been observed.(2,5).

We present a concurrent, bilateral atypical femur fracture in a postmenopausal female patient using long-term alendronate.

CASE REPORT

60-year-old female patient was diagnosed with left breast invasive ductal carcinoma in 2006, no distant metastasis was detected at the time of diagnosis on the date of diagnosis, modified radical mastectomy was performed by general surgery, and following mastectomy, chemotherapy was started. The patient was asked if data concerning the case could be submitted for publication, and he consented.

Ibandronate (50 mg/day) treatment together with calcium and vitamin D were initiated with

postmenopausal osteoporosis diagnosis in 2009.

The patient who suffered from generalized pain was screened periodically. In January 2009, whole body bone scintigraphy and thoracic vertebra, MRI showed Th5, Th6, and Th8 vertebra metastasis, and palliative radiotherapy was performed.

Radiotherapy was applied to the hips due to bilateral femoral neck metastasis In July 2011, and to the lumbar region due to L4 vertebra metastasis in May 2012. In between april 2013 and 2014, it was assumed that the disease was stable in follow-up examinations. The patient did not come to control until 2016. In March 2016, the patient admitted to the orthopedic clinic with bilateral hip pain and pain while stepping full strenght increasing for the last two years.

The limitation of motion and deformity in the bilateral hip joint were present on her examination. There was no history of trauma. There was no pathological movement proximal to both femurs. Direct radiography, MRI, and WBBS were evaluated. In WBBS, bilateral trochanter minor involvement was detected. Bilateral subtrochanteric pathologic fracture were detected on X-ray and MRI (figure 1, figure 2). It was learned that the patient continued to ibandronate treatment without interruption for 8 years and that they did not take calcium and vitamin D preparations regularly.



Figure 1a, b, c : Antero-posterior / lateral direct charts at the time of the patient's application.

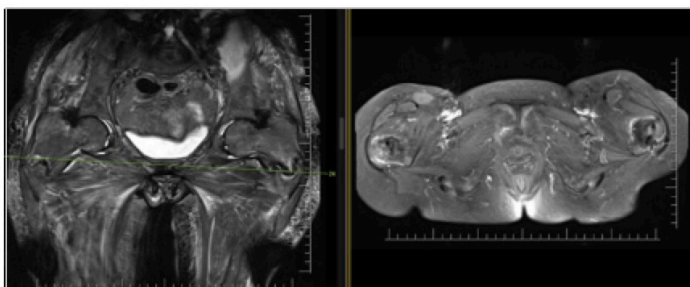


Figure 2a, b: Coronal t2 sequence and axial t1 contrast-enhanced MRI images at the time of admission of the patient.

Hemoglobin (Hb), platelet, white blood cell counts, serum parathormone (PTH), calcium (Ca), 25-hydroxylamine D, osteocalcin, and urinary Ca values were found to be at normal levels in the laboratory examinations. No pathology was found in the analysis of acute phase reactants including erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and also in protein electrophoresis. The patient was evaluated with a multidisciplinary approach including orthopedics, radiology, medical oncology and pathology departments.

The findings of the WBBS were insufficient in the distinction of metastasis /malaise fracture. There was no finding supporting the presence of tumoral lesions such as mass lesion appearance, bone destruction, soft tissue component in X-ray and MRI. Also these examinations showed the presence of atypical fracture in the subtrochanteric region which is the most common fracture localization due to the use of bisphosphonate. On the grounds, patient who had history of long-term bisphosphates usage was diagnosed as concurrent, bilateral, atypical femoral subtrochanteric fracture associated with long-term use of bisphosphonates

The patient was placed in the supine position. After proper staining and sterile covering, both hips were incised, and the fracture line was reached, and macroscopic examination did not show any tumor tissue.

Frozen species were sent from both fracture lines, as a result of the frozen examination, no tumoral tissue was found. After taking sufficient amount of biopsy material from both fracture lines, proximal femoral nail to right hip and femur proximal anatomical plaque to left hip were applied in the same session.

On the first postoperative day, the patient was walked by applying a complete load to the right lower extremity and a partial load to the left lower extremity.

The patient was discharged on the second postoperative day. She did not come to the post-operative periodic follow-up visits. Histopathological examination of the biopsy species which was

examined with all serial sections, revealed no material of any tumoral tissue or any specific pathology.

The patient admitted at postoperative 6 months. Orthopedic evaluation was performed. The patient was able to walk with full load on both lower extremities, and there was no pain in the hip joint movements in the rest and exercise.

DISCUSSION

Osteoporosis is a common health problem in the elderly population. It is described as a low-density bone disease and these micro-architectural defects constitutes a risk of fracture of the bone (6).

In postmenopausal period, the protective effect of estrogen on bones diminishes with the decreasing amount of estrogen. Bisphosphonates improve bone destruction in short-term follow-up and are the first treatment choice to be considered in the current treatment of osteoporosis (7).

As well as postmenopausal osteoporosis treatment, bisphosphonates are used as antiresorptive agents in patients with extensive bone metastases (8,9). In our patient, there was also a history of bone metastases related to breast cancer.

When the adverse effects of bisphosphonates are evaluated, in addition to gastrointestinal effects such as nausea and dyspepsia, muscle pain, osteonecrosis of the mandible and cardiac effects such as atrial fibrillation can be observed (10).

Apart from these effects, atypical femur fractures (proximal femur - femur shaft) due to long-term use of bisphosphonates have been reported in the current literature. These fractures are often seen as a single fracture, and more rarely, bilaterally. These cases are usually present with a fracture in the opposite extremity followed by a recurrent admission (2-5). In our case, bilateral fracture was present at the time of admission.

Alendronate, risedronate, ibandronate and zoledronate are the most common bisphosphonates (11). Alendronate is an FDA approved drug and has

been used in the treatment of osteoporosis for a long time. Atypical fractures related to alendronate have been reported in the literature. In our case, the bisphosphonate that the patient used, was alendronate.

Recently, in a in-vitro study of atypical fractures related with alendronate use, researchers suggested that fractures associated with bisphosphates occurred in the long term (6-10 years) use of these drugs (12). Based on the studies about this side-effect, cessation of alendronate treatment after 5 years, is recommended (3). In our case, the patient used alendronate for 7 years.

Insufficiency fractures have some characteristic features including cortical thickening in the fracture site, and a transverse fracture pattern (3).

In the treatment of bisphosphonate-related fractures, conservative approach doesn't provide a precise treatment, and surgical fixation is recommended.

Prophylactic fixation is also recommended for atypical femoral insufficiency fracture. In a study on bisphosphates related fractures, the symptoms of the majority of patients followed conservatively, showed progression at a mean of 10 months and surgery was required (12,13).

In this case, we performed bilateral surgical treatment and determined that treatment was adequate in follow-up visits.

Atypical femoral fractures can be treated with plaque fixation or intramedullary nailing, but intramedullary nailing is technically challenging due to cortical thickening (4,14-16). We performed plaque fixation on one side and intramedullary proximal femoral nailing on the other. This treatment was well tolerated by the patient.

CONCLUSION

Bisphosphonate-related femoral insufficiency fractures with use are seen unilaterally but rarely bilaterally at different times as well as bilaterally at the same time. In patients presenting with pathologic fracture, even if there was a history of long-term bisphosphonate use, other causes of pathological fracture must be excluded before a bisphosphonate-related fracture can be diagnosed.

REFERENCES

- 1- Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3109-15.
- 2- Çakmak S, Mahiroğulları M, Keklikçi K, Sarı E. Bilateral low-energy sequential femoral shaft fractures in patients on long-term bisphosphonate therapy. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2013;47(3):162-72
- 3- Atik OŞ, Suluova F, Görmeli G, Yıldırım A. Insufficiency femoral fractures in patients undergoing prolonged alendronate therapy. *Eklem Hastalık Cerrahisi*. 2010;21(1):56-9
- 4- Ataoğlu B, Kaptan AY, Eren TK, Yapar AE. Atypical femoral fracture following zoledronic acid treatment. *Eklem Hastalık Cerrahisi* 2016;27(1):54-7.
- 5- Ustabaşoğlu F, Çağlar NS; Akın T, Aşar Ö, Aytekin E. Uzun Dönem Bisfosfonat Kullanım Sonrası Bilateral Femur Diafiz Kırığı: Olgu Sunumu *Türk Osteoporoz Dergisi* 2012;18: 92-4.
- 6- Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
- 7- Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19:80-100.
- 8- Yılmaz S, Atalay İB, Öztürk R, Güngör BŞ. The Evaluation of the Surgical and Functional Results of the Tumor Resection Prosthesis in Proximal Femur Malignant Bone Tumors. *Acta Oncol Tur*. 2019; 52(2): 250-5. DOI: 10.5505/aot.2019.62134
- 9- Toğral G, Arıkan M, Aktaş E, Öztürk R, Güven O, Eksioğlu F. Surgical management of bone metastases from urological malignancies: an analysis of 70 cases. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2015;49(6):634-40
- 10- Schubert M, Klatte I, Linek W, Müller B, Döring K, Eckelt U, et al. The Saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol* 2012 ;48:349-54.
- 11- Boonen S, Laan RF, Barton IP, Watts NB. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int*. 2005;16:1291-8.
- 12- Bala Y, Depalle B, Farlay D, Douillard T, Meille S, Follet H, et al. Bone micromechanical properties are compromised during long-term alendronate therapy independently of mineralization. *J Bone Miner Res* 2012;27:825-34.
- 13- Banffy MB, Vrahas MS, Ready JE, Abraham JA. Nonoperative versus prophylactic treatment of bisphosphonate-associated femoral stress fractures. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:2028-34.
- 14- Akdeniz H, Atalay İB, Kaya V, Öznel E, Toğral G. Surgery and Functional Results of Pathological Fractures of Long Bones of Lower Extremities in Malignant Tumors.
- 15- Ulucaköy C. Primer Benign Kemik Tümörleri Güncel Tanısal Yaklaşımlar Ve Tedavi Prensipleri. 1. baskı. *Ortopedi ve Travmatoloji Akademik Kitabevi*, Ankara. 2013;9-13
- 16- Öztürk R, Arıkan ŞM. Comparison of locking plate and cephalomedullary nailing in unstable proximal femur fractures. *J Clin Anal Med* 2018;9(1): 18-22 DOI:10.4328/JCAM.5250

GEBELİKTE ANTİKOAGÜLAN KULLANIMI İLE İLİŞKİLİ POSTPARTUM HEMORAJİ VE SONRASINDA ASPİRASYON PNÖMONİSİ GELİŞEN VAKANIN YÖNETİMİ

Management of Aspiration Pneumonia Case Occured After a Serious Post-partum Hemorrhage Related to Anticoagulant Treatment During Pregnancy

Emre BAŞER¹(0000-0003-3828-9631), Taylan ONAT¹(0000-0002-8920-1444), Melike Demir ÇALTEKİN¹
(0000-0001-8797-7794), Demet AYDOĞAN KIRMIZI¹(0000-0001-7849-8214), Şiho HİDAYET²(0000-0002-4103-9345),
Mustafa KARA³(0000-0003-2282-6850), Ethem Serdar YALVAÇ¹(0000-0001-9941-4999)

ÖZET

Kalp kapak trombozunu önlemek için mekanik kalp kapaklı hastalarda yaşam boyu antikoagülan tedavi zorunludur. Gebe kadında bu ilaçlar teratojenik etkilere ve kanama komplikasyonlarına neden olabilir. Bu yazıda, antikoagülanlarla ilişkili doğum sonrası kanama gelişen ve daha sonra aspirasyon pnömonisi gelişen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Antikoagülan tedavi; doğum sonrası kanama; aspirasyon pnömonisi

ABSTRACT

Life-long anticoagulation therapy is mandatory in patients with mechanical heart valve to prevent the valve thrombosis. It may cause teratogenic effects and hemorrhage complications in the pregnant woman. In this report, we present a case who developed post-partum haemorrhage related to anticoagulants and subsequently developed aspiration pneumonia.

Keywords: Anticoagulant therapy; postpartum hemorrhage; aspiration pneumonia

¹Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.
Yozgat, Türkiye

²Malatya İnönü Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Kardiyoloji A.D.
Malatya, Türkiye

³Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum A.D. Kırşehir, Türkiye

Emre BAŞER, Dr. Öğr. Üyesi
Taylan ONAT, Dr. Öğr. Üyesi
Melike DEMİR ÇALTEKİN, Dr. Öğr.
Üyesi
Demet AYDOĞAN KIRMIZI, Dr.
Öğr. Üyesi
Şiho HİDAYET, Dr. Öğr. Üyesi
Mustafa KARA, Prof. Dr.
Ethem Serdar YALVAÇ, Prof. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Emre BAŞER,
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.
Adres Yozgat Bozok Üniversitesi
Erdoğan Akdağ Yerleşkesi
Atatürk Yolu 7. Km 66100
Merkez / YOZGAT
Tel: +90505-274 9203
e-mail:
emrebasermd@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 28.10.2019
Kabul tarihi/Accepted: 18.02.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.639033

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):245-48
Bozok Med J 2020;10(2):245-48

INTRODUCTION

Significant haemodynamic changes and hypercoagulopathy in pregnancy increase the risk of complications in patients with cardiovascular disease. This is especially valid for women with mechanical heart valves (MHV) prosthesis and the hypercoagulable state makes it difficult to treat effective anticoagulation (1).

The percentage of MHV in reproductive age women is not clearly known (2). Even though prosthetic heart valve thrombosis is a rare complication, it has high mortality and morbidity (3). Particularly, patients with metallic prosthetic valves have an estimated 5%) risk of thrombosis during pregnancy and maternal mortality of 1.5% related to the event. In the third trimester and at delivery, the use of warfarin is associated with maternal and neonatal bleeding approximately 5% to 15 of cases, respectively. Fetal abortus and embryotoxicity ratios are reported to be 10% and 15%, respectively (3). Management of this condition has serious difficulties such as wide range of risks, like fetal abortion, fetal and maternal bleeding and thrombosis. We wanted to present a case who developed postpartum haemorrhage related to anticoagulants and subsequently developed aspiration pneumonia.

CASE PRESENTATION

A 32 years-old woman, gravida 5, parity 1, abortion 3 (< 10 gestation weeks) was referred to our clinic as having 33 weeks' pregnancy with the complaints of premature preterm rupture of the membrane (PPROM). In her anamnesis, there was a history of mitral valve replacement (MVR) and usage of warfarin. The patient used LMWH (Low-molecular-weight heparin) in the first 3 months of pregnancy, followed by 5 mg / day warfarin.

Patient's vaginal examination showed that the cervix was 5 cm dilated and 80% effaced. International Normalized Ratio (INR): 1.8, haemoglobin (Hb): 10.5 gr/dl. Other laboratory findings were normal. Under spinal anesthesia, caesarean section (C/S) was made after the administration of 2 units fresh frozen plasma (FFP). There was no complication detected during the operation. At these condand sixth hours of the postoperative first day, the Hb values were 10.1 gr

/ dl and 9.2 gr / dl, respectively. Then enoxoparin sodium 6,000 IU (60 mg) / 0.6 ml was started twice a day. Her vital findings were normal until the third day of operation. On the third day of her postoperative period, she complained about sudden dizziness, hypotension (90 / 60 mmHg), tachypnea (20 - 25 / min) and tachycardia (120 / min). There wasn't any vaginal active bleeding. The ultrasonic investigation showed a large peritoneal fluid. Blood products preparation was planned promptly due to Hb was 3.1 gr/dl. Blood pressure, pulse, and respiration rate were 70 / 40 mmHg, 140-150 / min, and 20 - 25 / min, respectively. Furthermore, the patient lost her conscious. She was entubated, and four units of concentrated red blood cells were transfused. As the transfusion procedure was ongoing, reoperation was performed. Approximately 4 liters of coagulated blood was drained from the abdomen. When being sure that there was no active bleeding area, the operation terminated. During the postoperative period, Hb values reached 9.9 g / dl. 6000 IU (60 mg) / 0.6 ml of enoxoparin sodium was again started every 12 hours. At the tenth hours of reoperation, the patient's oxygen saturations started to fall. During the observation, chest X-ray revealed common pneumonic infiltrates (Figure 1). She was diagnosed with aspiration pneumonia involving the bilateral middle and lower zones and parenteral antibiotic therapy (tigecycline) was initiated. In addition, she was successfully treated with high continuous positive airway pressure (CPAP) for 2 days. On the sixth postoperative day, the patient was discharged home with almost complete resolution of her symptoms.



Figure 1: Diffuse pneumonic infiltrates on chest x-ray.

DISCUSSION

The lifelong anticoagulation therapy for all patients with MHV is mandatory (4). With anticoagulation therapy, there is usually no problem following the patients. However, hypercoagulopathy state occurs in pregnancy. Therefore, the risk of thrombosis and the need for anticoagulation increase in these patients. There is no clinically controlled studies to guide the anticoagulant therapy of pregnant patients with MHV, so there is no optimal treatment (5). Current guidelines are based on small retrospective trials and in these guidelines, warfarin is used as standard therapy in the normal population (6, 7). However, these drugs pass the placental barrier in the pregnant woman and may have teratogenic effects including congenital anomalies such as midfacial hypoplasia and stippling of epiphyses, along with central nervous system abnormalities (hydrocephalus and optic atrophy). In addition, these medicines may cause stillbirths and miscarriages (8). According to the 2014 American College of Cardiology (ACC) and American Heart Association (AHA) guidelines, first trimester is the main risky period (4). If warfarin does not exceed 5 mg / day, it is allowed to continue in the first trimester. For those who need more doses or prefer LMWH, LMWH should be administered twice a day and should be followed up with anti-factor Xa. It is recommended stopping warfarin at 36th gestational week and starting continue IV (intravenous) UFH (unfractionated heparin) with aPTT monitoring. If there is no significant bleeding, oral warfarin should be initiated 24 hours after the birth (4).

When the risks between hemorrhage and valve thrombosis are compared, valve thrombosis had more serious complications due to both increased maternal and fetal mortality (2). However, hemorrhage complications are common in patients with MHV, and these complications occur mainly during the birth. Fetal hemorrhage is most common seen as intracranial hemorrhage (9). Therefore, if the birth begins while using warfarin, there is indication of caesarean section (9). The risk of bleeding in the planned births is usually low because warfarin is withdrawn close to birth (10). However, this situation changes when an emergency delivery is required. Since the possibility of severe hemorrhagic and thromboembolic

complications can not be accurately determined, there are different opinions as to when and how aggressively anticoagulation should be reversed.

In urgent birth, firstly, warfarin should be stopped. The prothrombin complex concentrate (PCC) can be administered a target INR of 2.0. If the PCC product is not available, FFP may be administered (initial dose, 15 to 30 mL / kg) (11). Another option is oral or IV K vitamins in small doses (eg, 2 mg) can be given to reverse the mother's INR for approximately six hours or more, but the fetal INR may not be fully reversed (12). Vitamins K are routinely given to newborns shortly after birth to prevent bleeding due to lack of vitamin K (13). Our case had to be applied urgently C/S because cervix was 6 cm dilated. There was not any PCC in our hospital, therefore 1 unit FFP was given to the patient during C/S, and then INR value was detected 1.8. In the second operation, the patient was taking LMWH treatment and INR value was less than 2.

CONCLUSION

As demonstrated in our case, gestational management of MVR-treated patients with anticoagulant has serious problems in terms of both bleeding and thrombosis risk. Both maternal and fetal risks should be explained to patients at the beginning of the pregnancy. When ever possible, delivery should be planned and its modality debated in close collaboration with the gynecologist / obstetrician / maternal-fetal medicine specialist, cardiologist, hematologist, and anesthesiologist. In addition, it is very important to plan the birth of these patients at a convenient center and to prepare blood / blood products in advance. There is no conflict of interest in our study.

REFERENCES

1. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Archives of internal medicine*. 2000;160(2):191-6.
2. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Merz WM, Goland S, Gabriel H, et al. Pregnancy in Women With a Mechanical Heart Valve: Data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Circulation*. 2015;132(2):132-42.
3. Garcez JD, Rosa VE, Lopes AS, Accorsi TA, Fernandes JR, Pomerantzeff PM, et al. Patient Management with Metallic Valve Prostheses during Pregnancy and Postpartum Period. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2015;105(4):426-9.

4. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2014;148(1):e1-e132.
5. Aguilera C, Agusti A. [Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves]. *Medicina clinica*. 2003;121(19):755-6.
6. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation*. 2003;107(12):1692-711.
7. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(2):252-89.
8. Castellano JM, Narayan RL, Vaishnava P, Fuster V. Anticoagulation during pregnancy in patients with a prosthetic heart valve. *Nature reviews Cardiology*. 2012;9(7):415-24.
9. Kawamata K, Neki R, Yamanaka K, Endo S, Fukuda H, Ikeda T, et al. Risks and pregnancy outcome in women with prosthetic mechanical heart valve replacement. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2007;71(2):211-3.
10. Panduranga P, El-Deeb M, Jha C. Mechanical Prosthetic Valves and Pregnancy: A therapeutic dilemma of anticoagulation. *Sultan Qaboos University medical journal*. 2014;14(4):e448-54.
11. <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-bio-gen/documents/document/ucm350239.pdf> (Accessed on May 08)
12. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):160s-98s.
13. American Academy of Pediatrics. Committee statement, Committee on Nutrition. Vitamin K supplementation for infants receiving milk

EDİTÖRE MEKTUP: BALIN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Letter to the Editor: Evaluation of the Effect of Honey on Wound Healing

Onur ÖZTÜRK (0000-0002-3371-6051), Muhammed Emin GÖKTEPE (0000-0001-9587-4496)

Sayın Editör

Topal Hançer ve Yılmaz'ın yazmış olduğu, Bozok Tıp Dergisi 2019;9(1):152-59.'dan ulaşılabilecek olan 'Balın yara iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi' isimli derlemeyi (1) büyük bir ilgiyle okuduk, öncelikle yazarlara teşekkür ederiz.

Yazının sonuç kısmında, balın kolaylıkla temin edilebilir olmasının yara bakımında alternatif tedavi seçeneği olması için bir faktör olduğundan bahsedilmiştir. Bu düşünce üzerine birkaç eleştirimiz vardır:

i- Ülkemizde balın standardizasyonu ve medikalizasyonu henüz sağlanamamıştır. Medikalize bir ürünün öncelikle standardize olması gerekmektedir. Bilindiği üzere balın fruktoz/glukoz oranının 1'in üzerinde ve su oranının %17 civarında olması gerekmektedir (2). Ayrıca ph, enzimatik aktivite gibi değişkenler de yara iyileşmesi üzerine direkt etki etmektedir. Bu bakımdan ideal bir bal bulmak, taklit ve tağşişle mücadele ettiğimiz günümüz koşullarında hiç de kolay değildir. Klinikte, her balın tedavide kullanılmayacağı açıktır.

ii- Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları yönetmeliği ile Türkiye'de resmi olarak uygulanabilecek geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları belirlenmiştir (3). Balın yaralarda tedavi amaçlı kullanımının sağlanabilmesi sadece uygulama merkezlerinde mümkündür ve ülkemizde uygulama merkezi sayısı ise son derece azdır.

iii- Bal yara bakımında alternatif değil, tamamlayıcı bir yöntem olabilir (4). Konvansiyonel tedaviler uygulanmaksızın yapılan tedavi çabaları alternatif tedaviyi açıklamaktadır. Bu ise kanıta dayalı tıbbın doğasına uygun değildir.

Saygılarımızla,

Onur ÖZTÜRK

Muhammed Emin GÖKTEPE

SBU Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Samsun, Türkiye

Onur ÖZTÜRK,Doç. Dr.
Muhammed Emin GÖKTEPE,Dr.

İletişim

Muhammed Emin GÖKTEPE, M.D.,
SBU Samsun Education and Research Hospital, Department of Family Medicine, Samsun, Turkey
Tel: +905319559612
e-mail: drmeg38@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 26.04.2020
Kabul tarihi/Accepted: 27.04.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.726971

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):249
Bozok Med J 2020;10(2):249

Kaynaklar

- 1- Topal Hançer A, Yılmaz P. Balın yara iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi. Bozok Tıp Derg 2019;9(1):152-59.
- 2- Yeşilada E. Apiterapi. Arıyla gelen şifa. Editör: Doğan N. 1. Baskı. Hayykitap. 2015. Sayfa 21-44.
- 3- Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları yönetmeliği. Resmi Gazete. Sayı: 29158 27 Ekim 2014
- 4- Özturk O, Selcuk MY. Apitherapy in Primary Care. TJFMPC, 2016;10(3): 124-125.

EDİTÖRE MEKTUP: BALIN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Letter to the Editor: Evaluation of the Effect of Honey on Wound Healing

Ayşe TOPAL HANÇER (0000-0002-5105-6405), Pınar YILMAZ (0000-0002-4696-8776)

Sayın Editör

Bozok Tıp Dergisi 2019;9(1):152-59.'dan ulaşılabilecek olan 'Balın yara iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi' isimli çalışmamız (1) ile ilgili 'Editöre Mektup' başlıklı yazı için öncelikle çok teşekkür ederiz. Eleştirileri objektif bir şekilde değerlendirerek cevapladığımızı bilginize arz ederiz. Editöre Mektup başlıklı yazıya cevaben;

i. Bilimsel çalışmalar doğrultusunda balın, yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri vardır. Üstelik kanıt piramidinin en tepe noktasında yer alan ve A düzey kanıt olarak değerlendirilen son zamanlarda yapılan bir meta-analiz çalışmasında (2), vücuttaki fizyopatolojik süreçler nedeni ile en zor iyileşme gösteren diyabetik ayak yaralarında bile balın yara iyileşme süresini etkili bir şekilde kısalttığı ve ilk bir-iki haftalık kullanım ile yara alanındaki bakteri oranını azalttığı belirtilmiştir. Bilindiği üzere, çalışmamızda bahsettiğimiz ve yara tedavisinde kullanılması öngörülen balın belli standartları olan taklit ve tağşiş ürünü olmadığı aşikardır. Nitekim çalışmada yer alan "prostaglandinler başlığı ve sonuç bölümü" içerisinde suni balın zararlı etkilerine yer verilmiş olup doğal (saf) bal pansumanlarının kullanılması gerektiği vurgulanmıştır(1). Ülkemizde; Resmi Gazete'de yayınlanan Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği'ne göre üretilen balda olması gereken standart özellikler belirtilmiştir (3). Ayrıca aynı tebliğde, "MADDE 15 – (1) Bu tebliğ kapsamında yer alan ürünlerden Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliğinde belirtilen kurallara uygun olarak numune alınır, ürünlere uluslararası kabul görmüş analiz metotları uygulanır." ifadesi göz önünde bulundurulduğunda Türkiye'de yara iyileşmesi için kullanılması kabul görülecek olan alternatif (tamamlayıcı) bal belirli laboratuvar testlerine tabi tutulmuş olmalıdır. Elbette kliniklerde yara bakımında her bal kullanılmalıdır.

ii. "Geleneksel, Tamamlayıcı ve Fonksiyonel Tıp Uygulamaları Daire Başkanlığı" tarafından resmi web sitesinde belirtilen, sağlık bakanlığına bağlı olan ve ayrıca 26 tane GETAT (Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları) uygulama merkezi bulunmaktadır (4). Tamamlayıcı tıbbın, modern tıbbın önüne geçmesi beklenemez. Bu nedenle GETAT uygulama merkezi sayısı nispeten yeterlidir. Ancak yara bakımı ile ilgili olarak bu merkezlerin sayısının daha da artırılmasını umuyoruz. Türkiye'de apiterapi hakkında yeterli bilimsel araştırmanın yapılmamasını önemli bir eksiklik olarak görüyoruz. Nitekim çalışmamız da balın tedavide önemi konusuna vurgu yapılmış olup bu konuda çalışmalar yapılmasına dikkat çekmek istenmiştir.

iii. "Tamamlayıcı tıp" veya "alternatif tıp" yakın anlamda kullanılan kavramlardır. Uluslararası literatürde bu iki kavram birleştirilerek "Tamamlayıcı alternatif tıp (complementary alternative medicine)" tanımı yapılmıştır (5). Ülkemizde ise Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği'nde (GTTUY) geleneksel tıp, tamamlayıcı tıp ve alternatif tıp kavramlarının tanımlanması ve aralarındaki farkların vurgulanmamıştır (6). Geleneksel, tamamlayıcı veya alternatif tıp gibi çeşitli kavramlar kullanılsa da tüm bu yöntemler/uygulamalar köklü bir geçmişe sahiptir ve zamanında tıbbın kendisi olduğu söylenebilir (7). Yayınımızda ise yapılan uluslararası kaynakları referans göstererek açıklama yaptığımızı belirtmek isteriz. Yayınımızda belirtilen alternatif tıp terimi, alternatif-tamamlayıcı-destekleyici tıp terimlerini içermektedir. Bu bakımdan değerlendirilmesi bizi mutlu edecektir.

Saygılarımızla.

Ayşe Topal Hançer

Pınar Yılmaz

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

Ayşe Topal HANÇER, Araş. Gör.
Pınar YILMAZ, Araş. Gör.

İletişim

Araş. Gör. Ayşe TOPAL HANÇER
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı,
Tel: 05074808266
e-mail: ays-topal@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 3.05.2020
Kabul tarihi/Accepted: 3.05.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.731449

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):250-51
Bozok Med J 2020;10(2):250-51

KAYNAKLAR

1. Topal Hançer A, Yılmaz P. Balın yara iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi. Bozok Tıp Derg 2019;9(1):152-59.
2. Wang C, Guo M, Zhang N, Wang G. Effectiveness of honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. Complement Ther in Clini Pract 2019; 34:123-131.
3. Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği, Resmi Gazete. Sayı: 31107, 22 Nisan 2020.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı, Geleneksel, Tamamlayıcı ve Fonksiyonel Tıp Uygulamaları Daire Başkanlığı, Uygulama Merkezleri. <https://getatportal.saglik.gov.tr/TR,21264/uygulama-merkezleri.html> (Güncellenme Tarihi: 05/12/2019) (Erişim tarihi: 01.05.2020).
5. Wahab MSA, Othman N, Othman NHI, Jamari AA, Ali AA. Exploring the use of and perceptions about honey as complementary and alternative medicine among the general public in the state of Selangor, Malaysia. Journal of Applied Pharmaceutical Science 2017; 7(12):144-150.
6. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği. Resmi Gazete. Sayı: 29158 27 Ekim 2014.
7. Somer P, Vatanoğlu-Lutz EE. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği Hukuki ve Etik Açıdan Değerlendirilmesi. Anadolu Kliniği. 2017; 22(1): 58-65.



BOZOK TIP DERGİSİ

Yayın hakkı devir ve çıkar çatışması beyan formu

Makale Adı:

Makale Numarası:

Bu form ile yazar(lar) bildirir ki:

1. Yayın hakları yazının sınırsız olarak basılmasını, çoğaltılmasını ve dağıtılmasını ve mikrofilm, elektronik form (offline, online) veya başka benzer reproduksiyonlarını kapsamaktadır.
2. Ben (biz) makale ile ilgili herhangi bir konuda ortaya çıkabilecek herhangi bir çıkar çatışması veya ilişkisi olduğu durumlarda, makale yayınlanmadan önce Bozok Tıp Dergisi editörünü bilgilendirmeyi taahhüt ediyorum(z). Bu ilişki ilaç firmaları, biyomedikal alet üreticileri veya ürün veya hizmetleri makalede geçen konular ile ilgili olabilecek veya çalışmayı destekleyen diğer kuruluşları kapsamaktadır.
3. Yazar(lar) makaleyi herhangi bir dağıtım amacı ile herhangi bir şekilde çoğaltmak istediğinde Bozok Tıp Dergisi'nden izin almak zorundadır.
4. Biz aşağıda isim ve imzaları bulunan yazarlar, Bozok Tıp Dergisi'nde yayınlanmak üzere gönderdiğimiz yazımızın original olduğunu; eşzamanlı olarak herhangi bir başka dergiye değerlendirilmek üzere sunulmadığını; daha önce yayınlanmadığını; gerekli görülen düzeltmelerle birlikte her türlü yayın hakkımızı, yazı yayına kabul edildiği takdirde "Bozok Tıp Dergisi"ne devrettiğimizi kabul ederiz.

Katkıda bulunanlar:

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:	
Verilerin elde edilmesi:	
Verilerin analizi ve yorumlanması:	
Yazının kaleme alınması:	
Eleştirel gözden geçirme:	
İstatistiksel değerlendirme:	

Makaledeki Sırasıyla Yazarın Adı Soyadı İmza Tarih

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.



BOZOK MEDICAL JOURNAL

Copyright transfer and conflict of interest statement

Article Title:

Manuscript Number:

With this form all author(s) certify and accept that:

1. The copyright covers unlimited rights to publish, reproduce and distribute the article in any form of reproduction including microfilm electronic form (online, offline) and any other forms.
2. We grant to inform the editor of the Bozok Medical Journal about real or apparent conflict(s) of interest that may have a direct bearing on the subject matter of the article before the article is published. This pertains to relationships with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers or other corporation whose products or services may be related to the subject matter of the article or who have sponsored the study.
3. Author(s) must obtain permission from the Bozok Medical Journal to reproduce the article in any medium for distribution purposes.
4. The author(s) undersigned hereby declare that the manuscript submitted for publication in the Bozok Medical Journal is original; has not previously been published elsewhere nor is it under consideration by any other journal; and agree to transfer all copyright ownership to the "Bozok Medical Journal" effective upon acceptance of the manuscript for publication with all necessary revisions In the order that they appear in the manuscript

Author Contributions:

Study conception and design:	
Acquisition of data:	
Analysis and interpretation of data:	
Drafting of manuscript:	
Critical revision:	
Statistical Analysis:	

Author Name Surname Sign Date

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.



Yazarlara Bilgi

Kapsam

Bozok Tıp Dergisi, Yozgat-Bozok Üniversitesi'nin bilimsel içerikli, resmi yayınıdır.

Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında olmak üzere yılda 4 sayı olacak şekilde yayımlanır.

Bozok Tıp Dergisi, tıbbın tüm alanlarında, cerrahi, klinik ve temel tıp bilimleri orijinal araştırma makaleleri, derlemeler, editör görüşleri, editöre mektup ve olgu sunumları yazılarının yayımlandığı "çift-kör" danışmanlık (peer-review) ilkelerine dayanan uluslararası bir dergidir.

Bozok Tıp Dergisi'nde makale başvuru veya işlem ücreti uygulanmamaktadır. Yayımlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Amaç

Bozok Tıp Dergisi; tıbbın tüm alanlarında, cerrahi, klinik ve temel tıp bilimleri alanlarına ulusal ve uluslararası düzeyde katkı yapan özgün araştırma makaleleri, derlemeler, olgu sunumları, editör görüşleri ve editöre mektupları yayımlamayı amaçlamaktadır.

Genel Bilgiler

Yayımlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır.

Dergi, yayımlanan makalelerin bilimsel ve etik kurallar çerçevesinde hazırlanmış olması ve ticari kaygılarda olmaması şartını gözetmektedir. Makalelerin bilimsel ve etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Makalenin değerlendirilmesi aşamasında, yayın kurulunun gerek görmesi halinde, makale ile ilgili araştırma verilerinin ve/veya etik kurul onayı belgesinin sunulması yazarlardan talep edilebilir.

Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, editör ve en az iki danışmanın incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır. Yazarlar taslağın son halini tek bir word dosyası olarak sisteme yüklemelidir. Gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, editorial komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

Makalelerin değerlendirilmeye alınabilmesi için, 'Telif Hakkı', 'Potansiyel Çıkar Çatışması Beyanı' ve klinik araştırmalarda 'Etik Kurul Onayı' nın bir kopyası makale gönderimi ile eşzamanlı olarak, e-mail (tip.editor@bozok.edu.tr) yada faks yoluyla (+90 354 214 06 12) dikkatine gönderilmelidir. Bu formları içermeyen yazılar değerlendirilmeye alınmayacaktır.

Yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayımlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tamamen yazarların sorumluluğundadır ve yazarlara gönderdikleri yazıları karşılığında herhangi bir ücret ödenmez.

Yazım Kuralları

• Yazılar çift aralıklı, yazı boyutu 12 punto olmalı, kenarlardan 2,5 cm boşluk bırakılarak, standart A4 sayfasına, Microsoft Office Word belgesi veya rich text format olarak hazırlanmalıdır.

• Her bölüm yeni bir sayfadan başlamalıdır.

• Yazılar başlık sayfasından başlanarak numaralanmalı, sayfa numaraları sağ alt köşeye yazılmalıdır.

• Kapak sayfasında; yazının başlığı (Türkçe ve İngilizce), sayfa başlarında kullanılacak 40 karakteri aşmayan kısa başlık, en az 3 ve en çok 6 anahtar sözcük, tüm yazarların ad-soyadları, akademik ünvanları, kurumları, iş telefonu-GSM, e-posta ve yazışma adresleri bulunmalıdır. Ayrıca yazının hazırlanması için alınmış herhangi bir destek ya da bağış varsa belirtilmelidir.

• Özetler; Türkçe ve İngilizce olarak yazının çeşidine uygun olarak hazırlanmalıdır.

• Anahtar kelimeler; en az 3 en çok 6 olmak üzere Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalıdır. İngilizce kelimeler Index Medicus taki Medical Subjects Headings listesine uygun olmalıdır (Bkz: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri (TBT)'ne uygun olarak verilmelidir (Bkz: www.bilimterimleri.com).

• Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmeli; sırayla numaralanmalı ve yazıdan ayrı olarak sunulmalıdır. Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir. Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir. Görseller EPS, TIFF, JPG ve PDF formatında gönderilmeli ve fotoğraflar 300 dpi ve vektörel çizimler ise 600 dpi çözünürlükte olmalıdır.

• Teşekkür kısmında; çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (istatistiksel analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, metnin sonunda sunulmalıdır.

• Yazının sonundaki kaynak listesi kaynakların yazıdaki geliş sıralarına göre hazırlanmalıdır. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'a uygun olmalıdır. (Bkz: www.icmje.org). Kaynaklar yazıda, ilgili cümle sonunda parantez içine alınarak belirtilmelidir. Kaynak numaraları birbirini takip ediyorsa başlangıç ve bitiş sayıları arasında kısa çizgi konur. Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli; 6'dan fazla ise, sadece ilk 6 isim yazılmalı ve diğerleri et al şeklinde gösterilmelidir. Kongre bildirileri, kişisel deneyimler, basılmamış yayınlar, tezler ve internet adresleri kaynak olarak gösterilemez. On-line yayınlar için; DOI tek kabul edilebilir on-line referanstır.

• Kaynak seçiminin ulusal yayınlardan yapılması tavsiye edilmektedir.

Kaynakların yazımı için örnekler (**Lütfen noktalama işaretlerine dikkat ediniz**):

• **Makale için**; Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayı, sayfa no'su belirtilmelidir.

*Rempel D, Dahin L, Lundborg G. Pathophysiology of nevre compression syndromes: response of peripheral nerves to loading. J Bone Joint Surg. 1999;81(11):1600-10.

• **Kitap için**; Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.



*Kozin SH, Bishop AT, Cooney WP. Tendinitis of the wrist. In Cooney WP, Linscheid RL, Dobins JH, eds. The wrist: diagnosis and operative treatment. Vol. 2. St. Louis: Mosby, 1998. p. 1181-96.

• **Digital Object Identifier (DOI):**

*Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. BMJ. 2009 Jan 7;338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752.

• **Diğer kaynak türleri için, Bkz. "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References".**

Yazı çeşitleri

Orijinal araştırmalar:

Prospektif veya retrospektif, tıbbın tüm alanları ile ilgili her türlü deneysel ve klinik çalışmalardır.

İçerik:

- Özet; Türkçe ve İngilizce olarak, ortalama 200-250 kelime olacak şekilde; amaç, gereç ve yöntemler, bulgular ve sonuç bölümlerinden oluşmalıdır.

- Giriş
- Gereç ve yöntemler
- Bulgular
- Tartışma / sonuç
- Teşekkür
- Kaynaklar

*Makalenin tamamı, yaklaşık 5000 sözcükten uzun olmamalı, şekil ve tablo sayısı altıyı geçmemeli, kaynaklar 40'ı aşmamalıdır.

Klinik Derlemeler:

Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanmalıdır. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir.İçeriği;

- Özet (Ortalama 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)
- Konu ile ilgili başlıklar
- Kaynaklar

*Derleme 5000 sözcüğü aşmamalı, şekil ve tablo en fazla 4, kaynak sayısı en fazla 100 olmalıdır.

Kısa bildirimler:

-2000 sözcüğü aşmamalı, şekil ve tablo en fazla 2, kaynak sayısı en fazla 20 olmalıdır.

Olgu Sunumu:

Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır.

İçerik:

- Özet (ortalama 100-150 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce)
- Giriş
- Olgu Sunumu
- Tartışma
- Kaynaklar

Editöre mektup

Son bir yıl içinde dergide yayınlanmış makalelere yanıt olarak gönderilir. Yazı hakkında okuyucuların farklı görüş, deneyim ve sorularını içerir.

İçerik:

- Başlık ve özet bölümleri yoktur
- Mektuplar en fazla 500 kelimelik yazılardır, kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır, şekil ve tablo içermez.
- Hangi makaleye (sayı, tarih verilerek) ithaf olunduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır.
- Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

Kontrol Listesi

Makale aşağıda gösterildiği gibi ayrı dosyalar halinde hazırlanmalıdır:

- 1.Başvuru Mektubu
- 2.Başlık sayfası
- 3.Özet
- 4.Ana metin (makale metni, teşekkür, kaynaklar, tablolar ve şekil başlıkları)
- 5.Şekiller
- 6.Yayın Hakları Devir Formu

*Yazım kurallarına göre hazırlanan makaleler dergipark.org.tr adresine gönderilmelidir.



Instructions For Authors

Scope

Bozok Medical Journal is the official publication of Yozgat-Bozok University, Faculty of Medicine that offers scientific content. It is printed 4 times in a year in the months of March, June, September and December.

Bozok Medical Journal is a national journal, based on peer-review consultation principles publishing clinic and basic science, original research articles, reviews, editor views and case reports in every field of medicine.

Bozok Medical does not request application or process fees. Also, it does not pay any kind of compensation or fee for the published articles

Aim

The journal aims to publish research, original work, review and case reports that contribute in its field on national and international levels in basic medical sciences and clinical branches.

General Information

Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors.

The Journal commit to rigorous peer review, and stipulates freedom from commercial influence, and promotion of the highest ethical and scientific standards in published articles. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias and ethical criterias. During the evaluation of the manuscript, the research data and/or ethics committee approval form can be requested from the authors if it's required by the editorial board.

All articles are subject to review by the editors and at least two referees. Acceptance is based on significance, and originality of the material submitted. Authors should upload the final version of the draft to the system as a single word file If the article is accepted for publication, it may be subject to editorial revisions to aid clarity and understanding without changing the data presented.

The publisher owns the copyright of all published articles. The authors are responsible for the statements and opinions expressed in the published material and are not paid by any means for their manuscripts. A copyright release form signed by all authors, a copy of conflict of interest and a copy of the approval of ethics committee must be posted simultaneously with the manuscript to the following address: e-mail (tip.editor@bozok.edu.tr) or by fax (+90 354 214 06 12). Submissions received without these forms (copyright, conflict of interest and approval of ethics committee) cannot be sent out for review.

The publisher owns the copyright of all published articles. Statements and opinions expressed in the published material herein are those of the author(s). Manuscript writers are not paid by any means for their manuscripts.

Editorial Policies

• Text should be double spaced with 2,5 cm margins on both sides of a standard A4 page, using 12-point font. Manuscripts should be written with Microsoft Office Word document or rich text format.

• Each section should start on a separate page.

• The pages should be numbered consecutively, beginning with the title page and the page numbers should be placed in the lower right corner of each page.

• The title page should be organized as follows: Full title of the article, both in Turkish and English, all author's full names with academic degrees, and names of departments and institutions, short title of not more than 40 characters for page headings, at least 3 and maximum 6 key words, corresponding author's e-mail, postal address, telephone and fax numbers, any grants or fellowships supporting the writing of the manuscript.

• Abstracts should written Turkish and English according to categories of articles.

• Key words should be minimally 3 and maximum 6, and should written Turkish and English. The words should be separated by semicolon (;), from each other. English key words should be appropriate to "Medical Subject Headings (MESH)" (Look: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Turkish key words should be appropriate to "Türkiye Bilim Terimleri (TBT)" (Look: www.bilimterimleri.com).

• All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence and numbered consecutively and kept separately from the main text. Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article. All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic. Submit your figures as EPS, TIFF, JPG or PDF files, use 300 dpi resolution for pictures and 600 dpi resolution for line art.

• In acknowledgements section; conflict of interest, financial support, grants, and all other editorial (statistical analysis, language editing) and/or technical assistance if present, must be presented at the end of the text.

• The list of the references at the end of the paper should be given according to their first appearance in the text. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (please look at: www.icmje.org). Citations in the text should be identified by numbers in brackets at the end of the relevant sentence. If reference numbers follow each other, the hyphen is placed between the starting and ending numbers. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Declarations, personal experiments, unpublished papers, thesis can not be given as reference. Format for on-line-only publications; DOI is the only acceptable on-line reference.

• **Choosing references from national magazines is recommend.**

Examples for writing references (*please give attention to punctuation*):

• **Format for journal articles;** initials of author's names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated.

* Rempel D, Dahin L, Lundborg G. Pathophysiology of nerve compression syndromes: response of peripheral nerves to loading. J Bone Joint Surg. 1999;81(11):1600-10.



- **Format for books;** initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

* Kozin SH, Bishop AT, Cooney WP. Tendinitis of the wrist. In Cooney WP, Linscheid RL, Dobins JH, eds. The wrist: diagnosis and operative treatment. Vol. 2. St. Louis: Mosby, 1998: 1181-96.

- **Article with a Digital Object Identifier (DOI):**

*Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. BMJ. 2009 Jan 7;338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752.

• For other reference style, please refer to "[ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References](#)".

CATEGORIES OF ARTICLES

Original Research Articles:

Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations in areas relevant to medicine.

Content: - Abstract (200-250 words; the structured abstract contain the following sections: Objective, material and methods, results, conclusion; both in Turkish and English)

- Introduction
- Material and Methods
- Results
- Discussion/ Conclusion
- Acknowledgements
- References

*Original articles should be no longer than 5000 words and should include no more than 6 figures / tables and 40 references.

Review Articles

The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred.

Content: - Abstract (200-250 words; without structural divisions; both in Turkish and English)

- Titles on related topics
- References

* These manuscripts should be no longer than 5000 words and include no more than 4 figures and tables and 100 references.

Short Communications

It should be no longer than 2000 words and include no more than 2 figures and tables and 20 references.

Case Reports

Brief descriptions of a previously undocumented disease process, a unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures.

Content: - Abstract (average 100-150 words; without structural divisions; both in Turkish and English)

- Introduction
- Case report
- Discussion
- References

Letters to the Editor

These are the letters that include different views, experiments and questions of the readers about the manuscripts that were published in this journal in the recent year.

Content: - There's no title, abstract, any figures or tables

- It should be no more that 500 words, the number of references should not exceed 5.

- Submitted letters should include a note indicating the attribution to an article (with the number and date) and the name, affiliation and address of the author(s) at the end.

- The answer to the letter is given by the editor or the author(s) of the manuscript and is published in the journal.

Checklist

The manuscript should be prepared as separate files in the following order:

1. Cover Letter
2. Title Page
3. Abstract
4. Main Text (text, acknowledgments, references, tables, and figure legends)
5. Figures
6. Copyright Form

Manuscripts should be prepared according to the instructions to authors and submitted online to the dergipark.org.tr

