

Yıl / Year: 2020 Eylül / September Cilt / Volume: 27 Sayı / Number: 3



Medical Journal of
Süleyman Demirel University

Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dergisi

ISSN 1300-7416 e-ISSN 2602-2109

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

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

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

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

Sahibi / Owner

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

Editör / Editor

Prof. Dr. Alim KOŞAR

Yardımcı Editör / Associate Editor

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

Yayın Yürütme Kurulu / Editorial Board

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

Grafik Tasarım / Graphic Design

Öğr. Gör. Serdağ DAĞLI

Sekreteryası / Editorial Office

Dilek TOLA OLGUN

Başvuru Adresi / Application Address

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi Sekreterliği

Baskı / Press

SDÜ Basımevi / ISPARTA

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



Uluslararası Danışma Kurulu / International Advisory Board

(Alfabetik sıra ile / In alphabetical order)

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

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Yazım Kuralları

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

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

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

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nin dili Türkçe ve İngilizcedir.

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

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

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

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

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

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

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

• Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılan uygulamalar ve alınan tedbirler açık olarak belirtilmelidir.

• Hasta onamı, etik kurulun adı, etik kurul toplantı tarihi ve onay numarası ile ilgili bilgiler makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde de belirtilmelidir.

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

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

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

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

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

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

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

Makalenin Yayına Hazırlığı

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

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

Yazarların aşağıdaki belgeleri göndermeleri gerekir:

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

Ana Belgenin Yayına Hazırlığı

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editöre Mektuplar aşağıdaki alt başlıkları içermelidir;

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

Şekillerin ve Tabloların Yayına Hazırlığı

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

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

Kaynaklar

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

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

Farklı yayın türleri için kaynak yazım stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur;

Dergi için;

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

Kitap için;

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

Kitap bölümü için;

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

Web sitesi için;

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

Bildiriler için;

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

Tez için;

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

Geri Çekme veya Reddetme

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

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

Kabul sonrası

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

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

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

Medical Journal of Süleyman Demirel University Authors Guidelines

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

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

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

The journal's publication language is Turkish and English.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Manuscript Preparation

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

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

Authors are required to submit the following:

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

Preparation of the Main Document

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Letters to Editor should include subheadings below;

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

Preparation of the Figures and Tables

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

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

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

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

References

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

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

For journals;

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

For book section;

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

For website;

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

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

For conference proceeding;

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

For Thesis;

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

Retraction or Reject

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

After Acceptance

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

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

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

İçindekiler

Araştırma Makaleleri

Vats Plevra Biyopsisi Deneyimlerimiz: 35 Olgunun Analizi Ahmet DUMANLI, Gürhan ÖZ	261
Stres Üriner İnkontinansın Tedavisinde Tension-Free Vajinal Tape (TVT) ve Transobturator Tape (TOT) Yöntemlerinin Başarı Ve Komplikasyon Oranlarının Karşılaştırılması Yakup YALÇIN, Serenat ERİŞ YALÇIN	267
Resveratrol ve Dialil Disülfidin Sıçan Testisinde Kadmiyum İle Oluşturulmuş Akut Hasara Etkisi Kıymet Z. HALK, Zeynep KAHVECİ, İlkin ÇAVUŞOĞLU, Şahin A. SIRMALI	273
Genital Siğili Olan Kadınlarda Servikal HPV ve Servikal Smear Sonuçlarının Karşılaştırılması Sercan SERİN, Ramazan DENİZLİ, Önder SAKIN, Zehra Meltem PİRİMOĞLU	283
Bipolar Bozukluğu Olan Hastaların Mizaç ve Bağlanma Özellikleri İle Oksitosin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması Ayşe Rümeyza YAMAN, Duru KUZUGÜDENLİOĞLU ULUSOY, Feyza DÖNMEZ	289
Oküler Protezlerin İris Renginin Oluşturulmasında Boyama ve Dijital Görüntüleme Yöntemlerinin Karşılaştırılması Niler ÖZDEMİR AKKUŞ, Tugrul SAYGI, Makbule Heval ŞAHAN	301
Incisura Scapulae Morfometrisi ve Tiplendirilmesi Yadigar KASTAMONİ, Semra AĞGÜN, Kenan ÖZTÜRK, Mehtap AYAZOĞLU	309
KML ve KML Lösemik Kök Hücreleri Arasında Mikrona Ekspresyon Değişimlerinin Değerlendirilmesi Melek PEHLİVAN, Mustafa SOYÖZ, Hatice İlayhan KARAHAN ÇÖVEN, Burcu ÇERÇİ, Tülay KILIÇASLAN AYNA, Halil ATEŞ, Zeynep YÜCE, Hakkı Ogün SERCAN	315
Türkçe İnternet Sitelerindeki Ortopedik Hastalıklar Hakkındaki Bilgilerin Değerlendirilmesi: Ön Çapraz Bağ Rüptürü Üzerine Pilot Bir Çalışma Erman CEYHAN, Utku GÜRHAN, Fatih İNCİ, Eda KARASMAİLOĞLU, İbrahim Alper YAVUZ, Cahit KOÇAK, Özdamar Fuad ÖKEN, Ahmet Özgür YILDIRIM	323
Sıçan Beyninde Vanilloid Resptör Altgrup Tip-1'in Gonodotropin Salgılayan Hormon Nöronlarında İfade Edilmesi Şehime G. TEMEL	331
Akılcı İlaç Kullanımı Anket Sonuçları Işığında Eğitim İhtiyaç Analizi Derya HIRÇIN CENGER, Şule AKSU KAPUCU, Handan ALTIN, Nazik ŞENGÜN YALNIZ, Sedat ALTIN	337
Türk Kadınlarda MDR1 (ABCB1) Geni C3435T, C1236T, G2677T/A, A2956G Polimorfizmleri İle Meme Kanseri Riski Arasındaki İlişki Fadime MUTLU İÇDUYGU, Hale ŞAMLI, Türkan EVRENSEL, Asuman ÖZGÖZ, Kuyuş HEKİMLER ÖZTÜRK, Mustafa CANHOROZ, Adem DELİGÖNÜL, Necat İMİRZALIOĞLU	345
Karditsiz Akut Romatizmal Ateş Tanısında Zorluklar Mahmut KESKİN	353
Özofagus Atrezili Yenidoğanlarda Anestezi Riskleri, Morbidite ve Mortalite Bilge ASLAN, Feray AYDIN	359
Renal Anjiomyolipomlar: 15 Olgunun Analizi Gamze ERKİLİÇ, Şirin BAŞPINAR, Sema BİRCAN, Sedat SOYUPEK, Alim KOŞAR	367
Asetabulum Kırıkları Cerrahi Tedavisinde Posterior Yaklaşım: Klinik ve Radyolojik Sonuçlar Murat TOPAL, Ali AYDIN, Ahmet Emre PAKSOY, Kemal ZENCİRLİ, Ahmet KÖSE, Vahit YILDIZ, Recep DİNÇER	375
Spor ve Ağız-Dış Sağlığı İlişkinin Değerlendirilmesi Tolga EMEK, Derya CEYHAN	383
Arşiv Belgeleri Işığında Türkiye'nin Salgın Tedbirleri: Kolera Örneği (1924-1973) Fuat İNCE, Fatma Yağmur EVCİL	393
Pediyatrik Yaşta Amyand Hernisi: Tek Cerrah Deneyimi Yasemin DERE GÜNAL	403
Olgu Sunumları	
Akut Böbrek Yetmezliğine Neden Olan Dev Mesane Taşı; Bir Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi Tayfun ÇİFTECİ, Osman ERGÜN, Alim KOŞAR	409
Derlemeler	
Böbrek Naklinde Hücresel Tedavilerin Kullanımı Özgür ŞENOL, Egemen KAYA, Volkan KARAKUŞ	413

Contents

Clinical Investigations

Vats Plevra Biopsy Experiences: Analysis Of 35 Cases Ahmet DUMANLI, Gürhan ÖZ	261
Comparison Of Success And Complication Rates Of Tension-Free Vaginal Tape (TVT) And Transobturator Tape (TOT) Operations In The Treatment Of Stress Urinary Incontinence Yakup YALÇIN, Serenat ERIŞ YALÇIN	267
Effects Of Resveratrol And Diallyl Disulfide On Cadmium Induced Acute Rat Testis Damage Kıymet Z. HALK, Zeynep KAHVECİ, İlkin ÇAVUŞOĞLU, Şahin A. SIRMALI	273
Comparison Of Cervical Hpv And Smear Results In Women With Genital Wart Sercan SERİN, Ramazan DENİZLİ, Önder SAKİN, Zehra Meltem PİRİMOĞLU	283
The Relationship Between Attachment Styles And Temperament And Oxytocin Levels In Bipolar Patients Ayşe Rümeyya YAMAN, Duru KUZUGÜDENLİOĞLU ULUSOY, Feyza DÖNMEZ	289
Comparison Of Painting And Digital Imaging Methods In The Fabrication Of Iris Color Of Ocular Prostheses Niler ÖZDEMİR AKKUŞ, Tugrul SAYGI, Makbule Heval ŞAHAN	301
Morphometry And Typing Of Suprascapular Notch Yadigar KASTAMONİ, Semra AKGÜN, Kenan ÖZTÜRK, Mehtap AYAZOĞLU	309
Evaluation Of MicroRNA Expression Changes Between CML And CML Leukemic Stem Cell Melek PEHLİVAN, Mustafa SOYÖZ, Hatice İlayhan KARAHAN ÇÖVEN, Burcu ÇERÇİ, Tülay KILIÇASLAN AYNA, Halil ATEŞ, Zeynep YÜCE, Hakkı Oğün SERCAN	315
Evaluation Of Turkish Information About Orthopedic Disorders On The Internet: A Pilot Study Of Anterior Cruciate Ligament Injury Erman CEYHAN, Utku GÜRHAN, Fatih İNCİ, Eda KARAIŞMAİLOĞLU, İbrahim Alper YAVUZ, Cahit KOÇAK, Özdamar Fuad ÖKEN, Ahmet Özgür YILDIRIM	323
The Expression Of Vanilloid Receptor Subtype-1 (VR1) In Gonadotropin-Releasing Hormone In Rat Brain Şehime G. TEMEL	331
Education Needs Analysis In The Light Of Rational Drug Use Survey Results Derya HIRÇIN CENGER, Şule AKSU KAPUCU, Handan ALTIN, Nazik ŞENGÜN YALNIZ, Sedat ALTIN	337
Association Between MDR 1 (ABCB1) Gene C3435T, C1236T, G2677T/A, A2956G Polymorphisms And The Risk Of Breast Cancer Among Turkish Women Fadime MUTLU İÇDUYGU, Hale ŞAMLI, Türkan EVRENSEL, Asuman ÖZGÖZ, Kuyuş HEKİMLER ÖZTÜRK, Mustafa CANHOROZ, Adem DELİGÖNÜL, Necat İMİRZALIOĞLU	345
Difficulties In The Diagnosis Of Acute Rheumatic Fever Without Carditis Mahmut KESKİN	353
Anesthetic Risks, Morbidity And Mortality In Newborns With Esophageal Atresia Bilge ASLAN, Feray AYDIN	359
Renal Angiomyolipomas: Analysis Of 15 Cases Gamze ERKİLİÇ, Şirin BAŞPINAR, Sema BİRCAN, Sedat SOYUPEK, Alim KOŞAR	367
Clinical And Radiologic Outcomes Of Operative Treatment Of Acetabular Fractures Via Posterior Approach Murat TOPAL, Ali AYDIN, Ahmet Emre PAKSOY, Kemal ZENCİRLİ, Ahmet KÖSE, Vahit YILDIZ, Recep DİNÇER	375
Evaluation Of Sport And Oral-Dental Health Relationship Tolga EMEK, Derya CEYHAN	383
In The Ligth Of Archive Documents Turkey's Measures Against Epidemic: Example Of Cholera Fuat İNCE, Fatma Yağmur EVCİL	393
Amyand's Hernia In Pediatric Age: A Single Surgeon Experience Yasemin DERE GÜNAL	403
Case Reports	
A Giant Bladder Stone That Caused Acute Renal Insuficiency; A Case Report And Review Of The Literature Tayfun ÇİFTECİ, Osman ERGÜN, Alim KOŞAR	409
Reviews	
Cell Therapies In Kidney Transplantation Özgür ŞENOL, Egemen KAYA, Volkan KARAKUŞ	413

VATS PLEVRA BİYOPSİSİ DENEYİMLERİMİZ: 35 OLGUNUN ANALİZİ

VATS PLEVRA BIOPSY EXPERIENCES: ANALYSIS OF 35 CASES

Ahmet DUMANLI¹, Gürhan ÖZ¹

¹ Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD. Afyonkarahisar, Türkiye.

Cite this article as: Dumanlı A, Öz G. Vats Plevra Biopsy Experiences: Analysis Of 35 Cases. Med J SDU 2020; 27(3): 261-266.

Öz

Amaç

Plevral efüzyon, plevral boşlukta benign yada malign sebeplere bağlı olarak sıvı toplanmasıdır. Çalışmamızda, plevral efüzyon nedeni ile kliniğimize yatırdığımız ve Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS) yaptığımız hastaların klinik özelliklerini ve postoperatif patolojik sonuçlarını literatür bilgileri eşliğinde paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

2017-2018 yılları arasında eksuda vafında plevral efüzyon nedeniyle Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi (AFSÜ) Göğüs Cerrahisi Kliniği'ne yatırılan ve VATS uygulanan 35 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, hastanede yatış süreleri belirlendi. Plevral sıvıların biyokimyasal testleri, sitolojileri, tüberküloz (tbc) ve aerobik kültürleri ile plevral biyopsilerin patolojileri kaydedildi. Plevra biyopsileri patolojileri malign ve benign olarak ayrılıp karşılaştırmalı olarak incelendi.

Bulgular

35 hastanın 25'i (%71.43) erkek, 10'u (%28.57) kadın, yaş ortalaması 61.89 ve hastanede yatış süresi ortalama 5.66 gün idi. Hastaların 18'inde (%51.43) sağ, 17'sinde (%48.57) sol hemitoraksta plevral efüzyon mevcuttu. Plevral sıvı sitolojisi hastaların 29'unda (%82.85) benign, 6'sında (%17.15) malign idi. Hastaların plevra biyopsi patolojileri ise; 26'ında (%74.30) benign, 9'unda (%25.70) malign idi. Plevra biyopsisi

malign olan hastaların; 2'si (%5.71) malign mezotel-yoma, 4'ü (%11.42) adenokarsinom, 2'si (%5.71) karsinom, 1'i (%2.85) Ewing sarkomu olarak raporlandı. Plevral biyopsisi benign olan hastaların; 1'i (%2.85) kazeifiye granülamatöz iltihap, 3'ü (%8.57) nonkazeifiye granülamatöz iltihap, 20 tanesi (%57.14) nonspesifik iltihap, 2 tanesi (%5.71) apseleşen iltihap olarak rapor edildi. Plevral sıvı kültüründe ise 1 hastada (%2.85) mikobakterium tüberkülozis üredi.

Sonuç

VATS plevral efüzyonlu tanı koymak ve tedaviyi düzenlemek için güvenle kullanılabilir bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Plevral efüzyon, VATS, tanı

Abstract

Objective

In this study, we aimed to share the clinical features and postoperative pathological outcomes of patients who were hospitalized for pleural effusion and underwent Video Assisted Surgery (VATS).

Material and Methods

35 patients who were referred to our thoracic surgery clinic due to pleural effusion between January 2017 and December 2018 were examined retrospectively. Age, sex, pleural biopsy pathologies, pleural fluid cytology and cultures, and the duration of hospitalization were recorded.

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

Müracaat tarihi/Application Date: 14.05.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 20.07.2019

ORCID IDs of the authors: A. D. 0000 0002 5768 7830; G.Ö. 0000-0003-1976-9488

Results

Of the 35 patients who underwent VATS, 25 (71.43%) were male and 10 (28.57%) were female. The mean age was 61.89. The mean duration of hospitalization was 5.66 days. 18 of the patients in the right hemithorax (51.43%) and 17 patients had pleural effusion in the (48.57%) left hemithorax. Pleural fluid cytology was benign in 29 patients (82.85%) and malignant in 6 patients (17.15%). Pleural biopsy pathology was reported as benign in 26 patients (74.30%) and as malignant in 9 patients (25.70%). In patients with malignant pleural biopsy; 2 (5.71%) of them were malignant pleural mesothelioma, 4 (11.42%) of them were adenocarcinoma, 2 patients (5.71%) were carcinoma with unknown origin and one (2.85%) of them was Ewing

sarcoma. Benign pleural biopsies were as follows; 3 (8.57%) of them were granulomatous inflammation without specified necrosis, 1 (2.85%) was caseating granulomatous inflammation, 20 (57.14%) were nonspecific inflammation and 2 (5.71%) were inflammation resulting with abscess formation. In only one (2.85%) patient, Mycobacterium tuberculosis culture of pleural fluid resulted as positive.

Conclusion

VATS procedure can be used safely in patients with pleural effusions for diagnose and to regulate treatment.

Keywords: Pleural fluid, VATS, diagnosis

Giriş

Plevral efüzyonlar transuda ve eksuda vasfında olmak üzere iki çeşittir. Eksuda vasfındaki plevral efüzyonların en sık nedeni mediasten ve plevraya ait lenf nodlarının metastatik hastalığıdır. Yaş ilerledikçe plevral efüzyonların insidansı artmaktadır. Lenfoma, akciğer ve meme kanserleri malign plevral efüzyonların yaklaşık %75'inden sorumludur (1).

VATS; nedeni belirlenemeyen plevral sıvıların, plevral hastalıkların tanı ve/veya tedavisinde kullanılan güvenli bir yöntemdir (2). Torakoskopi ilk kez İsveçli dahiliye profesörü olan HC. Jacobaeus tarafından kullanılmıştır (3). İlk kullanım amacı plevral boşluğun incelenmesi olmuştur. Ardından aynı doktor tarafından tüberküloz hastalarında yapay pnömotoraks meydana getirmek için kullanılmıştır (4). 1945 yılından sonra ise torakoskopi kullanımı azalmış (5,6). 1990'lı yılların başında VATS kullanılmaya başlanmıştır (7). VATS, optik sisteme video uyarlanmasıyla sonra yeniden popülerite kazanmıştır (8,9). Türkiye'de VATS'ın yaygın şekilde kullanılmaya başlanması 1993 yılına uzanır (10-12). İyi görüntü oluşturması, toraks içerisinin ve plevral alanın rahatlıkla görüntülenmesi, biyopsinin gözle görülerek büyük boyutlarda ve bol miktarda alınabilmesi videotorakoskopinin avantajlarıdır. Ayrıca hastaları torakotomiden koruması, postoperatif ağrının daha az görülmesi, hastanede kalış süresinin daha az olması diğer avantajlarıdır (13,14).

Çalışmamızda, plevral efüzyon nedeni ile VATS yaptığımız hastaların klinik özelliklerini ve postoperatif patolojik sonuçlarını literatür bilgileri eşliğinde paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

2017-2018 yılları arasında eksuda vasfında plevral efüzyon nedeni ile AFSÜ Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniğine sevk edilen ve VATS uygulanan 35 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 18-90 yaş arası hastalar dahil edildi. Tüm hastalara genel anestezi altında (GAA) VATS uygulandı. 8 hastaya tek lümenli, 27 hastaya çift lümenli endotrakeal tüp yerleştirilerek cerrahi işlem yapıldı. Hiç bir hastada torakotomiye geçilmedi. VATS işlemi yapılırken sıfır derece optik kullanıldı. Yaş, cinsiyet, plevral biyopsi patolojileri, plevral sıvı sitolojileri ve kültürleri, hastaların hastanede yatış süreleri kayıt edildi. Plevral mai benign - malign ayrımı ve plevral mai kültüründe üreme olup olmadığı değerlendirildi. Plevra biyopsileri patolojileri malign ve benign olarak ayrılıp karşılaştırılmalı olarak incelendi.

Etik Kurul

Bu çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onam (2019/4) alınmıştır.

Bulgular

35 hastanın 25'i (%71.43) erkek, 10'u (%28.57) kadın idi. Yaş ortalaması 61.89 ± 16.60 idi. Erkeklerin ve kadınların yaş ortalamaları sırasıyla 61.68, 62.40 idi. En küçük yaş 18, en büyük yaş 83 idi.

Hastaların 25 i (%71,42) erkek, 10 u (%28,58) kadındı. 18'inde sağ (%51.43), 17'inde sol (%48.57) hemitoraksta plevral efüzyon mevcuttu. Erkek hastaların 12'sinde (%34.28) sağda, 13'ünde (%37.14) solda, kadın hastaların ise 6'sında (%17.14) sağda, 4'ünde (%11.42) solda plevral efüzyon mevcuttu.

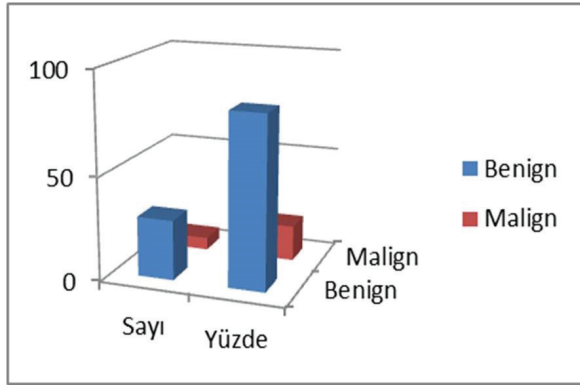
Plevral sıvı sitolojisi; 29 hastada (%82.85) benign, 6 hastada (%17.14) malign idi (Şekil 1). Plevral sıvı sitolojisi erkek hastaların 21'inde (%60) benign, 4'ünde (%11.42) malign idi. Kadınlarda ise 8 hastada (%22.85) benign, 2 hastada (%5.71) malign idi.

VATS ile plevral biyopsi hastaların hepsine uygulandı. Plevra biyopsi patolojisi 26 hastada (%74.30) benign, 9 hastada (%25.70) malign olarak raporlandı (Şekil 2). Plevral biyopsi erkek hastaların 20'inde benign (%57.14), 5'inde (%14.28) malign olarak raporlandı. Plevral biyopsi kadın hastaların 6'sında benign (%17.14), 4'ünde (%11.42) malign olarak rapor edildi. Plevra biyopsisi malign gelen hastaların 5'i (%14.28) metastaz, 4'ü (%11.42) primer tümör olarak rapor edildi. 2'i (%5.71) malign mezotelyoma, 1'i (%2.85)

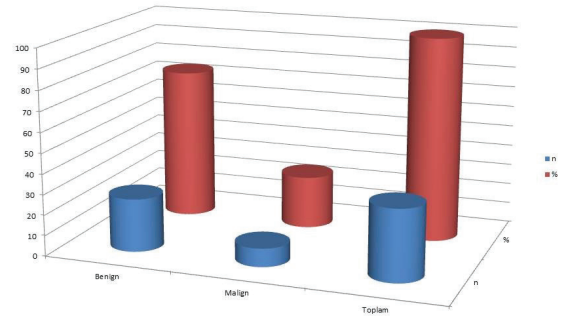
adenokarsinom, 3'ü (%8.57) adenokarsinom infiltrasyonu, 1'si (%2.85) karsinom metastazı, 1'i (%2.85) karsinom infiltrasyonu, 1'i (%2.85) ewing sarkomu olarak rapor edildi (Şekil 3).

Plevral biyopsi benign olan 26 hastanın 3'ü (%8.57) nekrotizan granülomatöz iltihap, 1'i (%2.85) kazeifiye, 20'si (%57.14) nonspesifik iltihap, 2'i (%5.71) apseleşen iltihap olarak raporlandı (Şekil 4). Plevra biyopsisi malign ve benign patoloji sonuçları tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Plevral sıvı kültüründe 1 hastada (%2.85) tbc üredi.

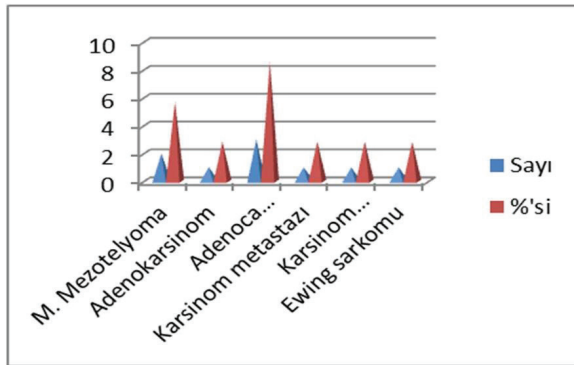
Hastaların hastanede yatış süresi ortalama 5.66 ± 3.05 gün idi.



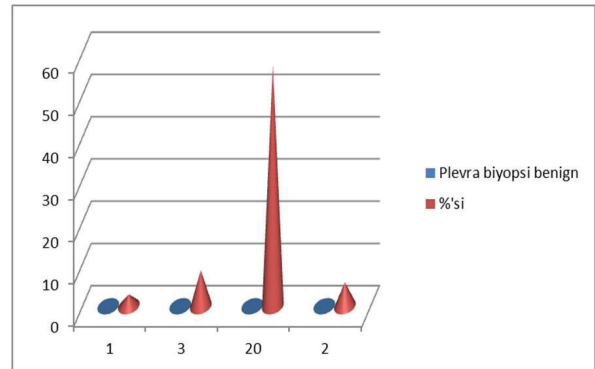
Şekil 1
Plevral sıvı benign/malign ayrımı



Şekil 2
VATS plevra biyopsisi patoloji sonucu



Şekil 3
VATS, Malign plevral biyopsi patolojileri



Şekil 4
VATS, benign plevral biyopsi patolojileri

Tablo 1 Plevra biyopsi patolojik dağılımı

Malign	Sayı	%
Malign mezotelyoma	2	5,71
Adenokarsinom	1	2,85
Adenokarsinom infiltrasyonu	3	8,57
Karsinom metastazı	1	2,85
Karsinom infiltrasyonu	1	2,85
Ewing sarkomu	1	2,85

Tablo 1 Plevra biyopsi patolojik dağılımı

Benign	Sayı	%
Kazeifikasyon nekrozu	1	2,85
Nekrotizan granülomatöz iltihap	3	8,57
Nonspesifik iltihap	20	57,14
Apselenen iltihap	2	5,71

Tartışma

Plevral boşlukta sıvı birikmesi genellikle intratorasik bir hastalığın işaretidir. Ancak daha az sıklıkla ekstrasitotorasik veya sistemik bir hastalığın belirtisi de olabilir (15,16). Plevral efüzyonu bulunan hastaların tanısında ilk basamak torasentez ve kapalı plevra biyopsisi yapılmasıdır ancak sınırlı diagnostik değere sahiptir. Plevral efüzyonlar transuda ve eksuda olarak ikiye ayrılır. Benign ve malign nedenlere bağlı olabilirler. Transudatif plevral sıvıların en sık nedenleri konjestif kalp yetmezliği, siroz ve pulmoner emboli iken eksüdatif olanların en sık nedenleri pnömoni, kanser ve pulmoner embolidir (15,17).

Bunların dışında birçok nedene bağlı olarak plevral efüzyon oluşabilmektedir (18). Plevral efüzyonu bulunan hastalara yapılan torasentez ve kapalı plevra biyopsisi ile %30 ile 80 arasında tanı konulamamaktadır (19,20). Bu nedenle torakoskopi, tanısı konulamayan plevral efüzyonlarda yaygın olarak kullanılır (7). VATS, genel anestezi altında çift lümenli entübasyon tüpü kullanılarak yapıldığı için akciğerin sönmesi sağlanır ve daha iyi bir görüntü elde edilir (21). Etiyolojiye yönelik yapılan çok sayıda çalışmada genellikle eksuda özelliğindeki efüzyonlar için malign nedenlerin diğer nedenlerden daha fazla yer aldıkları gözlenmektedir

(22,23). Ancak çalışmamızda literatürün aksine benign nedenler daha fazla bulundu. En sık sebep kronik nonspesifik iltihaptı.

Malignite sonrasında plevral metastaz olduktan sonra plevral sıvı üretimi artar ve plevral sıvı emiliminin lenfatik obstrüksiyonla azalmasına bağlı olarak plevral efüzyon oluşur (7).

Bayrak ve ark.'nın yaptığı çalışmada tüm plevral efüzyonlar birlikte incelediğinde, en sık sebebi %36.6 oranında malign nedenlerin oluşturduğu belirlenmiştir (15). Romero ve ark. yaptıkları çalışmada da, eksuda özelliğindeki efüzyonların en çok görülen sebebi %43.8 ile malign nedenlerdi (22). Aynı şekilde Hamm ve ark. ile Marel ve ark.'nın yaptığı çalışmada plevral efüzyonlarda en sık sebep sırası ile %59 ve %44.6 malign nedenlerdi (24,25). Benzer şekilde Ohri ve ark. ile Page ve ark.'nın plevral efüzyonlu hastalarda yaptıkları çalışmada en sık sebep sırası ile %68 ve %88 oranında malignite idi (26,27).

Hucker ve ark.'nın çalışmasında efüzyonların % 75'inde neden malignite idi (28). Kodak ve ark. yaptığı araştırmada eksuda niteliğindeki efüzyonların da en çok nedenini yine malign efüzyonlar (%39) olarak bulmuşlardır (29). Eren ve ark.'nın yaptığı VATS plevra

biyopsilerinde %53 oranında malignite tespit etmişler (6). Çalışmamızdaki tüm plevral efüzyonlar değerlendirildiğinde plevral sıvı sitolojisinde malign efüzyon oranı %17.15 (6 hastada), plevral biyopsi örneğinde ise %25.71 (9 hasta) olarak tespit edildi. Plevral biyopsi örneklerindeki patolojilerimizi incelediğimiz zaman; 2 olguda (%5.71) malign mezotelyoma, 1 olguda (%2.85) adenokarsinom, 3 olguda (%8.57) adenokarsinom infiltrasyonu, 1 olguda (%2.85) karsinom metastazı, 1 olguda (%2.85) karsinom infiltrasyonu, 1 olguda (%2.85) Ewing sarkomu metastazı tespit edildi. Boutin yaptığı çalışmada malign plevral mezotelyomada torakoskopik biyopsi ile %98 olguda tanı konulabildiği bildirmiştir (20). Bizim çalışmamızda ise 2 olguda (%5.71) hem plevral sıvıda hemde plevral biyopside malign mezotelyoma tespit edildi. Bu aradaki oran farkı çalışmaya alınan hasta sayısı, bölgesel ve çevresel faktörlere bağlı olabilir.

Plevral efüzyonlar bir çok yayında da bahsedildiği üzere VATS'ın en fazla uygulandığı grubu oluşturmaktadır. VATS tanı konulamamış plevral efüzyonların ve tbc'nin tanı ve tedavisinde sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir (7,28). Vives ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada eksuda özelliğindeki efüzyonların %34.8'ine parapnömonik efüzyonların neden olduğu saptanmıştır (30). Bizim yaptığımız çalışmada tüm plevral efüzyonlar değerlendirildiğinde sitolojik olarak literatürün aksine benign efüzyon oranı %82.85 (29 hastada), plevral biyopsi örneğinde ise %74.28 (26 hasta) olarak tespit edildi.

Eren ve ark. yaptıkları VATS plevra biyopsilerindeki 4 olguda tbc tespit ederek VATS'ın tbc gibi benign olgulardaki tanı değerinin önemini bildirdiler (6). Vives ve ark. yaptıkları çalışmada tbc plörezi oranını %18.7 olarak bildirmiştir (30). Çalışmamızda plevral biyopsi patolojileri incelendiğinde benign lezyonlar olarak; 1 olguda (%2.85) kazeifikasyon nekrozu, 3 olguda (%8.57) nekrotizan granülomatöz iltihap, 3 olguda (%8.57) nonspesifik iltihap, 2 olguda (%5.71) apseleşen iltihap, 13 olguda (%37.14) kronik nonspesifik iltihap tespit ettik.

Sonuç

Çalışmamızda nedeni belirlenemeyen plevral efüzyonlara uygulanan VATS işlemi sonrasında en fazla benign hastalıklar tespit edildi. Benign olanlardan en fazla nonspesifik iltihap, malign olanlardan da en fazla adenokarsinom infiltrasyonu tespit edildi. Çalışmamızdan da anlaşıldığı üzere nedeni belirlenemeyen plevral efüzyonların tanısını koymak için yapılan VATS işlemi uygun bir uygulamadır.

Sunum

Makale 10-14 Nisan 2019'da Türk Toraks Derneği 22. Yıllık Kongresinde Sözel Bildiri olarak sunuldu.

Kaynaklar

- Atalay F, Ernam D, Atıkcı S. Akciğer Kanseri ve Plevral Efüzyon. Solunum Hastalıkları 2001; 12: 274-278
- Karasu AL, Dalar L, Altın S, Bakan ND, Sökücü SN. Plevral Efüzyon Tanısında Semirijid Torakoskopi:Türkiye'de ilk dört olgu. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2011; 59(2): 188-193
- Braimbridge MV. The history of thoracoscopic surgery. Ann Thorac Surg 1993; 56: 610-4.
- Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ. Video-Assisted Thoracic Surgery for Pulmonary and Pleural Diseases. In: Shields TW, ed General Thoracic Surgery. Malvern: Williams&Wilkins, 1994:508-26.
- Van Schil P, Van Meerbeeck J, Vanmaele R, Eyskens E. Role of thoracoscopy (VATS) in pleural and pulmonary pathology. Acta Chir Belg 1996; 96: 23-7.
- Eren Ş, Balcı AE, Ülkü R, Esme H, Eren MN. Plevral Efüzyonlu Olgularda Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS)'nin Rolü. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2002; 50(1): 53-58
- Öz N, Sarper A, Dertsiz L, Erdoğan A, Ertuğ Z, Demircan A. ve ark. Plevral Effüzyonlu Olgularda Tanı ve Tedavi Amaçlı Video Yardımlı Torakoskopi Cerrahi. GKDC Dergisi 1998; 6: 351-356
- Harris RJ, Kavuru MS, Mehta AC, Medendorp SVB, Wiedemann HP, Kirby TJ. et al. The impact of thoracoscopy on the management of pleural disease. Chest 1995; 107: 845-52.
- Krasna MJ, Deshmukh S, Mc Laughlin SJ. Complications of thoracoscopy. Ann Thorac Surg 1996; 61:1066-9.
- Çelik M, Uysal A, Şenol C. Videotorakoskopik cerrahi. Heybeliada Tıp Bülteni 1995; 1: 13-20.
- Yüksel M, Ceyhan B, Zonuri F. Torakoskopinin tanılarda değeri. Solunum Hastalıkları 1994; 5: 359-63.
- Akal M, Özdemir N, Cangır AK, Akay H, Kavukçu Ş, İçöz V, ve ark. Video yardımlı torakoskopik cerrahide erken sonuçlarımız. Ankara Üniv Tıp Fak Mecm 1994; 2: 705-12.
- Rena O, Casadio C, Leo F, Giobbe R, Ciani R, Baldi S, et al. Videothoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 1999; 16: 624-7.
- Waller DA, Morrill GN, Forty J. Video-assisted thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion. Chest 1995; 107: 1454-6.
- Light RW. Pleural effusion. N Engl J Med 2002;346: 1971-7.
- Bayrak MG, Erkan L, Uzun O, Fındık S, Atıcı AG, Özkaya Ş. Plevral Efüzyonlu 153 Hastanın Değerlendirilmesi. Solunum Hastalıkları 2006; 17: 66-72
- Kinasevitz, GT. Transudative pleural effusions. Eur Respir J 1997; 10: 714-718
- Light RW. Pleural diseases. 4th ed. California: A WaWerly Co, 2001;1-196.
- Yim AP, Chung SS, Lee TW, Lam CK, Ho JK. Thoracoscopic management of malignant pleural effusions. Chest 1996; 109:1234-8.
- Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: A prospective study of 188 consecutive patients. Cancer 1993; 72: 389-93.
- Karadayı Ş, Fındıkçioğlu A, Kılıç D, Akın Ş, Canpolat ET, Arıboğan A, ve ark. Plevral Efüzyonların Tanı ve Tedavisinde uyanık Hastada Yapılan VATS'ın Rolü. Turk Toraks Derg 2013; 14: 103-5
- Romero-Candeira S, Hernández L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernández C, Martín C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? Chest 2002;122:1524-9.

23. Gözü A, Uğurman F, Akkalyoncu B, Eryılmaz T, Samurkaşoğlu B. Plevral sıvıların eksuda-transuda ayırımında Light kriterleri, albumin gradienti, kolesterol, ürik asit ve lipoproteinlerin fraksiyonlarının karşılaştırılması analizi. Akciğer Arşivi 2010;1:147-52.
24. Hamm H, Brohan U, Bohmer R, Missmahl HP. Cholesterol in pleural effusions-a diagnostic aid. Chest 1987;92:296-302.
25. Marel M, Stastny B, Melínová L, Svandová E, Light RW. Diagnosis of pleural effusions. Experience with clinical studies, 1986 to 1990. Chest 1995;107:1598-603.
26. Ohri SK, Oswal SK, Townsend ER, Fountain SW. Early and late outcome af ter diagnostic thoracoscopy and talc pleurodesis. Ann Thorac Surg 1992; 53: 1038-41.
27. Page RD, Jeffrey RR ,Donnelly RJ. Thoracoscopy: A rewiev of 121 consecutive surgical procedures. Ann Thorac Surg 1989; 46: 66-8.
28. Hucker J, Bhatnagar NK, al-Jilaihawi AN, Forrester-Wood CP. Thoracoscopy in the diagnosis and management of recurrent pleural effusions. Ann Thorac Surg 1991; 52: 1145-7.
29. Kodak A, Öğüş AC, Özdemir T. Plevral sıvılarda transuda-eksuda ayırımında kolesterol değerleri ile serum-plevral sıvı albumin gradientinin Light kriterleri ile karşılaştırılması. Solunum 1999;3:100-2.
30. Vives M, Porcel JM, Vicente de Vera M, Ribelles E, Rubio M. A study of Light's criteria and possible modifications for distinguishing exudative from transudative pleural effusions. Chest 1996;109:1503-7.

STRES ÜRİNER İNKONTİNANSIN TEDAVİSİNDE TENSION-FREE VAJİNAL TAPE (TVT) VE TRANSOBTURATOR TAPE (TOT) YÖNTEMLERİNİN BAŞARI VE KOMPLİKASYON ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF SUCCESS AND COMPLICATION RATES OF TENSION-FREE VAGINAL TAPE (TVT) AND TRANSOBTURATOR TAPE (TOT) OPERATIONS IN THE TREATMENT OF STRESS URINARY INCONTINENCE

Yakup YALÇIN^{1,2}, Serenat ERİŞ YALÇIN³

¹ İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

² Antalya Medicalpark Hastane Kompleksi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Antalya

³ Süleyman Demirel Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Isparta

Cite this article as: Yalcin Y, Eris Yalcin S. Comparison of Success and Complication Rates of Tension-free Vaginal Tape (TVT) and Transobturator Tape (TOT) Operations in the Treatment of Stress Urinary Incontinence. Med J SDU 2020; 27(3): 267-272.

Öz

Amaç

Tension-free vaginal tape (TVT) ve transobturator tape (TOT) gibi midüretal slingler son yıllarda sıkça kullanılmaktadır. Literatürde değişken komplikasyon ve başarı oranları bildirilmiştir. Biz bu çalışmada, stres üriner inkontinans nedeni ile TVT ve TOT cerrahisi yapılan hastaların komplikasyon ve başarı oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada, stres üriner inkontinans nedeni (SÜİ) ile TVT ameliyatı yapılan 43 hasta ile TOT ameliyatı yapılan 38 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edildi. Çalışmaya, muayene veya ürodinami ile SÜİ tanısı konan hastalar dahil edildi. Mesane disfonksiyonu yapan nörolojik hastalığı olan, idrar yolu enfeksiyonu, aşırı aktif mesane ve kronik sistiti olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların intraoperatif ve postoperatif komplikasyonları ile 6. aydaki cerrahi başarı oranları değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalamaları TVT grubunda TOT grubuna göre daha düşük bulunmuştur (sırasıyla 46.2+6.1 ve 53.3+8.1) ($p<0.05$). İki grup arasında parite sayısı, vücut kitle indeksi, menopoz durumu ve sigara kullanımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Operasyon süresi TVT grubunda (19.7+4.3 dakika), TOT grubunda (13.8+2.6 dakika) göre daha uzun bulunmuştur ($p<0.05$). İntraoperatif komplikasyon olarak sadece TVT grubunda 1 (%2.3) hastada retziusta oluşan hematoma görülmüştür. Postoperatif komplikasyonlar olan üriner retansiyon, re-operasyon, de-novo urgency ve kasık ağrısı açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Her iki grupta başarı oranları benzer olarak izlenmiştir ve istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç

TVT ve TOT operasyonlarının her ikisi de SÜİ tedavisinde başarıyla ve güvenle kullanılabilir ve etkinlik açısından aralarında fark yoktur.

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

Müracaat tarihi/Application Date: 18.07.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 29.07.2019

ORCID IDs of the authors: Y.Y. 0000-0002-8826-6481 ;S.E.Y. 0000-0002-6465-325X

Anahtar Kelimeler: Tension-free vajinal tape, Transobturator tape, Stres üriner inkontinans.

Abstract

Objective

Midurethral slings such as tension-free vaginal tape (TVT) and transobturator tape (TOT) have been used frequently in recent years. Variable complications and success rates have been reported in the literature. In this study, we aimed to compare the complication and success rates of patients undergoing TVT and TOT surgery for stress urinary incontinence.

Materials and Methods

The data of 43 patients who underwent TVT operation and 38 patients who underwent TOT operation for stress urinary incontinence (SUI) were analyzed retrospectively. Patients diagnosed with SUI by physical examination or urodynamic were included in the study. Patients with neurogenic bladder dysfunction, urinary tract infection, overactive bladder and chronic cystitis were excluded. Intraoperative and postoperative complications and surgical success rates at 6 months were evaluated.

Results

The mean age of the patients was lower in the TVT group than in the TOT group (46.2 + 6.1 and 53.3 + 8.1, respectively) ($p < 0.05$). No statistically significant difference was found in regard to parity, body mass index, menopausal status and smoking ($p > 0.05$). Operation time was longer in TVT group (19.7 + 4.3 min) than in TOT group (13.8 + 2.6 min) ($p < 0.05$). Retroperitoneal hematoma in the retzius as an intraoperative complication was observed only in one (2.3%) patient in the TVT group. There was no statistically difference between the groups in terms of postoperative complications such as urinary retention, re-operation, de-novo urgency and groin pain ($p > 0.05$). Success rates were similar in both groups and no statistical difference was found ($p > 0.05$).

Conclusion

Both TVT and TOT can be used successfully and safely in the treatment of SUI, and there is no difference in efficacy.

Keywords: Tension-free vaginal tape, Transobturator tape, Stress urinary incontinence

Giriş

Üriner inkontinans, sosyal ve hijyenik sorun oluşturan istemsiz idrar kaçırma durumudur. Toplumda görülme oranları genç kadınlarda %22, perimenopozal dönemlerde %52 ve ileri yaşlarda %73 olarak bildirilmiştir (1). Üriner inkontinansın en sık görülen tipleri %45 stres inkontinans, %25 urgency inkontinans ve %28 mikst tiplerdir (2). Stres üriner inkontinans (SÜİ) öksürme, hapşırma, gülme ve ağır kaldırma gibi karın içi basıncının arttığı durumlarda istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlanır (1). SÜİ' nin ürodinamik tanımı ise detrüsrör kontraksiyonu olmaksızın intravezikal basıncın üretral kapanma basıncını aşması sonucu gelişen istemsiz idrar kaçırmasıdır.

SÜİ için medikal, konservatif ve cerrahi gibi farklı tedavi seçenekleri mevcuttur. Bunlar arasında altın standart tedavi cerrahidir. SÜİ cerrahisinde abdominal yolla yapılan suprapubik kolposüspansiyon ve vajinal yolla yapılan midüretal sling (MÜS) yöntemleri kullanılır. SÜİ' nin patofizyolojisinde intrensek sfinkter yetmezlik (üretral kapanma fonksiyonunun bozulması) veya mesane ve üretral desteğin kaybolması (anatomik stres inkontinans) gösterilmiştir (3). Bu anatomik destek kaybının patofizyolojide esas rol oynadığı saptandıktan sonra cerrahi tedavilerin şekli subüretal

destek dokunun desteklenmesi ve üretral direncin artırılması yönünde yer değiştirmiştir. Ulmstein ve ark., bu mekanizmadan yola çıkarak 1996 yılında midüretal slingi tension-free vaginal tape (TVT) olarak literatüre sunmuş ve ardından 2001 yılında Delorme tarafından transobturator tape (TOT) yöntemi tanımlanmıştır (3, 4). Bu iki yöntemde de subüretal dokunun desteklenmesi amacıyla polipropilen bir meş kullanılır ve karın içi basıncının arttığı durumlarda üretral kapanma direncinin artırılması sağlanır. Uzun dönem sonuçlarının başarılı bulunmasından dolayı stres üriner inkontinans cerrahisinde TVT ve TOT gibi midüretal sling yöntemleri son yıllarda sıkça kullanılmaktadır (5). Literatürde, komplikasyon oranları için TOT operasyonunda %10.1-32.4, TVT operasyonunda ise %4.1-72 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (6). Her iki operasyonun başarı oranları benzer olmakla birlikte %84 ile %95 arasında değişmektedir (5).

Biz bu çalışmada, stres üriner inkontinans nedeni ile TVT ve TOT cerrahisi yapılan hastaların komplikasyon (intraoperatif ve postoperatif) ve erken dönem başarı oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda, stres üriner inkontinans nedeni ile Haziran 2017 ve Aralık 2018 tarihleri arasında İspar-

ta Şehir Hastanesi'nde midüretal sling yapılan 81 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Hastaların 43' üne TVT operasyonu, 38' ine ise TOT operasyonu yapılmıştır. Hastaların yaşı, paritesi, vücut kitle indeksi, menopoz durumu gibi demografik özellikleri ile operasyon süresi, miksiyon sonrası rezidüel volüm, ek vajinal cerrahi operasyon, intraoperatif (hematom) ve postoperatif (re-operasyon, postoperatif üriner retansiyon, de-novo urge inkontinans, kasık ağrısı) komplikasyonlar kaydedilmiştir.

Tüm hastalara detaylı fizik muayene ve ürojinekolojik muayene yapılmıştır. Üretral hiper mobilityyi değerlendirmek için litotomi pozisyonunda Q-tip test yapılmıştır. Ardından dolu mesane ile litotomi masasında ve ayakta provakatif stres test yapılmıştır. Bütün hastaların preoperatif stres testi pozitif ve gerek duyulan hastalara ürodinami testi yapılmıştır. Ürodinami testi urge predominant olan mikst tip inkontinans, işeme disfonksiyonu, anterior veya apikal prolapsus ve daha önce stres üriner inkontinans nedeniyle operasyon geçirmiş hastalara yapılmıştır. Operasyon öncesi hastalara tam idrar tetkiki, idrar kültürü ve işeme sonrası rezidüel idrar ölçümü değerlendirilmiştir. Çalışmaya, muayene veya ürodinami ile SÜİ tanısı konan, pelvik organ prolapsusu olan veya olmayan stres tipi baskın inkontinanslı hastalar dahil edilmiştir. Mesane disfonksiyonu yapan nörolojik hastalığı olanlar, idrar yolu enfeksiyonu, aşırı aktif mesane ve kronik sistiti olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bütün vakalar aynı cerrah tarafından yapılmıştır.

Cerrahi Teknikler

TVT Operasyonu

Operasyonlar spinal veya genel anestezi kullanılarak yapıldı. Hastalar dorsolitotomi pozisyonunda hazırlandı, üretral eksternal orifisin 1 cm altından vajen ön duvarına 1 cm' lik vertikal insizyon yapıldı ve metzenbaum makas ile paraüretal alanlar keskin diseksiyon ile ayrılarak simfizis pubisin altına kadar ilerlendi. Ardından sentetik meş trokar yardımıyla üretranın altından ve simfizis pubisin arkasından geçecek şekilde gergisiz olarak yerleştirildi. Suprapubik alandan çıkılarak serbest meş uçları tutuldu. Makas, üretra ile meş arasına dik şekilde sokularak subüretal mesafe ayarlandı. Bütün hastalara sistoskopi yapıldı. Perforasyon yapılmadığından emin olunduktan sonra suprapubik bölgede bulunan fazla meş parçaları kesildi. Vajen, fasya ve mukozası sütüre edildi. Mesaneye foley sonda takılarak operasyona son verildi. Hastaların sondası operasyondan 24 saat sonra çekildi. İlk miksiyon sonrası rezidüel idrar volümü 100 cc' nin altında olanlar taburcu edildi, diğer hastalar yeniden kateterize edildi.

TOT Operasyonu

Operasyonlar spinal veya genel anestezi kullanılarak yapıldı. Hastalar dorsolitotomi pozisyonunda hazırlandı, üretral eksternal orifisin 1 cm altından vajen ön duvarına 1 cm' lik vertikal insizyon yapıldı ve metzenbaum makas ile paraüretal alanlar keskin diseksiyon ile ayrılarak ischiopubik kemiğe ulaşıldı. Klitoris hizasından geçen çizgi ile vulvar lateral sulkusun kesişim noktası üzerinden cilt insize edildi. Trokarla obturator foramenin medial kısmına yakın geçecek şekilde ciltten girildi ve obturator membran geçilerek parmak yardımıyla subüretal aralıktan vajene çıkıldı. Prolen meş trokarın ucuna tutturularak geriye doğru çekildi. Aynı işlem diğer tarafa da uygulanarak meş üretra altına serildi. Makas, üretra ile meş arasına dik şekilde sokularak subüretal mesafe ayarlandı ve fazla meş parçaları kesildi. TOT operasyonu sonrası hastalara rutin olarak sistoskopi uygulanmadı. Vajen, fasya ve mukozası sütüre edildi. Ardından mesaneye foley sonda takılarak operasyon sonlandırıldı. Hastaların sondası operasyondan 24 saat sonra çekildi. İlk miksiyon sonrası rezidüel idrar volümü 100 cc' nin altında olanlar taburcu edildi, diğer hastalar yeniden kateterize edildi.

Hastalar postoperatif 6. ayda kontrole çağrılıp erken dönem sonuçları değerlendirildi. Tam kuruluk hali olan ve stres testi negatif olanlar başarılı sonuç olarak kabul edildi. İdrar kaçırma sıklığı azalmış ancak az miktarda da olsa kaçırılanlar kısmi başarılı sonuç, idrar kaçırmaması aynen devam edenler başarısız sonuç olarak kabul edildi. Operasyondan sonra işemesi zorlaşan ve bunu düzeltmek için cerrahi revizyon gerektiren durumlar işeme disfonksiyonu olarak tanımlandı. TOT ve TVT grubundaki hastalar, meydana gelen komplikasyonlar ve tedavi başarı oranları açısından karşılaştırıldı.

Gruplar arasındaki non-parametrik değişkenler ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar bağımsız örneklem t testi kullanılarak analiz edildi .

Bulgular

Hastaların yaş ortalamaları TVT grubunda 46.2+6.1 (39-78) yıl, TOT grubunda ise 53.3+8.1 (40-75) yıl idi. Her iki grup karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Diğer demografik özellikler olan parite sayısı, vücut kitle indeksi, menopoz durumu ve sigara kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 1).

Her iki grubun operasyon sürelerine bakılınca TVT grubunda operasyon süresi (19.7+4.3 (15-35) dakika) TOT grubuna göre (13.8+2.6 (10-25) dakika) istatistiksel olarak uzun bulunmuştur ($p<0.05$). Miksiyon sonrası rezidüel volüm, TVT grubunda 18.2+25.3 (10-150) cc, TOT grubunda ise 20.1+26.7 (15-200) cc olarak ölçülmüştür. Miksiyon sonrası rezidüel volüm açısından gruplar arasında istatistiksel fark izlenmemiştir ($p>0.05$). İntraoperatif komplikasyonlara bakılınca hematoma açısından iki grup arasında fark yoktur ($p>0.05$). TVT grubunda 1 (%2.3) hastada retziusta hematoma görülmüştür. Postoperatif komplikasyonlar olan postoperatif üriner retansiyon, re-operasyon, de-novo urgency ve kasık ağrısı açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Postoperatif üriner retansiyon TVT grubunda 1 (%2.3) ve TOT grubunda 1 (%2.6) hastada görülmüştür. TVT grubunda üriner retansiyon gelişen hastaya re-operasyon yapılarak meş gevşetilmiştir. TOT grubundaki hastaya 1 hafta mesane kataterizasyonu yapılarak tedavi edilmiştir. De-novo urgency her iki grupta da 1'er hastada izlenmiştir. Kasık ağrısı TOT grubunda 1 (%2.6) hastada izlenmiştir (Tablo 2).

Hastaların 6. ayda yapılan kontrol muayenelerinde operasyonların başarı oranları değerlendirilmiştir. TVT grubunda %93 tam başarı sağlanırken, TOT grubunda bu oran %89.4' tür. Kısmi başarı oranı TVT grubunda %4.6 iken, TOT grubunda %5.3 olarak bulunmuştur. Başarısızlık oranları ise TVT ve TOT grubunda sırasıyla %2.3 ve %5.3 bulunmuştur. Her iki grupta başarı oranları benzer olarak izlenmiştir ve istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 3).

Tartışma

Stres üriner inkontinans, kadınların iş ve sosyal hayatlarını olumsuz etkileyen, hijyenik ve psikolojik sorun oluşturan önemli bir sağlık sorunudur. Tedavisinde medikal, konservatif ve cerrahi seçenekler bulunmaktadır (1). Cerrahi tedavi için 2 yaklaşım bulunmaktadır. Bunlardan birincisi suprapubik kolposüspansiyon ikincisi ise midüretal sling operasyonudur. Son yapılan çalışmalarda midüretal slinglerin uzun dönem sonuçlarının kolposüspansiyon ameliyatlarından daha başarılı olduğu gösterilmiştir (5). Ayrıca TVT operasyonunun kolposüspansiyona kıyasla daha az postoperatif komplikasyona neden olduğu bildirilmiştir

Tablo 1 Hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	TVT (n=43)	TOT (n=38)	p
Yaş (yıl)	46.2+6.1	53.3+8.1	0.026
VKI (kg/m ²)	31.6+6.1	33.2+5.9	0.213
Parite (sayı)	2.4+1.1	2.2+1.2	0.412
Menopoz, n (%)	24 (55.8)	23 (60.5)	0.324
Sigara kullanımı, n (%)	2 (4.6)	3 (7.8)	0.614

Tablo 2 İntraoperatif ve postoperatif verilerin karşılaştırılması

	TVT (n=43)	TOT (n=38)	p
Operasyon süresi (dk)	19.7+4.3	13.8+2.6	0.042
Miksiyon sonrası rezidüel volüm (ml)	18.2+25.3	20.1+26.7	0.876
Ek vajinal cerrahi, n (%)	12 (27.9)	9 (23.6)	0.425
Intraoperatif komplikasyonlar			
Hematoma, n (%)	1 (2.3)	0 (0.0)	0.687
Postoperatif komplikasyonlar			
Re-operasyon, n (%)	1 (2.3)	0 (0.0)	0.687
Postoperatif üriner retansiyon, n (%)	1 (2.3)	1 (2.6)	0.812
De-novo urge inkontinans, n (%)	1 (2.3)	1 (2.6)	0.812
Kasık ağrısı, n (%)	0 (0.0)	1 (2.6)	0.786

Tablo 3 Başarı oranlarının karşılaştırılması

	TVT (n=43)	TOT (n=38)	p
Başarılı, n (%)	40 (93.0)	34 (89.4)	0.645
Kısmi başarılı, n (%)	2 (4.6)	2 (5.3)	
Başarısız, n (%)	1 (2.3)	2 (5.3)	

(7). Midüretal slingler yöntemleri güvenli, kolay uygulanabilir olmaları ve uzun dönem sonuçlarının başarılı olması nedeniyle, stres üriner inkontinansın cerrahi tedavisinde en sık kullanılan yöntem haline gelmiştir (8). TVT ve TOT operasyonlarının her ikisinin de uzun dönem başarı oranları benzer olmakla birlikte %84 ile %95 arasında değişmektedir (5). Bu nedenle, literatüre katkı sağlaması amacıyla, kendi kliniğimizde yaptığımız midüretal sling operasyonlarının komplikasyon ve tedavideki başarı oranlarını inceledik.

Literatürde, yaş grubuna göre TVT veya TOT seçimi hakkında bir konsensus yoktur. Ancak International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) çalışma grubunun son bildirisinde 65 yaş üzeri kadınlarda TOT yapılması önerilmiştir (9). Bizim çalışmamızda da, TOT yapılan grupta yaş ortalaması TVT grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla, 53.3±8.1 ve 46.2±6.1).

Yapılan çalışmalarda, operasyon süreleri açısından farklı sonuçlar görülmektedir. TVT operasyonlarının TOT operasyonlarından daha kısa sürdüğünü gösteren (10) veya tam tersi sonuçları bildiren çalışmalar vardır (11, 12). Çalışmamızda TVT operasyonlarının TOT operasyonlarına göre daha uzun sürdüğü görülmektedir (sırasıyla 19.7±4.3 (15-35 dk), 13.8±2.6 (10-25 dk). TVT operasyonundan sonra perforasyon kontrolü için standart olarak yaptığımız sistoskopi işlemi ameliyat süresini uzatmaktadır. Bundan dolayı TVT operasyonları daha uzun sürmektedir.

Literatüre bakıldığında, midüretal sling ameliyatlarında kanama ve hematoma insidansı TVT sonrası %0.4-9, TOT sonrası ise %0-2.8 olarak bildirilmiştir (13, 14). TVT operasyonlarında retzius içine kanama ve hematoma görülebilir. Bu kanamanın nedeni venöz pleksus olan santorini pleksusu veya pubik ramusun üzerinden geçen korona mortis (obturator damar ile eksternal ilyak veya epigastrik damarlar arasında bulunan vasküler anastomoz) olabilir (15). Retropubik kanamaların çoğu kendini sınırlar ve takip ile düzelir. Ancak korona mortisin hasarına bağlı kanamalar masif olabilir ve hastada fatal sonuçlanabilecek he-

modinami bozulmasına neden olabilir. Bu durumda acil laparotomi gerekmektedir (16). Bundan dolayı, TVT operasyonu yapılan hastalar postoperatif erken dönemde damar yaralanmaları açısından yakın takip edilmelidir. Çalışmamızda TVT yapılan 1 (%2.3) hastada retropubik hematoma gelişmiştir ve konservatif izlem ile kendiliğinden gerilemiştir. TOT grubunda ise hematoma gelişmemiştir.

Yapılan çalışmalarda postoperatif üriner retansiyon nedeniyle re-operasyon insidansı TVT için %1.8, TOT için %1.5 olarak bildirilmiştir (17). Çalışmamızda postoperatif üriner retansiyon oranlarına bakıldığında, her iki grup arasında istatistiksel fark izlenmemiştir. TVT grubunda 1 (%2.3) hastada üriner retansiyon gelişmiş ve mesane kataterizasyonu yapılmıştır. Kataterizasyona cevap vermeyen hastada re-operasyon gerekmiş ve postoperatif 7. günde sling gevşetilmiştir. TOT grubunda 1 (%2.6) hastada retansiyon gelişmiştir ve mesane kataterizasyonu ile düzelmiştir. Midüretal sling operasyonlarında obstrüksiyonun asıl nedeni cerrahi sonrası oluşan ağrı ve ödem olduğu düşünülmektedir. Obstrüksiyon bulguları mesane kataterizasyonu ile 1 hafta içerisinde düzelmez ise meşin gevşetilmesi uygun yaklaşım olacaktır (17).

Literatürde, midüretal sling operasyonu sonrası de-novo urge tipi inkontinans oranları %2.2 ile %15 arasında değişmektedir (18, 19). Tedavisinde antikolinergik ilaçlar etkindir. Bizim çalışmamızda da, literatüre uyumlu olarak 1 (%2.3) TVT ve 1 (%2.6) TOT grubunda de-novo urge inkontinans gelişmiştir. Tedavi için hastalarımıza antikolinergik ilaç başlanmıştır ve olumlu sonuç alınmıştır.

Çalışmamızda, kasık ağrısı sadece TOT grubunda 1 (%2.6) hastada meydana gelmiştir, TVT grubunda ise kasık ağrısı gözlenmemiştir. Literatürde TOT sonrası oluşan kasık ağrısı oranının %3 ile %25 arasında değiştiği bildirilmiştir (7). Hastalarda oluşan ağrı birkaç ay içinde kendiliğinden düzelen geçici ağrıdır. Ağrının nedenleri obturator sinirinin periferik dallarına yakın yerdeki meşe karşı oluşan yabancı cisim reaksiyonu veya obturator membran ile kaslara yapılan travma-

dır. Bu ağrılar anti-inflamatuvar ilaçlarla tedavi edilebilir (20).

Çalışmamızda, yapılan operasyonların postoperatif 6. ay başarı oranları, TVT grubunda %93.0 iken, TOT grubunda %89.4'tür ve gruplar arası anlamlı fark yoktur. Literatüre bakıldığında, bizim sonuçlarımız ile uyumlu oranlar görülmekte olup midüretal slinglerin stres üriner inkontinansın cerrahi tedavisinde en etkili yöntem olduğu belirtilmiştir. Ayrıca etkinlik açısından retropubik ve obturator yaklaşımın sonuçları benzer olarak bildirilmiştir (21).

Mesane perforasyonu, MÜS operasyonlarında oluşabilen intraoperatif bir komplikasyondur. Yapılan çalışmalarda, mesane perforasyonu insidansı TVT için %0.2-32.6, TOT için %0-4.2 olarak bildirilmiştir (22, 23). Bizim çalışmamızda her iki grupta da mesane perforasyonu izlenmemiştir. MÜS operasyonu yapılan hastalarda postoperatif komplikasyonlar olan meş erozyonu ve dispareni görülmeye oranları %2.0 ile %7.2 arasında değişmektedir (7). Bizim çalışmamızda meş erozyonu ve dispareni komplikasyonları görülmemiştir.

Çalışmamızın kısıtlılığı az sayıda vaka olması ve uzun dönem sonuçlarının olmamasıdır. Ancak erken dönem sonuçlarımız literatürle uyumlu görülmektedir. Sonuç olarak, TVT ve TOT operasyonlarının her ikisi de SÜİ tedavisinde başarıyla ve güvenle kullanılabilir ve etkinlik açısından aralarında fark yoktur.

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

Kaynaklar

- Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2010;29:4-20.
- Carls C. The prevalence of stress urinary incontinence in high school and college female athletes in the midwest: implications for education and prevention. *Urol Nurs* 2007;27:21-4.
- Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1996;7:81-6.
- Delorme E. Transobturator urethral suspension: mini-invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women. *Prog Urol* 2001;11:1306-13.
- Leone Roberti Maggiore U, Finazzi Agrò E, Soligo M, Li Marzi V, Digesu A, Serati M. Long-term outcomes of TOT and TVT procedures for the treatment of female stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2017;28:1119-30.
- Daneshgari F, Kong W, Swartz M. Complications of mid urethral slings: Important outcomes for future clinical trials. *J Urol* 2008;180:1890-7.
- Meschia M, Bertozzi R, Pifarotti P, Baccichet R, Bernasconi F, Guercio E, et al. Perioperative morbidity and early results of a randomised trial comparing TVT and TVT-O. *Int Urogynecol J* 2007;18:1257-61.
- Ford AA, Rogerson L, Cody JD, Aluko P, Ogah JA. Midurethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;7:CD006375.
- Medina CA, Costantini E, Petri E, Mourad S, Singla A, Rodríguez-Colorado S, et al. Evaluation and surgery for stress urinary incontinence: A FIGO working group report. *Neurourol Urodyn* 2017;36:518-28.
- Laurikainen E, Valpas A, Kivela A. Retropubic compare with transobturator tape placement in treatment of urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;109:4-11.
- Falkert A, Seelbach-Gobel B. TVT versus TOT for surgical treatment of female stress urinary incontinence. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;96:40-1.
- de Tairac R, Deffieux S, Chauveaud-Lambling A, Clavanne-Benamour L, Fernandez H. A prospective randomized trial comparing tension-free vaginal tape and transobturator suburethral tap efor surgical treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:602-8.
- Rezapour M, Falconer C, Ulmsten U. Tension-Free vaginal tape (TVT) in stress incontinent women with intrinsic sphincter deficiency (ISD)—a long-term follow-up. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12:12.
- Barber MD, Gustilo Ashby AM, Chen CC, Kaplan P, Paraiso MF, Walters MD. Perioperative complications and adverse events of the MONARC transobturator tape, compared with the tension-free vaginal tape. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1820-5.
- Gobrecht U, Kuhn A, Fellman B. Injury of the corona mortis during vaginal tape insertion (TVT-Secur™ using the U-Approach). *Int Urogynecol J* 2011;22:443-5.
- Larsson PG, Telemann P, Persson J. A serious bleeding complication with injury of the corona mortis with the TVT-Secur procedure. *Int Urogynecol J* 2010;21:1175-7.
- Schimpf MO, Rahn DD, Wheeler TL, Patel M, White AB, Orejuela FJ, et al. Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Sling surgery for stress urinary incontinence in women: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:7.
- Nilsson CG, Falconer C, Rezapour M. Seven-year follow-up of the tension-free vaginal tape procedure for treatment of urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2004;104:1259-62.
- Sander P, Møller LM, Rudnicki PM, Lose G. Does the tension-free vaginal tape procedure affect the voiding phase? Pressure-flow studies before and 1 year after surgery. *BJU Int* 2002;89:694-8.
- Mellier G, Moore R, Jacquetin B. A meta-analysis of the intraoperative safety and effectiveness of the transobturator hammock seen in results of two prospective studies in 9 countries with 204 patients. ICS/IUGA Joint meeting. Paris 2004.
- Schimpf MO, Rahn DD, Wheeler TL, Patel M, White AB, Orejuela FJ, et al. Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Sling surgery for stress urinary incontinence in women: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:71.
- McLennan MT, Melick CF. Bladder perforation during tension-free vaginal tape procedures: analysis of learning curve and risk factors. *J Obstet Gynecol* 2005;106:1000-4.
- Abdel-Fattah M, Ramsay I, Pringle S. Lower urinary tract injuries after transobturator tape insertion by different routes: a large retrospective study. *BJOG* 2006;113:1377-81.

RESVERATROL VE DİALİL DİSÜLFİTİN SIÇAN TESTİSİNDE KADMIYUM İLE OLUŞTURULMUŞ AKUT HASARA ETKİSİ

EFFECTS OF RESVERATROL AND DIALLYL DISULFIDE ON CADMIUM INDUCED ACUTE RAT TESTIS DAMAGE

Kıymet Z. HALK¹, Zeynep KAHVECİ², İkin ÇAVUŞOĞLU², Şahin A. SIRMALI³

¹Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

²Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

³SANKO Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep.

Cite this article as: Halk KZ, Kahveci Z, Çavuşoğlu İ, Sirmalı ŞA. Effects of Resveratrol and Diallyl Disulfide on Cadmium Induced Acute Rat Testis Damage. Med J SDU 2020; 27(3): 273-282.

Öz

Amaç

Önemli bir çevre kirlenici ve dokular üzerine zararlı etkileri olan kadmiyumun erkek fertilitesi üzerine oluşturduğu hasara karşı resveratrolün ve dialil disülfitin koruyucu etkilerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Yapılan deneyde Wistar albino cinsi erkek sıçan kullanıldı ve 5 grup (A: kontrol, B1: CdCl₂, B2: RES + CdCl₂, B3: DDS + CdCl₂, B4: RES + DDS + CdCl₂) oluşturuldu. Histolojik değişiklikleri değerlendirmek için testis dokuları, Hematoksilen ve Eozin ile boyandı ve Modifiye Johnsen skorlaması yapıldı. Gruplarda gözlenen apoptoz, TUNEL yöntemi ve aktif kaspaz-3 immünohistokimyasal boyama yöntemi ile değerlendirildi.

Bulgular

B1 grubunda, kadmiyumun seminifer tübüllerde hasara yol açtığı, spermatogenezi durdurduğu ve germ hücrelerinde apoptozu indüklediği gözlemlendi. Modifiye Johnsen skorlama sonuçlarında kontrole göre B1 grubunda anlamlı derecede azalma, apoptotik indeks sonuçlarında ise anlamlı derecede artış görüldü. B1 grubuyla B2, B3 ve B4 grupları karşılaştırıldığında;

Modifiye Johnsen skorlama sonuçlarında B1 ile B2 grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmezken, B3 ve B4 gruplarında anlamlı artış görüldü. Ayrıca apoptotik indeks sonuçlarında B2 grubunda anlamlı bir farklılık görülmezken, B3 ve B4 gruplarında anlamlı azalma görüldü ($p < 0,01$).

Sonuç

Siçan testisinde kadmiyum ile oluşturulan akut hasarın baskılanmasında resveratrol ve dialil disülfitin rolüne yönelik bilgiler ortaya konuldu. Belirlediğimiz dozda resveratrol bu akut hasarın baskılanmasında etkili olmazken dialil disülfid ve resveratrol ile birlikte kullanımı hasarı önlemede etkili bulundu. Literatür analizimize göre bu çalışma kadmiyumun indüklediği testis hasarına karşı dialil disülfitin koruyucu etkilerinin gösterildiği ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Kadmiyum, resveratrol, dialil disülfid, sıçan testis hasarı, apoptoz.

Abstract

Objective

In this study, the protective effects of resveratrol and diallyl disulfide against to damage of cadmium, which is a major environmental pollutant and has harmful

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: halk.zulal@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 02.05.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 28.06.2019

ORCID IDs of the authors: K. Z. H. 0000-0002-8226-221X; Z. K. 0000-0001-6189-4296;

İ. Ç. 0000-0003-3106-5467; Ş. A. S. 0000-0003-1981-9131

effects on tissues, on male fertility were investigated.

Materials and Methods

In the experiment, Wistar albino male rats were used and 5 groups (A: control, B1: CdCl₂, B2: RES + CdCl₂, B3: DDS + CdCl₂, B4: RES + DDS + CdCl₂) were formed. Testicular tissues were stained with Hematoxylin and Eosin and Modified Johnsen scoring were performed to evaluate histologic changes. Apoptosis in the groups was evaluated with TUNEL method and active caspase-3 immunohistochemistry.

Results

According to our findings, in group B1, cadmium caused damage in seminiferous tubules, have stopped spermatogenesis, and induced apoptosis in germ cells. In the modified Johnsen scoring results, there was a significant decrease in the B1 group and a significant increase in the apoptotic index results. When B1 and B2, B3 and B4 groups were compared; While the-

re was no significant difference between B1 and B2 groups in the modified Johnsen scoring results, there was a significant increase in B3 and B4 groups. In addition, there was no significant difference in the B2 group in apoptotic index results, but a significant decrease was observed in B3 and B4 groups (p< 00,1).

Conclusion

In conclusion, the role of resveratrol and diallyl disulfide in suppressing cadmium-induced acute damage in rat testis was demonstrated. While resveratrol is not effective in suppressing this acute damage, Diallyl disulfide and diallyl disulfide with resveratrol were found to be effective in preventing of damage. According to our literature analysis, this study is the first study showing the protective effects of diallyl disulfide against cadmium-induced testicular damage.

Keywords: Cadmium, resveratrol, diallyl disulfide, rat testis damage, apoptosis.

Giriş

Kadmiyum (Cd), birçok endüstriyel süreç ile ilişkili önemli bir toksik maddedir. Vücutta yavaş yavaş biriken bu ağır metale mesleki maruziyet genellikle pillerin, pigmentlerin imalatı sırasında veya maden ocaklarında meydana gelirken, genel nüfus atmosferden inhalasyonla veya kontamine olmuş içme suları ve yiyecekler yoluyla maruz kalır (1,2). Sigarada yüksek miktarda bulunması (3), endüstriyel alanda yaygın kullanımı ve buna bağlı olarak meslek hastalıklarına neden olmasından dolayı Cd yaygın olarak toksik etkileri çalışılan bir metaldir.

Serbest radikallerin oluşumuna bağlı olarak oluşan oksidatif stres, Cd'nin oluşturduğu toksisitenin ana nedenidir. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonunu uyarak hücre membran yapılarını bozar ve lipid peroksidasyonunun erkeklerde infertilite ve sperm fonksiyon bozukluğunda kilit rolü vardır. Antioksidanlar, serbest radikal oluşumunu önleyen ve mevcut radikallerle reaksiyona girerek daha zararlı formlara dönüşmelerini engelleyen bileşiklerdir (4–6).

Resveratrol (RES), patojenik bir saldırı, morötesi ışın gibi yaralanmalara veya strese yanıt olarak bitkilerde doğal olarak üretilen bir polifenolik fitoaleksindir. Üzüm, fıstık, çilek, yer fıstığı, ladin, dut ve kurutulmuş köklerinde bulunan bu bileşik, bitkilerde enfeksiyon gelişimini inhibe eder (7). İnsanlarda, antioksidan, anti-inflamatuar, antikarsinojenik, antidiyabetik, kardiyoprotektif ve antiaging özellikleri nedeniyle birçok yararlı etkiye sahiptir (8,9).

Dialil disülfid (DDS), sarımsakta bulunan yağda çözünen organosülfür bileşiklerdendir. Güçlü bir antioksidan kapasiteye sahiptir (10). Ürotoksisite, genotoksisite, nefrotoksisite, hepatoksisite üzerine güçlü protektif etkileri bildirilmiştir (11–14). Medikal alanda yaygın kullanılmasına rağmen ağır metal toksisitesi üzerine olan etkileri ile ilgili sınırlı bilgi bulunmaktadır (15).

Bu çalışmada, özellikle endüstriyel alanda çalışan işçilerin sıklıkla maruz kaldığı kadmiyum toksisitesinin erkek fertilitesi üzerine oluşturduğu hasarın önlenmesi ya da bu toksisitenin etkilerinin en aza indirgenmesi için bir koruma yöntemi bulmak amaçlanmıştır. Bu amaçla önemli antioksidan maddelerden RES, DDS ve bunların kombinasyonunun sıçan testisinde oluşturulan akut kadmiyum toksisitesi üzerindeki hasar önleyici etkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Kimyasallar

Yapılan deneyde Cd toksisitesi oluşturmak amacıyla Cd'un suda çözülen formu kadmiyum klorür (CdCl₂) kullanıldı. CdCl₂ (Sigma-Aldrich: 202908); serum fizyolojik (SF) içerisinde çözülerek intraperitoneal (i.p) enjeksiyon ile, resveratrol (RES, Sigma-Aldrich: R5010); SF içerisinde çözülerek oral gavaj (16) ile ve dialil disülfid (DDS, Sigma-Aldrich: 317691); mısır yağı (14) içerisinde çözülerek i.p. enjeksiyon (17) ile uygulandı.

Deney Hayvanları

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)'nin 26.05.2015 tarih ve 2015-07/05 sayılı kararı ile etik yönden uygun bulunarak yapılmıştır. Çalışmaya 35 adet, *Wistar albino* cinsi erişkin erkek sıçan alındı. Deneyler süresince sıçanlar, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamda, her bir kafeste en fazla 4 adet sıçan olmak koşuluyla barındırılarak, serbestçe beslenmeleri ve su içmeleri sağlandı. Deney başlangıcında hayvanların vücut ağırlıkları uygulanacak madde dozlarını belirlemek üzere tartıldı.

Grup A (kontrol grubu): Herhangi bir uygulamaya maruz kalmayan denekler (n=7).

Grup B (deney grubu): Akut kadmiyum toksisitesi oluşturulan deneklerin yer aldığı gruplar.

Grup B1 (CdCl₂): 5 gün boyunca SF ve mısır yağı, 6. gün 1 mg/kg CdCl₂ (n=7).

Grup B2 (RES+CdCl₂): 5 gün boyunca 5 mg/kg RES, 6. gün 1 mg/kg CdCl₂ (n=7).

Grup B3 (DDS+CdCl₂): 5 gün boyunca 50 mg/kg DDS, 6. gün 1 mg/kg CdCl₂ (n=7).

Grup B4 (RES+DDS+CdCl₂): 5 gün boyunca 5 mg/kg RES ve 50 mg/kg DDS, 6. gün 1 mg/kg CdCl₂ (n=7).

Tüm denekler CdCl₂ uygulamasından 48 saat sonra vücut ağırlıkları kaydedilip, sakrifiye edildi. Çevre dokularından iyice temizlenen testislerin ağırlıkları tartılıp kayıt edildi ve ışık mikroskopik incelemeler için hazırlandı.

Testis Ağırlık İndeksi Hesaplaması

Deney hayvanlarına ait sağ ve sol testis ağırlığı toplamı aşağıdaki formüle göre hesaplanarak her bir hayvan için testis ağırlık indeksi (TAİ) aşağıdaki formüle göre hesaplandı;

$$TAİ: [(sağ+sol\ testis\ ağırlıkları\ toplamı)/vücut\ ağırlığı] \times 100$$

Morfolojik Değerlendirme

Testis dokuları %10'luk formalin ile immersiyon fiksasyonundan sonra rutin doku takibine alındı ve parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan 5 µm kalınlığında alınan kesitler, genel morfolojik değerlendirme ve kantitatif analiz yapabilmek için Hematoksilin-Eosin (H&E) ile boyandı. Spermatogenezi değerlendirmek amacıyla Modifiye Johnsen skorlama sistemi kullanıldı (18) (Tablo 1).

Seminifer Tübüllerde Apoptozun Değerlendirilmesi

Apoptoz tayini için TUNEL yöntemi ile kaspaz-3 immünohistokimyasal boyama yöntemi kullanıldı. Parafin bloklardan alınan 5 µm kalınlığındaki seri kesitler poly-Llysine ile kaplı lamalar üzerine alındı. TUNEL için In Situ Hücre Ölüm Tespit Kiti kullanıldı ve boyama protokolü üretici firma tarafından önerilen şekilde gerçekleştirildi (Roche, In Situ Apoptosis Detection Peroksidase kit, POD, Ref: 11684817910, USA). TUNEL boyamasında gösterilen apoptotik hücrelerin varlığı doğrulamak amacıyla seri kesitlere yapılan kaspaz-3 immünohistokimyasal boyama, avidin biyotin- peroksidaz yöntemi (ABC Metodu) ile gerçekleştirildi. Primer antikor olarak kaspaz-3 monoklonal immünglobulin G (IgG), (1:200 dilüsyon, 2 gece inkübasyon), (Cellsignaling, Cleaved Caspase-3 (Asp175)(5A1E) Rabbit mAb) kullanıldı.

Tablo 1 Modifiye Johnsen Skorlaması

Skor	Modifiye Johnsen Skorlaması
10	Tam spermatogenez ve tam tübül
9	Seminifer epitel mevcut ama dağınık, birçok geç spermatid
8	Sadece birkaç geç spermatid
7	Hiç geç spermatid yok ancak birçok erken spermatid
6	Birkaç erken spermatid, spermatogenezin spermatid aşamasında durması
5	Hiç spermatid yok, birçok spermatositler
4	Birkaç spermatosit, spermatogenezin primer spermatosit aşamasında durması
3	Sadece spermatogonyum
2	Hiç germ hücresi yok, yalnızca sertoli hücreleri
1	Hiç germ hücresi veya Sertoli hücresi yok

Her iki teknikte de Apoptotik indeks (AI) aynı şekilde ve aşağıda belirtilen formülle hesaplandı. Her kesitten 10 adet yuvarlak şekilli seminifer tübül rastgele seçildi. Seminifer tübüldeki pozitif işaretlenen hücrelerin sayısı tübüldeki tüm hücrelerin toplam sayısına bölüldü ve sonuç 100 ile çarpıldı. (AI = TUNEL (kaspaz-3) pozitif hücre / toplam hücre x 100) (19).

İstatistiksel Analiz

Sayısal verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 13.1, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) (SPSS) programı kullanılarak yapıldı. Her bir gruba ait sayısal veriler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak verilerek Kruskal Wallis varyans analizi (ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi) ile karşılaştırıldı ve karşılaştırmalarda $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Vücut Ağırlığı Farkı

Tüm deney gruplarının deney öncesi vücut ağırlıkları ile deney sonrası vücut ağırlıkları tartıldı ve farkları hesaplandı. Vücut ağırlığı farkları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplara arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Tüm gruplarda deneklerin ağırlık kaybettiği görüldü. Gruplara göre vücut ağırlığı farkları ortalama (ort) ve standart sapma (SS) değerleri tablo 2'de verildi.

Testis Ağırlık İndeksi

Gruplara göre TAI indekslerine ait ortalama ve standart sapma değerleri tablo 3'de verildi. TAI değerlerinin istatistiksel karşılaştırmalarında (Kruskal Wallis testine göre) gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Işık Mikroskopik Bulgular

Işık mikroskopik olarak kontrol ve deney gruplarını oluşturan sıçan testislerinde genel görünümü saptamak için H&E ile boyanan kesitler değerlendirildi. Buna göre, A (kontrol) grubuna ait testis dokusu örneklerinde yapılan incelemelerde, tüm yapılar normal görünümündeydi (Şekil 1.a).

B1 (CdCl₂) grubuna ait testis dokusu örneklerinin ışık mikroskopik incelemelerinde ise dejenerasyon oldukça belirgindi. Bu grupta testis dokusunda seminifer tübüllerde düzensizlik ile vakuolizasyon vardı ve spermatogenik hücre katmanında azalma olduğu dikkati çekti. Pek çok tübülde de hücreler arası ve hücre bazal membran arası bağlantı komplekslerinin dejenerasyonuna bağlı olarak spermatogenik hücre serilerinin tübül duvarından ayrıldığı ve lümene döküldüğü görüldü. Tübül duvarında spermatogenezin hiç bir evresi ayırt edilemiyordu. Ayrıca interstisyel ödeme bağlı olarak birbirlerinden uzaklaşmış seminifer tübüller, bağ dokusunda azalma ve damarlarda konjesyon gözlemlendi (Şekil 1.b).

Tablo 2

Gruplara göre vücut ağırlıkları farkı ortalama ve standart sapma değerleri

Gruplar	Ort \pm SS
A (kontrol)	24,3333 \pm 5,07718
B1 (CdCl ₂)	21,2857 \pm 6,66803
B2 (RES+CdCl ₂)	30,1429 \pm 7,51008
B3 (DDS+CdCl ₂)	39,2857 \pm 4,16170
B4 (RES+DDS+CdCl ₂)	20,2857 \pm 5,79702

Tablo 3

Gruplara göre TAI ortalama ve standart sapma değerleri

Gruplar	Ort \pm SS
A (kontrol)	1,1133 \pm 0,04490
B1 (CdCl ₂)	1,1327 \pm 0,06187
B2 (RES+CdCl ₂)	1,1678 \pm 0,05810
B3 (DDS+CdCl ₂)	1,2970 \pm 0,04389
B4 (RES+DDS+CdCl ₂)	1,3440 \pm 0,08740

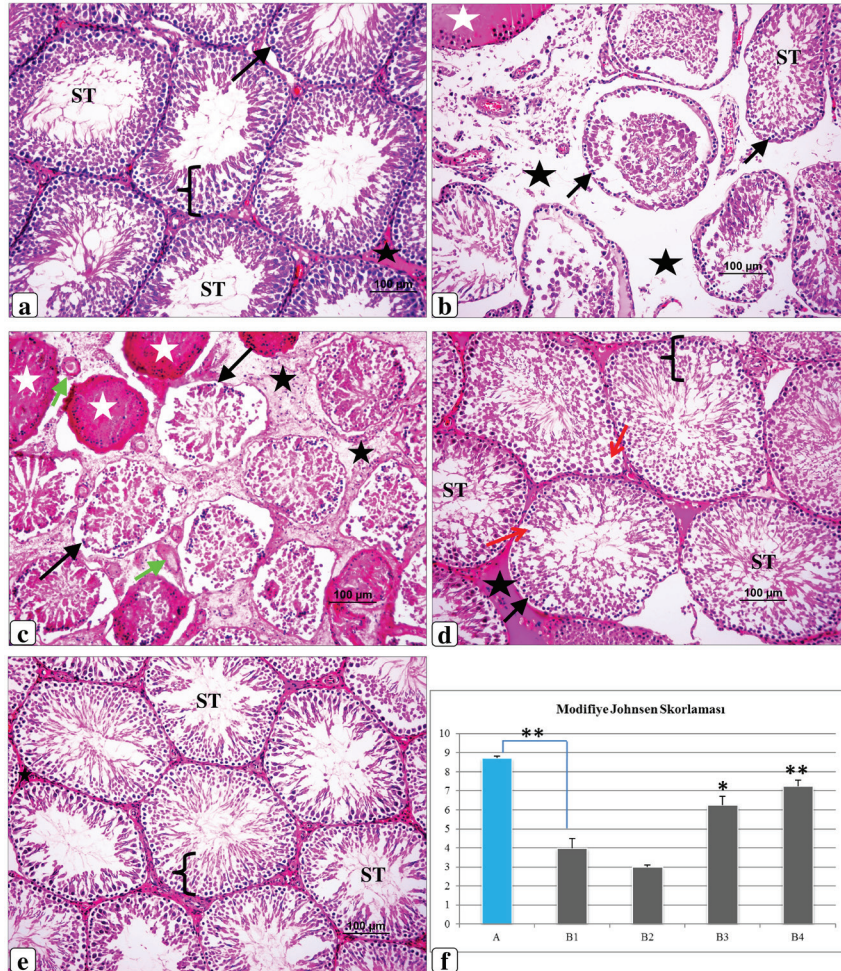
B2 (RES+CdCl₂) grubuna ait testis dokusu örneklerinden elde edilen bulgular sadece kadmiyum uygulanan gruba eşdeşti. İntersitisyel alanda yoğun ödem ve inflamasyon vardı. Kan damarlarında konjesyon ve dağılmalar görüldü. Ayrıca intersitisyel alanda Leydig hücreleri seçilemiyordu. Seminifer tübüllerde ödem vardı ve bazı tübüller de atrofikti. Germ hücre serisinin dağılık olduğu, bazal membrandan ayrıldığı ve lümene döküldüğü görüldü (Şekil 1.c).

B3 (DDS+CdCl₂) grubuna ait testis dokusu örneklerinin incelemelerinde, seminifer tübül duvarlarında hafif vakuolizasyon görülmekteydi fakat lümene dökülmüş germ hücreleri yoktu. Ayrıca düzgün bir spermatogenez, belirgin spermatogonyumlar ve diğer spermatogenetik seri hücreleri seçilebiliyordu. İntersitisyel alanda Leydig hücreleri belirgin ve kan damarları normal durumdaydı (Şekil 1.d).

B4 (RES+DDS+CdCl₂) grubu testis doku örnekleri incelemelerinde, gerek bazal membran ve gerekse seminifer tübül yapıları kontrol grubu ile eşdeşti. Düzgün seminifer tübül yapısı, interstisyel alanda belirgin Leydig hücreleri ve normal kan damarları gözlemlendi. Spermatogenezin normal olduğu ve spermatozoa üretiminin de devam ettiği görüldü (Şekil 1.e).

Modifiye Johnsen Skorlama Değerlendirmesi

Seminifer tübüllerde ki spermatogenez Modifiye Johnsen skoruna (Erdemir ve ark., 2012) göre değerlendirildi. Kontrol grubuyla B1 (CdCl₂) karşılaştırıldığında Modifiye Johnsen skorunun anlamlı ölçüde azaldığı görüldü (p=0,001). B1 grubuyla B2 (RES+CdCl₂), B3 (DDS+CdCl₂) ve B4 (RES+DDS+CdCl₂) grupları karşılaştırıldı ve B2 (RES+CdCl₂) grubunda anlamlı bir değişim görülmezken (p=0,073), B3 (DDS+CdCl₂) ve B4 (RES+DDS+CdCl₂) gruplarında anlamlı artış görüldü (sırasıyla, p=0,011 ve p=0,001) (Şekil.1.f).



Şekil 1

Gruplara ait testis dokusunun histolojik değerlendirilmesi

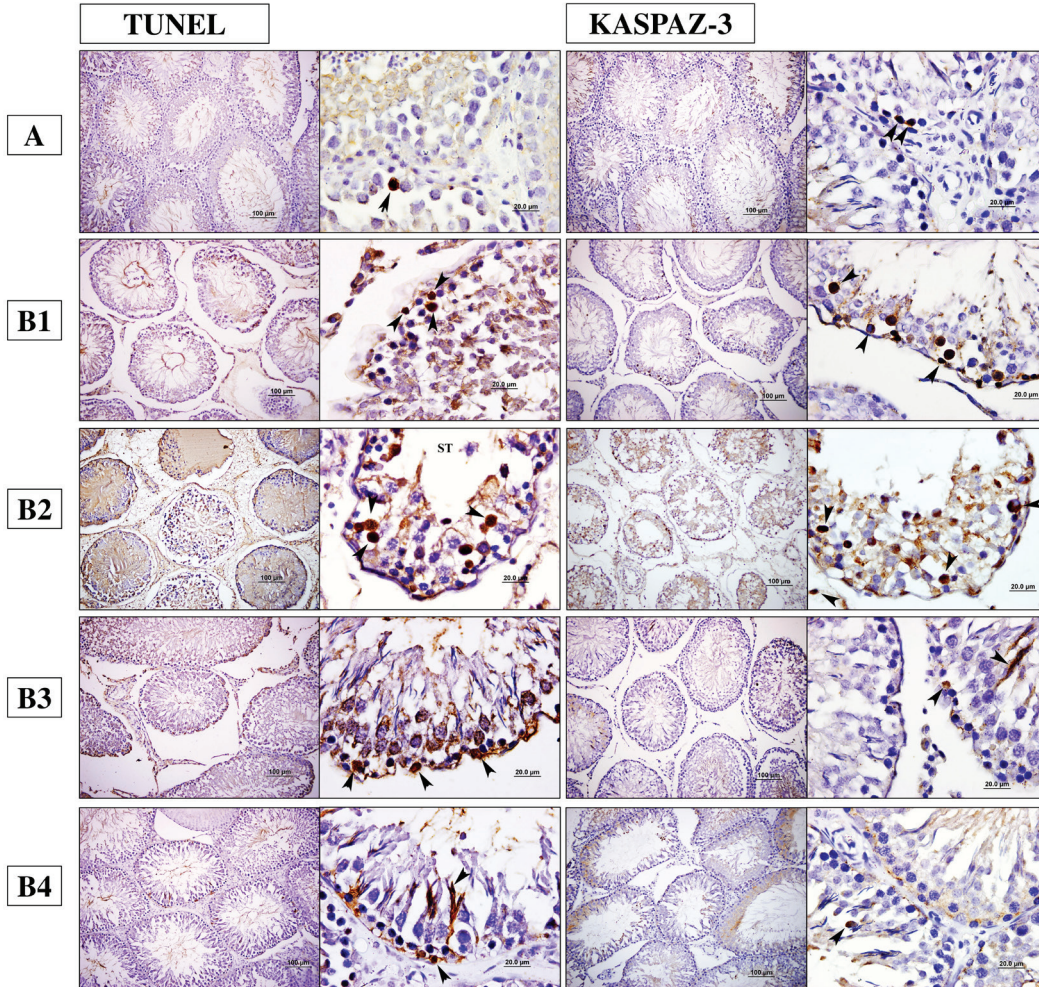
a) A (Kontrol) grubu, b) B1 (CdCl₂) grubu, c) B2 (RES+ CdCl₂) grubu, d) B3 (DDS+ CdCl₂) grubu, e) B4 (RES+DDS+CdCl₂) grubu. ST: Seminifer tübüller; siyah yıldızlar: interstisyel alan; beyaz yıldız: ödemli seminifer tübüller; siyah parantez: germ hücre serisi; siyah ok: spermatogonyumlar; yeşil ok: kan damarları; kırmızı ok: vakuoller 20x büyütme ve H&E boyama. f) Modifiye Johnsen skorlaması grafiksel gösterimi. * p<0.05, ** p<0.001.

Apoptozun Değerlendirilmesi

Çalışmamızda, apoptozun varlığını ortaya koymak için her gruba ait testis doku kesitlerine TUNEL boyaması ve TUNEL boyamasında gösterilen apoptotik hücrelerin varlığını doğrulamak amacıyla kaspaz-3 immünohistokimyasal boyama yöntemi uygulandı. Kontrol grubuna ait testis dokularında apoptoz özellikle spermatogonyumlarda, B1 (CdCl₂) ve B2 (RES+CdCl₂) grubu testis dokularında ise çoğu spermatogonyum, spermatid ve Leydig hücrelerinde gözlemlendi. B3 (DDS+CdCl₂) ve B4 (RES+DDS+CdCl₂) gruplarında apoptoz kontrol grubuna benzerdi. Tüm gruplarda kaspaz-3 immünohistokimya bulguları ile TUNEL bulguları paralellik gösterdi (Şekil.2).

Gruplara göre seminifer tübüllerdeki TUNEL pozitif

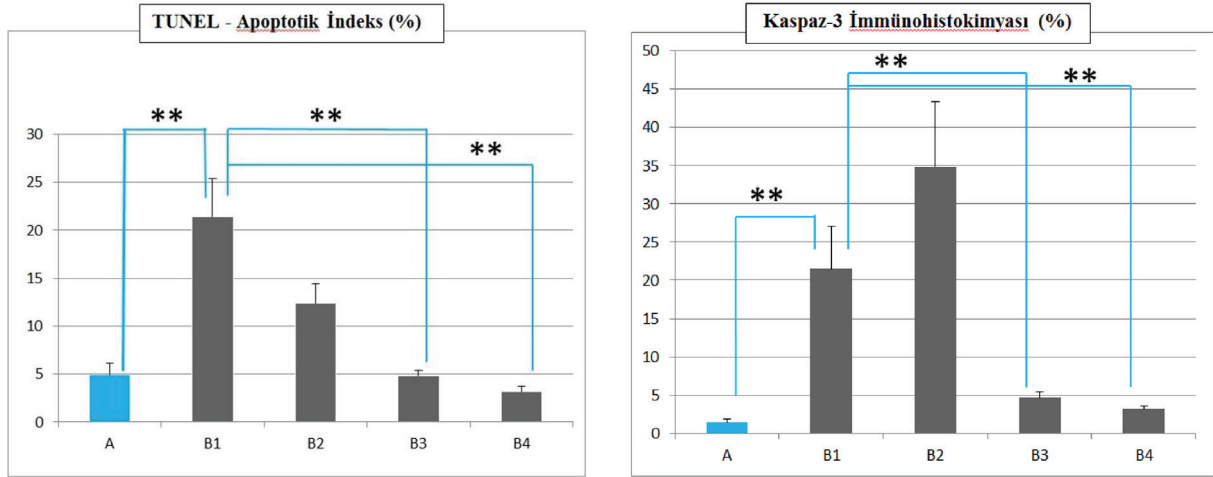
ve kaspaz-3 pozitif işaretlenen hücrelerin yüzdesi hesaplandı. Kontrol grubuyla B1 karşılaştırıldığında A1'nin anlamlı ölçüde arttığı görüldü (p=0,001). B1 (CdCl₂) grubuyla B2 (RES+CdCl₂), B3 (DDS+CdCl₂) ve B4 (RES+DDS+CdCl₂) grupları karşılaştırıldı ve B2 (RES+CdCl₂) grubunda anlamlı bir değişim görülmezken (p=0,106), B3 ve B4 gruplarında anlamlı azalma görüldü (sırasıyla, p=0,001 ve p=0,001). Tüm gruplarda kaspaz-3 immünohistokimya bulguları ile TUNEL bulguları paralellik gösterdi (Şekil.3). Kontrol grubuyla B1 karşılaştırıldığında kaspaz-3 hesaplamasının anlamlı ölçüde arttığı görüldü (p=0,03). B1 grubuyla B2, B3 ve B4 grupları karşılaştırıldı ve B2 grubunda anlamlı bir değişim görülmezken (p=0,181), B3 ve B4 gruplarında anlamlı azalma görüldü (sırasıyla, p=0,001 ve p=0,001).



Şekil 2

Gruplara ait TUNEL ve kaspaz-3 immünohistokimyasal boyaması

Siyah ok başları: pozitif işaretlenen hücreler.



Şekil 3

TUNEL ve kaspaz-3 hesaplaması grafiksel gösterimi

A (kontrol), B1 (CdCl₂), B2 (RES+CdCl₂), B3 (DDS+CdCl₂), B4 (RES+DDS+CdCl₂). * p<0.05, ** p<0.001.

Tartışma

Çalışmamızda, kadmiyumun erkek fertilitesi üzerine oluşturduğu hasar araştırılmış ve önemli antioksidan maddelerden resveratrol, dialil disülfid ve bunların kombinasyonlarının bu hasarı ne derece ve ne yönde etkilediği belirlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışma kapsamında elde edilen verilerden öncelikle A grubu ile B1 grubunun sonuçları karşılaştırılarak verilen kadmiyumun hasar oluşturup oluşturmadığı saptanmış, ek olarak B1 grubu ile B2, B3 ve B4 grupları karşılaştırılarak uygulanan maddelerin etkileri araştırılmıştır.

Kadmiyum özellikle çinkonun rafinasyonu esnasında ortaya çıkar (1). Damek-Poprawa ve Sawicka-Kapusta isimli araştırmacıların bir çelik fabrikası çevresinde ve çinko ergitme tesisi alanında yaptıkları bir saha çalışmasında, ağır metallere (kadmiyum ve kurşun) maruz kalmış kemiricilerin dokularında bu ağır metallerin histopatolojik değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir (20). Ağır metallerin organizmadaki metabolizması kemirgenler ve insan dokularında benzer olduğu için, analiz edilen çelik fabrikalarında olduğu gibi benzer sanayi bölgelerinde, çinko ergitme araçlarından yayılan emisyonların insan sağlığı için önemli bir tehdit oluşturduğu düşünülmektedir.

Birçok çalışma, kadmiyumun testiküler histopatolojide çeşitli değişikliklere neden olduğunu göstermiştir. Kadmiyum toksisitesi testislerde hızlıdır. İntraperitoneal veya subkutanöz enjeksiyon yoluyla verildiğinde, akut kadmiyum kaynaklı hasar testislerde kendini hemorajik inflamasyon, dejenerasyon ve organın bozulması, seminifer tübüllerde vakuolizasyon ile ken-

dini gösterir (21,22). Yüksek doz kadmiyumdan sonra seminifer tübülerin çapında belirgin bir azalma ve bununla birlikte tübüler hacim yoğunluğunun anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (23). Ayrıca düşük dozlarda uzun süre CdCl₂ alınımı sıçan testisinde belirgin morfolojik veya proliferatif değişiklikler olmadan germinal epitelin apoptotik indeksini ve hücrelerde kaspaz-3 ekspresyonunu artırdığı rapor edilmiştir (24,25).

TUNEL ve kaspaz-3 boyanma sonuçlarında, kontrol grubuna ait testis dokusu kesitlerinde TUNEL pozitif ve kaspaz-3 pozitif hücrelerin bulunması ve kontrol grubu apoptotik indeksi ortalamasının 4,8 olması spermatogenez sırasında kusurlu germ hücrelerinin yok edilmesi veya Sertoli hücreleri ile germ hücreleri arasında uygun sayısal oranın sağlanmasına yöneliktir. Spermatogenez sırasında apoptoz yaygın görülen bir durumdur (26).

Resveratrol başta üzüm olmak üzere pek çok bitki de stres faktörüne karşı yanıt olarak sentezlenen, fitoaleksinin yapısında bir bileşiktir (27). Resveratrol önemli bir antioksidan (28), antikanserojen (29) ve anti-inflamatuar (30)'dır ve ayrıca östrojen agonisti (31,32)'dir. Bunun yanı sıra azot oksit üretimini artırarak oksidatif stresten dokuyu koruyarak vazodilatör etki de göstermektedir (33–35).

Çalışmamızda, Palsamy ve Subramanian (2011)'nin çalışmasına benzer olarak resveratrolü oral ve 5 mg/kg olacak şekilde uyguladık. Referans aldığımız bu çalışmada resveratrolün diyabetli sıçan böbreklerinde streptozotosin-nikotinamid ile indüklenen oksidatif stresi hafiflettiği, anti inflamatuvar ve koruyucu etkiler

gösterdiği rapor edilmiştir (16). Benzer doz kullanılan pek çok çalışma bulunmaktadır (36–39).

Deney gruplarımıza ait H&E boyanan kesitler incelendiğinde B2 (RES+CdCl₂) grubunda, B1 (CdCl₂) grubuna benzer olarak yoğun ödem, kan damarlarında konjesyon ve dağılmalar görüldü. Seminifer tübüllerde ödem vardı ve bazı tübüller de atrofikti. Germ hücre serisinin dağılık olduğu, bazal membrandan ayrıldığı ve lümene döküldüğü görüldü. Modifiye Johnsen skorlama bulguları B1 grubu ile B2 grubu arasında anlamlı bir fark olmadığını gösterdi. Ayrıca yoğun apoptoz gözlenen B2 grubunun apoptotik indeks ve kaspaz-3 değerlendirme sonuçları B1 grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Resveratrolün akut kadmiyum alımına karşı apoptotik etkiyi değiştiremediği gözlenmiştir.

2014 yılında Ranawat ve ark.'nın erkek Swiss albino farelerde yaptıkları çalışmada birçok önemli biyolojik fonksiyona sahip güçlü bir antioksidan olmasına rağmen resveratrolün, pro-oksidan gibi davranabildiği ve testis dokusunda hasar yaratan etkilere neden olduğu görülmüştür. Resveratrolün prooksidan yeteneği, testiküler histomorfolojideki değişiklikler dışında sperm motilitesini ve spermatozoon konsantrasyonunu düşürdüğünü ve resveratrol ile indüklenen ROS üretimindeki artışın, testiküler dokudaki lipid peroksidasyonunu arttırdığı, bu da doku morfolojisinde ve spermatogenezde değişikliğe neden olan ana etkenlerden biri olduğu bildirilmiştir (40).

Bizim çalışmamızda resveratrolün kadmiyum uygulaması ile birlikte böyle bir pro-oksidan etki göstermiş olabileceğini düşündürmüştür. İkinci olasılık resveratrolün beklenen koruyucu etkiyi gösterememesinin nedeni kadmiyum ile indüklenen testiküler hasara, belirlenen dozun yetersizliği olabilir. Üçüncü olasılık ise resveratrolün ve kadmiyumun sahip oldukları güçlü östrojen ve androjen benzeri özellikleri (41–44) nedeni ile henüz bilmediğimiz bir yolakla bu sonuca ulaşmamızı sağlaması olabilir.

Resveratrolün kanser hücrelerinde, proapoptotik Bax ve Bak ekspresyonunu arttırdığı ve antiapoptotik Bcl-2 ve Bcl-xL'yi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsan meme kanseri hücrelerinde resveratrol, hücre proliferasyonunda azalma, aynı zamanda hücre ölüm oranlarının da artmasına neden olmuştur (45,46). Seçici apoptoz indüksiyonunun, patolojik bozuklukların ve kanserin dönüşümü, ilerlemesinin önlenmesi için umut verici bir strateji olduğu araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (47). Çalışmamızda da apoptotik indeks ve kaspaz-3 değerlendirme sonuçları, resveratrolün kadmiyum ile indüklenmiş hasarlı hücreleri seçici apoptoz

indüksiyonu ile apoptoza yönelmiş olabileceğini düşündürmüştür.

Kanser önleyici bir komponent olarak düşünülen sarımsak yağı 20'den fazla organosülfür bileşiği içerir. Bu bileşikler arasında, ikincil metabolitlerin önemli bir bileşenini oluşturan dialil disülfid; kanser, genotoksisite, nefrotoksisite ve ürotoksitenin önlenmesinde güçlü bir bileşiktir (11–14).

Lee ve ark. (2014)'nın karbon tetraklorürün (CCl₄) indüklediği oksidatif karaciğer hasarına karşı 5 gün oral olarak uygulanan 50 mg/kg dialil disülfidin; antioksidan enzimlerin ekspresyonunu arttırdığını ve aynı zamanda TUNEL pozitif ve kaspaz 3 pozitif hücre sayısını azalttığını bildirmişlerdir (48).

Dialil disülfidin sıçanlarda siklofosamid ile indüklenen testiküler toksisiteye karşı koruyucu etkiye sahip olduğunu bildirilmiştir (10). Bu çalışma dialil disülfidin testiküler toksisite üzerine etkisinin araştırıldığı ve literatüre geçen tek çalışmadır. Ayrıca dialil disülfidin ağır metal toksisitesi üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Bu çalışmalara paralel olarak bizim çalışmamızda da; B3 (DDS+ CdCl₂) grubuna ait histolojik ve immünohistokimyasal bulgularımız uygulanan kadmiyuma karşı DDS'in koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir. Kadmiyum ile birlikte DDS uygulanan sıçanların testis dokularındaki bazı tübüllerde epiteller arası vakuol oluşumu görülse bile seminifer tübüllerin büyük kısmı normal gözlenmiştir. B1 grubu ve B3 grubu Modifiye Johnsen skorlama sonuçları karşılaştırıldığında spermatogenezin anlamlı olarak korunduğu görülmektedir. Ayrıca TUNEL pozitif ve kaspaz-3 pozitif hücreler B3 grubuna ait kesitlerde oldukça az görülmüştür. Dialil disülfidin akut kadmiyum alımına karşı spermatogenez süreci üzerindeki olumsuz etkiyi kompanse ettiğini düşündürmüştür.

Bu bulgular, yaygın olarak tüketilen sarımsakta bulunan bir antioksidan olan dialil disülfidin, testiste ağır metal toksisitesine karşı yararlı koruyucu bir ajan olabileceğini düşündürmektedir.

B1 grubu ile B4 grubu Modifiye Johnsen skorlama sonuçları karşılaştırıldığında B4 grubu skorlama sonucunda anlamlı artış (p<0,001) olduğu görülmektedir. Bu durum B4 grubunda akut kadmiyum maruziyetine karşı resveratrol ve dialil disülfidin birlikte testiküler histomorfolojiyi ve spermatogenezini koruduğunu düşündürmüştür.

Yine Resveratrol ve dialil disülfidin birlikte uygulandığı

B4 grubunda akut kadmiyum maruziyetine karşı bu iki bileşiğin birlikte kadmiyum kaynaklı apoptozu engellediği elde edilen bulgularla ortaya konulmuştur. B1 grubu ile B4 grubu apoptotik indeks sonuçları karşılaştırıldığında B4 grubunda apoptotik indeks anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,001$). Bu durumda resveratrol ve dialil disülfid kombinasyonunun kadmiyum kaynaklı apoptozu önlediği söylenebilir.

Dialil disülfid, spermatogenezi koruduğu gibi kadmiyum kaynaklı apoptozu da önlemiştir. Bu koruyucu etkilerin altında yatan mekanizmaları daha iyi aydınlatmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte, dialil disülfid, ağır metal toksisitesinden kaynaklanan erkek infertilitesine karşı umut verici bir protektif ajan olabilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda sıçan testisinde kadmiyum ile oluşturulan akut hasarın baskılanmasında resveratrol ve dialil disülfidin rolüne yönelik bilgiler ortaya konmuştur. Belirlediğimiz dozda resveratrol bu akut hasarın baskılanmasında etkili olmazken dialil disülfidin resveratrol ile birlikte kullanımı hasarı önlemede etkili bulunmuştur.

Teşekkür

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (KUAP(T)-2015/45 no'lu proje) tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. ATSDR. Toxicological profile for cadmium. J Public Heal. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US), 2012;1-487.
2. WHO. Air quality guidelines for Europe. Environmental Science and Pollution Research. 2nd edition. WHO Regional Publications, Copenhagen, 2000;pp:136-139.
3. Waalkes MP. Cadmium carcinogenesis. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 2003;533: 107-120.
4. Kara H, Karataş F, Canatan H. Effect of single dose cadmium chloride administration on oxidative stress in male and female rats. Turkish J Veterinary Animal Sciences. 2005;29:37-42.
5. Koca N, Karadeniz F. Gıdalardaki doğal antioksidan bileşikler. Gıda Derg. 2005;30(4):229-36.
6. Lee KM, Lee IC, Kim SH ve ark. Melatonin attenuates doxorubicin-induced testicular toxicity in rats. Andrologia. 2012;44:796-803.
7. Sergides C, Chirilă M, Silvestro L, Pitta D, Pittas A. Bioavailability and safety study of resveratrol 500 mg tablets in healthy male and female volunteers. Exp Ther Med. 2016;11(1):164-70.
8. Aires V, Limagne E, Cotte AK, Latruffe N, Ghiringhelli F, Delmas D. Resveratrol metabolites inhibit human metastatic colon cancer cells progression and synergize with chemotherapeutic drugs to induce cell death. Mol Nutr Food Res. 2013;57(7):1170-81.
9. Bishayee A, Darvesh AS, Politis T, McGory R. Resveratrol and liver disease: From bench to bedside and community. Liver Int. 2010;30(8):1103-14.
10. Kim SH, Lee IC, Baek H-S, Moon C, Kim S-H, Kim J-C. Protective effect of diallyl disulfide on cyclophosphamide-induced testicular toxicity in rats. Lab Anim Res 2013;29(4):204-11.
11. Fukao T, Hosono T, Misawa S, Seki T, Ariga T. The effects of allyl sulfides on the induction of phase II detoxification enzymes and liver injury by carbon tetrachloride. Food Chem Toxicol. 2004;42(5):743-9.
12. Guyonnet D, Belloir C, Suschetet M, Siess M-H, Le Bon A-M. Mechanisms of protection against aflatoxin B1 genotoxicity in rats treated by organosulfur compounds from garlic. Carcinogenesis. 2002;23(8):1335-41.
13. Nakagawa H, Tsuta K, Kiuchi K ve ark. Growth inhibitory effects of diallyl disulfide on human breast cancer cell lines. Carcinogenesis. 2001;22(6):891-7.
14. Pedraza-Chaverrí J, González-Orozco AE, Maldonado PD, Barrera D, Medina-Campos ON, Hernández-Pando R. Diallyl disulfide ameliorates gentamicin-induced oxidative stress and nephropathy in rats. Eur J Pharmacol. 2003;473(1):71-8.
15. Pari L, Murugavel P, Sitasawad SL, Kumar KS. Cytoprotective and antioxidant role of diallyl tetrasulfide on cadmium induced renal injury: An in vivo and in vitro study. Life Sci. 2007;80(7):650-8.
16. Palsamy P, Subramanian S. Resveratrol protects diabetic kidney by attenuating hyperglycemia-mediated oxidative stress and renal inflammatory cytokines via Nrf2-Keap1 signaling. Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis. 2011;1812(7):719-31.
17. Di C, Han L, Zhang H ve ark. Diallyl disulfide attenuated carbon ion irradiation-induced apoptosis in mouse testis through changing the ratio of Tap73/ΔNp73 via mitochondrial pathway. Nat Publ Gr. Nature Publishing Group; 2015;86(931):1-11.
18. Erdemir F, Atılğan D, Markoc F, Boztepe O, Suha-Parlaktaş B, Sahin S. The effect of diet induced obesity on testicular tissue and serum oxidative stress parameters. Actas Urol españolas. 2012;36(3):153-9.
19. Odacı E, Hancı H, Yuluğ E ve ark. Effects of prenatal exposure to a 900 MHz electromagnetic field on 60-day-old rat testis and epididymal sperm quality. Biotech Histochem. 2016;91(1):9-19.
20. Damek-Poprawa M, Sawicka-Kapusta K. Histopathological changes in the liver, kidneys, and testes of bank voles environmentally exposed to heavy metal emissions from the steelworks and zinc smelter in Poland. Environ Res. 2004;96(1):72-8.
21. Klaassen CD, Liu J, Diwan BA. Metallothionein Protection of Cadmium Toxicity. Toxicol Appl Pharmacol. 2009;238(3):215-20.
22. Siu ER, Mruk DD, Porto CS, Cheng CY. Cadmium-induced testicular injury. Toxicology and Applied Pharmacology. 2010;238:240-9.
23. De Souza Predes F, Diamante MAS, Dolder H. Testis response to low doses of cadmium in Wistar rats. Int J Exp Pathol. 2010;91(2):125-31.
24. Herranz LM, Teba F, Martín R ve ark. Quantitative changes in rat seminiferous epithelium after chronic administration of low doses of cadmium and zinc : A Stereological Study. The Open Andrology Journal. 2010;27-36.
25. Othman MS, Nada A, Zaki HS, Abdel Moneim AE. Effect of Physalis peruviana L. on cadmium-induced testicular toxicity in rats. Biol Trace Elem Res. 2014;159(1-3):278-87.
26. Kerr JB. Spontaneous degeneration of germ cells in normal rat testis: assessment of cell types and frequency during the spermatogenic cycle. J Reprod Fertil. 1992;95(3):825-30.
27. Athar M, Back JH, Tang X ve ark. Resveratrol: a review of pre-clinical studies for human cancer prevention. Toxicol Appl Pharmacol. 2007;224(3):274-83.
28. Olas B, Nowak P, Kolodziejczyk J, Ponczek M, Wachowicz B. Protective effects of resveratrol against oxidative/nitritative modifications of plasma proteins and lipids exposed to peroxynitrite. J Nutr Biochem. 2006;17(2):96-102.
29. Patel KR, Brown VA, Jones DJL ve ark. Clinical pharmacology of resveratrol and its metabolites in colorectal cancer patients.

- Cancer Res. 2010;70(19):7392–9.
30. Hoshino J, Park E-J, Kondratyuk TP ve ark. Selective synthesis and biological evaluation of sulfate- conjugated resveratrol metabolites. *J Med Chem.* 2011;53(13):5033–43.
 31. Bowers JL, Tyulmenkov V V, Jernigan SC, Klinge CM. Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alfa and beta. *Endocrinology.* 2000;141(10):3657–67.
 32. Wallerath T, Deckert G, Ternes T ve ark. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2002;106(13):1652–8.
 33. Chen CK, Pace-Asciak CR. Vasorelaxing activity of resveratrol and quercetin in isolated rat aorta. *Gen Pharmacol.* 1996;27(2):363–6.
 34. Orallo F, Alvarez E, Camiña M, Leiro JM, Gómez E, Fernández P. The possible implication of trans-resveratrol in the cardioprotective effects of long-term moderate wine consumption. *Mol Pharmacol.* 2002;61(2):294–302.
 35. Rakici O, Kiziltepe U, Coskun B, Aslamaci S, Akar F. Effects of resveratrol on vascular tone and endothelial function of human saphenous vein and internal mammary artery. *Int J Cardiol.* 2005;105(2):209–15.
 36. Hussein MMA, Mahfouz MK. Effect of resveratrol and rosuvastatin on experimental diabetic nephropathy in rats. *Biomed Pharmacother.* 2016;82:685–92.
 37. Li E, Guo Y, Wang G, Chen F, Li Q. Effect of resveratrol on restoring spermatogenesis in experimental cryptorchid mice and analysis of related differentially expressed proteins. *Cell Biol Int.* 2015;39(6):733–40.
 38. Palsamy P, Sivakumar S, Subramanian S. Resveratrol attenuates hyperglycemia-mediated oxidative stress, proinflammatory cytokines and protects hepatocytes ultrastructure in streptozotocin–nicotinamide-induced experimental diabetic rats. *Chem Biol Interact.* 2010;186(2):200–10.
 39. Silan C. The effects of chronic resveratrol treatment on vascular responsiveness of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Pharm Bull.* 2008;31(5):897–902.
 40. Ranawat P, Khanduja KL, Pathak CM. Resveratrol - an ingredient of red wine abrogates the reproductive capacity in male mice. *Andrologia.* 2014;46(6):650–8.
 41. Gehm BD, Mcandrews JM, Chien P-Y, Jameson JL. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Physiology.* 1997;94:14138–43.
 42. Lu R, Serrero G. Resveratrol, a natural product derived from grape, exhibits antiestrogenic activity and inhibits the growth of human breast cancer cells. *Journal of Cellular Physiology.* 1999; 179:297–304.
 43. Svechnikov K, Izzo G, Landreh L, Weisser J, Sder O. Endocrine disruptors and leydig cell function. *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* 2010;2010:10 pages.
 44. Takiguchi M, Yoshihara S. New aspects of cadmium as endocrine disruptor. *Environ Sci.* 2006;13(2):107–16.
 45. Le Corre L, Chalabi N, Delort L, Bignon Y-J, Bernard-Gallon DJ. Resveratrol and breast cancer chemoprevention: molecular mechanisms. *Mol Nutr Food Res.* 2005;49(5):462–71.
 46. Siu ER, Wong EWP, Mruk DD, Sze KL, Porto CS, Cheng CY. An occludin-focal adhesion kinase protein complex at the blood-testis barrier: A study using the cadmium model. *Endocrinology.* 2009;150(7):3336–44.
 47. Chung NPY, Cheng CY. Is cadmium chloride-induced inter-Sertoli tight junction permeability barrier disruption a suitable in vitro model to study the events of junction disassembly during spermatogenesis in the rat testis? *Endocrinology.* 2001;142(5):1878–88.
 48. Lee IC, Baek HS, Kim SH ve ark. Effect of diallyl disulfide on acute gastric mucosal damage induced by alcohol in rats. *Hum Exp Toxicol.* 2014;1–13.

GENİTAL SİĞİLİ OLAN KADINLARDA SERVİKAL HPV VE SERVİKAL SMEAR SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF CERVICAL HPV AND SMEAR RESULTS IN WOMEN WITH GENITAL WART

Sercan SERİN¹, Ramazan DENİZLİ², Önder SAKİN³, Zehra Meltem PİRİMOĞLU³

¹Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi

²Artvin Arhavi Devlet Hastanesi

³İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Cite this article as: Serin S, Denizli R, Sakin Ö, Pirimoğlu ZM. Comparison Of Cervical HPV And Smear Results In Women With Genital Wart. Med J SDU 2020; 27(3): 283-287.

Öz

Amaç

Genital siğili olan kadınlarda lezyona neden olan HPV tipini belirlemek ve bu kadınlarda servikal HPV ile sitolojik örnekleriyle karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem

Hastanemize nisan 2014- nisan 2015 tarihleri arasında genital siğil nedeniyle başvuran kadınlardan lezyon üzerinden ve servikal sürüntüden HPV tiplendirilmesi yapıp servikal sitolojileri incelendi. Çalışma prospektif bir çalışma olup hastanemiz etik kurulundan onay alınmış, çalışmaya katılmayı kabul eden kadınlara gerekli bilgilendirme yapılarak aydınlatılmış rıza belgesi alınmıştır. Çalışmamıza uygun olup rıza veren 44 kadın incelendi.

Bulgular

Çalışmamız, yaşları 17 ile 60 yıl arasında değişmekte olan toplam 44 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşları 35.75 ± 11.67 yıldır. Olguların 17'si (%38.6) 30 yaşın altında iken, 27'si (%61.4) 30 yaş ve üzerindedir. Genital lezyondan alınan örnekte yapılan HPV tiplendirilmesinde 35 (% 79.5) olguda HPV tip 6-11 izlenirken, 3 (%6.8) HPV tip 16-18 tespit edil-

miş, 6 (%13,6) olguda ise HPV tespit edilememiştir. Olguların servikal HPV sonuçları incelendiğinde; 30 (%68.2) HPV tip 6-11 3 (%6.8) HPV tip 16-18 , 2(%4.5) HPV diğer yüksek tip izlenirken, 9 (% 20.5) olguda servikal HPV negatif tespit edildi. Hastaların servikal sitolojileri incelendiğinde; 35 (%79.5) smear sonucu normal iken, 5'inde (%11.4) ASCUS, 4'ünde (%9.1) LGSIL tespit edilmiştir.

Sonuç

Genital siğil ile başvuran hastalarda servikal HPV ve servikal displazi riskinin artmış olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Kondillomu olup vajinal muayeneye uygun olan hastalarda servikal muayene dikkatlice yapılmalı, sitolojik örnekleme alınmalı ve gerektiğinde kolposkopi eşliğinde biyopsi alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Siğil, HPV, Smear, Genital Lezyon

Abstract

Objective

To determine the type of HPV that causes lesion in women with genital warts and to compare them with cervical HPV and cytology samples

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: dr.ramazn@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 23.05.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 18.07.2019

ORCID IDs of the authors: S. S. 0000-0003-2477-138X; R.D. 0000-0003-1128-7169;

Ö.S. 0000-0001-6036-9975; Z.M.P. 0000-0002-4660-3267

Material And Methods

HPV typing and cervical cytology were performed from women who applied to our hospital between April 2014 and April 2015 due to genital warts. The study was a prospective study and approval was obtained from the ethics committee of our hospital and the informed consent was obtained to the women who accepted to participate in the study. Forty women were given to our study.

Results

Our study was carried out on 44 patients whose ages ranged from 17 to 60 years. The mean age of the patients was 35.75 ± 11.67 years. While 17 (38.6%) of the cases were under 30 years of age, 27 (61.4%) were over 30 years of age. In HPV typing in genital lesion, 35 (79.5%) HPV type 6-11 were detected, 3 (6.8%) HPV type 16-18 were detected, and 6 (13.6%)

could not have HPV. When the cervical HPV results were examined; 30 (68.2%) HPV type 6-11, 3 (6.8%) HPV type 16-18, 2 (4.5%) HPV other high type were observed, 9 (20.5%) cases were cervical HPV negative. When the cervical cytology of the patients were examined; While 35 (79.5%) smear results were normal, 5 (11.4%) ASCUS and 4 (9.1%) LGSIL were detected.

Conclusion

It should be considered that increased risk of cervical HPV and cervical dysplasia in patients presenting with genital warts. Cervical examination should be performed carefully in non-virgin patients with condyloma, cytological sampling should be taken and colposcopy-guided biopsy should be taken if necessary.

Keywords: Wart, HPV, Smear, Genital Lesion

Giriş

Genital siğil, gelişmiş ülkelerde en sık görülen cinsel yolla bulaşan hastalıklardan biri olup prevalansı giderek artmaktadır (1). Seksüel aktif olan 15-49 yaş grubundaki kadınlarda genital siğillerin %1 oranında görüldüğü ifade edilmektedir (2). Kondiloma aküminata herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte yirmili yaşlardaki genç popülasyonda, muhtemelen seksüel aktivitenin daha fazla olmasına bağlı olarak daha sık görülmektedir. En sık geçiş yolu seksüel temastır, fakat non-seksüel bulaş yolları da mevcuttur (3,4). Yaygın görüşe göre düşük riskli grubunda bulunan özellikle Human Papillomavirüs (HPV) tip-6 ve HPV tip-11 enfeksiyonu sonucu oluşmaktadır. Son yıllarda HPV tiplemesinin yaygınlaşması ile birlikte, genital kondilom hastalarının belli oranlarda yüksek riskli HPV tiplerinden de oluşabileceği görülmüştür (5-8).

Çalışmamızda, genital siğili olan kadınlarda lezyona neden olan HPV tipini belirlemeyi ve bu kadınlarda servikal HPV ile smear sonuçlarıyla karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, Nisan 2014-Nisan 2015 tarihleri arasında Jinekolojik Onkoloji Polikliniğine yönlendirilen genital kondilomlu hastalardan çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden kadınlar arasında yapılmıştır. Öncesinde bilinen servikal displazi veya HPV pozitifliği öyküsü olan kadınlar ile bilinen immünsüpresif hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmamız, kriterlerimize uygun 44 gönüllü hasta ile prospektif olarak yapılmıştır. Bu çalışma için hastanemizin etik kurulundan 89513307/1009/289 numara ile onay almıştır. Hastalarımıza gerekli bilgilendirme yapılmış ve yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır. Hastalardan işlem öncesi sigara içip içmediği, yaşı, menarş yaşı, menopoz yaşı, evlilik yaşı, gravida, parite gibi demografik veriler alındı. Kondilom yüzeyinden HPV örnekleme, servikovajinal smear ve servikal HPV tiplenebilirliği yapılmıştır.

Genital kondilom yüzeyinden yüzeysel sürüntü örneği alınmış, servikovajinal smear için ise brush fırçalar kullanılarak thin prep (konvansiyonel) sitoloji solüsyonuna alınmıştır. servikal HPV tiplendirilmesi de brush fırçalar kullanılarak özel HPV DNA solüsyonuna alınmıştır.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact Ki-Kare testi, Continuity (Yates) Düzeltmesi ve Fisher Freeman Halton testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamız, yaşları 17 ile 60 arasında değişmekte olan toplam 44 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların

ortalama yaşları 35.75±11.67 yıldır. Olguların 17'si (%38.6) 30 yaş altında iken, 27'si (%61.4) 30 yaş ve üzerindedir.

Hastaların 35'inin (%79.5) smear sonucu normal iken, 5'inde (%11.4) ASCUS, 4'ünde (%9.1) LGSIL tespit edilmiştir. Olguların kondilom sonuçlarına bakıldığında,

6'sında (%13.6) HPV tespit edilmezken, 35'inde (%79.5) HPV tip 6-11 ve 3'ünde (%6.8) HPV tip 16-18 izlenmiştir. Hastaların serviks HPV sonuçlarına bakıldığında, 9'unda (%20.5) HPV negatif, 30'unda (%68.2) HPV tip 6-11, 3'ünde (%6.8) HPV tip 16-18 ve 2'sinde (%4.5) HPV diğer yüksek tip izlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1 Çalışma parametrelerinin dağılımları

		Min-Max	Ort±SS
Gravida		0-6	2,07±1,77
Parite		0-5	1,54±1,37
Evlilik yaşı		14-39	19,64±4,46
Menarş yaşı		11-18	13,73±1,32
		n	%
Sigara	İçen	20	45,5
	İçmeyen	24	54,5
Menopoz	Premenopoz	38	86,4
	Postmenopoz	6	13,6
Smear	Normal	35	79,5
	ASCUS	5	11,4
	LGSIL	4	9,1
Kondilom	HPV yok	6	13,6
	HPV 6-11	35	79,5
	HPV 16-18	3	6,8
Servikal HPV	HPV yok	9	20,5
	6-11	30	68,2
	16-18	3	6,8
	Diğer yüksek risk	2	4,5
HPV Tipi	Düşük risk	38	86,4
	Yüksek risk	6	13,6

Yaş gruplarına göre olguların smear sonuçları karşılaştırıldığında 30 yaş altında 11(%64.7) normal, 3(%17.6) ASCUS, 3(%17.6) LGSIL izlenirken, 30 yaş ve üstü grupta 24(%88.9) normal, 2(%7.4) ASCUS, 1(%3.7) LGSIL görülmüştür. Klinik olarak 30 yaş altında displazi sıklığı daha fazla görülmüş olsa da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p:0.150; p>0.05). Yaş gruplarına göre olguların kondilom sonuçları arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0.719; p>0.05). 30 yaş altı olguların %76.5'inde, 30 yaş ve üzeri olguların ise %81.5'inde HPV tip 6-11 tespit edilmiştir. Yaş gruplarına göre olguların serviks HPV sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0.339; p>0.05). 30 yaş altı olguların %58.8'inde, 30 yaş ve üzeri olguların ise %74.1'inde servikal HPV sonuçları HPV tip 6-11 olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 2 Yaş gruplarına göre değerlendirmeler

		30 yaş altı	30 yaş ve üzeri	p
		n (%)	n (%)	
Sigara	İçen	12 (%70,6)	8 (%29,6)	0,019*
	İçmeyen	5 (%29,4)	19 (%70,4)	
Smear	Normal	11 (%64,7)	24 (%88,9)	0,150
	ASCUS	3 (%17,6)	2 (%7,4)	
	LGSIL	3 (%17,6)	1 (%3,7)	
Kondilom	HPV yok	2 (%11,8)	4 (%14,8)	0,719
	HPV 6-11	13 (%76,5)	22 (%81,5)	
	HPV 16-18	2 (%11,8)	1 (%3,7)	
Servikal HPV	HPV yok	5 (%29,4)	4 (%14,8)	0,339
	6-11	10 (%58,8)	20 (%74,1)	
	16-18	2 (%11,8)	1 (%3,7)	
	Diğer yüksek risk	0 (%0)	2 (%7,4)	
HPV Tipi	Düşük risk	15 (%88,2)	24 (%88,9)	1,000
	Yüksek risk	2 (%11,8)	3 (%11,1)	

Fisher's Exact test, Continuity (yates) düzeltmesi ve Fisher Freeman-Halton Test kullanıldı * p<0.05

Tartışma

Çalışmamızda kondillomdaki HPV tiplerini araştırmıştık. Düşük riskli HPV grubunun sebep olduğu düşünülen genital kondilom vakaları %7 oranında onkogenik HPV'ye maruz kaldığı bulundu. Literatürdeki bilgilerle kıyaslandı.

Chayachinda ve ark. yapmış olduğu çalışmada yaygın anogenital lezyonu olan hastalar değerlendirilmiş ve bu hastalarda LGSIL ve üzeri lezyonlar %16.3 bulunmuştur. Bunların LGSIL %12.6 , ASH-C %1.1 , HG-SIL %2.6 olarak bulunmuştur. Özellikle 5'in üzerinde lezyonu olan hastaların LGSIL beraberliğinin anlamlı derece de yüksek olduğu iddaa edilmiştir(5). Lezyon sayısının değişkenler içerisine alınmadığı çalışmamızda ise %9.1(n:4) LGSIL olarak daha düşük oranda bulunsu da genel popülasyona göre yüksek oranda bulunmuştur.

Akçali ve arkadaşlarının 2013' te yüksek riskli HPV sıklığını belirlemek için yaptığı çalışmada 410 kadın değerlendirilmiştir.% 8.5 (n:35) hastada HPV tespit edilmiştir. En sık olarak HPV tip-16 gösterilmiştir (%28.5). Yapılan karşılaştırmalarda anormal smear öyküsü olan ve kondilom bulunan hastalarda HPV sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(6). Bizim

çalışmamızda da genital siğili olan kadınlarda %79.5 (n:35) hastada servikal HPV tespit edilmiştir.Bunların %6.8 (n:3) yüksek riskli, %68.2(n:30) düşük riskli, %4.5 (n:2) olası yüksek riskli bulunmuştur.

Jaberipour ve arkadaşlarının 2011 de yaptığı genital kondillomlarda yüksek riskli hvp tiplerinin(HPV16-18) araştırdıkları çalışmada 79 genital kondilomu olan kadın değerlendirilmiş ve lezyondan alınan örneklerde HPV 16-18 bakılmıştır. Hastalarda %16.5(n:13) HPV pozitif saptamış, bunların %15.2(n:12) HPV 18 tespit edilmiştir. 1 hastada ise HPV 16-18 beraber görülmüştür(7). Bizim çalışmamızda lezyondan alınan sürüntüden HPV tiplendirilmesi yapılmış ve HPV tip 16-18 %6.8 (n:3) bulunmuştur.

Hernandez-Suarez ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada 342 genital kondillomlu olan hasta değerlendirilmiş ve lezyonlardan HPV tiplemesi yapılmıştır. Bunların 261 hastada %81 HPV belirlenmiştir. Bunların %90.6 erkek, %87.7 kadın olarak tespit edilmiştir. HPV tip-6 kadınlarda ve erkeklerde çok daha yaygın olarak görülmüştür(%62 kadın,%56 erkek). Takiben hastaların %20'sinde HPV tip11 tespit edilmiştir, 3.sıklıkta %16 HPV tip-16 tespit edilmiştir. Hastaların %25 'inde de birden fazla HPV tespit edilmiştir(8). Bizim çalışmamızda da kondillomlu hastalarda %79.5 (n:35) oranında HPV tip 6-11 tespit edilmiştir.

Türkiye’de yapılan ve 1 milyon HPV taramasına dayanan çalışmaya göre servikal HPV pozitifliği %3.5 olarak tespit edilmiştir(9). Bizim çalışmamızda ise genital siğili olan kadınların %79.5’inde servikal HPV pozitifliği saptanmıştır. Benzer şekilde Türkiye’de çok merkezli olarak yapılan ve 350 binden fazla hastanın smear sonucunu kapsayan çalışmaya göre smear anormalliği oranı %5.08 olarak tespit edilmiştir(10). Bizim çalışmamızda ise anormal smear sonucu %20.5 bulunmuş iken özellikle 30 yaş altı kadınlarda anormal smear sonucu %35.2 olarak görülmüştür. Bu sonuçlara göre genital lezyonu olan kadınların; servikal HPV ve anormal smear açısından çok riskli grupta olduğunu söyleyebiliriz.

Her çalışma gibi bizim çalışmamızın da zayıf ve güçlü tarafları mevcuttur. Bizim yaptığımız çalışmanın zayıf yönleri hasta sayımızın kısıtlı olması, belli bir coğrafi bölgedeki hasta popülasyonunu yansıtması ve genital lezyon sayısına göre karşılaştırma yapılmaması. Çalışmamızın güçlü yönleri ise lezyonu olan hastalardan hem lezyondan hem de servikal HPV ve smear örnekleme yapmış olmamızdır.

Sonuç

Biz bu çalışmamızda, genital kondillom şikayetiyle gelen hastalarda normal popülasyona göre daha yüksek oranda servikal HPV pozitifliği ve anormal sitoloji tespit ettik. Kondillomu olup vajinal muayene için uygun olan hastalarda; yaşa bakılmaksızın servikal muayene dikkatlice yapılmalı, sitolojik örnekleme alınmalı, gerektiğinde kolposkopi eşliğinde biyopsi alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* 1971;47(1):1-13.
2. Ghaemmaghami F, Nazari Z, Mehrdad N. Female genital warts. *Asian Pac J Cancer Prev* 2007;8(3):339-347.
3. Tyring SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:S18-26.
4. Hornor G. Ano-genital warts in children: Sexual abuse or not? *J Pediatr Health Care* 2004;18(4):165-170.
5. Chayachinda C, Boriboonhirunsarn D, Thamkhantho M, Nuenngton C, Chalermchockcharoenkit A. Number of external anogenital warts is associated with the occurrence of abnormal cervical cytology. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(3):1177-80
6. Akcali S, Goker A, Ecemis T, Kandiloglu AR, Sanlidag T. Human papilloma virus frequency and genotype distribution in a Turkish population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(1):503-6.
7. Jaberipour M, Momtahan M, Najib F, Amooei S, Saidifard F, Ghaderi A, et al. Detection of high-risk human papillomavirus types 16 and 18 but not 33 and 52 in external genital warts from Iranian females. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(3):771-4.
8. Hernandez-Suarez G, Pineros M, Vargas JC, Orjuela L, Her-

- andez F, Peroza C, et al. Human papillomavirus genotypes in genital warts in Latin America: a cross-sectional study in Bogota, Colombia. *Int J STD AIDS*. 2013 Jul;24(7):567-72. doi:10.1177/0956462412474538. Epub 2013 Jul 19
9. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, Dunder S, Boztas G, Turan SH, et al. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *Int J Cancer*. 2018 May 1;142(9):1952-1958. doi:10.1002/ijc.31212. Epub 2017 Dec 23.
10. Türkmen İÇ, Usubütün A, Çakır A, Fırat P, Aydın Ö, Akabolat F et al. Servikal smearlerde epitel hücre atipisi dökümü. 25.Ulusal patoloji kongresi/ 6.Sitopatoloji kongresi.14-17ekim 2015-Bursa

BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN HASTALARIN MİZAÇ VE BAĞLANMA ÖZELLİKLERİ İLE OKSİTOSİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

THE RELATIONSHIP BETWEEN ATTACHMENT STYLES AND TEMPERAMENT AND OXYTOCIN LEVELS IN BIPOLAR PATIENTS

Ayşe Rümeyya YAMAN¹, Duru KUZUGÜDENLİOĞLU ULUSOY², Feyza DÖNMEZ²

¹ Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Elazığ

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Isparta

Cite this article as: Yaman AR, Kuzugüdenlioğlu Ulusoy D, Dönmez F. The Relationship Between Attachment Styles And Temperament And Oxytocin Levels In Bipolar Patients. Med J SDU 2020; 27(3): 289-300.

Öz

Amaç

Bu çalışmanın amacı bipolar bozukluğu (BPB) olan erkek olgularda bağlanma biçimlerini ve bu bağlanma biçimlerinin mizaç özellikleri ve oksitosin ile ilişkisini araştırmaktır. Bu amaç doğrultusunda bipolar bozukluk hastalarının bağlanma biçimiyle mizaç ve oksitosin arasındaki ilişkinin sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak incelenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya 30 bipolar bozukluk tanılı erkek hasta ve 30 erkek kontrol grubu dâhil edilmiştir. Psikiyatri polikliniğinde izlenen hastalarda 18 yaşın üzerinde olmak, metabolik veya endokrin hastalığın olmaması, remisyon döneminde (ötimi) olmak şartları aranmıştır. Tanı görüşmesi DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) ile yapılmıştır. Mizaç değerlendirilmesi TEMPS-A mizaç ölçeği ile, bağlanma değerlendirilmesi Erişkin Bağlanma Biçimi Ölçeği (EBBÖ) kullanılarak yapılmış, serum oksitosin düzeyi ELISA yöntemi ile ölçülmüştür.

Bulgular

BPB olgularda güvensiz bağlanmanın sağlıklı bireylerde olduğundan daha sık olduğu bulunmuştur. BPB olguların kaçınan ve kaygılı/ikircikli bağlanma puan-

ları sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda güvensiz bağlanan bireylerin siklotimik mizaç puanlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. BPB olgular ve kontrol grubu bireylerinde bağlanma biçimi puanları ile serum oksitosin düzeyi arasında ilişki bulunamamıştır. Her iki grup için medeni durum, eğitim durumu, aile durumu, yetiştiği ortam (kimlerin yanında yetiştiği) değişkenleri ile güvenli veya güvensiz bağlanmalar arasında fark gösterilememiştir.

Sonuç

Çalışma sonucunda BPB'de kaçınan ve kaygılı/ikircikli bağlanma puanlarının sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu, güvensiz bağlanma biçimi ile duygudurum bozukluklarının karşılıklı ve çift yönlü olarak birbirini olumsuz etkilediği anlaşılmıştır. BPB olgularda siklotimik mizaç güvensiz bağlanmayı artırmaktadır. Bağlanma biçimi puanları ile oksitosin düzeyleri arasında ilişkinin olmaması bunun yanında olguların sendromal veya subsendromal afektif patolojilere sahip olması bağlanma üzerine etkide mizaç özelliklerinin belirleyici olduğunu akla getirmektedir. Her ne kadar mizaç özellikleri ve oksitosinin bağlanma üzerine olan etkilerini inceleyen araştırmalar olsa da, çalışmamız bu kavramların ikili olarak bağlanma biçimine etkilerinin aynı anda incelendiği ilk çalışma olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk, bağlanma, mizaç, oksitosin

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: durugundogar2000@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 28.05.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 27.08.2019

ORCID IDs of the authors: A.R.Y. 0000-0003-3141-2078; D.K.U. 0000-0003-0902-8299;

F.D. 0000-0002-1293-165X

Abstract

Objective

The aim of the present study is to investigate the attachment styles in male bipolar disorder (BPD) patients and the relationship of these attachment styles with temperament and oxytocin levels. Accordingly the relation of the attachment styles of bipolar cases with temperament and oxytocin levels are examined by comparing them to the healthy controls.

Material and Methods

Thirty male patients with bipolar disorder and 30 male healthy control subjects are recruited. Inclusion criteria consists of being over 18 years of age, not having a metabolic or an endocrine disorder, and to be in remission with regard to BPD. Diagnostic interview was made with Structured Clinical Interview for DSM-Axis 1 Disorders (SCID-I). Temperament was evaluated with TEMPS-A and attachment style was evaluated by the Adult Attachment Scale (AAS). Plasma oxytocin levels were evaluated with ELISA.

Results

It was found that insecure attachment was more frequent in BPD cases than the healthy group. Avoidant and anxious/ambivalent attachment scores of bipolar cases were higher than the control group. In control group individuals with insecure attachment,

cyclothymic temperament scores were higher than the bipolar cases. There was no significant relation between attachment style and oxytocin levels in both groups. There was no significant difference in the attachment styles with regard to marital status, education level, family, hometown environment (with whom he/she was grown up with).

Conclusions

The results showed that avoidant and anxious / ambivalent attachment scores in BPD were higher than healthy controls, and that insecure attachment style and mood disorders affected exert a negative reciprocal effect on each other. Cyclothymic temperament increases insecure attachment in patients with BPD. Absence of association between attachment scores and plasma oxytocin levels and presence of syndromal or subsyndromal affective pathology in BPD suggest that affective temperament features may be more important for attachment styles. Although there are studies investigating the temperament properties and the effects of oxytocin on attachment as separate factories, our study is the first study that examine the combined effect of these variable with respect to each other on attachment.

Keywords: Bipolar disorder, attachment, temperament, oxytocin

Giriş

Bipolar bozukluk (BPB) manik ve depresif ataklar halinde seyreden, duygudurumda yükselmeler ve çöküntülüklerin yanı sıra bilişlerin, davranışların ve yaşam şartlarındaki değişimlerin de görüldüğü bir psikiyatrik hastalıktır. Genetik özelliği de yüksek olduğundan duygudurum düzensizlikleri sebebiyle bebeklikte kurulması beklenen bağlanma sürecini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu hastalığa sahip bireyler ilişkilerinde güvensizlik ve duygusal güçlükler yaşayabilmektedir.

Genlerden hastalığa uzanan nedensellik zincirinde endofenotip kabul edilen afektif mizaç (1) ise BPB için hem etiyolojik nedenler arasında yer almakta hem de bağlanma sürecinde etkili olmaktadır. Bunun dışında oksitosin, prolaktin ve endojen opioidlerin bağlanmada rol aldığı ve bu nörohormonlardaki bir bozukluğun bağlanma sorunlarına yol açabileceğinden söz eden yayınlar vardır (2).

Oksitosin doğum sırasında uterusun kontraksiyonları uyarma, laktasyon döneminin yanı sıra annelik dav-

ranışının başlamasında da etkilidir (3). Erkeklerde de kadınlara yakın düzeyde oksitosin saptandığı ve cinsel davranışlarda rol aldığı bildirilmiştir (4). Oksitosinin prolaktin ve endojen opioidler ile birlikte sosyal bağlanmada etkili olduğu ve bozukluğunda bağlanma sorunlarına yol açabileceği bildirilmektedir (5). Beraber sosyal yaşam, tanışma, empati yapma ve güven duyma davranışlarının temelinde oksitosin yer alır (6).

Genel olarak, cinsiyet farklılıkları, oksitosinin periferik kan seviyelerinde görülmez. Bununla birlikte, seks steroidleri hem oksitosin sentezini hem de reseptörlerini etkileyebilir (7). Cinsiyet hormonlarının rolüne bakıldığında, oksitosin reseptörü ekspresyonunun östrojen tarafından etkilendiği gösterilmiştir (8).

Seks steroidlerinin cinsiyet farklılıkları ve oksitosin reseptörü bağlanma ve ekspresyonundaki rolü de insan çalışmalarında bildirilen eşitsizliklerin temelinde olabilir (9).

Cinsiyet oksitosin yanıtını etkileyen bir faktördür. Özellikle kadınlarda menstruel döngü, gebelik, laktasyon ve menopoz dönemleri, seks steroid değerleri gibi

pek çok değişken oksitosin düzeyini etkileyebilmektedir. Bu değişkenlerin çalışmadaki hata payını azaltmak için çalışma sadece erkeklerle sınırlandırılmıştır.

Bağlanma biçimi yaşamın erken dönemlerinde belirlenen, yaşam boyu süren, kişinin diğer insanlarla ilişki kurma örüntüsünü şekillendiren bir görüngüdür (10-12). Sağlıklı bir bağlanma sonucunda çocuk kendine ve başkalarına güvenebilecek, dünyayı keşfedebilecek ve karşılaştığı hayat değişikliklerine uyum sağlamayı öğrenebilecektir. Diğer yandan çocuklukta güvenli bağlanma geliştiremezse erişkinlikte ilişkilerinde de güvensizlik ve duygusal güçlükler yaşaması söz konusudur (8,11,13).

Ainsworth bağlanmayı bebeğin kısa süre yabancı biri ile tek başına kaldıktan sonra anneden ayrılma ve buluşma anında verdiği tepkiye göre iki ana tarz olan güvenli ve güvensiz bağlanma olarak ikiye ayırmıştır. Güvensiz bağlanma kendi içinde kararsız (kaygılı/ikircikli) ve kaçınan olarak ikiye ayrılır. (14-17).

Güvenli bağlanma çocuğun psikolojik gelişiminde ciddi bir öneme sahiptir ve duygusal sağlığın bir kaynağı olarak görülür. Güvensiz bağlanma biçimi daha sonraki yaşam dönemlerinde psikopatolojinin belirleyicisi olarak görülmüş (11), güvenli bağlanma ise sağlıklı süreçlerle ilişkilendirilmiştir (17).

Son yıllarda bağlanma (özellikle güvensiz bağlanma) ile şizofreni (18), depresyon (19) ve yeme bozuklukları (20) gibi pek çok psikopatolojik durum arasındaki güçlü ilişkiye işaret eden çalışmalar bağlanmanın önemine ilgiyi artırmıştır (21).

Bipolar bozuklukta bağlanmayı inceleyen çalışma sayısı çok azdır. Kısıtlı sayıdaki çalışma ele alındığında ötimik ve depresif iki uçlu hastaların normal kontrollere göre daha bağımlı olmadığı, ancak anne-babaya bağlanma sorunlu olduğunda yineleme riskinin yüksek, tedavi uyumunun düşük olduğu belirtilmektedir.

Şizofreni ve BPB olan hastaların kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada BPB grubunun bağlanma paterni "sevgisiz" olarak yorumlanmıştır (22). Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda da borderline kişilik bozukluğu, panik bozukluk ve madde kullanım bozukluğunda aynı özelliklerin görüldüğü bildirilmiştir (22-25).

Yakın tarihli bir çalışmada güvensiz bağlanmanın unipolar depresyon ve bipolar bozukluk ataklarının başlamasında etken olabileceği gösterilmiştir. (19,26).

Literatürde BPB hastalarındaki bağlanma biçimi üzerine sınırlı çalışmalar olmakla birlikte bu çalışmalarda

ötimik ve deprese bipolar olguların sağlıklı kontrollere göre daha bağımlı olmadıkları gösterilmiştir (26-29)

Sonuç olarak sosyal ilişkilerin çekirdeğini oluşturan bağlanma, hem biyolojik (hormonal) hem de bilişsel değişimlerden etkilenmektedir. Bu bağlamda yapılan insan çalışmaları sınırlı sayıdadır ve çalışmaların çoğu kadınları kapsamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız bipolar bozukluğu olan erkek hastalarda mizaç ve bağlanma özellikleri ile oksitosin düzeyleri arasındaki ilişkiyi göstermek ve değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemektir. Böylelikle kişinin sosyal ilişkilerinin biçimlenmesinde rol oynayan bağlanma kavramı ve bunu etkileyen faktörler ile ilgili ayrıntılı bilgi sahibi olunacaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Mayıs 2015-Kasım 2015 tarihleri arasında yapılmıştır. Ayaktan tedavi görmekte olan hastalar rastgele yöntemle seçilmiş, DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre BPB Tip 1 tanısı konmuş, remisyonda olan 18-65 yaşları arasında, 30 erkek bipolar bozukluk hastası ve kontrol grubunu oluşturan 30 sağlıklı erkek olmak üzere toplam 60 kişi çalışmaya dâhil edilmiştir. BPB hasta grubunda 30 erkek olgu (yaş ortalaması 35.80+11.63), kontrol grubunda olan 30 erkek olgu (yaş ortalaması 36.76+7.18) mevcuttur.

Bu çalışmanın yapılabilmesi için gerekli izin Süleyman Demirel Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm deneklerden çalışmanın amacı, uygulanacak testler ve yöntem konusunda ayrıntılı bilgi verilerek onam alınmıştır. Hem hastalardan hem de sağlıklı bireylerden TEMPS-A Mizaç Ölçeği ile Erişkin Bağlanma Biçimi Ölçeği'ni yönergeler doğrultusunda doldurmaları istenmiştir. Söz konusu yönergeler emin olmadıkları durumu hayır diye yanıtlamaları, yanıtlamalar sırasında tüm yaşamlarını göz önünde bulundurmalarıdır. Ayrıca hasta ve kontrol gruplarından sabah 08:00-09:00 saatleri arasında serum oksitosin düzeyi ölçümü için kan vermeleri istenmiştir.

Biyokimyasal Analiz

Serum örnekleri Araştırma Biyokimya Laboratuvarı'nda değerlendirilmiştir. Çalışma günü numuneler çözdürüldükten sonra vortekslenmiştir. Serum oksitosin düzeyi, Enzim İmmunoassay Yöntemi ile hazır kit ile çalışılıp (EIA; Phoenix Pharmaceuticals, Inc., 330 Beach Road, Burlingame, California 94010. U.S.A.; sensitivite: 0,1 ng/ml) son aşamada absorban-konsantrasyon grafiği çizilerek numune konsantrasyonları ng/ml cinsinden hesaplanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Sayısal değişkenlerin karşılaştırılması bağımsız gruplarda t-testi, Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testi ile; sınıfsal değişkenlerin karşılaştırılması ki-kare ve İki oran farkı testi ile yapılmıştır. Bağlantı çözümlemesi için Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

Örnekleme

SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-Axis 1 Disorders) ile yapılan görüşmeye göre BPB tip 1 tanılı erkek hasta grubunda ($s = 30$) remisyonda olma şartı aranmıştır. Bunun nedeni kişinin kendi bağlanma biçimini değerlendirirken olası hataları en aza indirmektir. Remisyonun belirlenmesinde klinik görüşme ve SCID-1'in depresyon ve mani dönemi ölçütlerinin karşılanmamış olması temel kabul edilmiştir. Depresif ve manik dönem tespitinde ayrıca ölçek kullanılmamıştır. Sağlıklı kontrol grubunda ($s = 30$) psikiyatrik bir hastalığı, metabolik veya endokrin bir hastalığı olmayan kişiler yer almıştır. Kontrol grubu örnekleme psikiyatrik görüşme ile şimdi veya geçmişte psikiyatrik başvurusu veya öyküsü olmayan gönüllülerden alınmıştır. Psikiyatrik şikâyeti olan gönüllülere herhangi bir psikiyatrik hastalığın dışlanması için SCID-1 uygulanmıştır.

Araçlar

SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-Axis 1 Disorders): DSM- IV eksen 1 bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme formu Türkçe örneği (30).

TEMPS-A (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, San Diego Autoquestionnaire): Akiskal tarafından 1997'de baskın duygulanım mizacını değerlendirmek için geliştirilmiş; depresif, siklotimik, hipertimik, sinirli (irritabl) ve endişeli (anksiyöz) mizacı belirlemek üzere 100 maddeden oluşturulmuştur. Kişi tüm yaşamını göz önünde tutarak maddeleri evet ya da hayır olarak cevaplandırır. Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Vahip ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (31).

EBBÖ (Erişkin Bağlanma Biçimi Ölçeği): Hazen ve Shaver tarafından düzenlenmiştir (32). Ölçek, üç alt grup ölçek aracılığıyla üç bağlanma biçimini ölçmektedir. Birinci alt grup ölçek "bağlı-güvenli" olarak adlandırılır ve bireylerin kendilerini diğer kişilere bağlanmaya ne derece izin verdiği konusunda bilgi verir. En yüksek puan alındığında kolayca diğerlerine bağlandığı anlaşılır. İkinci alt grup ölçek "kaygılı" olarak adlandırılır ve terkedilme konusunda ne kadar endişelendiği ve diğer bireylerle birleşme isteğinin derecesini ölçer. Üçüncü alt grup "kapalı-kaçıngan" ölçek diğerlerine yakınlaşmanın ne kadar kolay oldu-

ğu konusunda bilgi verir. En yüksek puan alındığında başka birine yakınlaşmaya kapalı olduğu anlaşılır. Katılımcılardan her durum için hislerini en iyi tanımlayan oranlar istenmektedir ki tamamen bana uyuyor ile çoğu bana uyuyor arasındadır (33). Türkçe uyarlama, geçerlik ve güvenilirlik çalışmasını Kesebir ve arkadaşları yapmıştır (34).

Serum Oksitosin Düzeyi Ölçümü: Hasta ve kontrol gruplarından sabah 08.00-09.00 saatleri arasında biyokimya tüplerine alınan 10 cc venöz kan örnekleri, pıhtılaşmaları için 20 dk bekletildi. Pıhtılaşma gerçekleşikten sonra numuneler 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek serumların ayrılması sağlandı. Daha sonra serumlar, ependorf tüplerine her örnekten 3'er porsiyon olacak şekilde porsiyonlanarak -80°C 'de çalışılacağı zamanına kadar saklandı.

Bulgular

1-Örnekleme

Her iki grubun sosyodemografik özelliklere göre dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir. BPB grubunda hastalığın başlangıç yaşı ortalaması 25.26 ± 10.00 , ortalama hastalık süresi 10.53 ± 8.12 yıl bulunmuştur. Olguların %33.3'ü en az bir kez özkıyım girişimi girişiminde bulunmuş, %86.7'si en az bir kez hastaneye yatmıştır. İlk epizot %66.7 mani, %30 depresyon, %3.3 karma olarak belirlenmiş; %56.7'sinde egemen epizot mani, %16.7'sinde depresyon ve %26.7'sinde mani ve depresyon eşit oranda saptanmıştır. %10'luk kesimde istismar öyküsü mevcuttur.

2-Bağlanma Biçiminin Karşılaştırılması

BPB ve kontrol grubunda deneklerin bağlanma biçimine göre dağılımı ve bağlanma biçimi puanları tablo 2'de gösterilmiştir.

BPB grubunda güvensiz bağlanma sağlıklı bireylerinkinden daha siktir Bipolar bozukluk tanılı olguların kaçingan bağlanma puanları ortalaması sağlıklı bireylerinkinden yüksek bulunmuştur ($p = 0.004$, $t = 3.2$, $sd = 68$). BPB tanılı olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında BPB olgularında kaygılı/ikircikli bağlanma puanları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0.012$).

3-Mizaç Özelliklerinin Karşılaştırılması

Her iki grupta istatistiksel açıdan anlamlı fark depresif, siklotimik, irritabl ve anksiyöz mizaçlarda saptanırken hipertimik mizaç puanlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

4-Bağlanma Biçimi ile Mizaç İlişkisi

BPB grubunda; depresif mizaç, siklotimik mizaç, irritabl mizaç ve anksiyöz mizaç puanları ile güvenli ve

Tablo 1 BPB ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri

		Bipolar Bozukluk Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	p değeri
Yaş* (Ort.±SS)		35,80±11,63	36.76±7.18	0.700
Medeni Durum**	Evli	16 (%53.3)	25 (%83.3)	0.009
	Bekâr	12 (%40.0)	2 (%6.7)	
	Boşanmış	2 (%6.7)	3 (%10)	
	Dul	----	----	
Eğitim Durumu**	Okuma yazma bilmiyor	----	----	0.007
	İlkokul mezunu	3 (%10)	2 (%6.7)	
	Ortaokul mezunu	2 (%6.7)	0 (%0.0)	
	Lise mezunu	17 (%56.7)	7 (%23.3)	
Sigara Kullanımı**	Üniversite mezunu	8 (%26.7)	21 (%70.0)	1.000
	Var	19 (%63.3)	18 (%60.0)	
Kiminle Yaşıyor**	Yok	11 (%36.7)	12 (%40.0)	0.001
	Yalnız	0 (%0.0)	5 (%16.7)	
	Eş	4 (%13.3)	4 (%13.3)	
	Eş ve çocuk	12 (%40.0)	21 (%70.0)	
	Çocuk	----	----	
	Anne	4 (%13.3)	0 (%0.0)	
	Baba	----	----	
Kimin yanında yetişti**	Anne-baba	9 (%30.0)	0 (%0.0)	0.539
	Büyük anne-baba	1 (%3.3)	1 (%3.3)	
	Anne	3 (%10.0)	4 (%13.3)	
	Baba	2 (%6.7)	0 (%0.0)	

*t-test **ki kare testi

Tablo 2 Bipolar Bozukluk ve Kontrol Gruplarının Bağlanma Özelliklerine Göre Dağılımı

	Bipolar Bozukluk Grubu		Kontrol Grubu		p değeri
	n	Bağlanma biçimi puanı	n	Bağlanma biçimi puanı	
Güvenli Bağlanma	11 (%36.7)	3.03±1.62	21 (%70,0)	3.83±1.51	0,010
Güvensiz Bağlanma	19 (% 63.3)	2.83±1,55	9 (%30,0)	2.53±1.90	0,010
Kaçıngan Bağlanma	13 (% 43.3)	3.06±1.70	9 (%30,0)	2.53±1.90	0,211
Kaygılı/iirciklikli Bağlanma	6 (%20.0)	2.33±1.24	0 (%0,0)	1.30±1.17	0,012

Tablo 3

Bipolar Bozukluk ve Kontrol Gruplarının Mizaç Puan Ortalaması Açısından Karşılaştırılması*

	Bipolar Bozukluk Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	p değeri
Depresif Mizaç Puanı (Ort. ±SS)	7.63±3.06	4.50±2.14	<0.001
Siklotimik Mizaç Puanı (Ort. ±SS)	10.46±4.36	4.06±3.53	<0.001
Hipertimik Mizaç Puanı (Ort. ±SS)	9.13±5.53	10.43±4.78	0.334
İrritabl Mizaç Puanı (Ort. ±SS)	4.20±3.82	2.20±3.18	0.032
Anksiyöz Mizaç Puanı (Ort. ±SS)	9.50±6.86	3.06±3.63	<0.001

*t-test

güvensiz bağlanma biçimleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.009$, $p=0.008$, $p=0.019$, $p=0.020$).

Güvenli bağlanan olguların depresif, siklotimik, hipertimik, iritabl ve anksiyöz mizaç puan ortalamaları kaygılı/ikircikli ve kaçınan bağlanan olgularınkinden daha düşüktü (sırasıyla $z=-2.623$, $p=0.009$; $z=-2.657$, $p=0.008$; $z=-0.648$, $p=0.517$; $z=-2.338$, $p=0.019$ ve $z=-2.330$, $p=0.020$).

İrritabl mizaç puanları ile kaygılı/ikircikli bağlanma puanları arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı ($r=0.478$, $p=0.018$,) korelasyon saptandı.

Kontrol grubunda ise; siklotimik mizaç puanları ile kaçınan bağlanma ve kaygılı/ikircikli bağlanma arasında pozitif ($p=0.014$, $r=0.445$; $p=0.003$, $r=0.525$) korelasyon saptandı.

İrritabl mizaç puanları ile kaçınan bağlanma puanları arasında pozitif ($p=0.007$, $r=0.481$) korelasyon saptandı.

Anksiyöz mizaç puanları ile kaçınan bağlanma puanları arasında pozitif ($p=0.04$, $r=0.337$) korelasyon saptandı.

5-Bağlanma Biçimi ile Klinik Özelliklerin İlişkisi

BPB'li 30 olguda güvenli ve güvensiz bağlanma oranları 11 (%36.7) ve 19 (%63.3) şeklindedir.

Güvenli bağlanan olgularda ortalama hastalık başlama yaşı $23.54±2.15$ olup, yaş aralığı 15-36 olarak, güvensiz bağlanan olgularda ortalama başlama yaşı $26.26±2.61$, yaş aralığı 14-60 olarak saptandı. Her iki grupta başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.698$).

Ortalama hastalık süresi; güvenli bağlanan olgularda $7.90±2.05$, güvensiz bağlanan olgularda $12.05±1.97$

olarak saptandı. Her iki grupta ortalama hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.101$).

Öyküde fiziksel ve/veya cinsel istismar güvensiz bağlanan olgular arasında daha sıktır ($p=0.279$). Güvensiz bağlanan olgular arasında ilk epizot ve egemen epizot mani olanlar daha fazladır ($p=0.118$, $p=0.980$). Güvensiz bağlanan bu grupta psikotik özellik daha sık bulunmuştur ($p=0.537$). Sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.000$). Güvenli ve güvensiz bağlanan olgularda öz kıyım girişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.702$).

6- BPB ve Kontrol Gruplarının Oksitosin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarının ortalama oksitosin düzeyleri incelendiğinde; BPB hasta grubunda ortalama oksitosin düzeyi $2.98±0.83$ ng/ml, kontrol grubunda ise $3.15±0.89$ ng/ml olarak hesaplandı.

BPB olan hasta grubu ve kontrol grubu arasında serum oksitosin düzeyleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.462$).

7- Bağlanma Özellikleri ve Oksitosin Düzeylerinin Karşılaştırılması

BPB olan hasta grubunda ortalama serum oksitosin düzeyleri; güvenli bağlanan hasta grubunda $3.23±0.14$ ng/ml, güvensiz bağlanan hasta grubunda ise $2.84±0.22$ ng/ml olarak hesaplandı. Güvenli bağlanan ve güvensiz bağlanan BPB hasta grupları arasında ise oksitosin düzeyleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0.478$).

BPB grubunda güvenli, kaçınan ve kaygılı/ikircikli bağlanma ile oksitosin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (sırasıyla $p=0.346$, $r=-0.178$; $p=0.620$, $r=-0.094$; $p=0.056$, $r=-0.352$).

Kontrol grubunda güvenli, kaçınan ve kaygılı/ikircikli bağlanma ile oksitosin düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı (sırasıyla: $p=0.081$, $r=0.324$; $p=0.918$, $r=-0.020$; $p=0.190$, $r=0.246$).

Tartışma

Bağlanma biçimi; bireyin diğer insanlarla ilişki kurma örüntüsünü, sevgi ilişkilerini ve yakınlık kurabilme özelliklerini şekillendiren, yaşamın erken döneminde belirlenmeye başlayan ve süreklilik gösteren bir duygusal bağdır. Bu duygusal bağın çeşitli kavramsal modellerle ve biyokimyasal moleküllerle ilişkisi araştırmalar için ilgi konusu olmuştur.

Bu nedenle kişilerarası ilişkiler üzerine etkisi olduğu bilinen bağlanma biçiminin, mizaç özellikleri ve oksitosin düzeyleri ile ilişkisinin araştırılması konunun anlaşılmasına katkıda bulunacaktır.

Araştırmamızda; BPB tanılı hastalarda bağlanma biçimi ile mizaç özellikleri ve oksitosin düzeyleri arasındaki ilişkiyi sağlıklı bireyler ile karşılaştırarak, bağlanma biçiminin bu kavramlarla ilişkisini incelemek amaçlanmıştır. Bu çalışma BPB olan erkek olgularda bağlanmayı iki kavram ile olan ilişkisiyle birlikte inceleyen ilk çalışmadır. Bu doğrultuda, 30 BPB hastası ve 30 kontrol grubu çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışma sonucunda BPB'de güvensiz bağlanmanın ve kaçınan ve kaygılı/ikircikli bağlanma puanlarının sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu, güvensiz bağlanma biçimi ile duygudurum bozukluklarının karşılıklı ve çift yönlü olarak birbirini olumsuz etkilediği anlaşılmıştır. Yine BPB grubunda güvensiz bağlanan bireylerde depresif mizaç, siklotimik mizaç, irritabl mizaç ve anksiyöz mizaç puanları daha yüksek bulunmuştur. İrritabl mizaç puanları ile kaygılı/ikircikli bağlanma puanları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Siklotimik mizaç güvensiz bağlanmayı artırmaktadır.

Diğer yandan her iki grupta da bağlanma özellikleri ile serum oksitosin düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Medeni durum, eğitim durumu, aile durumu, yetiştiği ortam (kimlerin yanında yetiştiği) değişkenleri; güvenli ya da güvensiz bağlanmalar arasında fark göstermemektedir. Baskın epizotun mani olması, psikotik tablonun eşlik etmesi, fiziksel ve/veya cinsel istismar öyküsünün olması güvensiz bağlanma lehine yorumlanmıştır.

Güvensiz bağlanmanın BPB ile ve mizaç özelliklerinin gelişimi ile ilişkili olduğu düşünüldüğünde; olguların sendromal veya subsendromal afektif patolojilere sahip olması bağlanma özelliği üzerine etkisi açısından

çok önemli görülmektedir.

Bipolar bozukluğu olan olgular pek çok yönden sağlıklı bireylerden ve diğer psikiyatrik rahatsızlığı olan olgulardan ayrılırlar. Sorunlu aile içi ve kişilerarası ilişkiler ve hastalığın yinelemeler nedeniyle sıkı bir terapötik işbirliğini gerektirmesi bu farkların başında gelir. Her iki durumda bu kişilerin gerek içsel tasarımları gerekse kişilerarası ilişkileri, bağlanma biçimleri tarafından etkilenmektedir (28,35).

Bipolar bozukluğu olan kişilerin diğer insanlarla ilişkileri; tedaviye uyum, nökslerin önlenmesi ve aile çatışmaları açısından önemli olmakla beraber erişkinlerde kişilerarası ilişkilerin iç temsillerinin dikkate alınmasındaki en popüler ve teorik olarak önemli olan yetişkin bağlanma stildir (36).

Birçok çalışma, erişkin bağlanma stili ile depresyon arasındaki ilişkiyi ve zayıf destek ile olumsuz çocukluk deneyimleri ile depresyon arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Güvensiz bağlanmanın, diğer bağlanma teori hipotezleriyle tutarlı olarak ihmal ve istismar gibi kötü çocukluk deneyimlerinin yanında evlilik çatışması, zayıf destek ve düşük benlik saygısı gibi diğer depresyon savunmasızlıklarıyla yakından ilişkili olduğunu saptamıştır (37).

Güvensiz bağlanma biçiminin tek uçlu depresyonun yeni dönemlerinin başlangıcına yakınlıkla ilişkili olduğu ileriye dönük olarak gösterilmiştir. Bununla birlikte düşük sosyal sınıf ve işsizlik, yalnız olma veya evlenmeyip birlikte yaşamamanın, düşük destek ve az sosyal iletişimin ve çocukluk yaşantısının kesintiye uğraması ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (37).

Joyce parental bağlanma açısından bipolar hastalarda kontrol grubu ile kıyaslandığında fark olmadığını, bununla birlikte zayıf bağlanması olan kadın bipolar hastaların daha az ilaç uyumunun olduğu ve bu nedenle nöksün daha fazla olduğunu göstermiştir (28).

Rosenfarb, Becker, Khan ve Mintz ise bipolar depresye kadınların psikiyatrik öyküsü olmayan kontrollerden daha çok bağımlı olmadığını belirtmiştir. Bunun yanında bipolar bozukluğu olup düzelen kadınların psikiyatrik öyküsü olmayan kadınlardan daha az bağımlılık ihtiyacı olduğunu saptamıştır (27).

Ayrıca Lam, Wright ve Smith unipolar depresyonlu grupla kıyaslandığında bipolar hastaların sosyal olarak kabullenme ihtiyacının azalmış olduğunu ifade etmiştir. Kabullenme ihtiyacının ve öz yeterlilik tutumlarının azalmasının bipolar hastalar için anahtar özellik olabileceğini önermişlerdir (38).

Bipolar bozuklukta bağlanma ile ilgili bir çalışmada ise depresyon ve remisyon dönemlerinde BPB olan olguların sağlıklı kontrollerden daha bağımlı olmadıkları sonucuna varılmıştır (27).

Diğer bir çalışmada ise bipolar bozukluğu olan olgulara; iyilik, manik ve depresif tüm dönemlerde anksiyöz bağlanma biçimi sağlıklı olgulardan daha fazla görülmüştür (36). Genel olarak bipolar grupta anksiyöz bağlanma stili duygudurum ile ilişkili olarak çok küçük değişiklikler göstermiş fakat mani daha yüksek güvenli bağlanma puanları ve anksiyöz bağlanma stili ile, depresyon daha yüksek anksiyöz bağlanma puanları ile ilişkili bulunmuştur. Manik dönemde güvenli bağlanma puanları ve ötimik dönemdeki hastalarda anksiyöz bağlanma puanları sağlıklı kontrol grubundan belirgin olarak farklı bulunmamıştır. Ötimik ve deprese bipolar bozukluk olgularında sağlıklı kontrollerden daha az güvenli bağlanma saptanmış fakat mani ve sağlıklı kontroller arasındaki ortalama güvenli bağlanma puanları arasında küçük bir fark bildirilmiştir. Ancak anksiyöz bağlanma stilleri duygudurumdan daha fazla etkilenmiştir. Ötimik bipolar olgular ve sağlıklı katılımcılar karşılaştırıldığında anksiyöz bağlanmanın hem manide hem depresyonda daha yüksek olduğunu göstermiştir. Tüm bipolar gruplarda sağlıklı gruba göre güvenli bağlanma stili daha az ve anksiyöz bağlanma stili daha fazlaydı. Depresyon grubu anksiyöz bağlanma stilini daha fazla desteklemekteydi. Bu çalışmada bildirilen anksiyöz bağlanma biçimi kaygılı ve sosyal kaçınan bir bağlanma biçimine karşılık gelmektedir (36).

Bu durum, bağlanma stillerinin duygudurumdan etkileneceği düşüncesini doğrulamaktadır (29,39). Bu durumun tam tersini bildiren yayınlar olsa da (40) çalışmalarda cinsiyet ayrımının olmaması bu çalışmaların daha kapsamlı yapılmasını gerekli kılmaktadır.

Ülkemizde yapılan yakın tarihli bir çalışmada ise bipolar bozukluğu olan olgularda güvensiz bağlanmanın sağlıklı bireylerden daha sık olduğu, kaçınan bağlanma biçimi puanlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (10).

Bu çalışmada bipolar olgularda güvensiz bağlanma sağlıklı bireylerden daha sık ve kaygılı/ikircikli bağlanma puanları kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bulgular literatür ile uyumludur.

Ayrıca bağlanmayı etkileyen etmenlerin içinde annenin sosyal desteği, anne-baba ilişkisi, babanın geleceksel rolü ve kültürel farklılıklar sayılmaktadır. Pek çok araştırmacıya göre anne-baba-çocuk arasındaki iyi bir ilişkinin sonraki yaşam yıllarında genç ve eriş-

kin ruh sağlığında belirleyici rol aldığı ileri sürülmüştür (41). Bu çalışmada ise anne-baba tarafından yetiştirilen bipolar olgularda güvensiz bağlanma daha sık saptanmıştır. Bu bulgu ise çocuklukta gelişen güvenli bağlanmanın duygudurum bozuklukları ve ciddi yaşam olayları ile bozulabileceği ve bu nedenle bağlanma özelliklerinin hem çocuklukta hem erişkinlikte değerlendirilmesi gerektiğini (41) destekler niteliktedir.

Çalışmamızda güvensiz bağlananlarda psikotik özellikler, öz kırım ve egemen epizotun mani olması güvenli bağlananlardan daha sık bulunmuştur. Psikotik özellikler ve egemen epizotun mani olması kaçınan bağlanma ile ilişkili bulunmuşken, özkırım kaygılı/ikircikli bağlanma ile ilişkilendirilmiştir.

Yapılan bir çalışmada bipolar olgularda kaçınan bağlanma puanları ile depresif, siklotimik, sinirli ve endişeli mizaç puanları arasında pozitif; hipertimik mizaç puanları arasında ise negatif bir ilişkinin olduğu; detaylı incelendiğinde kaçınan bağlanmanın depresif ve anksiyöz mizaç ile kaygılı/ikircikli bağlanmanın ise sinirli mizaç ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Hipertimik mizaç ise iki uçlu olgularda hem kaçınan bağlanma ile hem de kaygılı/ikircikli bağlanma ile negatif ilişkilidir (10). Yaptığımız bu çalışma önceki verilerle uyumlu olup olgu grubunda irritabl mizaç, kaygılı/ikircikli bağlanma ile pozitif ilişkili olarak bulunmuştur. Olgu grubunda güvenli bağlanan olguların depresif ve anksiyöz mizaç puanları güvensiz bağlanan olgularından daha düşüktür. Ayrıca güvenli bağlananlarda siklotimik ve irritabl mizaç puanları kaygılı/ikircikli bağlananlara göre daha düşüktür. Genel olarak bakarsak güvenli bağlananların depresif, siklotimik, irritabl ve anksiyöz mizaç puanları literatür ile uyumlu olarak güvensiz bağlanan olgulara göre daha düşüktür. Yakın tarihli bir çalışma (10) ile uyumlu olan diğer bir bulgu ise siklotimik mizacın güvensiz bağlanma olasılığını arttırdığıdır.

Sağlıklı kontrol grubunda üç tip bağlanma puanları ile herhangi bir mizaç tipinin puanları arasında bir ilişki gösterilemediği ancak güvensiz bağlanan bireylerin siklotimik mizaç puanlarının daha yüksek olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (10).

Kontrol grubunda kaçınan bağlanma puanları ile siklotimik, irritabl ve anksiyöz mizaç puanları arasında pozitif ilişki gösterilmiştir. Ayrıca siklotimik mizaç puanları kaygılı/ikircikli bağlanma ile de ilişkili bulunmuştur.

Morriss ve arkadaşlarının çalışmasında (36) sağlıklı bireylerdekine en yakın güvenli bağlanma profili manik dönemdeki hastalardan elde edilmiştir. Kolay mizaç, pozitif emosyonalite ve benlik saygısı ile güvenli

bağlanma arasında gösterilmiş ilişkiler de (42) olduğu göz önünde bulundurulursa hipertimik mizaca sahip bireylerin bağlanmasının daha güvenli olabileceği düşünülebilir.

Diğer taraftan oksitosinin sosyal hafıza ve farkındalık üzerinde etkili olarak uygun davranışların gösterilmesinde etkili olduğu yönünde çok sayıda kanıt mevcuttur (43). Dluzen ve arkadaşlarının erkek cinsiyet üzerinde yaptıkları bir çalışmada oksitosinin koku işleme yeteneğini etkileyerek sosyal farkındalık cevapları üzerinde etkili olduğunu gösterilmiş, olfaktor bulbusa ulaştığında norepinefrin salınımını artırdığını bildirmiştir (44-46).

Bununla birlikte çalışmalarda oksitosinin bağlanma ile ilişkisinin kadınlarda daha güçlü olduğu bildirilmekte, erkeklerde vazopressinin daha önemli olduğu ifade edilmektedir (47). Dolayısıyla erkeklerde yapılan bağlanma çalışmalarında vazopressin düzeylerinin incelenmesi daha anlamlı olacaktır.

Ayrıca pek çok hayvan çalışmalarında oksitosinin çiftlerin bağlanmasında ve ebeveyn bakımında kolaylaştırıcı olduğu gösterilmiş olmasına rağmen insan çalışmalarından bu konuda elde edilen veriler yetersizdir. Genellikle inanılan düşünce oksitosinin insanlarda bağlanma hislerini ve sosyal iletişimi kolaylaştırdığı yönündedir (43).

Yapılan bir çalışmada oksitosinin erkeklerde kortikosterooid düzeyini azaltarak, Trier Sosyal Stres Testi (seyirci önünde konuşma ve aritmetik işlem) boyunca sosyal desteğin (arkadaş varlığı) anksiyolitik etkisini güçlendirdiği saptanmıştır (48). Kadınlarda ise Mizaç ve Karakter Envanteri kullanılarak yapılan bir çalışmada oksitosinin daha yüksek bağlılık hisleri ile arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (49).

İlginç olan başka bir veri, köpekleriyle uzun süreli bakan ve köpekleriyle aralarında yüksek düzey bağlılık bildiren köpek sahiplerinde köpekleriyle iletişim sonrasında daha yüksek üriner oksitosin düzeylerinin saptandığı (50) bir çalışmadan elde edilmiştir.

Intranasal oksitosin ile yapılan randomize plasebo kontrollü insan çalışmalarında ve hayvan çalışmalarında görüldüğü gibi, güvenli bağlanması olan annelerdeki yüksek oksitosin düzeyleri bağlanmada ve sosyal davranışlarda aracı olan bu nöropeptinin önemini vurgulamıştır (51-56).

Güvenli bağlanan annelerin bebek ile iletişimde daha yüksek oksitosin ürettiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada maternal bağlanmadaki bireysel farklılıkların dopa-

minerjik ve oksitonerjik sistemlerin gelişimi ile ilişkili olduğu; periferik oksitosin ile beyin ödül bölgeleri arasındaki korelasyonun, sosyal olarak uygun ipuçlarının dopaminerjik yolları aktive etmesi ve böylece davranışı pekiştirmenin altında yatan bir mekanizma olabileceği öne sürülmüştür (3).

Oksitosinin, nükleus akkumbens ve bağlantılı ödül yapılarında dopamin D2 reseptörlerini uyararak sosyal ilişkileri artırdığı ve bağlanma ile oksitosin ilişkisinin karşılıklı olduğu düşünülmektedir (57).

Oksitosin-dopamin arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, hipotalamustaki oksitosin nöronlarının direkt olarak ventral striatuma projekte olduğu böylece ödül işleme ve davranış pekiştirmeye sosyal ve maternal ilişkili ipuçlarının bağlandığına dair kanıtlar mevcuttur (2, 56, 58).

Oksitosinin sosyal bağlanmada ve olumlu sosyal davranışlarda merkezi düzenleyici fonksiyonunun göstermesi nedeniyle (53,59-61) BPB hastalarında bağlanma özellikleri ile oksitosin arasındaki ilişki araştırmamıza konu olmuştur.

Araştırmamızda, BPB hasta grubunda güvenli ve güvensiz bağlanma grupları arasında oksitosin düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır. Bu bulgu literatürle uyumlu değildir.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Örneklemin küçük olması, bipolar bozukluğun etiolojisinde dopaminerjik sistemdeki disregülasyonun sayılması ve tedavideki psikotrop ilaçların nörotransmitter sistemleri etkilemesi bu gruptaki oksitosin düzeyleri üzerinde etkiye yol açmış olabilir. BPB tedavisinde temel ilaç olan lityumun ve antidepresanların oksitosin düzeylerini değiştirdiği bilinmektedir. Ancak BPB grubunda ilaçların kesilmesi hastaya zarar verebileceğinden bu hata payı göze alınmak zorunda kalmıştır. (62).

Erken yaşantıların nöropeptitlerde değişiklikler yaparak davranışları düzenlemede etkili olduğunu gösteren çalışmalara (63) dayanarak BPB güvensiz bağlanan olgu grubunda anne-baba birlikteliğinden mahrum kalmış 5 olgunun olması, istismar öyküsünün olduğu 3 olgunun olması, bu deneyimlerin hormon düzeyini etkileyerek bağlanma-oksitosin ilişkisinin araştırılmasını etkileyebileceğini akla getirmektedir.

Literatürde BPB'de oksitosin düzeylerinin ve mizaç özelliklerinin ikili olarak bağlanma üzerine olan etkilerini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bilgiler ışığında; bipolar hastalarda mizaç özellikleri

rinin ve oksitosin düzeylerinin bağlanma ile ilişkilerinin farklı olup olmadığı ilgi konusu olmaktadır. Kavramlar arasındaki olası ilişkilerin ileriki çalışmalarla desteklenmesi, BPB'de bağlanma biçimini etkileyen faktörlerin aydınlatılmasına katkıda sağlayacaktır.

Çalışmamız BPB'de mizaç özelliklerinin, oksitosin düzeylerine göre bağlanma biçimlerinde daha merkezi rol alabileceğini göstermektedir. Ayrıca hipertimik mizaç puanlarının hem bipolar olgularda hem sağlıklı grupta benzer olabileceği, bununla birlikte her iki grupta hipertimik mizaç puanlarının güvenli bağlanma ile ilişkisinin olduğu ve bu nedenle hipertimik mizaca sahip olanların sosyal hayatta daha avantajlı olabileceği düşünülebilir. Yakın gelecekte yapılacak çalışmalarla desteklenerek hipertimik mizaca sahip olanların iletişimin daha ön planda olduğu konumlarda etkili olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak her ne kadar mizaç özellikleri ve oksitosinin bağlanma üzerine olan etkilerini farklı desenlerde ayrı ayrı inceleyen araştırmalar olsa da, çalışmamız bu kavramların ikili olarak bağlanma biçimine etkilerini aynı anda incelendiği ilk çalışma olmuştur. Bipolar bozuklukta bağlanma-mizaç, bağlanma-oksitosin ikililerinin olası ilişkilerinin detaylı incelenmesi ile ilgili yapılacak tüm çalışmalar; bipolar bozuklukta bağlanma biçimlerine etkili kavramların belirlenmesine yardımcı olacaktır.

Sonuç

1. BPB olgularda güvensiz bağlanma sağlıklı bireylerden daha sık bulundu. BPB olguların kaçınan ve kaygılı/ikircikli bağlanma puanlarının sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu gösterildi. Bu bulgulardan yola çıkarak güvensiz bağlanma biçimi ile duygudurum bozukluklarının karşılıklı ve çift yönlü olarak birbirini olumsuz etkilediği anlaşıldı.
2. BPB grubunda depresif mizaç, siklotimik mizaç, iritabl mizaç ve anksiyöz mizaç puanları güvensiz bağlanmada daha yüksek bulundu. İritabl mizaç puanları ile kaygılı/ikircikli bağlanma puanları arasında pozitif korelasyon saptandı. Siklotimik mizacın güvensiz bağlanmayı artırdığı izlendi. Kontrol grubunda ise güvensiz bağlanan bireylerin siklotimik mizaç puanlarının daha yüksek olduğu görüldü.
3. Her iki grupta da bağlanma özellikleri ile serum oksitosin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.
4. Medeni durum, eğitim durumu, aile durumu, yetiştiği ortam (kimlerin yanında yetiştiği) değişkenleri; güvenli ya da güvensiz bağlanmalar arasında fark göstermemektedir.
5. BPB olgularda bağlanma biçiminin, bozukluğun klinik özellikleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Baskın epizotun mani olması, psikotik tablonun eşlik etmesi, fiziksel ve/veya cinsel istismar öyküsünün olması güvensiz bağlanma lehine yorumlanmıştır.

Güvensiz bağlanmanın BPB ile ve mizaç özelliklerinin gelişimi ile ilişkili olduğu düşünüldüğünde; olguların sendromal veya subsendromal afektif patolojilere sahip olması bağlanma özelliği üzerine etkisi açısından çok önemli görülmektedir.

Araştırmayı Destekleyen Kuruluş
SDÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 4401TU-15 no'lu projeye desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Kesebir S, Vahip S, Akdeniz F, Yüncü Z. Bipolar bozuklukta mizaç ile klinik özelliklerin ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005;16(3):164-169.
2. Insel, TR. Is social attachment an addictive disorder? *Physiology & Behavior* 2003;79(3):351-357.
3. Strathearn L, Fonagy P, Amico J, Montague PR. Adult attachment predicts maternal brain and oxytocin response to infant cues. *Neuropsychopharmacology* 2009;34(13):2655-2666.
4. Uzun M, Sulu N. Oksitosin Ve Fizyolojik Etkileri. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.* 2002;8(1):91-97.
5. Özbaran B, Bildik T. The Neurobiology of Attachment. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi/Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health* 2006;13(3):137-144.
6. Erbaş O. Oksitosinin fizyolojik etkileri ve klinik uygulama alanları. *İzmir Üniversitesi Tıp Dergisi* 2013;(1):45-56.
7. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 2001;81(2):629-83.
8. Young LJ, Muns S, Wang Z, Insel TR. Changes in oxytocin receptor mRNA in rat brain during pregnancy and the effects of estrogen and interleukin-6. *J Neuroendocrinol* 1997;9(11):859-65.
9. Buisman-Pijlman FT, Sumracki NM, Gordon JJ, Hull PR, Carter CS, Tops M. Individual differences underlying susceptibility to addiction: role for the endogenous oxytocin system. *Pharmacol Biochem Behav* 2014;119(1):22-38
10. Kökçü F, Kesebir S. İki Uçlu Olgular ve Çocuklarında Bağlanma Biçiminin Mizaç, Kişilik ve Klinik Özellikler ile İlişkisi: Kontrollü Bir Çalışma. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2010;21(4):309-18.
11. Bowlby J. *Attachment and Loss: Separation, Anxiety and Anger*, New York: Basic Books;1973.
12. Collins NL, Laurson W. Adolescents' relationships with parents. *J Lang Soc Psychol* 2003;22:58-65.
13. Bowlby J. *Attachment: Attachment and Loss, Volume One*. 2nd Ed. New York:Basic Books;1983.
14. Tüzün O, Sayar K. Bağlanma kuramı ve psikopatoloji. *Düşünen Adam* 2006;19(1):24-39.
15. Eder R, Mangelsdorf S. The emotional basis of early personality development: Implications for the self concept. *Handbook of Personality Psychology*; (1st Ed) USA, Academic Press, 1997;209-240.
16. Karen R. *Becoming attached*, New York; Oxford University Press, 1998; 6,17-24, 41, 43, 94, 107.
17. Nakash-Eisikovits O, Dutra L, Westen D. Relationship between attachment patterns and personality pathology in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;41:1111-1123.
18. Parker G, Fairley M, Greenwood J, Jurd S, Silove D. Pa-

- rental representations of schizophrenics and their association with onset and course of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1982;141:573-81.
19. Bifulco A, Kwon J, Jacobs C, Moran PM, Bunn A, Beer N. Adult attachment style as mediator between childhood neglect/abuse and adult depression and anxiety. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2006;41:796-805.709-716.
 20. O'Kearney R. Attachment disruption in anorexia nervosa and bulimia nervosa: a review of theory and empirical research. *Int J Eat Disord* 1996;20:115-27.
 21. Harnic D, Pompili M, Innamorati M, Erbuto D, Lamis DA, Bria P et al. Affective temperament and attachment in adulthood in patients with Bipolar Disorder and Cyclothymia. *Compr Psychiatry* 2014 May;55(4):999-1006.
 22. Sayın A, Aslan S. Duygudurum bozuklukları ile huy, karakter ve kişilik ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005;16(4):276-283.
 23. Zweig-Frank H, Paris J. Recollections of emotional neglect and overprotection in borderline patients. *American Journal of Psychiatry* 1991;148:648-651.
 24. Wiborg IM, Dahl AA. The recollection of parental rearing styles in patients with panic disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1997 Jul;96(1):58-63.
 25. Torresani S, Favaretto E, Zimmermann C. Parental representations in drug-dependent patients and their parents. *Comprehensive Psychiatry* 2000;41:123-129.
 26. MacDonald K, Berlow R and Thomas ML. Attachment, affective temperament, and personality disorders: A study of their relationships in psychiatric outpatients. *Journal of Affective Disorders* 2013;151(3): 932-941.
 27. Gilbert P, McEwan K, Hay J, Irons C, Cheung M. Social rank and attachment in people with a bipolar disorder. *Clinical Psychology and Psychotherapy* 2007;14:48-53.
 28. Joyce PR. Parental bonding in bipolar affective disorder. *Journal of Affective Disorders* 1984;7(3-4):319-324.
 29. Rosenfarb IS, Becker J, Khan A, Mintz J. Dependency and self-criticism in bipolar and unipolar depressed women. *British Journal of Clinical Psychology* 1998;37(4): 409-414.
 30. Çorapçıoğlu A, Aydemir O, Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E. DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinik Versiyon. Ankara, Hekimler Yayın Birliği; 1999.
 31. Vahip S, Kesebir S, Alkan M, Yazıcı O, Akiskal KK, Akiskal HS. Affective temperaments in clinically- well subjects in Turkey: initial psychometric data on the TEMPS-A. *J Affect Disord* 2005;85:113-125.
 32. Hazen C, Shaver P. Romantic love conceptualized as an attachment process. *Journal of Personality and Social Psychology* 1987;52:511-524.
 33. Collins NL, Read SJ. Adult attachment, working models and relationship quality in dating couples. *Journal of Personality and Social Psychology* 1990;58(4):644-663.
 34. Kesebir S, Dereboy F, Kökçü F. Erişkin Bağlanma Biçimi Ölçeği Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. *New/Yeni Symposium Journal* 2012 May;50(2):99-104
 35. Miklowitz DJ, Wisniewski SR, Miyahara S, Otto MW, Sachs GS. Perceived criticism from family members as a predictor of the one-year course of bipolar disorder. *Psychiatry Research* 2005;136(2):101-111.
 36. Morriss RK, Emma van der Gucht, Lancaster G, Bentall RP. Adult attachment in bipolar 1 disorder. *Psychology and Psychotherapy: theory, research and practice* 2009;82(3):267-277.
 37. Bifulco A, Figueiredo B, Guedeney N, Gorman LL, Hayes S, Muzik M et al. Maternal attachment style and depression associated with childbirth: preliminary results from a European and US cross-cultural study. *The British Journal of Psychiatry* 2004;184(46):31-37.
 38. Lam D, Wright K and Smith N. Dysfunctional assumptions in bipolar disorder. *Journal of affective disorders* 2004;79(1):193-199.
 39. Klein DN, Harding K, Taylor EB, Dickstein S. Dependency and self-criticism in depression: Evaluation in a clinical population. *Journal of Abnormal Psychology* 1988;97(4):399.
 40. Bagby MB, Schuller DR, Parker JD, Levitt A, Joffe RT, Shafir S. Major depression and the self-criticism and dependency personality dimensions. *American Journal of Psychiatry* 1994;151:597-599.
 41. Kesebir S, Kavzoğlu SÖ, Üstündağ MF. Bağlanma ve psikopatoloji. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2011; 3(2):321-342
 42. Mangelsdorf SC, Frosch CA. Temperament and attachment: one construct or two? *Adv Child Dev Behav*. 1999;27:181-220.
 43. Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Young WS 3rd. Oxytocin: the great facilitator of life. *Progress in neurobiology* 2009;88(2):127-151.
 44. Dluzen DE, Muraoka S, Engelmann M, Ebner K, Landgraf R. Oxytocin induces preservation of social recognition in male rats by activating alphaadrenoceptors of the olfactory bulb. *Eur. J. Neurosci.* 2000;12:760-766.
 45. Dluzen DE, Muraoka S, Engelmann M, Landgraf R. The effects of infusion of arginine vasopressin, oxytocin, or their antagonists into the olfactory bulb upon social recognition responses in male rats. *Peptides* 1998a;19(6):999-1005.
 46. Dluzen DE, Muraoka S, Landgraf R. Olfactory bulb norepinephrine depletion abolishes vasopressin and oxytocin preservation of social recognition responses in rats. *Neurosci. Lett.* 1998b Oct 2;254(3):161-4.
 47. Donaldson ZR, Young LJ. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science.* 2008;322:900-904.
 48. Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, Ehler U. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol. Psychiatry* 2003;54:1389-1398.
 49. Tops M, van Peer JM, Korf J, Wijers AA, Tucker DM. Anxiety, cortisol, and attachment predict plasma oxytocin. *Psychophysiology* 2007;44:444-449.
 50. Nagasawa M, Kikusui T, Onaka T, Ohta M. Dog's gaze at its owner increases owner's urinary oxytocin during social interaction. *Horm. Behav.* 2009 Mar;55(3):434-41.
 51. Baumgartner T, Heinrichs M, Vonlanthen A, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. *Neuron.* 2008;58: 639-650.
 52. Guastella AJ, Mitchell PB, Mathews F. Oxytocin enhances the encoding of positive social memories in humans. *Biol Psychiatry* 2008;64:256-258.
 53. Insel TR, Young LJ. The neurobiology of attachment. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:129-136.
 54. Champagne F, Diorio J, Sharma S, Meaney MJ. Naturally occurring variations in maternal behavior in the rat are associated with differences in estrogen-inducible central oxytocin receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:12736-12741.
 55. Insel TR. Oxytocin/Fa neuropeptide for affiliation: evidence from behavioral, receptor autoradiographic, and comparative studies. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:3-35.
 56. Liu Y, Wang ZX. Nucleus accumbens oxytocin and dopamine interact to regulate pair bond formation in female prairie voles. *Neuroscience* 2003;121:537-544.
 57. Eşel E. Kadın ve Erkek Beyninin Farklılıkları. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2005;15(3).
 58. Ross HE, Cole CD, Smith Y, Neumann ID, Landgraf R, Murphy AZ et al. Characterization of the oxytocin system regulating affiliative behavior in female prairie voles. *Neuroscience*

2009;162:892-903.

59. Carter CS. Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:779-818.
60. Insel TR. A neurobiological basis of social attachment. *Am J Psychiatry* 1997;154:726-735.
61. Pedersen CA. Oxytocin control of maternal behavior. Regulation by sex steroids and offspring stimuli. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;807:126-145.
62. McGregor IS, Bowen MT. Breaking the loop: oxytocin as a potential treatment for drug addiction. *Hormones and behavior* 2012;61(3):331-339.
63. Fries ABW, Ziegler TE, Kurian JR, Jacoris S, Pollak SD. Early experience in humans is associated with changes in neuropeptides critical for regulating social behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005;102(47):17237-17240.

OKÜLER PROTEZLERİN İRİS RENGİNİN OLUŞTURULMASINDA BOYAMA VE DİJİTAL GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF PAINTING AND DIGITAL IMAGING METHODS IN THE FABRICATION OF IRIS COLOR OF OCULAR PROSTHESES

Niler ÖZDEMİR AKKUS¹, Tugrul SAYGI², Makbule Heval ŞAHAN³

¹Okan University Faculty of Dentistry, Department of Prosthodontics Tuzla, Istanbul, Turkey

²DDS PhD, Dent Group Clinics, Atasehir, İstanbul, Turkey

³Ege University Faculty of Dentistry, Department of Prosthodontics, Bornova, Izmir, Turkey

Cite this article as: Ozdemir Akkus N, Saygi T, Şahan MH. Comparison of Painting and Digital Imaging Methods in the Fabrication of Iris Color of Ocular Prostheses. Med J SDU 2020; 27(3): 301-307.

Öz

Amaç

Bu çalışmada oküler protezlerin iris renklendirilmesinde kullanılan dijital görüntüleme ve boyama yöntemlerinin başarısının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne çeşitli nedenlerle başvuran göz küresini kaybetmiş 36 olguya iris renklendirilmesinde klasik boyama yöntemi ve dijital görüntüleme yöntemi kullanılarak iki adet oküler protez yapıldı. Boyama ve dijital görüntüleme yöntemlerini karşılaştırmak için Adobe Photoshop bilgisayar yazılım programı kullanıldı.

Bulgular

Tüm veriler tek yönlü varyans analizi, ikili karşılaştırmalar t-testiyle yapılmıştır. Sağlıklı göz irisi ile dijital görüntüleme yöntemi ile hazırlanan iris arasındaki renk farkı ile sağlıklı göz irisi ile boyama yöntemi ile hazırlanan iris arasındaki renk farkı t- testi ile istatistiksel olarak analiz edildiğinde fark anlamlı bulunmuştur ($P<0.05$).

Sonuç

Dijital yöntemin ΔE değeri boyama yöntemine göre az olmasına rağmen, boyama yöntemi de kabul edilebilir

sınırlar içindedir. Boyaların kat kat uygulanması irisin optik özelliklerini daha iyi taklit etmekte, daha doğal ve derin bir görünüm vermektedir.

Anahtar Kelimeler: Oküler protez, iris, dijital görüntüleme, renk.

Abstract

Objective

The aim of this study was to compare the success of digital imaging and painting methods in fabrication of ocular prosthesis.

Materials and Methods

Two ocular prostheses, one with staining and the other with digital imaging techniques were fabricated for 36 patients who lost their eyeball and applied to Ege University Faculty of Dentistry. Adobe Photoshop computer software program was used to compare painting and digital imaging methods regarding ΔE values.

Results

Data were analyzed with one-way analysis of variance, multiple comparisons were made with t-test. The iris color difference between the healthy eye and the digital technique iris and the difference between health-

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

Müracaat tarihi/Application Date: 01.06.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 23.08.2019

ORCID IDs of the authors: N. O.A. 0000-0001-7517-7562; T. S. 0000-0002-7043-8812;

M. H. Ş. 0000-0003-0825-8914

hy eye and painting technique iris was found statistically significant ($P<0.05$).

Conclusion

Although the ΔE value of the digital method is less than the painting method, the painting method is wit-

hin acceptable limits. The paint layering technique gives better optical results leading to natural appearance

Keywords: Ocular prosthesis, iris, digital imaging, color.

Giriş

Göz küresinin kaybı, konjenital defektler, patolojik oluşumlar, ağırlı görme kaybı, sempatik oftalmi veya travma gibi sebeplerle meydana gelebilmektedir. Göz kaybı ile birlikte fiziksel ve psikolojik problemler meydana gelmektedir (1). Bu sebeple hastaların sosyal yaşamlarına geri dönmelerini sağlamak için iyileşme dönemlerini takiben mümkün olduğu kadar kısa sürede göz protezlerinin yapılması gerekmektedir (2). Göz protezleri prefabrike ve kişiye özel olarak iki farklı şekilde üretilmektedir. Prefabrike oküler protezler standart büyüklük, şekil ve renktedirler. Kişiye özel hazırlanan oküler protezlere göre yapımı kolay ve ucuzdur. Kişiye özel olarak hazırlanan protezlerin soket uyumları, hareketlilikleri, renk ve şekil uyumları doğal gözle daha üstün bir uyum göstermektedir (3).

Göz protezlerinin doğal gözle olabildiğince benzer olması beklenir. Oküler veya orbital protezlerde simetrik göze çok yakın bir protez elde edilmesi amaçlanır (4). Özellikle iris ve sklera renginin uyumu çok önemlidir. Iris renginin oluşturulması, teknik ve artistik yetenek gerektirmektedir. Literatürde, oküler protez yapımı ile ilgili birçok farklı teknik öne sürülmüştür. Oküler protez yapımında en zorlu adım doğru boyutta ve renkte irisin elde edilmesidir (5). Iris renginin oluşturulmasında boyalar, pigmentler beyaz resim kağıdına sulu boyalar veya siyah resim kağıdına akrilik ve yağlı boyalar, asetat ve akrilik diskler kullanılmaktadır. Ayrıca, iris rengi oluşturulurken, hastanın sağlam gözü dijital olarak görüntülenip bilgisayar yazılımları kullanarak kendi iris rengi elde edilir. Bu iris görüntüsü fotoğraf kağıdına basılır (5,6,7,8). İrisin boyanarak yapıldığı teknikte, tabakalama tekniği kullanılır. İris boyanırken önce gözün temel rengi iris diski üzerine boyanır. Temel renk genelde mavi, yeşil, gri, kahverengi ya da bu renklerin kombinasyonudur. Hastanın kendi gözüne benzemesi için irisin rengi, rengin 3 özelliğinin (hue, chroma ve value) ayarlanması ile oluşturulur (7,8).

Iris renginin değerlendirmesi subjektif ve objektif olarak yapılabilir. Subjektif yöntemler, iki farklı cismin renk bakımından görsel olarak karşılaştırılması ilkesine dayanır. Bu yöntemin başarısı, hekimin renk seçme konusundaki bilgi ve deneyimiyle birlikte ortam

koşullarından etkilenmektedir (9). Objektif yöntemler, endüstriyel olarak çok sayıda malzemenin renk özelliklerinin belirlenmesi için oluşturulan düzeneklerle, spektrofotometre ve bilgisayar gibi cihazlar kullanılarak yapılır. Bu cihazlarla yapılan ölçümler, nesnel, yinelenebilir olduğu için subjektif yöntemle göre büyük üstünlük göstermektedir (7,8,9). Materyallerde belirli işlem sonucu veya belirli bir süre sonra ortaya çıkan renk değişiminin bir gözlemci tarafından algılanabilmesinin değerlendirilmesinde ΔE^* değeri kullanılır. Yapılan çalışmalarda $\Delta E=3,3'$ değerinde renk farklılığı olduğu ve rengin kabul edilebilirliğinin bu değer olduğu vurgulanmıştır (7,8,9).

Bu çalışmada, her bir hastaya klasik boyama yöntemi ve dijital görüntüleme yöntemleri kullanılarak oküler protezler yapıldıktan sonra sağlam gözün, boyama yöntemi ve dijital görüntüleme yöntemi ile hazırlanmış oküler protezlerin iris görüntülerinin bilgisayar programı yardımıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın hipotezi, boyama yöntemi ile hazırlanan iris renklerinin dijital yöntemle göre, sağlıklı gözle daha uyumlu olmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun Sayı:70198063-050.06.04 Karar No: 08-4/8 no'lu kararıyla başlanmıştır. Çalışma uygulanırken katılımcılara aydınlatılmış onam formu okutulmuş imzalatıldı. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne çeşitli nedenlerle başvuran (travma, kanser, konjenital) göz küresini kaybetmiş, oküler protez gereksinimi olan, yaşları 14-80 arasında değişen 36 olgu (16 kadın, 20 erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. Oküler protez yapımı için başvuran hastalardan medikal anamnez alındıktan sonra soket değerlendirmesi yapıldı. Değerlendirmede, göz kapakları, cerrahi operasyon, implant ve enfeksiyon varlığı incelendi. Bu işlem sonrası, herhangi bir tedavi engeli olmayan olgularda ölçü aşamasına geçildi. Oküler protezler için kullanılan standart hazır ölçü kaşıkları ve aljinat ölçü (Ca37, Cavex, Haarlem, Netherlands) maddesi kullanılarak göz soketinin anatomik ölçüleri alındı ve model elde edildi. Hazırlanan alçı modeller üzerine her olgu için akrilik bireysel ölçü kaşıkları hazırlandı. Bireysel ölçü

kaşıkları kullanılarak polivinil siloksan (Affinis, Coltène, Whaledent, Altstätten, Sweeden) ölçü maddesi ile ölçü alındı. Elde edilen ölçü muflaya alınarak mum model hazırlandı. Mum modelin soket içinde provası yapıldı. Gerekli düzenlemeler yapıldıktan sonra, mum model tekrar oküler muflaya alınarak sklera rengine uygun olarak alt yapı elde edildi. Sklera materyali olarak çeşitli renklerde akrilik tozlar içeren özel oküler akrilik kitlerinden (Factor II, Lakeside AZ, USA) kullanıldı. Sklera alt yapısı tekrar soket içinde provası yapılarak uyumlandırıldı.

İris renklendirilmesinde klasik boyama yöntemi ve dijital görüntüleme yöntemi kullanıldı. Her hastaya her iki yöntem kullanılarak iki adet oküler protez yapıldı.

İris boyama yönteminde asetat kağıtları tercih edildi. 36 hastaya asetat kağıtları kullanılarak iris boyaması yapıldı. İris boyaması hastanın sağlam gözünün iris üzerindeki renk dağılımına ve şekline bakılarak olabildiğince aynı renkte ve morfolojide yapılmaya çalışıldı. Gerçek iris düz bir yüzey olmadığı ve bölge bölge renkte farklılık gösterdiği için boyama, tabakalama yöntemiyle yapıldı. İris anatomisindeki bölgeler dikkate alınarak boyandı.

Dijital görüntüleme yöntemi hastanın sağlam gözünün irisinin, dijital olarak görüntülenmesi ve sonra bu görüntü üzerinde bilgisayar yazılım programı kullanarak hastanın iris rengi oluşturulup, fotoğraf kağıdına basılması aşamalarını içermektedir. Hastanın sağlam gözünün irisinin görüntülenmesi için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Kornea bölümündeki biyomikroskop cihazı kullanıldı. Biyomikroskopun kullanılmasındaki amaç, bu cihazın ayarlanabilir mesafe, büyütme ve ışık miktarı ile iris net bir şekilde görüntülenmesine olanak vermesidir. Büyütme olarak 10 büyütme tercih edildi. Biyomikroskop cihazıyla, iris görüntüledikten sonra JPEG resim dosyası olarak kaydedildi. Adobe Photoshop 7.0 (Adobe System INC, San Jose, Calif, USA) bilgisayar yazılım programıyla farklı tonlarda iris rengi hazırlandıktan sonra fotoğraf kağıdına baskı yapıldı.

Boyama ve dijital görüntüleme yöntemi ile hazırlanan iris disklerinin hazırlanan skleralar üzerinde aynı yerlerde konumlandırılması amacıyla skleraların iki ucu dijital kumpas ile ölçülerek uygun iris konumu belirlenmiştir. Şeffaf akriliğin her iki protezde de aynı kalınlıkta olması için sklera alt yapısı elde edildikten ve prova yapıldıktan sonra dublikatı elde edildi. Böylelikle protez bitirilirken üzerine ilave edilen şeffaf protezin aynı ve eşit kalınlıkta olması sağlanmıştır. Böylelikle her hastaya şekli ve büyüklüğü aynı olan iki adet oküler protez yapılmıştır. İki protez arasındaki fark, sadece

bir protezin iris diskinin boyama yöntemi ile diğerinin ise dijital görüntüleme ile hazırlanmış olmasıdır.

Protezler tamamlandıktan sonra her hasta Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kornea Bölümü'ne yönlendirildi. Kornea bölümündeki biyomikroskop cihazı ile sırasıyla hastanın sağlam gözünün, boyama yöntemi ile hazırlanan oküler protezin ve dijital görüntüleme yöntemiyle hazırlanan oküler protezin irisleri görüntüldü. Bu işlem yapılırken 10 büyütme ve orta şiddette ışık kaynağı tercih edildi. Ayrıca renk karşılaştırılmasında hata payını azaltmak ve bütün parametrelerin aynı olmasını sağlamak amacıyla görüntüleme yapılırken beyaz kulak temizleme çubuğu kullanılarak renk kalibrasyonu sağlandı. İris görüntülenirken aynı karede kulak temizleme çubuğunun da olmasına dikkat edildi.

Oküler protezlerde iris renklendirilmesinde kullanılan boyama ve dijital görüntüleme yöntemlerini karşılaştırmak için Adobe Photoshop (Adobe Systems Inc, San Jose, California, USA) bilgisayar yazılım programı kullanıldı. Program yardımıyla fotoğrafları çekilen oküler protezlerin karşılaştırılmaları yapıldı. Her bir resimden aynı bölgelerden olacak şekilde kesitler alındı. Daha sonra bu kesitler ayrı bir dosya üzerinde yan yana getirildi. Yan yana getirilmiş görüntülerin CIE L*a*b* analizleri yapıldı. Analiz noktasal olarak değil, yüzeyel olarak yapıldı. Alınan görüntüler arasındaki renk farkı CIE L*a*b* sistemindeki $\Delta E^* = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}$ formülü ile hesaplandı.

Elde edilen sonuçlar T-testi ile SPSS 10.0 for Windows (1999 SPSS Inc., USA) (Statistical Package of Social Sciences) istatistik programında incelenmiştir. İstatistiksel önem seviyesi renk farkı (ΔE) analizlerinde $p < 0.01$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular

Dijital yöntem kullanılarak hazırlanan irislerden elde edilen L*a*b* değerlerinin verileri Tablo 1'de görülmektedir. CIE L*a*b* Renk Sistemine göre alınan sonuçların istatistiksel analizleri değerlendirildiğinde dijital görüntüleme yöntemi ile hazırlanan iris ile sağlıklı gözün irisi arasında L, a ve b değerleri için t-testi' ne göre anlamlı fark gözlenmemiştir ($P \geq 0.05$) (Tablo 1).

Boyama yöntemi ile hazırlanan iris ile sağlıklı gözün irisi arasında L, a ve b değerleri için t-testi' ne göre herhangi bir anlamlı fark gözlenmemiştir ($P \geq 0.05$) (Tablo 2).

Sağlıklı göz irisi ile dijital görüntüleme yöntemi ile hazırlanan iris arasındaki renk farkı ($\Delta E1$) ile sağlıklı göz

irisi ile boyama yöntemi ile hazırlanan iris arasındaki renk farkı ($\Delta E2$) t- testi ile istatistiksel olarak analiz edildiğinde fark anlamlı bulunmuştur ($P < 0.05$) (Tablo 3).

Bu çalışmada kabul edilebilir renk farkı olarak $\Delta E \leq 3,3$ alınmıştır. Her iki yöntem ile hazırlanan irislerin renk farklarının ($\Delta E1, \Delta E2$), kabul edilebilir farkı, $\Delta E \leq 3,3$ 'e göre T testi ile istatistiksel olarak analiz edildiğinde bo-

yama yönteminin anlamlı bir fark oluşturmadığı, dijital görüntüleme yönteminin ise olumlu yönde anlamlı bir fark oluşturduğu gözlemlendi ($P < 0.05$) (Tablo 4).

Tartışma

Günümüzde radikal cerrahi uygulanmış hastalara protez uygulanması, kayıp dokuların restore edilebilmesi için alternatif bir yöntemdir (10). Doğumsal, travma

Tablo 1

Dijital görüntüleme yöntemi ile hazırlanan irisin ve sağlıklı irisin L,a,b değerlerinin t-testine göre p değerleri.

	Ortalama	Adet	Std Sapma	P
Dijital iris ΔL	80,1239	36	24,2281	,884
Sağlıklı iris ΔL	80,1567	36	24,2642	
Dijital iris Δa	138,3975	36	8,60036	,266
Sağlıklı iris Δa	138,6353	36	8,72132	
Dijital iris Δb	148,6581	36	10,16617	,237
Sağlıklı iris Δb	148,9419	36	10,32274	

Tablo 2

Boyama yöntemi ile hazırlanan irisin ve sağlıklı irisin L,a,b değerlerinin t-testine göre p değerleri.

	Ortalama	Adet	Std Sapma	P
Boyama iris ΔL	80,3331	36	23,99313	,519
Sağlıklı iris ΔL	80,1567	36	24,26742	
Boyama iris Δa	137,9889	36	7,83772	,057
Sağlıklı iris Δa	138,6353	36	8,72132	
Boyama iris Δb	148,2792	36	9,84952	,067
Sağlıklı iris Δb	148,9419	36	10,32274	

Tablo 3

Sağlıklı göz irisi ile dijital görüntüleme yöntemi ile hazırlanan iris arasındaki renk farkı ($\Delta E1$) ile sağlıklı göz irisi ile boyama yöntemi ile hazırlanan iris arasındaki renk farkı ($\Delta E2$) t- testine göre değerleri

	Ortalama	Adet	Std Sapma	P
Sağlıklı- Dijital ($\Delta E1$)	2,2294	36	,63974	,000 (*)
Sağlıklı-Boyama ($\Delta E2$)	3,3361	36	,64134	

Tablo 4

Her iki yöntemle hazırlanan irislerin renk farklarının ($\Delta E1, \Delta E2$), $\Delta E \leq 3,3$ 'e göre T testine göre p değerleri

Test değeri=3,3	Ortalama
Sağlıklı- Dijital ($\Delta E1$)	,000(*)
Sağlıklı-Boyama ($\Delta E2$)	,738

veya tümör gibi sebeplerle meydana gelen göz kayıpları hastalarda fiziksel, estetik ve psikolojik sorunlara yol açabilmektedir. Hastaların sosyal ve psikolojik problemlerini çözmek için oküler protezler yapılmaktadır. Hazırlanan oküler protezlerin simetrik olması, sağlam gözle şekil, renk ve hareket uyumunun sağlanması hastayı olumlu etkilemektedir. Oküler protez yapımında iris renklendirilmesi protezin doğal görünümü açısından önemlidir.

İris renginin doğal göze yakın olarak hazırlanması bireysel hazırlanan oküler protezlerin başarısında en önemli faktörlerden birisidir. Bireysel olarak hazırlanan oküler protezlerin prefabrike protezlerden üstün olmasını sağlayan özelliklerinden biri hastanın kendi göz rengine uygun hazırlandığı için daha doğal bir görüntü vermesidir (2,6,11,12). Boyama tekniğiyle yapılan oküler protezlerde, boyama işleminin farklı hekimler tarafından yapılmasının sonuçları da büyük ölçüde etkileyeceği düşünülmektedir. Oldukça subjektif ve kişiye bağlı sapmaların yaşanabileceği düşünülerek bu çalışmada tüm boyama işlemleri aynı hekim tarafından yapılmıştır.

Yapay bir irisin boyanmasında ilk adım doğal ışık altında hastanın irisinin renk, çap ve morfolojik yapılarının ayrıntılı olarak incelenmesidir. İris rengini elde etmek için boyama ve dijital baskı yöntemleri kullanılmaktadır. Boyama yönteminde, hazırlanan iris yüzeyine bağlı olarak akrilik, yağlı, guaj boya kullanılmaktadır. Guaj ve akrilik boyalarda renk değişiklikleri gözlenirken, yağlı boyada renk değişiklikleri daha az gözlenmektedir. Polimerizasyon sırasında ve protezlerin kullanımı sonrasında da ultraviyole ışığın etkisiyle renk değişiklikleri oluşmaktadır. Kullanılan boyanın kalitesi renk değişikliklerinin azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır (13,14). İris boyaması, kağıt diskler, sklera yüzeyine, etil selüloz diskler üzerine, asetat kağıtlara yapılmaktadır. Bu konuda farklı araştırmacıların farklı önerileri bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar, kağıt diskleri önerirken, bazı çalışmalarda ise asetat diskler kullanılmıştır (13,14). İris rengini elde etmek için kullanılan diğer yöntem dijital görüntülemedir. Hastanın doğal gözü ile uyumlu, uygulaması kolay bir yöntemdir (15,16). Çalışmamızda, hastalara kişisel olarak hazırlanan protezlere boyama ve dijital görüntüleme yöntemi kullanıldı, boyama yönteminde asetat kağıtları kullanıldı. Hazırlanan iki protezin iris renkleri bilgisayar ortamında karşılaştırıldı. Boyama tekniği için en uygun materyalin asetat kağıtları ve dijital görüntüleme tekniği içinse ilk tercihin fotoğraf kağıtları olması sebebiyle bu iki farklı malzemenin akrilik rezinle olası etkileşimi göz ardı edilmiştir.

Raizada ve arkadaşları yaptıkları çalışmada anoftalmi-

alı (göz küresinin olmaması) hastalarda uygun estetik ve yeterli hareketliliğe sahip bireysel oküler protezlerin hastanın normal görüntüsünün kazandırılmasında yeterli olacağını bildirmişlerdir (9). Ow ve arkadaşları ise uygun materyaller ile beslenen prefabrike oküler protezlerin, bireysel hazırlanan oküler protezler kadar başarılı olabileceğini belirtmişlerdir (17). Çalışmamızda, bireysel olarak hazırlanan oküler protezlerde, hastaya özgü ölçü, iris ve sklera renklendirmesi yapılmış ve her iki yöntemin de kabul edilebilir sınırlarda olduğu belirlenmiştir.

Artopoulos ve ark, irisin oluşturulmasında dijital görüntüleme yöntemini kullanmışlardır. Çalışmalarında bu yöntemi kullanarak kabul edilebilir estetik sonuçlar elde edilebileceğini belirtmişler ve minimal renk düzeltmesi ve modifikasyonla hazırlanan oküler protezlerle hastanın irisinin yakın bir şekilde kopya edilebileceğini belirtmişlerdir. Yöntemin oldukça basit, yapım süresinin kısa ve boyama tekniğinde önemli olan sanatsal yeteneğin minimal gereksinimi, yöntemin avantajları olarak savunulmuştur. Buna rağmen iyi bir fotoğraf ekipmanı ve ayarlama gerekliliğini de bildirmişlerdir (2). Taranabilen literatürde boyama ve dijital görüntüleme yöntemi karşılaştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızda, bu iki yöntemi birbiriyle karşılaştırılarak, optik özellikler ve rengin doğal göze yakınlığının değerlendirilmesi yapılmıştır.

Diş hekimliğinde rengin belirlenmesi için porselen ya da akrilik renk eşleştirme rehberleri ile karşılaştırma gibi subjektif yöntemler ile; spektrofotometre, kolorimetre ve bilgisayar ile renk analizi yöntemleri gibi cihaz kullanımına bağlı objektif yöntemler kullanılmaktadır (18). Okuba ve arkadaşları kişisel gözlemlere dayanan renk değerlendirmelerinin her zaman tutarlı olmadığını, kişinin tekrarlayan gözlemlerinde ve kişiler arası gözlemlerde uyumun değişebildiğini bildirmişlerdir. Ayrıca görsel karşılaştırmalar ile rengin değerlendirilmesinin, gözlemciler arasında renk algısının farklılığı nedeniyle güvenilir olmadığını belirtmişlerdir. Renk algılama farklılığı; yorgunluk, yaş, ruhsal durum (heyecan vb.), aydınlatma koşulları, objenin göze göre yüksekliği, gözün açıklık miktarı, obje, ışık kaynağının konumu ve metamerizm gibi kontrol edilemeyen faktörlerden kaynaklanmaktadır (11). Farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda görsel renk değerlendirmesiyle elde edilen sonuçların CIE L*a*b* renk ölçeğine dönüştürülebilmesinin önemli bir dezavantaj olduğu belirtilmiştir (19). Çalışmamızda, sonuçların objektif olması ve tutarlılığı açısından renk ölçümleri sayısal değerler veren CIE L*a*b* sistemi kullanılarak yapılmıştır.

Spektrofotometre materyallerin rengini sayısal değer-

ler olarak tanımlayarak objektif değerlendirme yapan renk ölçüm cihazıdır. Tung ve arkadaşları spektrofotometrelerin dental araştırmalarda oldukça kullanışlı olduğunu, opak ve bazı translüsent objelerde eşleştirilmesinin tutarlı olduğunu belirtmiştir (20). Ancak kompleks, çok katlı ve translüsent objelerde yetersizdir. Ayrıca bazı araştırmacılar spektrofotometrelerin sadece düz yüzeyde ölçüm yapabildiğini ve eğimli yüzeylerde hatalı sonuçlar verebileceğini belirtmişlerdir (19). Okubo ve arkadaşları kolorimetre üzerinde yaptıkları çalışmada tekrar tekrar ölçüm yapılmasına rağmen sonuçların % 50 hatalı olduğunu bildirmişlerdir (11). Renk karşılaştırmasında sayısal parametreler veren diğer bir yöntem olan bilgisayar ile renk analizi yöntemi çekilen fotoğrafların bilgisayar yazılım programı kullanılarak CIE L*a*b* sistemindeki parametrelerin kullanılmasını içerir (18). Bentley ve arkadaşları diş beyazlatmasında CIE L*a*b değerlerinin bilgisayar analiziyle daha güvenilir sonuçlar verdiğini belirtmiştir (21). Çalışmamızda oküler protezler yuvarlak hatlı olduğu için spektrofotometre yöntemi ile değil; alınan fotoğraf görüntüleri üzerinde bilgisayar analiz yöntemi kullanılmıştır.

Wee ve arkadaşları fotoğraf makinesiyle alınan görüntülerin doğru CIE L*a*b değerleri vermesi için kalibrasyonun önemini vurgulamıştır (22). Çalışmamızda da biyomikroskop cihazı ile alınan görüntüler kulak temizleme çubuğu kullanılarak kalibre edildi ve hata payı en aza indirgenmeye çalışıldı.

Materyallerde belirli işlem sonucu veya belirli bir süre sonra ortaya çıkan renk değişiminin bir gözlemci tarafından algılanabilmesinin değerlendirilmesinde ΔE^* değeri kullanılır. Bu sebeple materyallerin gösterdiği renk değişiminin değerlendirilmesinde ΔE^* değerinin kullanılması L, a, ve b değerlerinin tek tek ele alınmasından daha anlamlıdır (23). Çalışmamızda sağlıklı göz ile her iki farklı teknikte hazırlanan oküler protezlerin L, a ve b değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır.

Yannikakis ve arkadaşları ağız ortamında diş renklerini görsel, klinik kolorimetri ve belirtilmiş ortalama renk değerleriyle değerlendirmiş ve kabul edilebilirliğini $\Delta E=3,7$ bulmuşlar ve geçici akrilikler üzerinde yaptıkları renk çalışmasında $\Delta E= 3,7$ olarak almışlardır (24). Seghi ve arkadaşları kabul edilebilir renk farklılığını, renk farkı algılanabilir değerinden 2 ya da 3 kat daha fazla olduğunu varsayımlardır (25). Um ve Ruyter $\Delta E=3,3'$ de renk farklılığı oluştuğunu ve rengin kabul edilebilirliğinin bu değer olduğunu savunmuşlardır (26). Çalışmamızda ΔE değeri, renkte fark edilme kriteri değil renk farkının kabul edilebilirliği kriteri olarak alınmıştır. Çünkü insan yüzünde fark edilen ilk organ

gözlerdir ayrıca popülasyonun önemli bir kısmında her iki göz rengi arasında az miktarda da olsa renk farkı vardır (27). Çalışmamızda protezlerin renginin değerlendirilmesinde renk farkının kabul edilebilir seviyesi dikkate alındı ve $\Delta E=3,3$ olarak kabul edildi. Bu değer ve üzeri renk farkı olarak kabul edilmedi. Buna göre dijital görüntüleme yönteminde $\Delta E=2,2$ iken boyama yönteminde ise $\Delta E=3,33$ bulunmuştur. Bu sonucun dijital görüntüleme yönteminde sağlıklı irisin fotoğrafı çekilip hem renk hem de anatomik olarak en ince detaylarına kadar yansıtılarak hazırlanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Boyama yönteminde ise bu detayların ve rengin bu kadar hassas hazırlanması zordur ve ileri sanatsal yetenek gerektirmektedir.

Muench ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada farklı kalınlıklardaki aynı marka akriliklerin farklı ΔE değerlerine sahip olabileceğini belirtmiştir. Aynı araştırmacı çalışmasında aynı renk kodlarına sahip farklı marka akriliklerin de ΔE değerinde farklılık yaratabileceğini söylemiştir (28). Çalışmamızda yapılan bütün protezlerde uygulanan şeffaf akrilin aynı marka (FactorII, Lakeside AZ, USA) olmasına ve mümkün olduğunca eşit kalınlıkta olmasına dikkat edilmiştir. Şeffaf akriliğin her iki protezde de aynı kalınlıkta olması için sklera alt yapısı elde edildikten ve prova yapıldıktan sonra dublikatı elde edildi. Böylelikle protez bitirilirken üzerine ilave edilen şeffaf protezin aynı ve eşit kalınlıkta olması sağlanmıştır.

Sonuç

Dijital yöntemin ΔE değeri boyama yöntemine göre daha düşük olmakla birlikte, boyama yönteminin ΔE değeri de kabul edilebilir sınırlar içindedir. Boyama yönteminin ΔE değeri her ne kadar dijital yöntemden daha yüksek ölçülse de boyama yönteminde boyaların kat kat uygulanması irisin optik özelliklerini daha iyi taklit etmekte ve daha doğal ve derin bir görünüm vermektedir. Dijital görüntüleme yönteminin sanatsal yetenek gerektirmemesi, ekonomik ve hızlı hazırlanması, bir hasta için elde edilen iris fotoğraflarının aynı göz rengine sahip başka bir hasta için de kullanılabilmesi bu yöntemin avantajlarıdır.

Kaynaklar

1. Kumar P, Aggrawal H, Singh RD, Chand P, Jurel SK, Alvi HA, Gupta SK. Simplified Approach for Placing the Iris Disc on a Custom Made Ocular Prosthesis: Report of Four Cases. J Indian Prosthodont Soc. 2014 ;14:124-7.
2. Artopoulou I, Montgomery PC, Wesley PJ, Lemon JC. Digital imaging in the fabrication of ocular prostheses J Prosthet Dent 2006; 95: 327-30.
3. Ahmad N, Verma AK, Ali M, Srivastava M. Prosthetic Rehabilitation of an Ocular Defect with customized Iris: A Case Report. Malaysian Dental Journal 2014; 36: 1-5.

4. Soganci G, Yalug S, Kocacikli M. An alternative approach to combine orbital prosthesis and obturator: a case report. *Eur J Dent.* 2011 Aug;5(4):459-64.
5. Cevik P, Dilber E, Eraslan O. Different techniques in fabrication of ocular prosthesis. *J Craniofac Surg.* 2012 Nov;23(6):1779-81.
6. Mathews MF, Smith RM, Sutton AJ, Hudson R. The ocular impression: a review of literature and presentation of an alternate technique. *J Prosthodont.* 2000;9:210-6.
7. Beumer III J., Curtis TA., Marunick MT., Maxillofacial Rehabilitation Prosthodontic and Surgical Considerations., 1996 Ishiyaku EuroAmerica Inc.
8. Taylor T *Clinical Maxillofacial Prosthetics* Quintessenz Verlags-GmbH, 2001
9. Raizada K, Rani D. Ocular Prosthesis Contact Lens & Anterior Eye 2007;30:152-62
10. Şahin S, Ayata A, Saygun N, Özdemir A, Ay T. Fonksiyonel Oküler Rehabilitasyon Türkiye Klinikleri *J Dental Sci* 2008;14:123-8.
11. Okubo SR, Kanawati A, Richards MW, Childress S. Evaluation of visual and instrumental shade matching. *J Prosthet Dent* 1998;80: 642-8
12. Chin K, Margolin C, Finger TF. Early ocular prosthesis insertion improves quality of life after enucleation *Optometry* 2006;77:71-5.
13. Reis RC, Dias RB, Carvalho JCM. Evaluation of iris color stability in color prosthesis. *Braz Dent J* 2008;19:370-374.
14. Fernandes AU, Goiato MC, Santos DM. Effect of weathering and thickness on the superficial microhardness of acrylic resin and ocular button. *Cont Lens Anterior Eye* 2009;32:283-7.
15. Goiato MC, Moreno A, Santos DM, Dekon SFC, Pellizzer EP, Pesqueira AA. Effect of polymerization and accelerated aging on iris color stability of ocular prosthesis. *Cont Lens Anterior Eye* 2010;33: 215-18.
16. Goiato MC, Bannwart LC, Haddad MF, Santos DM, Pesqueira AA, Miyahara GI *Fabrication Techniques for Ocular Prostheses – An Overview, Orbit,* 2014;33:229-33.
17. Ow KK, Amrith S Ocular prosthetics: use of a tissue conditioner material to modify a stock ocular prosthesis. *JProsthet Dent* 1997;78: 218-22.
18. Cal E, Güneri P, Kose T. Comparison of the Digital and Spectrometric Measurements of Color Shade Guides *Journal of Oral Rehabilitation* 2006; 33:221-8
19. Joiner A. Tooth color: a review of the literature. *J Dent* 2004;32:3-12
20. Tung FF, Goldstein GR, Jang S, Hittelman E. The Repeatability of an Intraoral Dental Colourimeter *Journal of Prosthetic Dentistry* 2002;88:585-90
21. Bentley C, Leonard RH, Nelson CF, Bentley SA. Quantation of Vital Bleaching by Computer Analysis of Photographic Images *J. Am. Dent Assoc* 1997;30:809-16
22. Wee A, Lindsey D, Kuo S, Johnston W. *Journal of Dental Materials* 2006;22:553-9
23. Bankoğlu Güngör M , Karakoca Nemli S , Turhan Bal B, Doğan A . Farklı içeceklerde bekletilen geçici restorasyon materyallerinin renk stabiliteilerinin karşılaştırılması. *Acta Odontologica Turcica,* 20016;33: 80-5.
24. Yannikakis SA, Zissis AJ, Polyzois GL Color Stability of Provisional Resin Restorative Materials *J Prosthet Dent* 1998;80:553-9
25. Seghi RR, Hewlett ER, Kim J. Visual and Instrumental Colorimetric Assessments of Small Color Differences on Translucent Dental Porcelain. *J. Dent Res* 1989;68: 1760-4.
26. Um CM, Ruyter I.E. Staining of resin-based veneering materials with coffee and tea *Quintessence Int* 1991;22:377-86.
27. Liberman R, Combe EC, Piddock V, Watts DC Color Changes in Acrylic Teeth-Comparison of an Objective Method *J Oral Rehabil* 1996;23:464-9
28. Muench A, Zanatta EC, Ballester RY, Meira JBC. Color unit differences (ΔE) of acrylic resins related to powder-to-liquid ratio, sample thickness and trade marks. *Cienc Odontol Bras* 2004;7: 12-20
29. Turgut S, Bagis B, Ayaz EA, Ulusoy KU, Altintas SH, Korkmaz FM, Discoloration of provisional restorations after oral rinses. *Int J Med Sci* 2013;10:1503-9.

INCISURA SCAPULAE MORFOMETRİSİ VE TIPLENDİRİLMESİ

MORPHOMETRY AND TYPING OF SUPRASCAPULAR NOTCH

Yadigar KASTAMONİ¹, Semra AKGÜN¹, Kenan ÖZTÜRK¹, Mehtap AYAZOĞLU¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD. Isparta, Türkiye.

Cite this article as: Kastamoni Y, Akgün S, Öztürk K, Ayazoğlu M. Morphometry And Typing Of Suprascapular Notch. Med J SDU 2020; 27(3): 309-313.

Öz

Amaç

Incisura scapulae, scapula'nın margo superior'unun processus coracoideus'un tabanıyla birleştiği yerde bulunan çentiktir. Incisura scapulae, lig.transversum scapulae superius ile kapatılarak bir foramene dönüşür. Bu foramenden n.suprascapularis geçer. Çentiğin şeklindeki ve boyutundaki farklılıklar suprascapular sinir sıkışmasına sebep olabilir.Bu çalışmanın amacı incisura scapulae'nin şekil değişikliklerini, derinliğini ve genişliğini incelemek ve sağ-sol taraflar arasında farklılık olup olmadığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Laboratuvarı'nda bulunan 18 adet scapula incelendi. Incisura scapulae milimetrik cetvel ile fotoğraflandı ve ölçümler Image J programı ile hesaplandı. Veriler SPSS 20 programı ile analiz edildi. Incisura scapulae'nin derinliği ve genişliği ölçüldü. Incisura scapulae'lar şekline ve derinliğine göre 5 gruba ayrıldı. Tip I - derin ve U şeklinde; tip II - sığ ve U şeklinde; tip III - derin ve V şeklinde; tip IV - sığ ve V şeklinde ve tip V - çentiği delik şeklinde olarak gruplandırıldı.

Bulgular

Tip I, Tip II, Tip III, Tip IV ve Tip V sırasıyla %27,7, %16,6, %11,1, %33.3 ve %11,1 oranlarında bulundu. Sağ ve sol taraf incisura scapulae derinliği ve genişliği karşılaştırıldığında ise taraflar arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Sonuç

Çalışmamızda incelenen incisura scapulae tiplerinin bulunma oranları mevcut çalışmalarla benzer olmakla beraber incisura scapulae tiplerini gruplandırırken daha fazla parametre kullanılmıştır. Incisura scapulae'nin morfolojik değişikliklerinin bilinmesi bu bölgeye yapılacak cerrahi girişimlerde ve sinir sıkışma lezyonlarının tanılanmasında önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Incisura scapulae, Tiplendirme, Morfometri

Abstract

Objective

The suprascapular notch is located where the upper edge of the scapula meets the base of the processus coracoideus.The suprascapular notch is closed with the superior transverse scapular ligament and converted into the hole.The supra scapular nerve passes through this hole.Differences in the shape and size of the notch may causes suprascapular nerve compression.The purpose of this study is to examine the shape, dept hand width of the suprascapular notch and to determine whether there is a difference between the right and left sides.

Materials and Methods

In our study, 18 scapula were examined in the Anatomy Department of Suleyman Demirel University Medicine Faculty. The suprascapular notch was photographed with a millimeter ruler and the measurements

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: ayazoglumehtap@outlook.com

Müracaat tarihi/Application Date: 01.06.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 22.07.2019

ORCID IDs of the authors: Y.K. 0000-0002-3504-5853; S.A. 0000-0001-7166-630X;

K.Ö. 0000-0002-5552-8684; M.A. 0000-0001-9027-7633

were calculated with the Image J program. Data were analyzed with SPSS 20 program. The depth and width of the suprascapular notch were measured. The suprascapular notch were divided into 5 groups according to their shape and depth. Type I –deep and U-shaped; type II –shallow and U-shaped; type III –deep and V-shaped; type IV –shallow and V-shaped and type V - foramen-shaped.

Results

Type I, Type II, Type III, Type IV and Type V was found %27.7, %16.6, %11.1, %33.3 and %11.1, respectively. There was no significant difference between the

sides when the depth and width of the right and left side were compared ($p > 0.05$).

Conclusion

In our study, the incisura scapulae types were similar to the current studies, but more parameters were used to group of the suprascapular notch types in this study. Knowing the morphological changes of the suprascapular notch is important in the surgical interventions to be performed in this region and in the diagnosis of nerve compression lesions.

Keywords: Incisura scapulae, Typing, Morphometry

Giriş

Incisura scapulae, scapula'nın margo superior'unun processus coracoideus'un tabanıyla birleştiği yerde bulunan çentiktir(1). Incisura scapulae lig.transversum scapulae superius tarafından kapatılarak bir deliğe (foramen suprascapularis) dönüşür. Bu delikten n.suprascapularis geçer(2). Literatürde içerisinden n.suprascapularis'in geçtiği farklı incisura scapulae tipleri tanımlanmıştır(3–5). Incisura scapulae'nin genişliği ve derinliğinin değişenlik göstermesi nedeniyle sinir bu bölgede sıkışabilir(6,7).

Plexus brachialis'in truncus superior'undan çıkan n.suprascapularis, m. trapezius'un ön kenarının ve m.omohyoideus'un alt kenarının arkasından geçer ve incisura scapulae'ya ulaşır. Incisura scapulae'dan geçtikten sonra bir dalı m.infraspinatus'u, bir dalı ise m.supraspinatus'u innerve eder. Ayrıca n.suprascapularis'den çıkan ince duyusal dallar, omuz eklem kapsülüne gider (1,2).

Nervus suprascapularis'in hasarı ilk olarak 1959 yılında Kopell ve Thompson tarafından tanımlanmıştır (8). Sinirin, omuzun abduksiyon, horizontal adduksiyon ve aşırı traksiyonu ile başta incisura scapulae'da olmak üzere, izlediği anatomik yol boyunca sıkışabileceği bildirilmiştir (9). Bu yüzden sinirin basısına sebep olan durumlar m.supraspinatus ve m.infraspinatus'un atrofisine yol açar. Ayrıca omuz eklemine arkasında ve scapula üzerinde yakıcı bir ağrı görülür(10,11). Incisura scapulae, anatomik yapısı nedeniyle en zayıf olduğu nokta olup, sinir hasarı sıklıkla bu bölgede ortaya çıkar(8).

Çalışmamızda, n. suprascapularis'in suprascapular sıkışma sendromu'ndaki rolünden dolayı, incisura scapulae'nin tiplerini belirledik ve buna ilişkin ölçümler yaptık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda bulunan 18 adet (8 adet sağ, 10 adet sol) scapula incelendi. Incisura scapulae'nin derinliği ve genişliği ölçülerek, incisura scapulae'nin tiplendirilmesi yapıldı. Incisura scapulae'lar milimetrik cetvel ile fotoğraflandı ve ölçümler Image J programı ile hesaplandı.

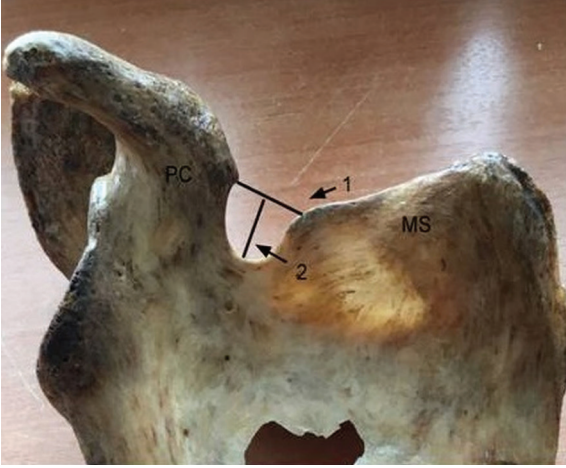
Incisura scapulae genişliği; incisura scapulae'nin margo superior'da başladığı nokta ile processus coracoideus'un başlangıcı arasındaki mesafeden (resim 1.1), incisura scapulae derinliği; margo superior'a teğet geçirilen çizgi ile çentiğin en derin noktası arası mesafeden (resim 1.2) ölçüldü.

Incisura scapulae'lar şekline ve derinliğine göre 5 gruba ayrıldı. Tip I; derin ve U şeklinde (resim 2), tip II; sığ ve U şeklinde (resim 3), tip III; derin ve V şeklinde (resim 4), tip IV; sığ ve V şeklinde (resim 5) ve tip V; çentiği delik şeklinde (resim 6) olarak gruplandırıldı. Veriler SPSS 20 programı ile analiz edildi.

Bulgular

Çalışmamızda Tip IV (sığ ve V şeklinde) incisura scapulae en fazla (%33,3), tip III (derin ve V şeklinde) ve tip V (çentiği delik şeklinde olan) en az (%11,1) sayıdaydı. Sağ ve sol taraf incisura scapulae derinliği ve genişliği karşılaştırıldığında taraflar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Incisura scapulae tipleri, derinlik ve genişlikleri Tablo 1'de ve tiplerine göre frekansları ise Tablo 2'de gösterilmiştir.



Resim 1
1. Incisura scapulae genişliği 2. Incisura scapulae derinliği MS: margo superior PC: processus coracoideus



Resim 2
Tip I; derin ve U şeklinde incisura scapulae



Resim 3
Tip II; sıg ve U şeklinde incisura scapulae



Resim 4
Tip III; derin ve V şeklinde incisura scapulae



Resim 5
Tip IV; sıg ve V şeklinde incisura scapulae



Resim 6
Tip V; çentiği delik şeklinde olan

Tablo 1 Incisura scapulae taraf, tip, derinlik ve genişlik ölçümleri

No	Tip	Taraf	Genişlik	Derinlik
1	1	sağ	4,818	4,901
2	2	sağ	5,951	3,525
3	2	sağ	6,957	3,288
4	5	sağ	4,97	8,504
5	1	sağ	15,499	9,245
6	4	sağ	7,512	1,61
7	1	sağ	10,352	9,454
8	3	sağ	15,506	6,928
9	4	sol	8,389	3,278
10	4	sol	10,015	2,461
11	4	sol	11,055	4,469
12	2	sol	6,596	5,379
13	4	sol	6,604	2,906
14	4	sol	8,159	2,499
15	1	sol	6,818	8,611
16	1	sol	10,567	9,261
17	3	sol	15,367	7,354
18	5	sol	3,56	6,906

Tablo 2 Incisura scapulae tipleri ve frekansları

	N	Frekans
Tip I	5	%27,7
Tip II	3	%16,6
Tip III	2	%11,1
Tip IV	6	%33,3
Tip V	2	%11,1

Tartışma

Incisura scapulae, lig.transversum scapulae superior tarafından bir deliğe dönüştürülür ve içerisinden n.suprascapularis geçer. Incisura scapulae'nin derinliği ve genişliğindeki değişkenlik, n.suprascapularis'in bu bölgede sıkışmasına sebep olabileceğinden dolayı önemlidir. Tıbbi tedaviden sonuç alınamayan suprascapular sıkışma sendromu olan hastalarda lig.transversum scapulae superior'un cerrahi olarak

çıkarılması sonucunda sinir basıdan kurtarılmaktadır(10,12-14).

Aydınlioğlu ve ark. 150 scapula'da yaptıkları çalışmada incisura scapulae'yi; normal çentiğe sahip olanlar, çentiğin tam bir kemik köprü ile "foramen" şekline dönüştüğü scapula örnekleri, çentiğin kısmi bir kemik köprü ile kapalı olduğu scapula örnekleri ve incisura scapulae'nin bulunmadığı scapula örnekleri olarak 4 tipe ayırmışlardır. Üç (%2) örnekte tam bir kemik

köprü ile "foramen" şekline dönüşen incisura scapulae tanımlamışlardır. Yirmi dört (%16) örnekte kısmi kemik köprü şeklinde incisura scapulae bulunduğunu, 27 (%18) örnekte çentik bulunmadığını, 96 (%64) örnekte ise normal incisura scapulae bulunduğunu söylemişlerdir(3). Rengachary çentik bulunmayan örnekleri, scapula'nın üst kenarında çöküntü bulunan (%8) ve geniş V şekline sahip olanlar (%31) olarak ikiye ayırmıştır(15). Çalışmamızda ise incisura scapulae'nin delik şekline dönüştüğü scapula'lar (tip V) %11,1 oranında ve sığ ve V şeklinde olan (tip IV) ise %33,3 oranındaydı.

Kale ve ark. 31 scapula üzerinde yaptıkları çalışmada incisura scapulae tip I (V şeklinde), tip II (U şeklinde) ve tip III (tam olarak tamamlanmamış daire şeklinde) olarak sınıflandırılmıştır. Tip I %58,06 (n=18), tip II %32,26 (n=10) ve tip III %9,68 (n=3) oranında bildirilmiştir(5). Ticker ve ark. incisurascapulae'nin morfolojik biçimini %77 oranında "U" ve %23 oranında "V" şeklinde gözlemlemişlerdir (16). Çalışmamızda incisura scapulae'lar; derin ve U şeklinde (tip I), sığ ve U şeklinde (tip II), derin ve V şeklinde (tip III), sığ ve V şeklinde (tip IV) ve çentikli delik şeklinde (tip V) olmak üzere 5 grupta incelendi. Çalışmamız incisura scapulae'ları hem şekil hem de derinliğine göre tiplerine ayırdığı için diğer çalışmalardan farklıdır.

Seyss ve ark. ise modifiye X-Ray tekniği ile spondylosis cervicalis'li 250 hastada, 3 tip incisura scapulae belirlemişlerdir. Tip 1 derin ve keskin, Tip 2 genişlemiş ve keskin ve Tip 3 ise düz olarak tanımlanmıştır. Tip 3'ü oluşturan düz incisura scapulae'yi 4 olguda tespit etmişlerdir(17).

Sabancıoğulları ve ark. 75 scapula'da yaptıkları çalışmada scapula'ları çentik şekillerine göre altı farklı tipe ayırmışlardır. Yirmi iki adet olan sığ ve geniş çentikli scapula'ların (Tip 3) en fazla sayıda (%29,33), 4 adet olan derin ve dar çentikli scapula'ların (Tip 2) ise en az sayıda (%5,33) bulunan incisura scapulae tipi olduğunu bildirmişlerdir(18).

Rengachary ve ark. 211 yetişkin scapula'sında yaptıkları çalışmada, incisura scapulae'nin şekil ve boyutlarını belirlemişlerdir. Kendi sınıflandırmalarına göre, özellikle tip IV (küçük ve "V" şeklinde-%3) ve tip VI (delik şeklinde-%4) çentiklerde sinir basısı riskinin arttığını bildirmişlerdir (14).

Sonuç

Incisura scapulae'nin derinliği ve genişliğindeki değişkenliğin, n. suprascapularis'in sıkışmasına sebep olabileceği düşünüldüğünde, sıkışma sendromunun

sebebi olduğu klinik bulguların anlaşılması ve bölgeye yapılabilecek cerrahi girişimlerde incisura scapulae'nin morfolojik özellikleri önemlidir.

Çalışmamızda incelenen incisura scapulae'ya ait parametreler ve incisura scapulae tiplerinin bulunma oranları mevcut çalışmalara benzer olmakla beraber incisura scapulae tiplerini gruplandırırken geçmişte yapılan çalışmalardan fazla parametre kullanılmıştır.

Incisura scapulae'nin morfolojik değişikliklerinin bilinmesi bu bölgeye yapılacak cerrahi girişimlerde ve sinir sıkışma lezyonlarının tanınmasında faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. Moore KL, Dalley FA. Kliniğe Yönelik Anatomi. 4th ed. Şahinoğlu K., editor. Nobel tıp kitapevi; 2007. 669-709 p.
2. Standring S. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 40th ed. 2008. 793-794 p.
3. Aydınlioğlu A, Diyarbakırlı S, Keleş P, Yüceer N. Çentik Değişiklikleri. Türk Nöroşirurji Derg. 1997;7:40-4.
4. Yılmaz MT, Gümüş S, Uysal İ, Paksoy Y, Şeker M. Multidedektör Bilgisayarlı Tomografi ile Insisura Scapulae'nin Morfolojik İncelemesi. Selçuk Tıp Dergisi. 2012;28(4):222-6.
5. Kale A, Edizer M, Demir MT, Dokuz C, Çorumlu U. Scapula Morfometrisinin İncelenmesi. Dirim. 2004;26-35.
6. Çavdar S, Köktürk G, Yalın A, Arısan E. Observations on suprascapular region: Anatomical study noting the clinical significance of suprascapular notch, suprascapular nerve, artery and vein. Hacettepe Med J. 1991;24:113-8.
7. Vastamäki M, Göransson H. Suprascapular nerve entrapment. Clin Orthop Relat Res. 1993;Dec;(297):135-43.
8. Cummins CA, Messer TM, Nuber GW. Suprascapular Nerve Entrapment. J Bone Jt Surg. 2000;82-A:415-24.
9. Fabre T, Piton C, Leclouerec G, Gervais-Delion F, Durandau A. Entrapment of the suprascapular nerve. J Bone Jt Surg. 1999;May;81(3):414-9.
10. Hrdlička A. The scapula: Visual observations. Am J Phys Anthropol. 1942;29(1):73-94.
11. Yoon TN, Grabis M, Guillen M. Suprascapular nerve injury following trauma to the shoulder. J Trauma. 1981;Aug;21(8):652-5.
12. Garcia G. Bilateral suprascapular-nerve entrapment syndrome. Case report and review of the literature. J Bone Jt Surg Am. 1981;Mar;63(3):491-2.
13. Rengachary SS, Neff JP, Singer PA, Brackett C. Suprascapular entrapment neuropathy: a clinical, anatomical, and comparative study. Part 1: clinical study. Neurosurgery. 1979;Oct;5(4):441-6.
14. Rengachary SS, Burr D, Lucas S, Hassanein KM, Mohn MP, Matzke H. Suprascapular entrapment neuropathy: a clinical, anatomical, and comparative study. Part 2: anatomical study. Neurosurgery. 1979;Oct;5(4):447-51.
15. Wilkins RH, Rengachary SS. Entrapment neuropathies. Neurosurgery. 1985;2:1771-88.
16. Ticker JB, Djurasovic M, Strauch RJ, April EW, Pollock RG, Flatow EL, Bigliani LU. The incidence of ganglion cyst and variations in anatomy along the course of the suprascapular nerve. J Shoulder Elbow Surg. 1998;7(5):472-8.
17. Seyss R. Morphology of the incisura scapulae in relation to the frozen shoulder. Wien Klin Wochenschr. 1978;90(6):191-3.
18. Sabancıoğulları V, Koşar Mİ, Erdil FH, Çimen M, Ayca K. Morphometry of the suprascapular notch. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2006;28(2):45-9.

KML VE KML LÖSEMİK KÖK HÜCRESİ ARASINDA MikroRNA EKSPRESYON DEĞİŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF MicroRNA EXPRESSION CHANGES BETWEEN CML AND CML LEUKEMIC STEM CELL

Melek PEHLİVAN¹, Mustafa SOYÖZ^{2,3}, Hatice İlayhan KARAHAN ÇÖVEN^{2,3}, Burcu ÇERÇİ^{2,3}, Tülay KILIÇASLAN AYNA^{2,3}, Halil ATEŞ⁴, Zeynep YÜCE⁵, Hakkı Ogün SERCAN⁵

¹ Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, İzmir, Türkiye

² Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, İzmir, Türkiye

³ Doku Tıplama Laboratuvarı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

⁴ Hematoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye

⁵ Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye

Cite this article as: Pehlivan M, Soyöz M, Karahan Çöven Hİ, Çerçi B, Kılıçaslan Ayna T, Ateş H, Yüce Z, Sercan HO. Evaluation Of MicroRNA Expression Changes Between CML And CML Leukemic Stem Cell. Med J SDU 2020; 27(3): 315-321.

Öz

Amaç

Kronik Miyeloid Lösemi (KML), hematopoetik kök hücreden (HKH) köken alan miyeloproliferatif bir hastalıktır. MikroRNA'lar (miRNA), transkripsiyon sonrası gen ekspresyonunu düzenleyen küçük kodlamayan RNA'lardır. miRNA'lar KML'nin progresyonunda, lösemik kök hücre büyümesi ve tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) direncinin gelişmesinde hücre homeostazisini etkilemektedirler. Bu çalışmada KML lösemik hücresi ve KML lösemik kök hücresi (LKH) arasında değişen miRNA ekspresyon profillerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

KML hücre hattı olan K562 hücrelerinden, manyetik hücre ayırılama (MACS) yöntemi kullanılarak CD34+CD38- lösemik kök hücreleri ayrılmıştır. Ayrımlanan LKH'lerin saflığının %85-92 arasında olduğu akım sitometri yöntemi ile gösterilmiştir. K562 ve K562 LKH'leri arasında, gerçek zamanlı kantitatif PCR ile kanser kök hücre ilişkili 84 adet miRNA'nın ekspresyon değişimleri incelenmiştir.

Bulgular

K562 ve K562 LKH'leri arasında, kök hücre ilişkili olduğu bilinen 84 adet miRNA'dan 7'sinin anlamlı düzeyde değiştiğini gözledik ($p<0,05$). K562 LKH'lerinde hsa-miR-29b-3p'nin ekspresyon düzeylerinde artış izlenirken; hsa-miR-320d, hsa-miR-96-5p, hsa-let-7e-5p, hsa-miR-17-5p, hsa-miR-181b-5p hsa-miR-423-5p'da azalma olduğu gözlenmiştir.

Sonuç

KML lösemik hücreleri ile KML LKH'leri arasında proliferasyon, eritroid farklılaşma, kendi kendini yenileme ve apoptoz sürecinde rol alan miRNA'lar ve hedef genlerinin ekspresyonlarındaki değişim, hastalığın ilerlemesinde miRNA'larında rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu nedenle KML LKH'lerine özgü miRNA'ların hastalığın progresyonunun ve TKİ direncinin önlenmesi için yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesinde hedef moleküller olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kronik Myeloid Lösemi, Lösemik Kök Hücre, miRNA

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

Müracaat tarihi/Application Date: 26.09.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 05.12.2019

ORCID IDs of the authors: M.P. 0000-0001-8755-4812; M.S. 0000-0001-5159-6463;

H.İ.K.Ç. 0000-0002-3371-7345; B.Ç. 0000-0002-7477-1073; T.K.A. 0000-0001-7993-978X;

H.A. 0000-0002-0112-5505; Z.Y. 0000-0002-2762-0942; H.O.S. 0000-0002-2449-1794

Abstract

Objective

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a myeloproliferative disease, originating from the hematopoietic stem cells (HSC). MicroRNAs (miRNA) are small noncoding RNAs that post transcriptionally regulate gene expression. miRNAs have been implicated in the progression of CML and may affect growth of leukemic stem cell and cell homeostasis in the development of tyrosine kinase inhibitors (TKI) resistance. In this study, we aimed to investigate miRNA expression profiles ranging from CML leukemic cell and CML leukemic stem cell (LSC).

Material and Methods

CD34⁺CD38⁻ leukemic stem cell population was isolated from K562 cells by Magnetic Cell Separation (MACS) method. The purity of the separated LSCs were controlled by flow cytometry (85-92%). Expression changes of 84 cancer stem cell related miRNAs were analyzed by real-time quantitative PCR between K562 and K562 LCS.

Results

Data analysis revealed that 7 of 84 miRNAs were changed in K562 LKH as compared to K562 cells ($p < 0.05$). We observed that the expression levels of hsa-miR-29b-3p was upregulated, whereas hsa-miR-320d, hsa-miR-96-5p, hsa-let-7e-5p, hsa-miR-17-5p, hsa-miR-181b-5p, hsa-miR-423-5p were downregulated in K562 LSCs.

Conclusions

The change in the expression of miRNAs and their target genes involved in the proliferation, erythroid differentiation, self-renewal and apoptosis process between in the K562 and K562 LCS suggests that they may play a role in miRNAs in disease progression. Therefore, CML LSC miRNAs may be target molecules in the development of new strategies for the prevention of disease progression and TKI resistance.

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia, Leukemic Stem Cell, miRNA

Giriş

Kronik Miyeloid Lösemi (KML); malign, myeloproliferatif, bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır. 9 ile 22 no'lu kromozom arasındaki resiprokal translokasyon sonucu oluşan Philadelphia kromozomu (Ph), KML hastalığının oluşumunda temel genetik bozukluk olarak bilinmektedir. Translokasyon sonrasında BCR (Breakpoint Cluster Region) geni ile ABL (Abelson murine leukemia viral oncogene homolog-1) geni, BCR-ABL kimerik genini oluştururlar (1). ABL geni normal koşullarda, sıkı bir denetime tabi olan bir tirozin kinaz kodlar. BCR-ABL tarafından kodlanan onkoprotein ise, hücre sel denetimlerden bağımsız ve artmış tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. BCR-ABL onkoproteinini hedef alan tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ'ler) çoğu KML hastası için birinci basamak tedavidir (2). İmatinib klinikte kullanıma sokulan ilk BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörüdür. İmatinib ve onu takip eden yeni nesil TKİ'ler (dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib) KML tedavisinde hastalığın kontrol altına alınmasını sağlayarak, genel sağ kalım ve prognozu önemli ölçüde iyileştirmiştir. (3). İkinci ve üçüncü kuşak TKİ'ler, imatinib'den daha güçlü ve seçici özellikte olup; hasta komorbiditeleri, hastalık evresi, BCR-ABL1 mutasyon durumu gibi farklı hasta ve hastalık özelliklerine göre farmakolojik profil ve yanıt sergilerler (4). Bununla birlikte, farklı genetik mekanizmaların neden olduğu ilaç

direncinin gelişimi, TKİ'lerin klinik uygulamasında ana sorundur. Direnç gelişim mekanizmalarının başında BCR-ABL geninde TKİ'lerin bağlanma bölgesindeki mutasyonlar gelir (5). Buna ek olarak tanımlanan diğer direnç mekanizmaları, BCR-ABL gen amplifikasyonu, serum proteinlerine bağlanma nedeniyle hücre içine alınamama ve hücre yüzey pompaları nedeniyle hücre dışına atılım olarak özetlenebilir. Son iki mekanizma TKİ'nin hücre içi etkin konsantrasyonlara ulaşmasını engelleyerek etki gösterir (6,7). Ancak bu tanımlanmış mekanizmalar, direnç izlenen olguların hepsini kapsamamaktadır. Halen direnç gelişen hastaların yaklaşık %15'inde altta yatan neden bilinmemekte ve bu konuda yoğun araştırmalar sürdürülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar KML lösemik kök hücrelerinin TKİ'lere karşı yapısal olarak dirençli olduğunu göstermiştir (8,9). LKH'lerin, kendi kendini yenileyebilme ve çok-soyulu (multi-lineage) hematopoezi yeniden çoğaltabilme kabiliyeti de dahil olmak üzere normal HKH ile bazı özellikleri paylaştığına inanılmaktadır. Yaygın olarak kabul edilen bir hipotez, KML LKH'nin, lösemik klonun CD34⁺ CD38⁻ fraksiyonu içerisinde bulunmasıdır (5,10). KML kök hücrelerinde CD34⁺ CD38⁻ işaretleyicilerinin tanımlanması ve bu kök hücrelerin tümör agresifliği, metastaz, tedaviye direnç ve tümör nüksü ile ilişkili bulunmasıyla, bu hastalık için gelişmiş bir LKH fenotipi tanımlanmıştır (11,12).

Bir diğer araştırma alanı ise mikroRNA (miRNA)'ların ekspresyon seviyelerindeki değişikliklerin direnç oluşumundaki rolüdür. miRNA'lar, gen ekspresyonunu kontrol eden, kısa sekansa (~20-23 nükleotitler) sahip kodlayıcı olmayan düzenleyici RNA'lardır (13). miRNA'lar, önemli biyolojik işlemlerin kontrolünde yer alan birçok genin mRNA'larına seçici olarak bağlanarak yıkılmasına neden olur veya transkripsiyonlarını inhibe ederek gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzenlenmesinde rol oynarlar (14,15). KML'de miRNA'ların, gen ekspresyon profilleri ve fenotipik sonuçlarını modüle eden güçlü epigenetik araçlar olduğu ileri sürülmüştür (16). miRNA'ların anormal ekspresyonunun hastalığın patogenezi, ilerleyişi ve tedaviye yanıtla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bir miRNA, bir tümör baskılayıcı veya bir onkogen olarak işlev görebilir (17).

Bu çalışma ile amacımız KML lösemik hücreleri ile KML lösemik kök hücreleri arasında farklılık gösteren ve kanser kök hücreleri ile ilişkilendirilebilecek miRNA ekspresyon profillerini tanımlamaktır. Bu amaç doğrultusunda KML çalışmalarında yaygın olarak kullanılan lösemi hücre hattı K562'den, manyetik hücre ayırılama (MACS) yöntemi ile CD34⁺CD38⁻LKH'leri ayrıldı. Ayrılmış hücrelerin saflığı akım sitometrisi yöntemiyle doğrulandıktan sonra K562 ve K562 LKH'de miRNA'ların ekspresyon değişimleri incelendi. İki hücre grubu arasında ifadeleri değişen miRNA'ların saptanması, onların KML'de LKH'leri hedef alacak tedavi stratejilerinde kullanımlarının önünü açacaktır.

Gereç ve Yöntem

Hücre Kültürü

İnsan KML hücre hattı olan K562 DSMZ (Leibniz-Institut Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen-GmbH, Braunschweig, Almanya)'dan alınarak kültüre edildi. Hücreler % 10 fetal sıgır serum (FBS), 1µg/ml penisilin/streptomisin, 2mM L-glutamin içeren RPMI 1640 ortamı içerisinde üretildi. Hücreler, 37°C'de %5 CO₂'li etüvde inkübe edildi.

MACS ile Hücre Ayırılama

K562 hücrelerinden manyetik hücre ayırılama yöntemi ile CD34⁺ CD38⁻ lösemik kök hücrelerin ayrılması gerçekleştirildi. CD34⁺ lösemik hücreleri, üreticinin talimatlarına göre MACS CD34 lösemik hücre seçim ve izolasyon kiti (Miltenyi Biotec, Almanya) kullanılarak saflaştırıldı. Ayrılmış CD34⁺ hücreler akım sitometrisinde kontrol edildikten sonra, bu hücre grubundan tekrar CD38⁻ hücreleri CD38 mikrobombuğu (Miltenyi Biotec, Almanya) kullanılarak MACS (Miltenyi Biotec Quadro, Almanya) yöntemi ile ayrıldı.

Böylece CD34⁺/CD38⁻ hücre grubu elde edildi.

Akım sitometrisi

Ayrılmış hücrelerin saflığı akım sitometrisinde (FACSCanto II flow cytometer, BD Biosciences, San Jose, CA 95131 USA) kontrol edildi. Hücre süspansiyonu üzerine 5 µl CD34 PE, 5 µl CD38 FITC (Miltenyi Biotec, Almanya) antikorları eklendi. 30 dakika inkübasyondan sonra tüplere 1000 µl fosfat tamponlu tuz çözeltisi (PBS) eklenerek 1900 rpm'de 5 dk santrifüjlendi. Pellet üzerine 500 µl PBS eklenerek akım sitometri cihazında FACSDiva software kullanılarak analiz edildi.

miRNA İzolasyonu ve Komplementer DNA Sentezi

Üretici firmanın protokolü doğrultusunda K562 ve K562 CD34⁺CD38⁻ lösemik kök hücrelerinden miRCURY™ RNA izolasyonu (Exiqon, USA) kiti kullanılarak miRNA izolasyonu gerçekleştirildi. İzole edilen miRNA'ların konsantrasyonları hesaplandıktan sonra miRCURY™ Universal RT microRNA PCR Universal cDNA sentez (Exiqon, USA) kitinde belirtilen reaksiyon hazırlanarak cDNA sentezi gerçekleştirildi.

miRNA Ekspresyon Profili

Ekspresyon çalışmalarında 'Cancer Stem Cell miRNAs PCR Array Paneli' örnek alınarak primer tasarımı yapıldı (Exiqon miRCURY LNA™ RT microRNA PCR Panel, USA). Örnek alınan bu panel kök hücreler ile ilişkilendirilmiş 84 adet miRNA ve kontrol primerlerini içermektedir. miRCURY LNA™ RT microRNA PCR ExiLENT SYBR® Green master mix (Exiqon, USA) kiti kullanılarak üretici firmanın protokolü doğrultusunda CFX96-RT PCR (Biorad, USA) cihazında reaksiyon gerçekleştirildi.

Biyoinformatik Analiz

Çalışmada elde edilen Cq değerlerinin 2^{-ΔΔCt} yöntemi ile rölatif kantitasyonu yapıldı. P değeri 0.05'in altında olan değerler anlamlı olarak kabul edildi. Ekspresyon analizlerinin değerlendirilmesi "QIAGEN Data Analysis" programı kullanılarak gerçekleştirildi (<https://www.qiagen.com/tr/shop/genes-and-pathways/data-analysis-center-overview-page/>).

Bulgular

K562 Hücre Hattından Ayrılmış CD34⁺CD38⁻ Kök Hücre Saflığının Değerlendirilmesi

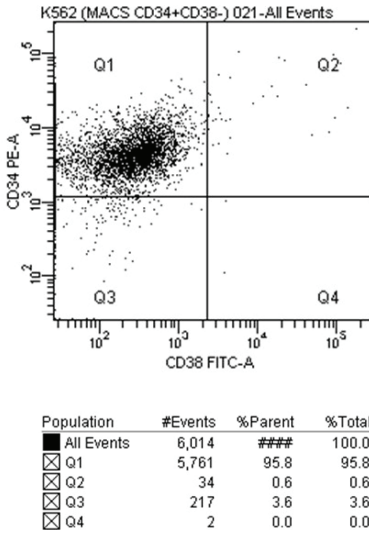
Manyetik hücre ayırılama yöntemi ile K562 hücre hattından CD34⁺ CD38⁻ lösemik kök hücrelerin ayrılması gerçekleştirildi. Ayırılama sonrası akım sitometrisinde CD34 ve CD38 antikorları kullanılarak elimizdeki hücrelerin saflık yüzdesinin %85-92 arasında olduğu gösterildi (Şekil 1).

miRNA İzolasyonu ve Ekspresyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi

K562 ve K562 LKH hücrelerinden ayrı ayrı miRNA izolasyonu ve cDNA çevriminin gerçekleştirilmesinden sonra ekspresyon düzeyleri, kök hücreler ile ilişkilendirilmiş miRNA'ları içeren bir PCR dizini (Array) ile gösterildi. Elde edilen Cq değerlerinin $2^{-\Delta\Delta Ct}$ yöntemi ile rölatif kantitasyonu yapılarak, p değeri 0.05'in altında olan değerler anlamlı olarak kabul edildi. Ekspresyon analizlerinin değerlendirilmesi "QIAGEN Data Analysis" programı kullanılarak gerçekleştirildi. K562

Şekil 1

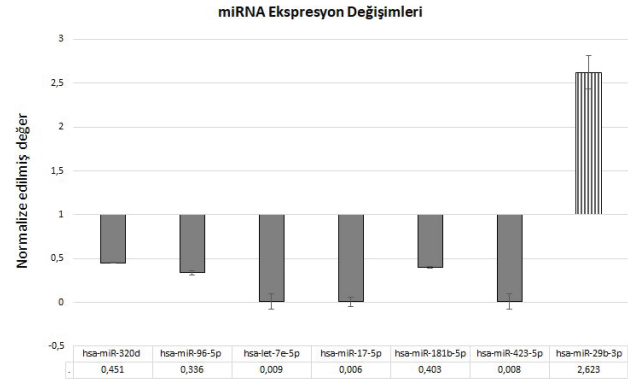
K562 CD34+CD38- lösemik kök hücrelerinin saflığının akım sitometrisi yöntemi ile kontrol edilmesi (Q1: %95,8).



ve K562 LKH'leri arasında, kök hücre ilişkili 84 adet miRNA'nın ekspresyon değişimleri incelendi (Tablo1). Sonuçlarımıza göre, kök hücre ilişkili olduğu bilinen 84 adet miRNA'dan 7'si, K562 ve K562 LKH'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gösterdi ($p < 0,05$) (Şekil 2). K562 LKH'lerinde hsa-miR-29b-3p'nin ekspresyon düzeylerinde artış izlenirken; hsa-miR-320d, hsa-miR-96-5p, hsa-let-7e-5p, hsa-miR-17-5p, hsa-miR-181b-5p hsa-miR-423-5p'da azalma olduğu gözlenmiştir (Şekil 1).

Şekil 2

K562 ve K562 LKH 'leri arasında miRNA ekspresyon değişimlerinin karşılaştırılması (Normalizasyon K562'ye göre yapılmıştır) ($p < 0,05$).



Tablo 1

K562 ve K562 LKH'leri arasında PCR dizininde incelenen kanser kök hücre ilişkili miRNA'ların listesi

hsa-let-7a-5p	hsa-miR-122-5p	hsa-miR-134-5p	hsa-miR-137	hsa-miR-145-5p	hsa-miR-181a-5p	hsa-miR-181c-5p	hsa-miR-183-5p	hsa-miR-184	hsa-miR-200a-3p	hsa-miR-200c-3p	UniSp3 IPC
hsa-miR-320d	hsa-miR-34a-5p	hsa-miR-141-3p	hsa-miR-182-5p	hsa-miR-200b-3p	hsa-miR-203a	hsa-miR-21-5p	hsa-miR-296-5p	hsa-miR-302a-3p	hsa-miR-429	hsa-miR-9-5p	UniSp6 CP
hsa-miR-96-5p	hsa-let-7b-5p	hsa-let-7c-5p	hsa-let-7d-5p	hsa-let-7e-5p	hsa-let-7f-5p	hsa-let-7g-5p	hsa-let-7i-5p	hsa-miR-16-5p	hsa-miR-17-5p	hsa-miR-181b-5p	UniSp3 IPC
hsa-miR-22-3p	hsa-miR-373-3p	hsa-miR-517a-3p	hsa-miR-105-5p	hsa-miR-106b-5p	hsa-miR-125b-5p	hsa-miR-132-3p	hsa-miR-135b-5p	hsa-miR-142-3p	hsa-miR-146a-5p	hsa-miR-146b-5p	UniSp3 IPC
hsa-miR-150-5p	hsa-miR-155-5p	hsa-miR-16-2-3p	hsa-miR-193a-3p	hsa-miR-199b-5p	hsa-miR-20a-5p	hsa-miR-221-3p	hsa-miR-222-3p	hsa-miR-223-3p	hsa-miR-25-3p	hsa-miR-299-5p	hsa-miR-29b-3p
hsa-miR-31-5p	hsa-miR-409-3p	hsa-miR-423-5p	hsa-miR-455-3p	hsa-miR-455-5p	hsa-miR-494-3p	hsa-miR-516a-5p	hsa-miR-522-3p	hsa-miR-744-5p	hsa-miR-103a-3p	hsa-miR-10a-5p	hsa-miR-1181
hsa-miR-1207-5p	hsa-miR-128-3p	hsa-miR-130a-3p	hsa-miR-15a-5p	hsa-miR-15b-5p	hsa-miR-185-5p	hsa-miR-425-5p	hsa-miR-451a	hsa-miR-486-5p	hsa-miR-548d-5p	hsa-miR-636	hsa-miR-107
hsa-miR-142-5p	hsa-miR-151a-3p	hsa-miR-365a-3p	hsa-miR-191-5p	U6 snRNA	SNORD38B	SNORD49A	cel-miR-39-3p CP	UniSp2 CP	UniSp4 CP	UniSp5 CP	UniSp6 CP

Tartışma

TKİ'lerin gelişimi ile ilgili son yirmi yılda yapılan çalışmalar KML'yi ölümcül bir lösemi alt türü olmaktan çıkarıp, kontrol edilebilen bir hastalığa dönüştürmüştür (18). Ancak TKİ tedavisi gören hastaların yaklaşık %30'unda zaman içinde TKİ'lere karşı direnç gelişebilmektedir (19). Bu durum direnç oluşum mekanizmaları üzerindeki araştırmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur. TKİ direnç oluşumunda, BCR-ABL'deki mutasyonlar, amplifikasyon, serum proteinlerine bağlanma ve hücre yüzey pompalarının aktifleşmesi gibi mekanizmalar tanımlanmış olmakla beraber; direnç gelişen hastaların yaklaşık %15'inde izlenen TKİ direncinin altında yatan moleküler mekanizmalar bilinmemektedir.

Son yıllardaki araştırmalar lösemik kök hücrelerin TKİ'lere karşı doğal direnç gösterdiğini ortaya koymuştur. Chu ve ark. uzun süreli TKİ tedavisi sonrasında LKH'lerin devamlılığını sürdürdüklerini gösterdiler (9). Benzer şekilde Corbin ve ark., KML'de kök hücrelerin, BCR-ABL kinaz aktivitesinden bağımsız bir mekanizma ile imatinibe karşı hayatta kaldıklarını ifade ettiler (8). BCR-ABL kinaz aktivitesini hedef alan tedavilerin, KML kök hücrelerini tamamen ortadan kaldırmadığı geniş ölçüde kabul görmektedir. Bu nedenle hastalığı giderme konusunda farklı terapötik stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir. TKİ direnç gelişiminde farklı genetik mekanizmaların yanında, epigenetik mekanizmaların da rolü olduğu kabul edilmektedir. Epigenetik mekanizmalar arasında araştırılan alanlardan biri olan miRNA'ların da bu direnç oluşumunda rol aldığı ifade edilmektedir. Spesifik miRNA'ların hematopoetik hücre farklılaşması ve gelişimini düzenlediği bildirilmiştir. KML'de miRNA ifadesi ile ilgili ilk çalışma, CD34⁺ hücrelerde miR-17-92 kümesinin yüksek düzeyde ifade edildiğini göstermiştir (20). Bunu KML'deki anormal miRNA ifade değişimlerini bildiren diğer çalışmalar takip etmiştir. KML'de imatinib tedavisi sonrasında birkaç miRNA'da (miR-146a, miR-142-3p, miR-150, miR-199b-5p) hızla ifade değişimi olduğu gösterildi (21,22). Bir diğer araştırmada bazı miRNA'ların (örneğin miR-26a, miR-29a, miR-100, miR-191, miR-326, miR-422b) yeni tanı konmuş KML hastalarında imatinib direncinin belirleyicileri olarak kullanılabileceği ifade edildi (23).

Biz bu çalışmada TKİ'lere dirençli hücrelerde potansiyel yeni tedavi hedeflerini tanımlayabilmek amacıyla, TKİ'lere dirençli olduğu bilinen LKH ile kök hücre özelliği taşımayan lösemik hücrelerin miRNA profilleri arasındaki farklılıklarını araştırdık. Çalışmamız sonucunda KML hücre hattı K562 ve ondan ayrılmış lösemik kök hücreleri arasında istatistiksel

olarak anlamlı değişim gösteren 7 miRNA tanımlandı: hsa-miR-29b-3p, hsa-miR-320d, hsa-miR-96-5p, hsa-let-7e-5p, hsa-miR-17-5p, hsa-miR-181b-5p, hsa-miR-423-5p. Bunlardan hsa-miR-29b-3p LKH'de ekspresyon artışı gösterirken, diğer 6'sının ifade düzeylerinin azaldığı saptanmıştır.

KML LKH'lerinde ekspresyonunun artmış olduğunu gösterdiğimiz hsa-miR-29b-3p'nin, hematopoezde rol oynadığı ve potansiyel tedavi hedefi olarak ileri sürülen miR-29 ailesinin bir üyesi olduğu bilinmektedir. Bu aile hücresel yerleşimlerine göre benzer dizileri paylaşan üç üyeden oluşur: miR-29a, miR-29b, miR-29c. Li ve ark., miR-29b'nin KML gelişiminde rol aldığını ve hedef bölgesinin ABL1 geninin 3'UTR'si olduğunu göstermiştir (24). Zofia ve ark., K562 hücrelerinde miR-29b'nin tümör supressör etki gösterdiğini ve ABL1 ile BCR-ABL1'in baskılanmasında rol aldığını belirtmişlerdir (25). miR-29 ailesinin potansiyel hedef genleri arasında, Bcl-2 ailesine ait Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) ve miyeloid hücre lösemi dizisi 1 (Mcl-1) de yer almaktadır (26,27). Ek olarak miR-29b artışının ayrıca hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, miyeloid farklılaşmasını desteklediği ve apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Ancak literatürden elde edilen verilerin hücre tipine özgü olduğunu ve kanser hücrelerinin farklılaşma ve/veya transformasyon durumuna bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Artan miR-29b'nin LSC'lerin durgunluk durumu (quiescence state) ve dolayısıyla kemoterapi duyarlılıkları ve sağkalımları üzerindeki etkisi henüz kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır (10).

LKH'lerinde ekspresyonu azalan miRNA'lardan miR181b'nin dahil olduğu miR181 ailesi KML patogenezi ile oldukça ilişkilidir. Blastik kriz KML hastalarının periferik kanlarında miR-181a, miR-181b'nin ekspresyon düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. miR181b ve miR181d'nin Lyn aracılıklı imatinib dirençli KML hücrelerinde Myeloid Cell Leukemia 1 (MCL1) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu hücreler Lyn inhibitörü Dasatinib ile muamele edildiğinde miR-181b ve miR-181d ifadesinin arttığı bulunmuştur (13). Erişkin akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında miR-181b ekspresyonunun, kötü prognoz ve düşük remisyon oranlarıyla ilişkili olduğu; AML hastalarında tam remisyon oranının daha düşük olduğu, nüksüz sağkalım ve genel sağkalım süresinin kısaldığı hastalarda miR-181b ekspresyonunun yüksek olduğu bildirilmiştir (17). miR-181b-5p hedefleri arasında hücre çoğalmasında rol oynayan p27, CREB1 ve TIMP3; apoptoz ve kemoterapi direnci ile ilişkili BCL-2, MCL-1 ve XIAP; hücre göçünde rol oynayan NRP1; ve vasküler inflamasyonda rol oynayan importin- α 3 bulunmaktadır.

miR-181b-5p hedef genlerinin çoğu, hücre çoğalması, apoptoz ve kemoresistans ile ilişkili olduğundan miR-181b-5p'nin lösemi oluşumunda önemli rol oynayabileceğini düşünmekteyiz (28,29).

LKH'lerinde ekspresyonu azalan diğer miRNA'lardan miR-320d'nin ifadesindeki azalışın, yaygın büyük B hücreli lenfoma (DLBCL) hastalarının kötü prognozu ile ilişkili olduğu ve ekspresyonu arttığında hücre proliferasyonunu ve invazyonu baskıladığı gösterilmiştir (30). miR-320d'nin AML hastalarının serumunda normal kontrollere kıyasla anlamlı derecede artmış olduğu da gösterilmiştir (28). Öte yandan miR-96'nın yeni teşhis edilmiş AML hastalarında ifadesinin düşük olduğu ve kötü prognostik belirteçler ile ilişkilendirildiği gösterilmiş; standart kemoterapi sonrası ise miR-96 ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. LKH'de ifadesinin azaldığını göstermiş olduğumuz diğer bir miRNA, miR-128, sağlıklı hastaların kan örneği ile karşılaştırıldığında lösemik hücrelerinde yüksek bulunmuştur (32). Let7e-5p miRNA'sının ise akut lenfoblastik lösemi (ALL)'de ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (33).

Genel lösemik hücre popülasyonu ile karşılaştırıldığında LKH'de ifadesinin azalmış olduğunu göstermiş olduğumuz son miRNA miR-17-5p'dir. miR-17-5p'nin özellikle hücre proliferasyon genlerinin regülasyonunda rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (34). Bu çalışmaların yanı sıra miR-17-5p ifade artışının hematopoezin (normal ve patolojik durumlarda) düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Ek olarak miR-17-5p miyeloid farklılaşmasının modülasyonunda yer alan miR-17-92 polisistronunda kodlanmaktadır (35).

Literatürde görüldüğü gibi, çalışmamız sonucunda saptanmış olan miRNA'lar KML'de lösemik kök hücreler ve TKİ direnci ile doğrudan ilişkilendirilmemiş olsalar da hematopetik sistem fizyolojisi ve farklı lösemiler üzerinde yapılmış araştırmalarda karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamız sonucu K562 ve K562 LKH'leri arasında değişim gösteren miRNA'ların hedef genlerini incelediğimizde binlerce gen karşımıza çıkmaktadır. K562 ve K562 LKH'leri arasında değişim gösteren miRNA'ların Targetscan' a (www.targetscan.org) göre tahmini hedef genleri incelendiğinde, bunların transkripsiyonun düzenlenmesi, hücre içi sinyal kaskadları, apoptoz düzenleme ve hücre çoğalmasının düzenlenmesi ile ilişkili oldukları izlenmiştir. Bu hedef genlerden CDK6 (cyclin-dependent kinase 6), BCL2L1 (BCL2 like1), CRKL (Proto-oncogene C-crk), BCL2 (B-cell lymphoma 2), RUNX1 (Runt-related transcription factor 1), SP1, CDKN1B (Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B), AKT1, PIK3R1'in (Phospho-

inositide-3-kinase) hematopoetik veya lenfoid organ gelişiminde rol aldığı CDK6'nın, eritrosit farklılaşmasının düzenlenmesinde, CDK6 ve RUNX1'in miyeloid hücre farklılaşmasının düzenlenmesinde önemli rolleri olduğu bilinmektedir (21). MikroRNA'ların gen ürünü mRNA'lara bağlanarak, ilgili gen ifadesini azaltıkları göz önünde tutulduğunda LKH'lerde azalan miRNA'larımızın hedefi olan bu genlerin kök hücrede artmış olabilecekleri öngörülmektedir. LKH'de azalan miRNA'larımızın hedef genlerinden biri olan CDKN1B hücre siklusunda görev almaktadır ve diğer hedef gen olan antiapoptotik PI3K yolağının bir üyesi AKT1, BCR-ABL aracılı transformasyonun yanı sıra BCR-ABL kinaz inhibitörlerine cevap olarak da yer alır. PI3K / AKT / mTOR sinyalinin imatinib naif hücrelerinde aktive edildiği, imatinib seçim baskısı altında imatinib'e direnci arttırdığı gösterilmiştir (21).

Kronik myeloid lösemi ile ilişkili olan hedeflere bakıldığında bunların çoğunun MAPK sinyal iletiminde rol oynadığı (E2F3 (E2F Transcription Factor 3), CBL (E3 ubiquitin-protein ligase), CRK (Proto-oncogene C-crk), CRKL (Proto-oncogene C-crk), SOS1 (Son of sevenless), MAPK1 (Extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK)) gözlenmektedir. İlginç şekilde, Ph + hücre hattı K562'de MAPK sinyalinin inhibisyonunun apoptozu indüklediği belirtilmiştir (36).

Sonuç

Verilerimizde K562s LKH'de MAPK sinyal yolağını hedefleyen miRNA'larımız anlamlı şekilde azalmaktadır. Bu azalan miRNA'ların MAPK sinyal yolağının aktivasyonunun azaltılabilmesi için olası hedeflerden biri olabileceğini ve KML LKH'lerine özgü miRNA'lardaki değişimlerin, yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesini kolaylaştırabileceğini düşünmekteyiz.

Teşekkür

Bu çalışma 2016.ÖNP.SHMY.0026 proje numarası ile İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Comert M, Baran Y, Saydam G. Changes in molecular biology of chronic myeloid leukemia in tyrosine kinase inhibitor era. *Am J Blood Res* 2013;19(3):191-200.
2. Litwińska Z, Machaliński B. miRNAs in chronic myeloid leukemia: small molecules, essential function. *Leuk Lymphoma* 2017; 58(6):1297-1305.
3. Holyoake TL, Vetrie D. The chronic myeloid leukemia stem cell: stemming the tide of persistence. *Blood* 2017;129(12):1595-1606.
4. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol* 2018;93(3):442-459.

5. Herrmann H, Cerny-Reiterer S, Gleixner KV, Blatt K, Herndlhofer S, Rabitsch W, Jäger E, Mitterbauer-Hohendanner G, Streubel B, Selzer E, Schwarzingger I, Sperr WR, Valent P. CD34(+)/CD38(-) stem cells in chronic myeloid leukemia Express Siglec-3 (CD33) and are responsive to the CD33-targeting drug gemtuzumab/ozogamicin. *Haematologica* 2012;97(2):219-26.
6. Nestal de Moraes G, Souza PS, Costas FC de F, Vasconcelos FC, Reis FRS, Maia RC. The Interface between BCR-ABL-Dependent and -Independent Resistance Signaling Pathways in Chronic Myeloid Leukemia. *Leuk Res Treatment* 2012;2012:1-19.
7. Elias J, Sameer AP, Hagop K, Jorge C. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of resistance and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25(5):981-95.
8. Corbin AS, Agarwal A, Loriaux M, Cortes J, Deininger MW, Druker BJ. Human chronic myeloid leukemia stem cells are insensitive to imatinib despite inhibition of BCR-ABL activity. *J Clin Invest* 2011;121:396-409.
9. Chu S, McDonald T, Lin A, Chakraborty S, Huang Q, Snyder DS, Bhatia R. Persistence of leukemia stem cells in chronic myelogenous leukemia patients in prolonged remission with imatinib treatment. *Blood* 2011;118:5565-5572.
10. Martiáñez Canales T, de Leeuw DC, Vermue E, Ossenkoppele GJ, Smit L. Specific Depletion of Leukemic Stem Cells: Can MicroRNAs Make the Difference? *Cancers (Basel)*. 2017;9(7):1-23.
11. Jørgensen HG, Holyoake TL. Characterization of cancer stem cells in chronic myeloid leukaemia. *Biochem Soc Trans* 2007;35:1347-1351.
12. Carvajal LA, Steidl U. Eliminating Cancer Stem Cells in CML with Combination Transcriptional Therapy. *Cell Stem Cell* 2016;19:6-8.
13. Di Stefano C, Mirone G, Perna S, Marfe G. The roles of microRNAs in the pathogenesis and drug resistance of chronic myelogenous leukemia (Review). *Oncol Rep* 2016;35(2):614-24.
14. Peláez N, Carthew RW. Biological robustness and the role of microRNAs: A network perspective. *Curr Top Dev Biol* 2012;99:237-255.
15. Nam JW, Rissland OS, Koppstein D, Abreu-Goodger C, Jan CH, Agarwal V, Yildirim MA, Rodriguez A, Bartel DP. Global analyses of the effect of different cellular contexts on microRNA targeting. *Mol Cell* 2014;53:1031-1043.
16. Polakova KM, Koblihova J, Stopka T. Role of Epigenetics in Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2013;8(2):28-36.
17. Yeh CH, Moles R, Nicot C. Clinical significance of microRNAs in chronic and acute human leukemia. *Mol Cancer* 2016;15(1):37.
18. Ferreira LAM, Capannacci J, Hokama NK, Nogueira CR, Ceccarelli M, Cerulo L, D'Angelo F, de Oliveira Montandon Hokama P. Circulating microRNAs expression profile in newly diagnosed and imatinib treated chronic phase-chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2019;60(3):805-811.
19. Machova Polakova K, Koblihova J, Stopka T. Role of epigenetics in chronic myeloid leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2013;8(1):28-36.
20. Venturini L, Battmer K, Castoldi M, Schultheis B, Hochhaus A, Muckenthaler MU, Ganser A, Eder M, Scherr M. Expression of the miR-17-92 polycistron in chronic myeloid leukemia (CML) CD34+ cells. *Blood* 2007;109(10):4399-405.
21. Machová Poláková K, Lopotová T, Klamová H, Burda P, Trněný M, Stopka T, Moravcová J. Expression patterns of microRNAs associated with CML phases and their disease related targets. *Mol Cancer* 2011;10:41.
22. Flamant S, Richie W, Guilhot J, Hols J, Bonnet ML, Chomel JC, Guilhot F, Turhan AG, Rasko JEJ. Micro-RNA response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2010;95:1325-1333.
23. Enériz ESJ, Román-Gómez J, Jiménez-Velasco A, Garate L, Maritn V, Coredu L, Vilas-Zornoza A, Rodríguez-Otero P, Calasanz MJ, Présper F, Agirre X. MicroRNA expression profiling in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients without clinically significant ABL1-mutations. *Mol Cancer* 2009;8:69-72.
24. Li Y, Wang H, Tao K, Xiao Q, Huang Z, Zhong L, Cao W, Wen J, Feng W. miR-29b suppresses CML cell proliferation and induces apoptosis via regulation of BCR/ABL1 protein. *Exp Cell Res* 2013;319(8):1094-1101.
25. Zofia L, Machalinski B. miRNAs in chronic myeloid leukemia: small molecules, essential function. *Leukemia & Lymphoma* 2016;58(6):1297-1305.
26. Mott J, Kobayashi S, Bronk SF, Gores JG. miR-29 Regulates Msl-1 Protein Expression and Apoptosis. *Oncogene* 2007;26(42):6133-6140.
27. Xu L, Xu Y, Jing Z, Wang X, Zha X, Zeng C, Chen S, Yang L, Luo G, Li B, Li Y. Altered expression pattern of miR-29a, miR29b and the target genes in myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol* 2014;3:17.
28. Zhi F, Cao X, Xie X, Wang B, Dong W, Gu W, Ling Y, Wang R, Yang Y, Liu Y. Identification of circulating microRNAs as potential biomarkers for detecting acute myeloid leukemia. *PLoS One* 2013;8(2):e56718.
29. Wang B, Li W, Guo K, Xiao Y, Wang Y, Fan J. miR-181b promotes hepatic stellate cells proliferation by targeting p27 and is elevated in the serum of cirrhosis patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;421(1):4-8.
30. Wu PY, Zhang XD, Zhu J, Guo XY, Wang JF. Low expression of microRNA-146b-5p and microRNA-320d predicts poor outcome of large B-cell lymphoma treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Hum Pathol* 2014;45(8):1664-73.
31. Zhao J, Lu Q, Zhu J, Fu J, Chen Y. Prognostic value of miR-96 in patients with acute myeloid leukemia. *Diagn Pathol* 2014;9:76.
32. Rokah OH, Granot G, Ovcharenko A, Modai S, Pasmannik-Chor M, Toren A et al. Downregulation of Mir-31, Mir-155, and Mir-564 in Chronic Myeloid Leukemia Cells. *PlosOne* 2012;7(4):1-12.
33. Dell'Aversana C, Altucci L. miRNA-mediated deregulation in leukemia. *Front Genet* 2012;3:252.
34. Cloonan N, Brown MK, Steptoe AL, Wani S, Chan WL, Forrest AR, Kolle G, Gabrielli B, Grimmond SM. The miR-17-5p microRNA is a key regulator of the G1/S phase cell cycle transition. *Genome Biol* 2008;9(8):127.
35. Wong P, Iwasaki M, Somerville TC, Ficara F, Carico C, Arnold C, Chen CZ, Cleary ML. The miR-17-92 microRNA Polycistron Regulates MLL Leukemia Stem Cell Potential by Modulating p21 expression. *Cancer Res* 2010;70(9):3833-42.
36. Kang CD, Yoo SD, Hwang BW, Kim KW, Kim DW, Kim CM et al. The inhibition of ERK/MAPK not the activation of JNK/SAPK is primarily required to induce apoptosis in chronic myelogenous leukemic K562 cells. *Leuk Res* 2000; 24(6):527-34.

TÜRKÇE İNTERNET SİTELERİNDEKİ ORTOPEDİK HASTALIKLAR HAKKINDAKİ BİLGİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ: ÖN ÇAPRAZ BAĞ RÜPTÜRÜ ÜZERİNE PİLOT BİR ÇALIŞMA

EVALUATION OF TURKISH INFORMATION ABOUT ORTHOPEDIC DISORDERS ON THE INTERNET: A PILOT STUDY OF ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT INJURY

Erman CEYHAN¹, Utku GÜRHAN¹, Fatih İNCİ¹, Eda KARAIŞMAİLOĞLU², İbrahim Alper YAVUZ¹, Cahit KOÇAK³, Özdamar Fuad ÖKEN¹, Ahmet Özgür YILDIRIM¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

² Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Cite this article as: Ceyhan E, Gürhan U, İnci F, Karaismailoğlu E, Yavuz İA, Koçak C, Öken ÖF, Yıldırım AÖ. Evaluation of Turkish information about orthopedic disorders on the Internet: a pilot study of anterior cruciate ligament injury. Med J SDU 2020; 27(3): 323-330.

Öz

Amaç

Hastaların hastalıkları ile ilgili internet araştırması yapma sıklıkları gün geçtikçe artmaktadır. ÖÇB ameliyatı konusunda bilgi arayan hastalar için internet çok önemli bir kaynaktır. Hastaların kaygılarını, tercihlerini, sorularını daha iyi anlamak için onların ulaştıkları verilerin kaynaklarını incelemek gereklidir. Çalışmamızın amacı internetten arama motorları aracılığı ile ulaşılan ÖÇB rüptürü tanı ve tedavisi ile ilgili Türkçe kaynakların güvenilirliğinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Türkiye pazarındaki en çok kullanılan 3 internet arama motoru tespit edildi. Google (<http://www.google.com>) en yaygın kullanılan arama motoru iken Yandex (<http://www.yandex.com>), ve Yahoo (<http://www.yahoo.com>) diğer popüler arama motorları olarak belirlendi. Belirlenen arama motorlarında “ön çapraz bağ ameliyatı” araştırması yapıldı. Google sonuçlarının ilk 30’u Yandex ve Yahoo sonuçlarının ilk onar tanesi değerlendirildi. İnternet siteleri 2 farklı gözlemci yazar tarafından; sosyal medya, hastane, hekim, akademik,

basın, blog, ve yazarı belirtilmeyen bir kuruma ait olmayanlar ise anonim olarak kategorilere ayrıldı. İnternet sitelerinin uygunluğu ve kalitesi; DISCERN Skoru, Journal Of The American Medical Association (JAMA) benchmark kriterleri ve Bruce-Brand ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu spesifik içerik skoru kullanılarak belirlendi.

Bulgular

Yazar tipine göre en yüksek Bruce Brand ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu spesifik skoru ortalamaları 7,2 ile hekim siteleri ve 7 ile hastane sitelerinden elde edildi. En yüksek skor 25 üzerinden 15 ile bir Ortopedist hekim sitesinde tespit edildi. En düşük skor ise 1 ile bir sosyal medya sitesinden tespit edildi. DISCERN skoru incelemesine göre mükemmel kalite ve minimal eksiklik sınıfına giren sadece 2 site bulundu. Yazar tipleri arasında Bruce Brand, DISCERN ve JAMA Benchmark Skorları bakımından anlamlı farklılık bulunmuştur. ($p=0.006$, $p<0.001$, $p<0.001$)

Sonuç

Bu çalışma ortopedik hastalıklarda Türkçe kaynakların değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamız so-

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

Müracaat tarihi/Application Date: 22.07.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 15.11.2019

ORCID IDs of the authors: E.C. 0000-0002-8095-6058; U.G. 0000-0002-4721-8854;

F.İ. 0000-0002-7960-4880; E.K. 0000-0003-3085-7809; İ.A.Y. 0000-0002-5287-7934;

C.K. 0000-0002-6735-6031; Ö.F.Ö. 0000-0002-3091-9697; A.Ö.Y. 0000-0002-4107-4853;

nucunda ön çapraz bağ ameliyatı ile ilgili olarak; arama motorları üzerinden ulaşılan Türkçe kaynakların hastaları bilgilendirmek için yetersiz olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Hastaların internet üzerinde ulaşacakları kaynakların kalitelerinin ve doğruluklarının değerlendirilmesi, sertifikasyon programları oluşturulması konusunda ortopedi derneklerine, hastanelere, üniversitelere ve hekimlere görevler düşmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ön çapraz bağ, internet verileri, güvenilirlik, DISCERN, JAMA

Abstract

Objective

The frequency of internet research related to patients' diseases is increasing day by day. Internet is a very important resource for patients looking for information on ACL surgery. In order to better understand the concerns, preferences and questions of patients, it is necessary to examine the sources of the data they have reached. The aim of our study is to evaluate the reliability of Turkish sources about the diagnosis and treatment of ACL rupture, which is accessed via search engines.

Materials and Methods

3 most used Internet search engine in Turkey market was determined. Yandex (<http://www.yandex.com>), and Yahoo (<http://www.yahoo.com>) were identified as other popular search engines while Google (<http://www.google.com>) was the most widely used search

engine. The term of "anterior cruciate ligament surgery" was searched. The top 30 results of the Google and the top 10 Yandex and Yahoo results were evaluated with DISCERN score, JAMA benchmark criteria and Bruce – Brand anterior cruciate ligament reconstruction score.

Results

According to the author type, the highest Bruce Brand anterior cruciate ligament reconstruction-specific score averages were obtained from physician sites with 7,2 and 7 from hospital sites with 7. 1 point on a social media site. According to the DISCERN rating evaluation, there were only 2 sites found in excellent quality and minimum deficiency category. There were significant differences between the types of authors in terms of Bruce Brand, DISCERN and JAMA Benchmark Scores. . (p=0.006, p<0.001, p<0.001)

Conclusions

This study is the first study to evaluate Turkish internet sources in orthopedic diseases. As a result of our study; Turkish sources reached through search engines are insufficient to inform patients. We think that national orthopedics associations, hospitals, universities and physicians are responsible for evaluating the quality and accuracy of the resources that the patients will reach on the internet and establishing certification programs.

Keywords : Anterior cruciate ligament, internet knowledge, reliable, DISCERN, JAMA

Giriş

Kişiyeye özel tıp yaklaşımının gelişmesi ve giderek hastalıklar ile ilgili bilgisi artan toplumlar tıp pratiğini farklı bir çağa doğru taşımaktadır.(1) Hastaların hastalıkları ile ilgili internet araştırması yapma sıklıkları gün geçtikçe artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılında yapılan bir çalışmada internete girme ve internette sağlık ile ilgili arama yapma oranları sırasıyla %46 ve %25 iken, bu oranlar 2009 yılında %74 ve %61 olmuştur(2). Yapılan bir anket çalışmasında internet kullanıcılarının yarısının son bir ay içinde internetten tıbbi bilgi araştırdığı bildirilmiştir.(3) İnternette ulaşılan tıbbi verilerin uygunsuz, yetersiz veya eksik olduğunu açıklayan yayınlanmış araştırmalar literatürde mevcuttur. (1, 2, 4-12)

Ön çapraz bağ (ÖÇB) rekonstrüksiyonu en sık uygulanan ortopedik cerrahi girişimlerden birisidir. (13) ÖÇB ameliyatı konusunda bilgi arayan hastalar için

internet çok önemli bir kaynaktır. Hastaların kaygılarını, tercihlerini, sorularını daha iyi anlamak için onların ulaştıkları verilerin kaynaklarını incelemek gereklidir. Sağlık okuryazarlığı bireylerin doğru kararları verebilmek için gerekli temel sağlık bilgisi ve hizmetlerini sağlama, yorumlayabilme ve anlayabilme kapasitesi olarak tanımlanmaktadır.(14) Türkiye'de katılımcıların sadece % 38,6 sı sağlık okuryazarlığı için yeterli görülmüştür.(15) Hastaların ulaştığı bilgileri yorumlama kapasitelerinde mevcut olan engelleri, ulaşılan bilgilerin kalitesizliği daha da dramatik hale getirmektedir.

Literatürde ön çapraz bağ yırtıkları ile ilgili yayınlanan İngilizce internet kaynaklarının bilgilerinin güvenilirliğini araştıran çalışmalar vardır (4, 6, 7, 16, 17). Bu çalışmaların hepsi İngilizce kaynaklardan yapılmıştır. Ortopedi ve Travmatoloji alanında Türkçe kaynakların özelliklerini değerlendiren çalışma yoktur. Her lisandaki internet kaynakları farklı özellik taşır. Çalışmamızın amacı internetten arama motorları aracılığı ile ulaşılan

ÖÇB rüptürü tanı ve tedavisi ile ilgili Türkçe kaynakların güvenilirliğinin değerlendirilmesidir. Ortaya çıkacak olası sonuç ise bu alanda bilimsel açıdan daha kapsamlı ve interaktif sistemlerin geliştirilmesi olacaktır.

Gereç ve Yöntem

Türkiye pazarındaki en çok kullanılan 3 internet arama motoru tespit edildi. Google (<http://www.google.com>) en yaygın kullanılan arama motoru iken Yandex (<http://www.yandex.com>), ve Yahoo (<http://www.yahoo.com>) diğer popüler arama motorları olarak belirlendi. [18] Belirlenen arama motorlarında "ön çapraz bağ ameliyatı" araştırması 07/02/2019 tarihinde yapıldı. Google sonuçlarının ilk 30'unu ve Yandex ve Yahoo! sonuçlarının ilk 10'u kayıt edildi. Arama sonuçlarındaki internet siteleri değerlendirildiğinde farklı arama motorlarından aynı bulunan sonuçlar çıkarıldığında 36 tekil site elde edildi (Resim 1).

İnternet siteleri 2 farklı gözlemci yazar tarafından; sosyal medya, hastane, hekim, akademik, basın, blog, ve yazarı belirtilmeyen bir kuruma ait olmayanlar ise anonim olarak kategorilere ayrıldı. İnternet sitelerinin uygunluğu ve kalitesi; DISCERN Skoru, Journal Of The American Medical Association (JAMA) benchmark kriterleri ve Bruce-Brand ÖÇB rekonstrüksiyonu spesifik içerik skoru kullanılarak belirlendi.(19-21)

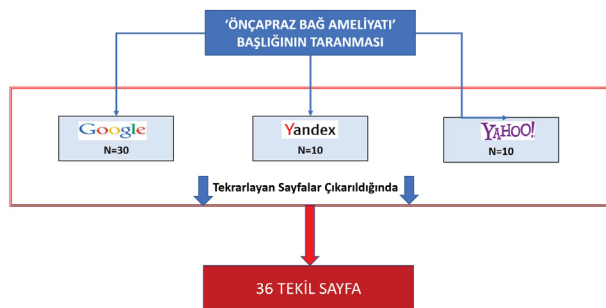
Bruce-Brand ve arkadaşları tarafından daha önce benzer bir çalışmada hazırlanan "ACL Reconstruction Specific Content Score"(Bruce-Brand ÖÇB rekonstrüksiyonu spesifik içerik skoru) bu çalışmada kullanıldı.[4] Skorlamada internet dökümanları her madde 1 puan ile değerlendirilerek maksimum 25 puan olacak şekilde; çok iyi (21-25), iyi (16-21), orta (11-15), zayıf (6-10) ve çok zayıf (0-5) olarak skorlandı.[4] Skorla-

mada değerlendirilen kriterler Tablo 1'de verilmiştir.

DISCERN İngiltere'den uzman bir grup tarafından metinlerde tedavi seçeneklerinin uygunluğunu değerlendirmek amacı ile hazırlanmıştır. Yayının kalitesini 16 soruda değerlendirmektedir. İlk 8 soru yayının güvenilirliğini değerlendirir, takip eden sorular tedavi seçenekleri hakkındaki spesifik detayları sorgular, son soru ise ortalama kaliteyi sorgular. Her soru Hayır'dan Evet'e 1'den 5 puana ölçeklenir. Cevap kesinlikle Evetse 5 puan kesinlikle hayırsa 1 puan verilir. Skorlamada değerlendirilen kriterler Tablo 2'de verilmiştir. 63-75 puan arası mükemmel, 51-62 puan arası iyi, 39-50 arası orta, 27-38 arası yetersiz, 16-26 arası çok yetersiz olarak sınıflanır. Modifiye DISCERN skoru da bulunan skorun 16'a bölünerek soru başına düşen puanın hesaplanması ile bulunur.

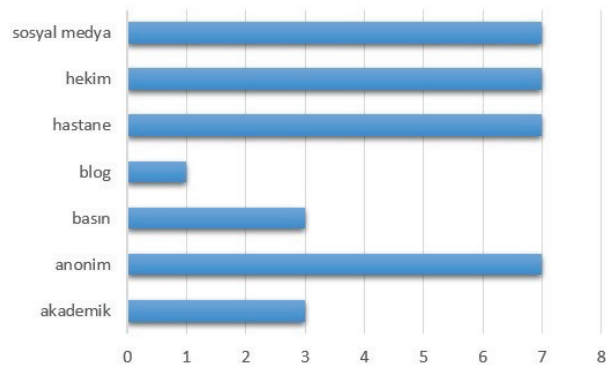
JAMA benchmark kriterleri Silberg ve ark. Tarafından yazıların güvenilirliği, uygunluğu ve işe yararlılığını ölçmekte kullanılır. (19) Değerlendirmede yazarlık, kaynak, tarih, son güncelleme ve ilişkin açıklamaların olup olmadığı (sponsorluk, çıkar çatışmaları, kar kuruluşu ortaklığı) yer alır. Her bir kriter 1 puan ile puanlanır. Bilginin şeffaflığı ve güvenilirliği değerlendirilir.

Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics versiyon 21 paket programı kullanılmıştır. Veriler, ortalama, standart sapma, medyan ve minimum-maksimum değerleri ile özetlenmiştir. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edilmiştir. Parametrik varsayımlar sağlanmadığında, sayısal bir değişken bakımından bağımsız ikiden çok grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, bağımsız iki grup karşılaştırmasında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Resim 1

Arama motorlarından ulaşılan internet siteleri



Resim 2

İnternet kaynaklarının kategori dağılımları

Tablo 1 Bruce-Brand ACL rekonstrüksiyonu spesifik içerik skoru

Genel görünüm	Yönetim	Komplikasyonlar
Yaş	Gözlem	Enfeksiyon
Cinsiyet	Fizik tedavi	Graft fail
Mekanizma	Breys	Diz ağrısı
Foksiyonel kısıtlılık	Harmstring tendon rekonstrüksiyon	Dejenerasyon
Fonksiyonel gereklilikler	Patellar tendon rekonstrüksiyon	
Meniskal yaralanma	Allograft tendon rekonstrüksiyon	
Cerrahi zamanlaması	Tek bant	
Anestezi	Çift bant	
Rehabilitasyon	Anatomik rekonstrüksiyon	
Spora/işe dönüş	Meniskal onarım	
	Revizyon rekonstrüksiyon	

Her madde 1 puan ile değerlendirilerek maksimum 25 puan olacak şekilde; çok iyi (21-25), iyi (16-21), orta (11-15), zayıf (6-10) ve çok zayıf (0-5).

Tablo 2 DISCERN enstrümanı değerlendirme soruları

Kısım 1 : Yayın güvenilir mi?	Kısım 2 : Tedavi seçenekleri hakkında bilgi kalitesi ne kadar iyi?
Amaçlar açık mı?	Her tedavi yönteminin nasıl olduğunu açıklıyor mu?
Amacını karşılıyor mu?	Her tedavi yönteminin avantajlarını tarif ediyor mu?
Yazı konu ile tam alakalı mı?	Her tedavi yönteminin risklerini tarif ediyor mu?
Yazı için kullanılan kaynaklar açık mı?	Tedavi edilmez ise ne olacağını tarif ediyor mu?
Yazıda bilgilerin kullanıldığı yerler uygun biçimde belirtilmiş mi	Tedavi seçeneklerinin ortalama yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini tarif ediyor mu?
Yansız ve tarafsız mı?	Birden fazla tedavi seçeneği olabileceği açıkça anlatılmış mı?
Verilen bilgiler için ek bilgi kaynaklarına ulaşmayı sağlıyor mu?	Ortak karar alma ile ilgili destek sağlıyor mu?
Tartışmalı alanları belirtiyor mu?	Bütün sorulara verilen cevaplara dayanarak, yayının tedavi seçenekleri hakkında bir kaynak olması yönünden yayının kalitesini değerlendiriniz.

Her soru Hayır'dan Evet'e 1'den 5 puana ölçeklenerek maksimum 75 puan olacak şekilde; mükemmel (75-63), iyi (62-51), orta (50-39), yetersiz (27-38), yetersiz (26-16).

Bulgular

Toplam 36 tekil site değerlendirildi. İnternet sitelerinin tiplerine göre dağılımı Resim 2'de gösterilmiştir. Sosyal medya(7), hekim(7) ve hastane(7) siteleri çoğunlukta idi. 7 adet sitenin yazarı anonimdi(7).

Arama motorları arasında Bruce Brand Skoru, Discern Skoru, Modifiye Discern Skoru ve Jama Benchmark bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir

farklılık bulunmamıştır (Kruskal Wallis testi; sırasıyla $p=0.199$, $p=0.917$, $p=0.878$, $p=0.170$) (Tablo 3).

Yazar tipleri arasında Bruce Brand Skoru bakımından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0.006$). Bütün sitelerin ortalama Bruce Brand Skoru 5,68 olarak bulunmuştur. Hastane sitelerinin medyan değeri (medyan:8; min-max:3-10) sosyal medyadan (medyan:3; min-max:1-5) yüksek bulunurken (Mann Whitney U $p=0.036$) ; hekim sitelerinin medyan değeri (med-

Tablo 3 Arama motorları sonuçlarının istatistiki değerlendirilmesi

Değişken	Arama Motoru	Mean	S.Sapma	Median	Minimum	Maximum	P değeri
bruce brand	G	5,87	3,48	5	1	15	0,199
	X	3,9	2,23	3,5	1	8	
	Y	6,9	4,86	4,5	1	15	
discern skoru	G	24,87	13,08	18	15	65	0,917
	X	20	3,23	19,5	16	25	
	Y	27,8	18,78	19	15	65	
modifiye discern skoru	G	1,51	0,81	1,2	1	4	0,787
	X	1,15	0,15	1,15	1	1,5	
	Y	1,69	1,22	1,2	1	4	
jama benchmark	G	1,73	1,01	2	0	4	0,17
	X	1,1	0,99	1	0	3	
	Y	1,3	0,67	1	0	2	

Kısaltmalar : G (Google), X (Yandex), Y(Yahoo)

yan:6.5;min-max:3-15) sosyal medya kaynaklarından (medyan:3;min-max:1-5) yüksek olduğu bulunmuştur (Mann Whitney U; p=0.029) (Tablo 4). Yazar tipine göre en yüksek ortalamalar 7,2 ile hekim siteleri ve 7 ile hastane sitelerinden elde edildi. En yüksek skor 25 üzerinden 15 ile bir Ortopedist hekim sitesiydi. En düşük skor ise 1 ile bir sosyal medya sitesinden tespit edildi.

Yazar tipleri arasında Discern Skoru bakımından anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0.001). Bütün sitelerin skorlarının ortalaması 24,48 olarak bulunmuştur. Ortalama değer Discern skoruna göre yetersiz olarak sınıflanmıştır. Buna göre, hekim sitelerinin medyan değeri (medyan:28.5; min-max:21-65) hem sosyal medyadan (medyan:16; min-max:15-23) hem de anonim sitelerinden (medyan:18; min-max:15-24) yüksek bulunmuştur ve bu fark istatistiki olarak anlamlıdır (Sırasıyla Mann Whitney U; p=0.001 ve 0.008) (Tablo 2). En yüksek skor 64 ile bir Ortopedist hekim sitesiydi. Sadece 2 site 60'ın üzerinde puan alarak mükemmel kalite ve minimal eksiklik sınıfına girebildi. Hekim siteleri 35,7 ortalama ile en yüksek DISCERN Skoruna sahipti.

Yazar tipleri arasında Modifiye Discern Skoru bakımından anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0.001). Discern skorunda bulunan farklılıklara ek olarak, akademik sitelerin medyan değeri (medyan:1.8;min-max:1.5-2.2) anonim sitelerden (medyan:1.1;min-max:1-1.2) yük-

sek bulunmuştur (Mann Whitney U p=0.024) (Tablo 3).

Yazar tipleri arasında Jama Benchmark Skoru bakımından anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0.001). Buna göre, akademik medyan değeri (medyan:4;-min-max:4-4) hem sosyal medyadan (medyan:1;-min-max:0-2) hem de anonimden (medyan:0.5;-min-max:0-2) yüksek bulunmuştur (Sırasıyla Mann Whitney U; p=0.004 ve 0.001). Aynı şekilde; hastanenin medyan değeri (medyan:2;min-max:1-3) hem sosyal medyadan (medyan:1;min-max:0-2) hem de anonimden (medyan:0.5;min-max:0-2) yüksek bulunmuştur (Sırasıyla Mann Whitney U; p=0.036 ve 0.009) (Tablo 2). 3 site maksimum puan aldı ve bunların hepsi akademik sitelerdi.

Tartışma

İnternet günümüz toplumunda bilgiye ulaşma yöntemlerini temelden değiştirdiği gibi sağlık bilgisine ulaşmada da değişikliklere yol açmıştır. Günümüzde herhangi bir bilgiye ulaşmak için öncelikli olarak internete başvurulması kanıksanmıştır.(22) İnternet kullanım yaygınlığının artmasıyla birlikte hastaların internet üzerinden tıbbi durumlar hakkında bilgi arama sıklığı da artmıştır.(1, 5-7) Fakat internetin diğer medya araçlarından farklı olarak denetlenmesi ve kontrol edilmesi güçtür.(4) Bu nedenle internet üzerinden kontrolsüz olarak edinilen bilgiler biz hekimleri ve

Tablo 4 Yazar gruplarının istatistiki değerlendirmesi

Değişken	Yazar	Mean	S.Sapma	Median	Minimum	Maximum	P değeri
bruce brand	Sosyal Medya (n=12)	3	1,59	3 ^{a,b}	1	5	0,006
	Hekim (n=10)	8	4,67	6.5 ^b	3	15	
	Hastane (n=11)	6,55	2,21	8 ^a	3	10	
	Akademik (n=3)	7,33	1,53	7	6	9	
	Anonim (n=10)	5,8	4,44	4	2	14	
	Basın (n=4)	4	3,37	2,5	2	9	
discern skoru	Sosyal Medya (n=12)	17,33	2,9	16 ^a	15	23	<0.001
	Hekim (n=10)	39,8	20,24	28.5 ^{a,b}	21	65	
	Hastane (n=11)	24,73	8,93	22	15	41	
	Akademik (n=3)	32,67	7,37	30	27	41	
	Anonim (n=10)	17,8	2,44	18 ^b	15	24	
	Basın (n=4)	17,5	1	18	16	18	
modifiye discern skoru	Sosyal Medya (n=12)	1,04	0,08	1 ^{a,b}	1	1,2	<0.001
	Hekim (n=10)	2,43	1,37	1.75 ^{a,c}	1,2	4	
	Hastane (n=11)	1,45	0,54	1,2	1	2,5	
	Akademik (n=3)	1,83	0,35	1.8 ^b	1,5	2,2	
	Anonim (n=10)	1,09	0,08	1.1 ^c	1	1,2	
	Basın (n=4)	1,1	0,08	1,1	1	1,2	
jama benchmark	Sosyal Medya (n=12)	1	0,43	1 ^{a,b}	0	2	<0.001
	Hekim (n=10)	1,7	0,48	2	1	2	
	Hastane (n=11)	2	0,63	2 ^{a,d}	1	3	
	Akademik (n=3)	4	0	4 ^{b,c}	4	4	
	Anonim (n=10)	0,7	0,82	0.5 ^{c,d}	0	2	
	Basın (n=4)	1,5	0,58	1,5	1	2	

Farklılığı yaratan gruplar aynı harflerle gösterilmiştir. (a,b,c,d)

de hastaları kaygılandırmaktadır.(23) Bu çalışmanın amacı internet üzerinden ön çapraz bağ cerrahisi ile ilgili ulaşılan Türkçe bilgilerin literatürde kabul görmüş ölçüm araçları ile değerlendirilmesiydi.

Hastalarda; hastalıklarının tedavi yöntemleri hakkında eğitilmeleri sonrası beklenti modifikasyonu olduğundan tedavi sonuçları ve hasta tatmininin geliştiği bilinmektedir.(8-24) Hastaların eğitimlerini sağlamak ve hastaların beklentilerini gerçekçi sınırlarda tutmak tedavi başarısı ve hasta tatmini için kritik önemdedir. Bunun için de hastaların günümüzde en sık bilgi erişim aracı olarak kullandıkları internet verilerinin uygunluğu önemlidir. Çalışmamızda görülmüştür ki en akademik özellikte olan hekim kaynaklı sitelerde dahi yeterli ve tatmin edici bilgiye ulaşma şansı yoktur. Bu durumun; hastaların gerçekten gerekli olan cerrahi müdahaleleri yaptırmamalarına ve hekimlere karşı

medikolegal sorunlara yol açabilecek güvensizliğe neden olabileceği düşünülmektedir.

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında; internetten ulaşılan Ortopedik bilgilerin uygunsuz, eksik ve güvenilmez olduğuna dair rotator manşet yırtıkları, dirsek çevresi bağ yaralanmaları, ön çapraz bağ yırtıkları gibi birçok konuda çalışma yapılmıştır. (1, 4, 7, 12, 16, 17, 23) Fakat bizim çalışmamız Türkçe kaynakların incelenmesini kapsayan ilk çalışmadır.

Bulgularımıza göre internet sitelerindeki yazıların kalitesi DISCERN Skoru değerlendirmesine göre genel olarak yetersizdir (ortalama: 24,48). Hekim ve akademik kaynaklı sitelerin skorları istatistiksel olarak anlamlı olarak daha iyi olmakla birlikte mevcut skora göre bu siteleri yeterli görmek mümkün değildir. Bruce-Brand ve arkadaşlarının ilgili çalışmasında İngiliz-

ce kaynaklar değerlendirilmiş ve ortalama DISCERN Skorları 41,1 olarak bulunmuştur. İngilizce kaynaklar bu çalışmada orta kalite olarak değerlendirilmiştir. Yine aynı çalışmada en yüksek skorlar hekim olmayan sağlık çalışanlarının oluşturduğu sitelerden 55 olarak, hekim siteleri için 49 ve akademik kaynaklı siteler için 52,5 olarak bildirilmiştir. (4) Bizim taramamızda fizyoterapist, hemşire veya sağlık teknisyenleri gibi hekim olmayan sağlık çalışanları tarafından oluşturulmuş hiçbir siteye ulaşamamıştır. En yüksek Discern skorları ise 39,8 ile hekim sitelerinden ve 32,67 ile akademik sitelerden elde edilmiştir. En düşük skor ise 17,33 ile sosyal medya sitelerinden elde edilmiştir. Bu sonuçlar ışığında tedavi seçeneklerinden bahsetmekte hekim siteleri ve akademik kaynaklı siteler daha iyi olsa da geliştirilmelidir.

Bruce-Brand ve arkadaşlarının; bizim çalışmamızda kullandığımız skorlamayı da tanımladıkları çalışmalarında İngilizce internet sitelerinde ACL rekonstrüksiyonu spesifik içerik skoru ortalama 12,3(SD=5,5) olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada en yüksek içerik skorları 14,4 ile hekim sitelerinden ve 14 ile yazarı belirtilmeyen anonim sitelerden elde edilmişlerdir. (4) Türkçe sitelerden elde ettiğimiz ortalama 5,68 ise karşılaştırılabilir olmaktan çok uzaktır. İçerik bakımından en yüksek skorlar sırasıyla 8 ile hekim, 7,33 ile akademik kaynaklı siteler ve 6,55 ile hastane sitelerinden elde edilmiştir. Fakat konunun uzmanları tarafından oluşturulan metinler en yüksek puanları almış olsalar bile hastalarımıza bütüncül bilgi sağlamaktan uzak görünmektedir. Buna rağmen hekim sitelerinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha bütüncül bilgi sağladığı göz önünde bulundurulmalıdır. Hekimlerin içerik üretimi açısından teşvik edilmeleri ve hastalara kaynak önerirken hekimlerin sağladığı içerikleri tavsiye etmek hastaların faydasıdır.

Bruce-Brand ÖÇB rekonstrüksiyonu spesifik içerik skoru değerlendirildiğinde ulaşılan sitelerdeki yazıların genel görünüm, cerrahi yönetim, komplikasyonlar hakkındaki bilgileri bütüncül vermekten uzak olduğu görülmektedir. Bruce Brand skorları zayıf olarak değerlendirilmiş olsa bile Discern Skoruna göre hekim siteleri mevcut seçenekler içinde en yol gösterici ve hastaya faydalı siteler olarak değerlendirilmiştir.

Cassidy ve arkadaşlarının YouTube videolarını içerik açısından değerlendirdikleri çalışmada Bruce-Brand skorlaması kullanılmış ve 2 farklı gözlemciyle sırasıyla 6,3 (SD=3,5) ve 4,6 (SD=2,9) bulunmuştur ve bu çalışma göstermiştir ki YouTube videoları daha yetersiz, bütün olmayan bilgiler sağlamaktadır. (25) Hastaların faydasına olacak özellikte ve skorları yüksek bir internet sayfası oluşturmak için sadece içerik ya da

sadece görsellik yeterli değildir.

O'Neill ve arkadaşlarının elektif ortopedik cerrahi ameliyatları ile ilgili siteleri inceledikleri bir çalışmada farklı bir değerlendirme skorlaması kullanarak sitelerin %60,34 skor aldıkları bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada artroplasti ile ilgili verilerin anlamlı olarak ACL ile ilgili internet verilerinden daha yüksek doğrulukla olduğu bildirilmiştir. (6) Starman ve arkadaşlarının en sık karşılaşılan 10 spor cerrahisi yaralanması ile ilgili internet verilerini inceledikleri çalışmalarında yine farklı bir değerlendirme yöntemi uygulanmış ve ön çapraz bağ ligament yırtığı ile ilgili sitelerde 45,9/100 (SD=26,2) olarak bildirilmiştir. 10 farklı yaralanma ele alınmış ve en düşük skorlar osteokondral defektler ve ACL yırtıkları ile ilgili sitelerden elde edilmiştir. (7) Bizim kullandığımız ölçeğe göre 25 üzerinden 5,68 puanı %22,72 olarak yorumlamak mümkündür. Kullanılan ölçeklerde farklılıklar olsa da konu hakkındaki literatürün kısıtlı olması nedeniyle Türkçe kaynakların problemlerini göstermesi bakımından anlamlı olduğunu düşünüyoruz. ACL yırtıkları ile ilgili arama motorlarıyla ulaşılan Türkçe veriler İngilizce kaynaklara göre açık ara yetersizdir.

Türkçe tıbbi kaynakların değerlendirdiği diğer bir çalışmada ise; Tepeler ve arkadaşları ürolojik hastalıklardan varikozel üzerine Türkçe internet kaynakların değerlendirmişlerdir. Üç arama motoru dâhil edilen ve 60 sitenin dahil edildiği çalışmada içerik skoru 7,05/14(SD=2,98) olarak bildirilmiştir. Yine sitelerin kaynağına göre yapılan skorlamada üroloji hekimlerinin yazarı olduğu siteler 10,25/14(SD=3,09) en yüksek puanı almıştır. (8) Sonuçlara dayanarak ürolojik hastalıklarla ilgili verilerinin daha bütüncül olduğunu düşünüyoruz. Bu çalışmaya göre de en kaliteli sitelerin Hekimler tarafından oluşturulduğu görülmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle değerlendirilen siteler tek anda yapılan aramaya dayalı olarak değerlendirilmiştir. Günlük değişen trendler ve arama motorlarının kullandığı algoritmaya göre farklı zamanlarda farklı IP kullanılarak yapılan aramalarda farklı siteler olabileceğinin farkındayız. Çalışmayı yaparken araştırmak istediğimiz durum; hastalıkları ile ilgili internet kullanacak hastaların yapacakları arama sonucunda ulaşacakları verileri incelemektir. Tek bir çalışma ile tüm internet üzerindeki verilerin değerlendirilmesi amaçlamak günümüz teknikleri ile çok mümkün görünmemektedir.

Sonuç

Çalışmamız sonucunda ön çapraz bağ ameliyatı ile ilgili olarak; arama motorları üzerinden ulaşılan Türkçe kaynakların hastaları bilgilendirmek için yetersiz oldu-

ğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışma ortopedik hastalıklarda Türkçe kaynakların değerlendirildiği ilk çalışmadır. İnternet veri hazırlayıcıları bütüncül, güvenilir ve uygun veriler hazırlanması konusunda eğitilmeli ve teşvik edilmelidir. Hastaların internet üzerinde ulaşacakları kaynakların kalitelerinin ve doğruluklarının değerlendirilmesi, sertifikasyon programları oluşturulması konusunda ortopedi derneklerine, hastanelere, üniversitelere ve hekimlere görevler düşmektedir.

Kaynaklar

- Dalton, D.M., E.G. Kelly, and D.C. Molony, Availability of accessible and high-quality information on the Internet for patients regarding the diagnosis and management of rotator cuff tears. *Journal of shoulder and elbow surgery*, 2015. 24(5): p. e135-e140.
- Fox, S. and S. Jones, Americans' pursuit of health takes place within a widening network of both online and offline sources. Washington, DC: Pew Research Center's Internet and American Life Project and the California HealthCare Foundation, 2009.
- Fox, S., The online health care revolution: How the web helps Americans Take better care of themselves. A Pew Internet and American Life Project Online Report. http://www.pewinternet.org/reports/pdfs/PIP_Health_Report.pdf, 2000.
- Bruce-Brand RA, Baker JF, Byrne DP, Hogan NA, McCarthy T. Assessment of the quality and content of information on anterior cruciate ligament reconstruction on the internet. *Arthroscopy: the journal of arthroscopic & related surgery*. 2013 Jun 1;29(6):1095-100.
- Fast, A.M., et al., Evaluating the quality of Internet health resources in pediatric urology. *Journal of pediatric urology*, 2013. 9(2): p. 151-6.
- O'Neill, S.C., et al., An assessment of the readability and quality of elective orthopaedic information on the Internet. *Acta Orthopædica Belgica*, 2014. 80(2): p. 153-60.
- Starman, J.S., et al., Quality and content of Internet-based information for ten common orthopaedic sports medicine diagnoses. *JBJS*, 2010. 92(7): p. 1612-8.
- Tepeler, A., et al., Evaluation of information about urologic disorders on the Internet: a pilot study of varicoceles/Internet sitelerindeki ürolojik hastalıklar hakkındaki bilgilerin değerlendirilmesi: Varikosel üzerine pilot bir çalışma. *Turkish Journal of Urology*, 2011. 37(4): p. 321.
- Kaicker, J., et al., Assessment of the quality and variability of health information on chronic pain websites using the DISCERN instrument. *BMC medicine*, 2010. 8(1): p. 59.
- Meric F, Bernstam EV, Mirza NQ, Hunt KK, Ames FC, Ross MI, Kuerer HM, Pollock RE, Musen MA, Singletary SE. Breast cancer on the world wide web: cross sectional survey of quality of information and popularity of websites. *Bmj*. 2002 Mar 9;324(7337):577-81.
- Li L, Irvin E, Guzmán J, Bombardier C. Surfing for back pain patients: the nature and quality of back pain information on the Internet. *Spine*. 2001 Mar 1;26(5):545-57.
- Mathur S, Shanti N, Brkaric M, Sood V, Kubeck J, Paulino C, Merola AA. Surfing for scoliosis: the quality of information available on the Internet. *Spine*. 2005 Dec 1;30(23):2695-700.
- Garrett Jr WE, Swionkowski MF, Weinstein JN, Callaghan J, Rosier RN, Berry DJ, Harrast J, Derosa GP. American Board of Orthopaedic Surgery Practice of the Orthopaedic Surgeon: part-II, certification examination case mix. *JBJS*. 2006 Mar 1;88(3):660-7.
- Peerson A, Saunders M. Health literacy revisited: what do we mean and why does it matter?. *Health promotion international*. 2009 Apr 16;24(3):285-96.
- Ozdemir H, Alper Z, Uncu Y, Bilgel N. Health literacy among adults: a study from Turkey. *Health education research*. 2010 Jan 15;25(3):464-77.
- Gosselin, M.M., et al., Examining internet resources on gender differences in ACL injuries: What patients are reading. *The Knee*, 2013. 20(3): p. 196-202.
- Duncan IC, Kane PW, Lawson KA, Cohen SB, Ciccotti MG, Dodson CC. Evaluation of information available on the internet regarding anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 2013 Jun 1;29(6):1101-7.
- Search Engine Market Share Turkey [Internet]. StatCounter Global Stats. [cited 2019Jan22]. Available from: <http://gs.statcounter.com/search-engine-market-share/all/turkey>
- Silberg WM, Lundberg GD, Musacchio RA. Assessing, controlling, and assuring the quality of medical information on the Internet: Caveant lector et viewor—Let the reader and viewer beware. *Jama*. 1997 Apr 16;277(15):1244-5.
- Charnock, D., et al., DISCERN: an instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 1999. 53(2): p. 105-11.
- Boyer C, Baujard V, Geissbühler A. Evolution of Health Web certification through the HONcode experience. In *Mie* 2011 Aug (pp. 53-57).
- Epstein HA. Cyberchondriacs. *Journal of Hospital Librarianship*. 2017 Oct 2;17(4):317-22.
- Johnson CC, Garcia GH, Liu JN, Stepan JG, Patel RM, Dines JS. Internet resources for Tommy John injuries: what are patients reading?. *Journal of shoulder and elbow surgery*. 2016 Dec 1;25(12):e386-93.
- Ullrich Jr PF, Vaccaro AR. Patient education on the internet: opportunities and pitfalls. *Spine*. 2002 Apr 1;27(7):E185-8.
- Cassidy JT, Fitzgerald E, Cassidy ES, Cleary M, Byrne DP, Devitt BM, Baker JF. YouTube provides poor information regarding anterior cruciate ligament injury and reconstruction. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2018 Mar 1;26(3):840-5.

THE EXPRESSION OF VANILLOID RECEPTOR SUBTYPE-1 (VR1) IN GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE IN RAT BRAIN

SIÇAN BEYNİNDE VANİLLOİD RESPTÖR ALTGRUP TİP-1'İN GONODOTROPİN SALGILAYAN HORMON NÖRONLARINDA İFADE EDİLMESİ

Şehime G. TEMEL^{1,2,3}

¹ Department of Histology and Embryology, Bursa Uludag University, Faculty of Medicine, Bursa, Turkey

² Department of Medical Genetics Bursa Uludag University, Faculty of Medicine, Bursa, Turkey

³ Department of Translational Medicine, Bursa Uludag University, Health Sciences Institute, Bursa, Turkey

Cite this article as: Temel ŞG. The Expression of Vanilloid Receptor Subtype-1 (VR1) in Gonadotropin-Releasing Hormone in Rat Brain. Med J SDU 2020; 27(3): 331-336.

Öz

Amaç

Kapsikum biberlerinde bulunan ve ısı hissini üreten lipofilik bir vanilloid madde olan Kapsaisin (KAP), birincil afferent nöronlar üzerinde belirgin bir uyarıcı etkiye sahiptir ve uzun zamandan beri hassas nöronları tanımlamak için nöroparmakolojik bir araç olarak kullanılmaktadır. Kapsaisin etkisini Vanilloid Reseptör Alt Türü-1 (VR1) ile gösterir. Kapsaisin, çeşitli beyin bölgelerini etkiler, beyinde vanillod duyarlı nöronların var olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Hipotalamusta bulunan VR1 reseptörleri büyük olasılıkla ağrı vücut ısısının düzenlenmesi, besin alımı, metabolik denge vb. diğer önemli fonksiyonlara sahiptir. Bu çalışmada, VR1 reseptörlerinin üreme üzerindeki potansiyel fizyolojik rolünü araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu amaç ile sıçan beyninde VR1 ifade eden Gonadotropin Salgılayıcı Hormonu (GnRH) nöronlarının dağılımını araştırmak için ikili immünoflöresan tekniğini kullandık.

Bulgular

Çoğu VR1 pozitif GnRH nöronları ağırlıklı olarak or-

ganum vaskülozum lamina terminalis ve preoptik alanda, daha az olarak ise medial septum diyagonal bandında gözlemlendi.

Sonuç

VR1'in GnRH nöronlarında ifade edilmesi önemlidir, bu bulgu VR1'in üreme aksında rol oynayabileceğini gösterebilir.

Anahtar Kelimeler: GnRH, VR-1, Ko-lokalizasyon

Abstract

Objective

Capsaicin (CAP), a lipophilic vanilloid substance found in Capsicum peppers which produces the sensation of heat, has a prominent excitatory action on primary afferent neurons, and has long been used as a neuropharmacological tool to identify sensitive neurons. Capsaicin shows its effect via Vanilloid Receptor Subtype-1 (VR1). Capsaicin affects a variety of brain regions, the presence of vanillod sensitive neurons in the brain has been reported in several studies. The VR1 receptors present in the hypothalamus most likely have other important functions including regulation of body temperature, food intake, metabo-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: sehime@uludag.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 25.09.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 22.01.2020

ORCID IDs of the authors: Ş.G. T. 0000-0002-9802-0880.

lic balance etc. In this study we aimed to investigate potential physiological role of VR1 receptors in reproduction.

Material and Methods

For this purpose we performed dual immunofluorescence staining to explore the distribution of Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) neurons that express VR1 in rat brain.

Results

Most VR1 positive GnRH neurons found predomi-

nantly in organum vasculosum lamina terminalis and preoptic area lesser extend in medial septum diagonal band.

Discussion

The findings that VR1 is expressed in GnRH neurons is of great importance, it can be speculated that VR1 may have a role in reproductive axis.

Keywords: GnRH, VR-1, co-localization

Introduction

Capsaicin (CAP), the main active ingredient of hot chili peppers, has long been used as a neuropharmacological vehicle to localize sensitive neurons and their role in pathophysiological mechanisms (1). From the periphery into the central nervous system, Nociceptive information is transmitted by CAP-sensitive primary sensory neurons. CAP exerts its effects by binding and activating to the vanilloid receptors (VRs), the cloned CAP receptor, vanilloid receptor 1 (VR1) is also called transient receptor potential vanilloid subtype 1 (TRPV1) a non-selective cation channel with six transmembrane domains which are structurally related to a member of the TRP (transient receptor potential) channel family (2). VR1 is expressed in numerous neurons throughout the brain activates specific vanilloid receptors at the sensory nerve endings and causes burning pain. VR1; its highest density was detected in the locus coeruleus (LC), mediobasal hypothalamus and preoptic area (PA), and, to a lesser extent in the olfactory bulb, which are regions known to be involved in various sensory, autonomic and neuroendocrine functions, but much less is known about the specific cell types in which TRPV1 is located and the intracellular localization in these cells (3,4).

In addition, local application of CAP acting via VR1 receptors can directly excite and/or inhibit hypothalamic-preoptic neurons in vivo and evokes glutamate output from hypothalamic slices, suggesting that certain glutamatergic terminals and/or neurons are sensitive to CAP in the hypothalamus (5). There also is a complete overlap between tyrosine hydroxylase and VR1 (3). Several lines of evidence suggest that CAP may participate in the control of neuroendocrine mechanisms, particularly the hypothalamus-pituitary-gonadal axis. Thus, uterine and cervical afferent nerves are predominantly C-type primary afferents conveying nociceptive, pain and probably non-nociceptive sensations and are more sensitive in an estrogen-dominant

milieu. Other examples of reproductive responses and behaviors dependent on afferent innervation of proximal vagina and cervix include facilitation of female rat mating posture, myometrial contractions facilitating passage of sperm through the cervix and uterus to the oviduct, and activation of a neuroendocrine reflex essential to augment the corpus luteal progesterone secretion required to maintain pregnancy (6-9). More recently, in female rats the role of sensory feedback in neuroendocrine regulation were assessed with intrathecal injection of the CAP into the lumbosacral region of the spinal cord on reproductive function. In this study it has been shown that estrous cycle or female sexual behavior were not effected by intrathecal injection of CAP. Although CAP treated animals showed a dramatic reduce in fertility, according to the vehicle treated control, later on this is related with the attenuated capacity of vaginal/cervical excitation to produce pseudopregnancy (10). In addition it has been shown that functional non-neuronal TRPV1 receptor proteins are expressed in the rat endometrium, and this expression is regulated by estrogen (11).

Another study reported a significant improvement in ovarian tissue damage and hormonal levels in Curcumin and CAP treated rats with cyclophosphamide-induced Premature Ovarian Failure (12). In contrast of these findings CAP, which adversely affects spermatogonial survival, has been reported to induce apoptosis in spermatogonial cell lines (13). As relevant to the ratio of CAP exposed to cells, another publication reported that VR1 is important in defense of testis against heat stress as VR-1 is a thermo regulated cation channel (14).

VR1 has been shown to be present in hypothalamic regulatory regions (3,4), but to this date it is not known whether it is related to the female reproductive function (15). As far as it is known GnRH is a neurohormone secreted from the hypothalamus as a result of the estradiol feedback effect, and its frequency, am-

plitude and onset are critical for reproductive function (16,17). In order to examine if these effects of CAP are mediated by actions on gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons, dual immunofluorescence labeling was performed to identify VR1 expressing GnRH neurons.

Material and Methods

All experimental procedures carried out in this study were approved by the Bursa Uludağ University Experimental Animal Care and Usage Committee.

Tissue:

Brain tissues were obtained from 50 days old female Sprague-Dawley rats (n=6) following the perfusion fixation with 2% paraformaldehyde in 0.1 M phosphate buffer (pH 7.4; 400 ml/animal). Forty-micrometer thick vibratome sections were taken throughout the rostro-caudal extend of the hypothalamus and collected in Tris-HCl buffer (0.05 M, pH 7.6).

Antigen Retrieval (AR): To test the working dilution of the antibody without using AR procedure resulted in very weak to none immunoreaction in preliminary immunofluorescence staining studies. In order to get a specific staining AR method was performed: 1.5% hydrogen peroxide was applied to the sections for blocking the endogenous peroxidase activity, subsequently sections were washed then processed for microwave-aided AR., a Bosch model 882 G microwave oven with an operating frequency of 2450 MHz and 900 W power output was used. The sections were immersed in a glass beaker with 80 ml Citro Plus (Bio Genex). The minimum and maximum temperature was set to 38 and 42 0C, respectively, and the alarm was set to 45 0C. Then the sections were heated at 900 W for 30 minutes. The final temperature of the buffer solution was 40-45 0C. Sections were kept in the buffer solution until the temperature has dropped to the room temperature. Then the sections were washed and processed for immunofluorescence staining.

Immunohistochemistry:

Sections were incubated for 96 hours in goat anti-VR1 (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) at a dilution of 1:100 in the above blocking buffer at 4°C, following the blocking incubation in normal horse serum (% 10 in Tris-HCl buffer containing 0.1% Na-azide and 0.2% Triton X-100). After the termination of the incubation by three washes in Tris-HCl buffer, the sections were then incubated for 60 minutes in the affinity purified and cross-absorbed biotin-conjugated donkey anti-goat (1:300, Jackson Immunoresearch Labs, West

Grove, PA). Subsequently the sections were treated with the streptavidin conjugated Cy5 (1:100, Jackson Immunoresearch Labs, West Grove) for fluorescence immunohistochemistry. After three final washes of 10 minutes each, the sections were incubated with the normal horse serum to block the non specific bindings. Then sections were incubated for 72 hours in guinea pig anti-GnRH (a gift from L. Jennes) at a dilution of 1:500. After three washes in Tris-HCL buffer, sections were then incubated for 60 minutes in the fluorescein-conjugated affinity pure donkey anti-guinea pig IgG (1:100, Jackson Immunoresearch Labs, West Grove, PA). Subsequently three final washes of 10 minutes each, the sections were mounted and analyzed with a- Zeiss LSM-510 Meta confocal laser scanning microscope (Germany) equipped with 63x plan-apo objective for detection of VR1 and GnRH. The 488 nm Argon ion and He-Ne, 633 nm red He-Ne laser lines were used to excite GnRH and VR1 respectively. Single optical sections (5 µm in thickness) and serial images on z-axis at 2µm intervals were collected by the LSM-510 Software (Germany) running on a Siemens-Nixdorf workstation. The final 3-D reconstructions and direct measurements on 3-D images were performed using Zeiss LSM 510 v3.0 software (Germany).

Spinal ganglion was used as a positive control for VR1 staining (Figure 1). Specificity controls included omission of the primary antibody; substitution of the primary antibody by normal serum. All negative control experiments resulted in the absence of staining. Image Analysis Each GnRH -immunoreactive neuron in areas Organum Vasculosum of the Lateralis Terminalis (OVLTL), Preoptic Area (POA) and Medial Septum of Diagonal Band was examined for the presence of VR1 protein. The anatomical identification of these regions was based on the brain map (18).

Sections were analyzed at x200 magnification for cell counting. All GnRH-positive cells, with and without VR1-positive neurons in the OVLTL, POA and Medial Septum Diagonal Band were counted bilaterally and blindly. The percentage of VR1-positive GnRH neurons was calculated within each animal relative to all GnRH-positive cells in the same animal.

Results

Immunohistochemistry revealed that the overall distribution of VR1-expressing neurons and GnRH neurons in the hypothalamus was consistent with previous data. Our results also showed that in order to achieve VR1 labeling with this particular antibody, usage of antigen retrieval method is necessary, since

few labeling was seen when the sections had no pre-treatment.

In addition, neurons which were double-labeled for GnRH and VR1 were detected in the Organum Vasculosum of the Lateralis Terminalis (OVLt), Preoptic Area (POA) and Medial Septum of Diagonal Band. Most GnRH neurons surrounding the OVLt co-expressed VR1 (Figure 2), lesser extent in POA (Figure 3) and only some GnRH neurons in the medial septum-diagonal band contained VR1 (Figure 4).

Both of the antibody exhibited cytoplasmic staining in the neuron, GnRH immunostaining was homoge-

nous pattern in the cytoplasm in contrast of that VR1 immunostaining was more predominantly punctate pattern. In Anteroventral Periventricular nucleus VR1 expression was seen mostly in glial cells (Figure 5).

OVLt

Many immunolabeled GnRH and VR1 neurons were detected within the OVLt. About 50 % GnRH neurons expressed VR1 protein in that area (Table I).

POA

Similarly, about 40 % GnRH neurons expressed VR1 protein in the preoptic area (Table I).

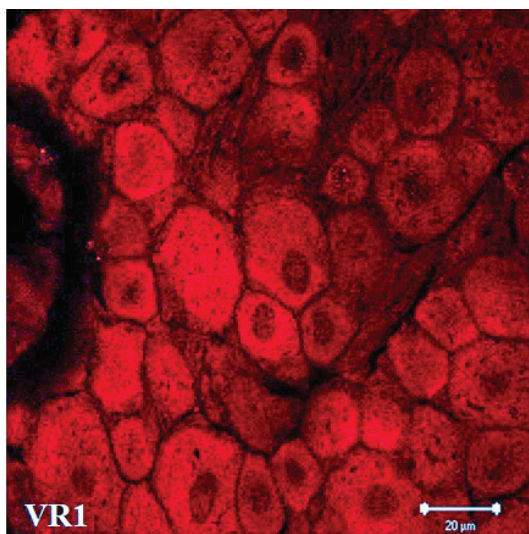


Figure 1
Positive control of VR1 immunofluorescence staining in Spinal Ganglion neurons. The VR1 staining was evident in the cytoplasm

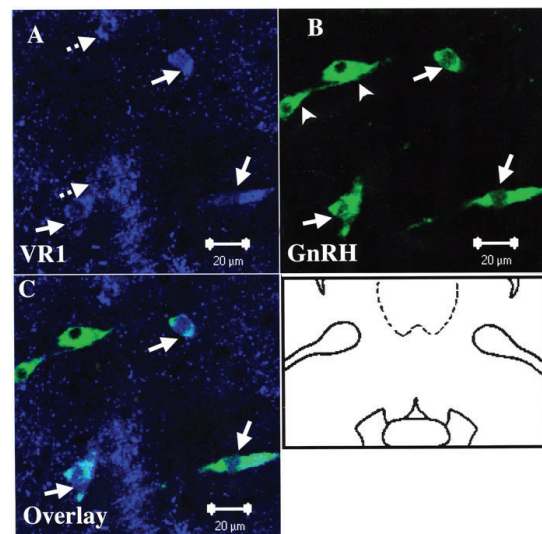


Figure 2
VR1 and GnRH immunofluorescence in Organum Vasculosum of the Lateralis Terminalis (OVLt). Dual immunofluorescence staining of A; VR1 (blue) and B; GnRH (green), C; Overlay of VR1 and GnRH stainings in the OVLt. Overlay of VR1 and GnRH stainings reveals that the neurons indicated with arrows in figures A and B are VR1 expressing GnRH neurons (bluish green) whereas the ones indicated with dashed arrows in figure A express only VR1 and with arrowheads in figure B express only GnRH. Both of the antibodies exhibited a cytoplasmic staining in the neurons.

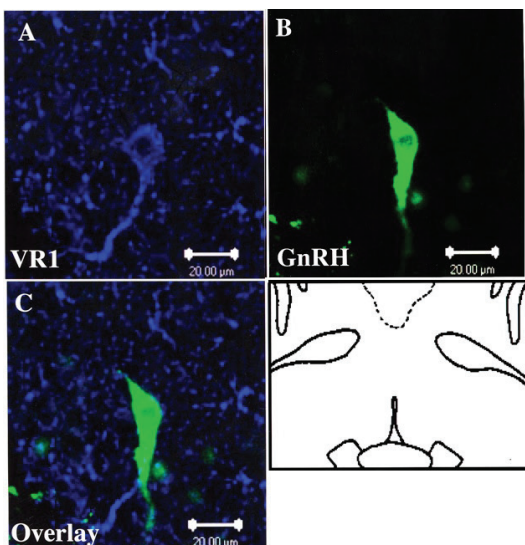


Figure 3
VR1 and GnRH immunofluorescence in the anteroventral periventricular nucleus. Immunofluorescence staining of A; VR1 (blue) and B; GnRH (green), C; Overlay of VR1 and GnRH stainings in the anteroventral periventricular nucleus. Overlay shows co-localization of VR1 and GnRH in anteroventral periventricular nucleus. Both of the antibodies exhibited a cytoplasmic staining in the neurons and glial cells.

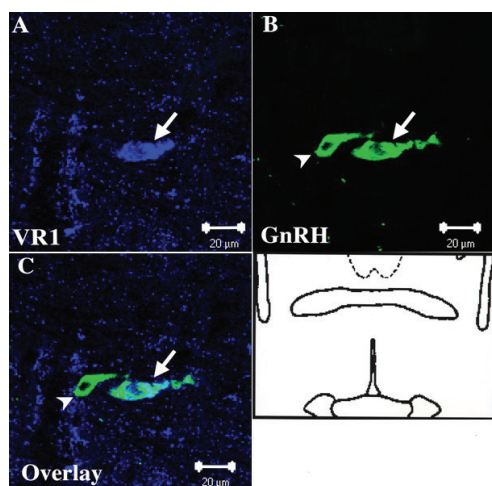


Figure 4
VR1 and GnRH immunofluorescence in the rostral medial preoptic nucleus. Immunofluorescence staining of A; VR1 (blue) and B; GnRH (green), C; Overlay of VR1 and GnRH stainings in the rostral medial preoptic nucleus. Overlay of VR1 and GnRH stainings reveals that the neurons indicated with arrows in figures A and B are VR1 expressing GnRH neurons (arrow, bluish green) whereas the one indicated with the arrowhead expressed only GnRH. Both of the antibodies exhibited a cytoplasmic staining in the neurons.

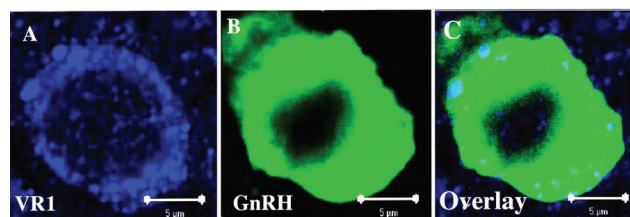


Figure 5
VR1 and GnRH immunofluorescence in the soma of neuron. Immunofluorescence staining of A; VR1 (blue), B; GnRH (green), and C; Overlay of VR1 and GnRH stainings in the soma. The aquamarine dots in the overlay of VR1 and GnRH stainings in figure C correspond to synaptic inputs of VR1 in GnRH soma.

Table 1 The mean number of GnRH neurons and VR1 expressing GnRH neurons counted

Area	Total number of animals	Mean number of GnRH neurons counted	Mean number of GnRH neurons expressing VR1
OVL	6	70.33 ±7.05	34.66±3.58
POA	6	36.66±3.02	15.33±2.13

•Values are the mean and SEM

Conclusion

Vanilloid receptor 1, known as the capsaicin receptor in primary sensory neurons, is known as a molecular sensor for nociception [19]. VR1 protein and mRNA expression is reported in various regions of the central nervous system (3,4,5, 20, 23,24), and also in non-neural cells such as in premeiotic male germ cells, ovarian granulosa and interstitial cells, mast cells, and urinary bladder epithelial cell (13,14, 21, 22).

Studies showed that capsaicin enhances glutamatergic synaptic transmission in locus coeruleus and substantia nigra by activation of VR1 receptors [5,23].

Mezey et al., (3) reported immunopositive cells in the suprachiasmatic nucleus, numerous weak immu-

nopositive cells in the anterior hypothalamic nuclei, the paraventricular nuclei among the magnocellular hypothalamic neurons, the dorsomedial hypothalamic nucleus, and the arcuate nuclei. In contrast to the strength of evidence that VR1 is widely distributed in the brain, much less is known about the specific cell types in which VR1 is located and the intracellular localization in these cells. Toth et al., reported that VR1 expression was seen in hippocampus, cortex, cerebellum, olfactory bulb, mesencephalon and hindbrain, high expression was seen in the cell bodies and dendrites of neurons in the hippocampus and in the cortex (4).

In the view of the literature, VR1 expression was reported in various regions of the brain of the rat, being found in astrocytes and pericytes as well as in neurons (3,4,5, 20, 23,24). Its localization is consistent

with multiple functions within the central nervous system.

In our study though we did not stain all rostro-caudal serial sections, we stained the sections of our focus of interest brain regions where GnRH neurons located. In contrast to the findings of Mezey and Toth et al., we observed that most VR1 expression is predominantly seen in OVLTL and POA regions of the brain in our study. This is possibly due to the in sensitivity difference of the methods like antigen retrieval and the use of different antibodies.

These results suggest that vanilloid receptors could participate in the action of various neuronal systems, in addition to their known role in the modulation of pain perception.

One such system is the GnRH neuronal system that expresses VR1 receptors. The presence of VR1 receptor in cytoplasm of GnRH neurons, VR1 synaptic inputs in GnRH soma suggests that capsaicin could participate in the control of reproductive processes by affecting the secretory activity of GnRH neurons by direct receptor-mediated processes.

As far as we know this is the first study exploring the potential physiological function of VR1 receptors that co-localise with GnRH neurons in OVLTL and POA. Further studies should be done whether these co-localization percentage changes during the steroid induced LH surge between young rat and middle-aged rats.

References

- Tominaga M, Julius D. Capsaicin receptor in the pain pathway. *Jpn J Pharmacol* 2000. doi:10.1254/jjp.83.20.
- Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev* 1999.
- Mezey E, Tóth ZE, Cortright DN, Arzubi MK, Krause JE, Elde R, Guo A, Blumberg PM, Szallasi A. Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (VR1), and VR1-like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and human. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Mar 28;97(7):3655-60.
- Tóth A, Boczán J, Kedei N, Lizanecz E, Bagi Z, Papp Z, et al. Expression and distribution of vanilloid receptor 1 (TRPV1) in the adult rat brain. *Mol Brain Res* 2005. doi:10.1016/j.molbrainres.2004.12.003.
- Marinelli S, Vaughan CW, Christie MJ, Connor M. Capsaicin activation of glutamatergic synaptic transmission in the rat locus coeruleus in vitro. *J Physiol* 2002. doi:10.1113/jphysiol.2002.022863.
- Bobyntsev II, Sever'yanova LA, Kryukov AA. Effect of gonadotropin-releasing hormone analogue on thermal nociception in mice. *Bull Exp Biol Med* 2006. doi:10.1007/s10517-006-0125-0.
- Bradshaw HB, Temple JL, Wood E, Berkley KJ. Estrous variations in behavioral responses to vaginal and uterine distention in the rat. *Pain* 1999. doi:10.1016/S0304-3959(99)00049-4.
- Fillingim RB, Edwards RR. The association of hormone replacement therapy with experimental pain responses in postmenopausal women. *Pain* 2001. doi:10.1016/S0304-3959(01)00256-1.
- Liu B, Eisenach JC, Tong C. Chronic estrogen sensitizes a subset of mechanosensitive afferents innervating the uterine cervix. *J Neurophysiol* 2005. doi:10.1152/jn.01012.2004.
- Dwight M. Nance, Timothy R. King, Patricia W. Nance. Neuroendocrine and behavioral effects of intrathecal capsaicin in adult female rats. *Brain Research Bulletin* Volume 18, Issue 1, January 1987, Pages 109-114
- Pohóczky K, Kun J, Szalontai B, Szőke É, Sággy É, Payrits M, Kajtár B, Kovács K, Környei JL, Garai J, Garami A, Perkecz A, Czeglédi L, Helyes Z. Estrogen-dependent up-regulation of TRPA1 and TRPV1 receptor proteins in the rat endometrium. *J Mol Endocrinol*. 2016 Feb;56(2):135-49. doi: 10.1530/JME-15-0184. Epub 2015 Dec 7.
- Melekoglu R, Ciftci O, Eraslan S, Cetin A, Basak N. Beneficial effects of curcumin and capsaicin on cyclophosphamide-induced premature ovarian failure in a rat model. *J Ovarian Res*. 2018 Apr 26;11(1):33. doi: 10.1186/s13048-018-0409-9.
- Mizrak SC, Gadella BM, Erdost H, Ozer A, van Pelt AMM, van Dissel-Emiliani FMF. Spermatogonial stem cell sensitivity to capsaicin: An in vitro study. *Reprod Biol Endocrinol* 2008. doi:10.1186/1477-7827-6-52.
- Mizrak SC, van Dissel-Emiliani FMF. Transient receptor potential vanilloid receptor-1 confers heat resistance to male germ cells. *Fertil Steril* 2008. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.10.081.
- Oláh M, Milloh H, Wenger T. The role of endocannabinoids in the regulation of luteinizing hormone and prolactin release. Differences between the effects of AEA and ZAG. *Mol Cell Endocrinol* 2008. doi:10.1016/j.mce.2008.01.005.
- Spies HG, Norman RL. Interaction of estradiol and lhrh on lh release in rhesus females: Evidence for a neural site of action. *Endocrinology* 1975. doi:10.1210/endo-97-3-685.
- Levine JE, Norman RL, Gliessman PM, Oyama TT, Bangsberg DR, Spies HG. In vivo gonadotropin-releasing hormone release and serum luteinizing hormone measurements in ovariectomized, estrogen-treated rhesus macaques. *Endocrinology* 1985. doi:10.1210/endo-117-2-711.
- Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Amsterdam: Elsevier; 2007.
- Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997. doi:10.1038/39807.
- Li DP, Chen SR, Pan HL. VR1 receptor activation induces glutamate release and postsynaptic firing in the paraventricular nucleus. *J Neurophysiol* 2004. doi:10.1152/jn.00171.2004.
- Birder L.A., Kanai A.J., De Groat W.C., Kiss S., Nealen M.L., Burke N.E., Dineley K.E.: Vanilloid Receptor expression suggests a sensory role for urinary bladder epithelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98, 13396-13401.
- Ständer S., Moormann C., Schumacher M., Buddenkotte J., Artuc M., Shpacovitch V., Brzoska T.: Expression of vanilloid receptor subtype 1 in cutaneous sensory nerve fibers, mast cells, and epithelial cells of appendage structures. *Exp. Dermatol.*, 2004, 13, 129-139.
- Marinelli S, Di Marzo V, Berretta N, Matias I, Maccarrone M, Bernardi G, et al. Presynaptic facilitation of glutamatergic synapses to dopaminergic neurons of the rat substantia nigra by endogenous stimulation of vanilloid receptors. *J Neurosci* 2003.
- Sehime G Teme1, Zehra Minbay, Canan Mizrak, Ozhan Eyigor . Expression of Vanilloid Receptor Subtype-1 (VR1) in Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons. *Endo 2003 Abstract Book*, p1-179, June 19-22 2003.

AKILCI İLAÇ KULLANIMI ANKET SONUÇLARI IŞIĞINDA EĞİTİM İHTİYAÇ ANALİZİ

EDUCATION NEEDS ANALYSIS IN THE LIGHT OF RATIONAL DRUG USE SURVEY RESULTS

Derya HIRÇIN CENGER¹, Şule AKSU KAPUCU¹, Handan ALTIN¹, Nazik ŞENGÜN YALNIZ¹, Sedat ALTIN¹

¹ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Cite this article as: Hirçin Cenger D, Aksu Kapucu Ş, Altın H, Şengün Yalnız N, Altın S. Education Needs Analysis In The Light Of Rational Drug Use Survey Results. Med J SDU 2020; 27(3): 337-343.

Öz

Amaç

Akılci ilaç kullanımı (AİK); kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre; uygun ilacı, uygun süre ve dozda, kendilerine ve topluma en düşük maliyetle sağlayabilmeleri olarak tanımlanmaktadır. AİK çalışmaları dünyada ve ülkemizde uzun zamandan beri sürdürülmektedir. Tanımlayıcı ve kesitsel olarak planlanan çalışmamızda; sağlık çalışanlarının akılcı ilaç kullanımına yönelik bilgi ihtiyaçlarının değerlendirilmesi ve eğitim ihtiyaçlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Tanımlayıcı ve kesitsel olarak planlanan bir çalışmadır.

Bulgular

Çalışmada sağlık çalışanlarının akılcı ilaca yönelik bilgilerinin kısmen yeterli olduğu saptanmıştır.

Sonuç

AİK ile ilgili güncel bilgilerle pekiştirilmiş hizmet içi eğitim programlarının düzenlenmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akılcı ilaç kullanımı, Eğitim

Abstract

Objective

Rational drug use (RDU) requires that "patients receive medications appropriate to their clinical needs, in doses that meet their own individual requirements, for an adequate period of time, and at the lowest cost to them and their community". RDU studies have been carried out in the world and in our country for a long time. This cross-sectional-descriptive research was planned for evaluating the knowledge of health workers and determining the education needs of RDU. In conclusion.

Material and Methods

This is a cross-sectional-descriptive research.

Results

According to these results; it is suggested to plan training programs reinforced with current information about RDU.

Keywords: Rational drug use, education

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

Müracaat tarihi/Application Date: 19.09.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 28.05.2020

ORCID IDs of the authors: D.H.C. 0000-0003-1470-1783; Ş.A.K. 0000-0001-8747-2155;

H.A. 0000-0002-1085-868X; N.Ş.Y. 0000-0001-7770-2869; S.A. 0000-0001-7521-8651

Giriş

Akılcı İlaç Kullanımı (AİK); ilk defa 1985 yılında Kenya-Nairobi'de gerçekleştirilen Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) toplantısında, "kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre; uygun ilacı, uygun süre ve dozda, kendilerine ve topluma en düşük maliyetle sağlayabilmeleri" olarak tanımlanmıştır (1). Bu tanımda yer alan maddelerden birinin veya birkaçının karşılanmaması durumu akılcı olmayan ilaç kullanımı (AOİK) olarak kabul edilmektedir (2). Akılcı olmayan ilaç kullanımı sadece ülkemizde değil tüm dünyada halk sağlığını etkileyen ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. AOİK; hastaların tedaviye uyumunun azalmasına, ilaç etkileşimlerine, antibiyotiklere karşı direnç gelişmesine, hastalıkların tekrarlamasına ya da uzamasına, karşıt olay görülme sıklığının artmasına ve tedavi maliyetlerinin artmasına neden olabilmektedir (2). AİK çalışmaları dünyada 30 yıldan, ülkemizde ise 20 yıldan uzun bir zamandan beri sürdürülmektedir (3). Çalışmamızda; akılcı ilaç kullanımı kapsamında sağlık çalışanlarının bilgi ihtiyaçlarının tanımlanması ve eğitim içeriklerinin kurum çalışanlarının ihtiyaçlarına özgü olarak yeniden planlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırma, akılcı ilaç kullanımına yönelik eğitimlerin içeriklerinin kurum çalışanlarının ihtiyaçlarına özgü olarak yeniden planlanması, doktor ve hemşirelerin akılcı ilaç kullanımına yönelik bilgi ve davranışlarını değerlendirmek amacıyla planlanan, tanımlayıcı ve kesitsel nitelikte bir araştırmadır. Araştırma evrenini, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çalışan 153 doktor ve 189 hemşire oluşturmaktadır. Araştırmada örneklemin tamamına ulaşılması hedeflenmiş olup, doktor ve hemşirelerin gönüllü katılımı esas alınmıştır. Araştırma, 43 doktor ve 9 hemşirenin raporlu veya izinli olması, araştırmaya katılmak istememesi gibi nedenlerle 110 doktor (%71,9) ve 180 (%95) hemşire ile gerçekleştirilmiştir.

Veri toplama aracı olarak, çalışanların tanıtıcı özelliklerinin ve akılcı ilaç kullanımına yönelik soruların yer aldığı, Türkiye Tıbbi Cihaz ve İlaç Kurumu'nun akılcı ilaç kullanımı, hastane hekim ve hemşire anketi formları kuruma özgü düzeltme yapılarak kullanılmıştır (4). Ayrıca hastane eczanesi modülünden ilaçların listesi alınacaktır. Her ilaç grubunda (antibiyotik, antifungal, antiviral vb.) jenerik adı üzerinden en sık kullanılan ilk 10 (on) ilaç tespit edilmiştir. Araştırmaya başlamadan önce verilerin toplanması konusunda Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma

Hastanesi Bilimsel Kurulunun 10.04.2017 tarihli onayını takiben 21.11.2017 tarihinde 2017-506 nolu karar ile Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Araştırmada araştırma ve yayın etiğine uygun hareket edilmiştir. Verilerin toplanmasında kullanılacak formların anlaşılabilirliğini test etmek üzere 5 hemşire, 5 doktor ile pilot çalışma yapılmıştır. Pilot uygulama sonrası gerekli değişiklikler yapılarak veriler toplanmıştır. Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için Windows SPSS 16.0 programı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılmıştır. Niteliksel özelliklerin dağılımları yüzdelerle, sayısal verilerin dağılımları ortalama, standart sapma ile değerlendirilmiştir.

Bulgular

Verilerin toplanması ve değerlendirilmesi sonucunda elde edilen bulgular doktor ve hemşirelerin; Sosyo-demografik özellikleri, Akılcı ilaç kullanımına yönelik bilgi ve davranışlarını içeren bölümler halinde sunulmuştur.

Araştırma grubunu oluşturan doktor ve hemşirelerin bazı sosyo-demografik özelliklerine ilişkin bulguların dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Doktorların yaşları 25 ve 63 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 35,99±9,5 yıl; hemşirelerin yaşları 20 ve 58 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 31,6±8,9 yıl bulunmuştur.

Doktorların mesleki deneyim yılı 1 ve 42 arasında değişmekte olup deneyim yılı ortalaması 11,4 yıl ; hemşirelerin mesleki deneyimleri 3 ay ve 38 yıl arasında değişmekte olup deneyim yılı ortalaması 11,4 yıl bulunmuştur.

Doktorların %56.4'ü (%45.5 hizmetiçi eğitim), hemşire meslek grubunda yer alan sağlık çalışanlarının %68.3'ü (%95,9 hizmetiçi eğitim) akılcı ilaç kullanımı eğitimi aldığını belirtmiştir. Hemşirelerin %81.7'si hiç advers etki bildirimini yapmadığını, %18.3'ü en az 1 kez bildirimde bulunduğunu belirtmektedir. Doktorların %77.2'si hiç advers etki bildirimini yapmadığını, %22.8'i en az 1 kez bildirimde bulunduğunu belirtmektedir. Bilgi kaynaklarından doktorların %95'i yararlanırken en sık yaralandıkları bilgi kaynağı internettir. Doktorların ilaçlarla ilgili bilgi düzeylerine ait veriler Tablo-2'de gösterilmiştir. Doktorlar ilaçların endikasyonları (%81,2), pozoloji, uygulama şekli (%69,3) ve özel durumları (%52.5) ile ilgili bilgi düzeylerini yeterli olarak belirtmiştir.

Doktorların ilaç reçete edilirken kullandıkları anamnez

bilgileri ile ilgili değerlendirme Tablo-3'de yer almaktadır. Doktorların ilaçla ilgili hasta bilgilendirmesinin kapsamının değerlendirmesi Tablo-4'te yer almaktadır. Doktorların %67.3'ü hastalar tarafından talep edilen ilaçları reçete ettiğini, %57.6'sı ise kronik hastalıkları nedeni ile hastaların kullanmakta olduğu ilaçları reçete ettiğini bildirmiştir. Hastanın ilaç hakkında bilgilendirmesi ile ilgili doktorların sadece %25'i yeterli bilgilendirme yaptığını, %35.6'sı bilgilendirme sonrasında hastanın anlayıp anlamadığını kontrol ettiğini, %43.6'sı ise sadece kullanımı özen isteyen ilaçlarda kontrol ettiğini belirtmiştir. Hemşire meslek grubunda yer alan sağlık çalışanlarının bilgi düzeyleri ile ilgili değerlendirmeye ait veriler Tablo-5'de yer almaktadır.

İlaç uygulaması öncesi ilaç ve besin alerjisi sorgulamasını hemşirelerin %86.1'i, sadece ilaç alerjisi sorgulamasını %11.7'sinin yaptığı görüldü. Hastanın taburcu olması (ölüm dahil) ya da tedavi değişimi sonrası kullanılmayan ilaçların eczaneye teslim edilmesi sağladığını hemşirelerin %86.1'i, diğer hastalara kullanılmak üzere depoladığını % 2.8'i, bu ilaçları imha eden ise hemşirelerin %6.1'i dir. Serviste gerektiğinde kullanılmak üzere bulundurulmuş ilaçların saklama koşullarının standartlara uygun olduğunu ve bu konuda sağlık çalışanlarının bilinçli olduğunu hemşirelerin

%80.6'sı düşünürken hemşirelerin %17.8'i ise sadece saklama koşulları özellik arz eden ilaçlara dikkat edildiğini düşünmektedir. Hemşirelerin %87.2'si serviste gerektiğinde kullanılmak üzere bulundurulmuş ilaçların son kullanma tarihlerinin kontrolünün yapıldığını, servise eczaneden son kullanma tarihi kontrol edilerek teslim edildiğini düşünmeleri nedeni ile %11.7'si sadece ilaç üstünde yazıyor ise, %1'i ise hiç kontrol edilmediğini belirtmiştir. Hastanın kullandığı ilaçların; kullanım önerileri, uygulama şekli, doz aralıkları vb. kapsayan eğitim verilmesi gerektiğini hemşirelerin %84.4'ü düşünürken, %10.6'sı sadece doktor yönlendirir ise bilgi verdiğini belirtmiştir.

Hemşire meslek grubunda yer alan sağlık çalışanlarının karşılaştıkları ilaç uygulama hataları Tablo-6'da yer almaktadır. En sık karşılaştıkları hatalar ilacın yanlış zamanda uygulanması, ilacın atlanması ve ilacın yanlış dozda uygulanması olarak belirtilmiştir. Hastane eczanesi modülünden alınan ilaçların yıllık kullanım listesinde; İpratropium bromür, Salbutamol, Budesonid, Flutikazon Propiyonat vb. inhalasyon yolu ile kullanılan ilaçlar, beta laktam antibiyotikler, parasetamol, pantoprazol, ranitidine, enoksaparin sodyum en sık kullanılan ilaçlar olarak değerlendirildi.

Tablo 1

Doktor ve Hemşirelerin Bazı Sosyo-Demografik Özelliklerinin Dağılımı
(Doktor N:110, Hemşire N:180)

Demografik özellikleri	Doktor		Hemşire	
Yaş	35,99 ± 9,5 yıl		31,6 ± 8,9 yıl	
Mesleki tecrübe	11,4 yıl		11,4 yıl	
Cinsiyet	Kadın	n: 54 % 53,5	Kadın	n: 144 % 80
Görev yeri		n %		n %
Göğüs hastalıkları	Göğüs hastalıkları	47 46,5	Servis	19 10,6
Göğüs cerrahisi	Göğüs cerrahisi	19 18,8	Poliklinik	31 17,2
	Diğer	35 34,7	Acil	13 7,2
			Yoğun Bakım	113 62,8
			Diğer	4 2,2
Ünvan		n %		n %
	Profesör	4 4,0	Hemşire	164 91,1
	Doçent	6 5,9	Sorumlu hemşire	16 8,9
	Uzman	45 44,6		
	Asistan	32 31,7		
	Diğer	14 13,9		
Eğitim				n %
			Lise	33 18,3
			Lisans	128 71,1
			Lisansüstü	19 10,6

Tablo 2 Doktorların ilaçlarla ilgili bilgi düzeyleri

Meslek Grubu Doktor		
	İlaçlarla ilgili bilgi düzeyi	Yeterli bulan %
Endikasyonları	82	81.2
Pozoloji ve uygulama şekli	68	69.3
Farmakolojik özellikleri	40	39.6
Kontrendikasyonlar	48	47.5
Yan etkiler	37	36.6
İlaç etkileşimi	26	25.7
Uyarı önlemler	39	38.6
Özel durumlar	53	52.5
Biyoeşdeğerlik	41	40.6

* Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

Tablo 3 Doktorların ilaç reçete edilirken kullandıkları anamnez bilgileri

Meslek Grubu Doktor		
İlaç reçete edilirken kullandıkları anamnez bilgileri	Sayı	%
Kullandığı ilaçlar	98	97
İlaç allerjisi	89	88.1
Karaciğer hastalığı	73	72.3
Böbrek hastalığı	78	77.2
Kronik hastalığı	97	96
Gebelik durumu	87	86.1
Yaşı	82	81.2
Cinsiyeti	53	52.5

* Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

Tablo 4 Doktorların ilaçla ilgili hasta bilgilendirmesi

Meslek Grubu Doktor		
İlaçla ilgili hasta bilgilendirmesi	Yeterli bulan sayı	Yeterli bulan %
İlacın adı	60	59.4
Uygulama şekli	81	80.2
Günlük doz	77	76.2
Tedavi süresi	82	81.2
İlaç etki mekanizması	20	19,8
İlaç olası yan etkileri	43	42.6
İlacın fiyatı	11	10,9
Diğer ilaç/besin etkileşimi	29	28,7
Uzak durması gereken aktiviteler	37	36.6
İlacı ne zaman bırakması gerektiği	77	76.2
İlaçlarla ilgili diğer uyarılar	28	27,7

* Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

Tablo 5 Hemşirelerin ilaçla ilgili bilgi düzeyi

Meslek Grubu Hemşire		
İlaçlarla ilgili bilgi düzeyi	Yeterli bulan sayı	Yeterli bulan %
Kullanım amacı	162	90
Uygulama şekli	177	98,3
Etki süresi	117	65
Yan etkiler	89	49
Kontrendikasyonlar	81	45
İlaç etkileşimi	69	38,3
Uyarı önlemler	102	56,7
Özel durumlar	91	50,6

* Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

Tablo 6 Hemşirelerin karşılaştıkları ilaç uygulama hataları

Meslek Grubu Hemşire	
İlaç uygulama hatası	Hata ile karşılaşan hemşire %
İlacın yanlış hastaya uygulanması	38,9
İlacın yanlış zamanda uygulanması	52,8
İlacın atlanması, uygulanmaması	46,1
İlacın yanlış dozda uygulanması	46,7
İlacın yanlış uygulama yolundan uygulanması	15,6
Yanlış ilacın uygulanması	21,6

* Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

Tartışma

Akılcı ilaç kullanımı, ilaç tedavisinin etkili, güvenli ve ekonomik biçimde uygulanmasına olanak tanıyan planlama, yürütme ve izleme sürecidir. Sağlık hizmeti sunumunda akılcı ilaç kullanımı önem taşımaktadır (1, 2). İlaçların akılcı olmayan kullanımı hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde ciddi tıbbi ve ekonomik sorun oluşturmaktadır (4). AİK ile hem etkili bir sağlık hizmeti sunulabilmekte hem de sağlık harcamalarında önemli oranda tasarruf sağlanabilmektedir. Akılcı ilaç kullanımı sürecinin basamaklarını; doktor, hemşire, eczacı ve hasta oluşturmaktadır (5, 6).

Hastane hizmetlerindeki ilaç kullanımında, doktor ilk sorumluluk sahibi olmakla beraber ilaca ilişkin bilginin pekiştirilmesinde eczacı, hemşire ve diğer sağlık personelinin de rolü bulunmaktadır. Yalnızca doktorların değil, tüm sağlık hizmeti gruplarının gerek mezuniyet

öncesi, gerekse mezuniyet sonrası dönemlerde, akılcı ilaç kullanımı ilkeleri ve kendilerine düşen rol açısından eğitilmeleri esastır (6). Hastanemiz akılcı ilaç kullanımı eğitim planlaması öncesinde doktor ve hemşirelerin bilgi ihtiyaçlarının tanımlanması ve eğitim içeriklerinin kurum çalışanlarının ihtiyaçlarına özgü olarak yenilenmesinin planlandığı çalışmamızda, AİK eğitimi ve/veya hizmet içi AİK eğitimi aldığını belirten doktorların oranının, hemşirelerden daha düşük olduğu görüldü.

Eğitim önceliklerinin belirlenmesinde yol gösterici olacak hastanede kullanılan ilaçların yıllık kullanım listesine göre değerlendirmesinde; hastanede yatan hastalarda tüketilen ilaç gruplarının ilk sıralarında, ülkemizde olduğu gibi hastanemizde de antibiyotiklerin yer aldığı görüldü (7). Akılcı ilaç kullanımında temel ilkeler, doğru endikasyon, doğru ilaç, doğru hasta, doğru bilgilendirme ve doğru takip olarak sıralanabilir.

Tanı süreci ve uygun ilaç seçimi doktorun sorumluluğunda olduğundan, ilacın akılcı kullanımında ilk elden sorumlu olan da doktordur. Süreç, hastaya doğru tanının konmasını, güvenilir tedavi seçeneğinin seçilmesini, uygun bir reçete yazılmasını ve hastaya açık bilgi ve talimatların verilmesini takip eder (8). Eski çağlardan beri hasta-doktor ilişkisinde doktor, hasta adına karar veren “belirleyici” konumunu korumuştur ve “kutsal otorite” rolünü üstlenmiştir. Hasta hakları kavramının gelişmesine paralel olarak bilgilenen hastanın kendi tedavisini yönlendirme hakkına dair kazançlar elde etmesi; asimetrik güç dengesini değiştirmiş ancak; bu güç dengesinin yıkılmasındaki belirleyici unsur olan “hasta bilgileneceği” nasıl ve hangi kanallar ile gerçekleşeceği tartışmasını da beraberinde getirmiştir. Bilgilendirici kanalların objektif bilgilendirme yapıp yapmadığı, ticari kaygılar ile hasta menfaatlerinin karıştığı konuları tartışılırken “hak” kavramında olduğu gibi “hasta hakkı”nın nerede başlayıp nerede bittiği sorusu gündemdedir (9). Çalışmamızda doktorlar, hastanın ilaç hakkında bilgilendirmesi ile ilgili süreçlerde (yeterli bilgilendirme yapma, bilgilendirme sonrasında hastanın anlayıp anlamadığını kontrol etme) yetersiz bilgilendirme yapılabildiğini, kullanımı özen isteyen ilaçlarda dahi hastanın ilaç kullanımını anlayıp anlamadığının kontrolünün düşük oranda sağlanabildiğini belirtmektedir. Doktorlar ilaçla ilgili hasta bilgilendirmesinin kapsamının değerlendirilmesinde; ilaç etki mekanizması, olası yan etkileri, fiyatı, diğer ilaç/besin etkileşimi, uzak durması gereken aktiviteler ve ilaçlarla ilgili diğer uyarılar hakkında yeterli bilgilendirme sağlanamadığını belirtmektedir.

Doktorlar hastasının tedavisini düzenlerken mutlaka hastasının bireysel özelliklerini dikkate alarak ilaç seçiminde bulunur. Sağlık hizmetlerine ulaşımın kolaylaşmasına rağmen hastalar tarafından, hastanın önceden kullandığı, başkaları tarafından önerilen, eczaneden aldığı ilaçların reçete edilmesi gibi uygun olmayan istekler ile karşılaşabilmektedirler ve doktorların tedavi planlarken hastaların isteklerinden etkilenebildikleri bilinmektedir (10). Çalışmamızda doktorlar, ilaç reçete edilirken kullandıkları anamnez bilgilerinde cinsiyet dışı diğer tüm başlıklara dikkat ettiklerini, hastaları tarafından talep edilen ve kronik hastalıkları nedeni ile hastaların kullanmakta olduğu ilaçları reçete ettiklerini bildirmektedir.

İlaca ilişkin bilginin pekiştirilmesinde hemşirenin de rolü bulunmaktadır. Hemşirelerden doktor istemindeki veya reçetede ilaçları doğru yorumlamaları, verdikleri ilacı kayıt etmeleri ve hastanın ilaca tepkisini izlemeleri beklenmektedir. İlaçların hazırlanması ve uygulanmasında hastanın güvenliğinin sağlanması esastır. Bu nedenle hemşirenin ilaçları uygulama

becerisinin yanında, ilaçlar hakkında yeterli bilgisinin de olması gerekir. Hemşire ilacı vermeden önce ilacın neden yazıldığını, etkisini ve alışlagelmiş dozunu bilmelidir. Bu yolla reçete veya istemdeki yanlışları fark edip araştırabilmelidir. Hemşirenin ilacın beklenen farmakolojik etkisini, olası yan/istenmeyen etkisini, uygulamada dikkat edilmesi gereken durumları bilmesinin yanı sıra, ilaç-hastalık, ilaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşimleri konusunda bilgi sahibi olması gerekir (6). Hemşireler hastanın kullandığı ilaçların; kullanım önerileri, uygulama şekli, doz aralıkları vb. kapsayan eğitimlerin hastaya verilmesinin gerektiğini düşünürken, sadece doktor yönlendirir ise bilgi verdiklerini belirtmiştir. Ek olarak, hemşirelerin çoğu ilaç uygulaması öncesi ilaç ve besin alerjisi sorgulamasını yaptığını belirtmiştir.

Hasta güvenliğini etkileyen en yaygın hata tipi olan ilaç hataları bunun yanında tıbbi hatalar arasında da en yaygın hata tipidir (11). Yapılan hataların çoğunlukla hemşire ve doktor kaynaklı olduğu göz önüne alındığında özellikle hemşirelerin ilaç hataları konusunda eğitilmesi ve hatayı rapor etme konusunda cesaretlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca hemşire, hatayı tanımlayan hata raporunu hazırlamak, doktor ve kuruma hatayı rapor etmek açısından etik ve profesyonel sorumluluk taşımaktadır (12). Hemşire meslek grubunda yer alan sağlık çalışanlarının karşılaşılan ilaç uygulama hataları ile ilgili görüşlerinin değerlendirilmesinde; en sık karşılaştıkları hatalar ilacın yanlış zamanda uygulanması, ilacın atlanması ve ilacın yanlış dozda uygulanması olarak belirtilmiştir. Hasta güvenliği hedefleri kapsamında da ilaçların muhafazası ve hazırlanması sürecinde AİK uygulamalarının önemi ve uyulması gereken ilkelere dikkat çekilmektedir. Kurum genelindeki ilaçların uygun ve güvenli bir şekilde saklanması ve depolanması, eczacının sorumluluğunda iken, birim içinde bu sorumluluk daha çok hemşireye aittir (13). Çalışmamızda ilaç güvenliği konusunda hemşire meslek grubunda yapılan değerlendirmede; hastanın taburcu olması (ölüm dahil) ya da tedavi değişimi sonrası kullanılmayan ilaçların eczaneye teslim edilmesi sağladığını, serviste gerektiğinde kullanılmak üzere bulundurulmuş ilaçların saklama koşullarının standartlara uygun olduğunu ve bu konuda sağlık çalışanlarının bilinçli olduğunu hemşirelerin servise eczaneden son kullanma tarihi kontrol edilerek teslim edildiğini düşünmeleri nedeni ile nadiren kontrol edilmediğini belirtmiştir. Hemşirelerin ve doktorların çoğunluğu hiç advers etki bildirim yapmadığını belirtmiştir. Advers etki bildirim sıklığı literatürde yer alan çalışmalardan daha düşüktür (14, 15).

AİK süreci, devletin, ilaç endüstrisinin, başta doktor-

lar ve eczacılar olmak üzere sağlıkçıların ve toplumun akılcı davranmasını gerektirmektedir. Anılan tarafların akılcı davranış sergileyebilmeleri, iyi niyetli yaklaşımın yanı sıra, yeterli düzeyde bilgi ve beceriye bağlıdır. (16). Çalışmamıza katılan doktorlar; ilaçların farmakolojik özellikleri, kontrendikasyonları, ilaç etkileşimi, uyarı önlemler, biyoeşdeğerlik ile ilgili bilgi düzeylerini yetersiz olarak belirtmektedir. Hemşire meslek grubunda yer alan sağlık çalışanları ise bilgi düzeylerini; yan etki, kontrendikasyonlar, ilaç etkileşimi konularında yetersiz gördüğünü belirtmektedir. En sık yaralandıkları bilgi kaynağı internettir.

Sonuç

Hastanemiz akılcı ilaç kullanımı eğitim planlaması öncesinde doktor ve hemşirelerin bilgi ihtiyaçlarının tanımlanması ve eğitim içeriklerinin kurum çalışanlarının ihtiyaçlarına özgü olarak yenilenmesinin planlandığı çalışmamızda; Sonuçlar değerlendirilirken bazı sınırlılıklarının olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Öncelikle Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesine ait bir çalışma olması nedeni ile araştırma sonuçlarının genelleme sorunu bulunmaktadır.

AİK hizmet içi eğitimi planlamasının tüm sağlık çalışanlarını kapsayacak şekilde ancak doktorların eğitime katılımını arttıracak önlemler alınarak yapılması ve eğitim içeriğinin kurumsal öncelikler dikkate alınarak yeniden düzenlenmesi gerektiği görülmüştür.

AİK eğitim içeriğinde öncelikle; kurumda sık kullanıldığı tespit edilen antibiyotik grupları için farmakolojik özellikler, kontrendikasyonlar, ilaç etkileşim, uyarı önlemler, biyoeşdeğerlik konularının doktor meslek grubu için, yan etki, kontrendikasyonlar, ilaç etkileşimi konularının hemşire meslek grubu için yer alması gerektiği belirlenmiştir. Her iki meslek grubunda da hastanın ilaç kullanımı ile ilgili bilgilendirme süreçleri ve advers etki bildirim konuları kurumsal öncelikli konular olarak değerlendirilmiştir.

Kaynaklar

1. How to Develop and Implement a National Drug Policy, WHO (2001), Geneva, Available from: <http://apps.who.int/medicine-docs/pdf/s2283e/s2283e.pdf>
2. Promoting Rational Use of Medicines: Core Components, WHO (2002), Geneva, Available from: <https://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h3011e/h3011e.pdf>
3. Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni 2015;2(9) Available from: <http://www.akilcilac.gov.tr/wp-content/uploads/2015/09/aik-bltn-12-i.pdf>
4. Türkiye Tıbbi Cihaz ve İlaç Kurumu'nun akılcı ilaç kullanımı, hastane hekim ve hemşire anketi Available from: <http://www.akilcilac.gov.tr/?cat=38>
5. Şükrü E , Deniz K, Bireylerin Akılcı İlaç Kullanımıyla İlgili Bilgi

- ve Uygulamaları Individuals' Knowledge and Practices About Rational Drug Use. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Derg 2016; 3(3): 44-55.
6. Edibe P, Turgut B, Bir Üniversite Hastanesinde Çalışan Hemşirelerin Akılcı İlaç Kullanım Durumları *Firat Med J* 2016; 21(3): 129-36.
7. Suzan S, Semra T K, Ali A, Derya H C, Hüseyin T, Pamukale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Antibiyotik Kullanımına İlişkin Nokta Prevalans Çalışması, *ANKEM Derg* 2006;20(4):217-21.
8. Gülçin Y, Sezen B, Özge U, Birinci Basamak Sağlık Kuruluşuna Başvuranların İlaç Kullanımı Konusundaki Tutum ve Davranışları *Dicle Tıp Derg* 2001;38(4): 45.
9. Nazlı Ş, Metin U, Hasta Hakları Bağlamında Direkt Tüketicilere İlaç Reklamları Üzerine Kalitatif Bir Çalışma, *Marmara Pharmaceutical Journal* 2014;18: 164-76,
10. Muammer Y, Ayşe Y, Mustafa Ö. ve ark. Akılcı İlaç Kullanımı: Düzce Aile Hekimlerinin Bilgi ve Davranışları *Türk Aile Hek Derg* 2018; 22 (1): 20-7.
11. Dilek A, Hande C, İlaç uygulama hataları ve hemşirenin sorumluluğu *The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital* 2011;45(3):110-4.
12. Türkinaz A, Rengin A, Hemşirelikte Sık Karşılaşılan Hatalı Uygulamaları C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2000;4(2):22-7.
13. Sevim U, Ahmet A. Hemşirelik Uygulamalarında Akılcı İlaç Kullanımı *JPharmacol-Special Topics* 2015;3(1):84-93.
14. Derya K, Nursel S, Yusuf K, Farmakovijilansın Dünü, Bugünü ve Yarını *Archives Medical Review Journal* 2016; 25(1):129-39
15. Fatih Ş, Özgür U, Araştırma Hemşirelerin Akılcı İlaç Kullanımına İlişkin Davranışlarının Değerlendirilmesi, *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences*, 2018;21(4):264-70.
16. Aysun Y, Türkiye'de ve Dünyada Akılcı İlaç Kullanımı *Kastamonu Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi* 2013; 2 (2):42 – 9.

ASSOCIATION BETWEEN MDR 1 (ABCB1) GENE C3435T, C1236T, G2677T/A, A2956G POLYMORPHISMS AND THE RISK OF BREAST CANCER AMONG TURKISH WOMEN

TÜRK KADINLARINDA MDR1 (ABCB1) GENİ C3435T, C1236T, G2677T/A, A2956G POLİMORFİZMLERİ İLE MEME KANSERİ RİSKİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Fadime MUTLU İÇDUYGU¹, Hale ŞAMLI², Türkan EVRENSEL³, Asuman ÖZGÖZ⁴, Kuyas HEKİMLER ÖZTÜRK⁵, Mustafa CANHOROZ⁶, Adem DELİGÖNÜL³, Necat İMİRZALIOĞLU⁷

¹Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Giresun University, Giresun, Turkey,

²Department of Genetics, Faculty of Veterinary Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey,

³Department of Medical Oncology, Faculty of Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey.

⁴Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Kastamonu University, Kastamonu, Turkey.

⁵Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Suleyman Demirel University, Isparta, Turkey.

⁶Medicana Hospital, Bursa, Turkey

⁷Department of Medical Genetics, HRS Maternity Hospital, Turkey.

Cite this article as: Mutlu Icduygu F., Samli H, Evrensel T, Ozgoz A, Hekimler Ozturk K, Canhoroz M, Deligonul A, Imirzalioglu N. Association Between Mdr 1 (Abcb1) Gene C3435t, C1236t, G2677t/a, A2956g Polymorphisms And The Risk Of Breast Cancer Among Turkish Women. Med J SDU 2020; 27(3): 345-352.

Öz

Amaç

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda en yaygın rastlanan kanser türüdür. Farklı populasyonlarda yapılan daha önceki çalışmalarda MDR1 geni polimorfizmleri ile kadınlarda meme kanseri riski arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür. Mevcut çalışmanın amacı Türk kadınlarında MDR1 geni C3435T, G2677A/T, C1236T, A2956G polimorfizmleri ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya 35 meme kanseri hastası ve 20 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. MDR1 genotiplerinin belirlenmesi amacıyla polimeraz zincir reaksiyonu/restriksiyon uzunluk polimorfizmi (PCR/RFLP) yöntemi kullanılmıştır.

Bulgular

Olgu ve kontrol grubu arasında C3435T polimorfizminin genotipleri açısından anlamlı bir fark gözlenmiştir (olgu grubu, CC %37.1, CT %28.6 ve TT %34.3; kontrol grubu CC %25, CT %65, TT %10, p: 0.023). Diğer taraftan, C1236T ve G2677A/T polimorfizmlerinin genotip ve allel sıklıkları gruplar arasında farklı bulunmamıştır. A2956G polimorfizmi için ise tüm çalışma grubunun AA genotipini taşıdığı belirlenmiştir.

Sonuç

Çalışmamızda değerlendirilen hasta sayısı az olmakla birlikte, elde ettiğimiz veriler MDR1 geni C3435T polimorfizminin Türk kadınlarında meme kanseri riskini artırabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, MDR1 geni, polimorfizm.

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

Müracaat tarihi/Application Date: 24.11.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 21.01.2020

ORCID IDs of the authors: F. M. I. 0000-0002-4913-9420; H. S. 0000-0003-4728-0735;

T. E. 0000-0002-9732-5340; A. O. 0000-0003-4018-5807; K. H. O. 0000-0002-7075-8875;

M. C. 0000-0002-3058-6589; A. D. 0000-0002-3669-6391; N. I 0000-0002-6492-3934

Abstract

Objective

The most common malignancy in women is breast cancer worldwide. Previous studies performed in different populations have suggested an association between Multi-Drug Resistance (MDR1) gene polymorphisms and breast cancer risk in women. The purpose of the current study is to examine relationship between MDR1 polymorphisms (C3435T, G2677T/A, C1236T, A2956G) and the risk of breast cancer in Turkish women.

Material and Methods

In this study 35 breast cancer cases and 20 healthy controls were enrolled. Identification of MDR1 genotypes was performed with the polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) technique.

Results

We observed significant difference in distribution of C3435T genotypes between the cases and the controls (cases, CC 37.1%, CT 28.6%, and TT 34.3%; controls, CC 25%, CT 65%, and TT 10%, p : 0.023). On the other hand, no significant differences in genotype and allele frequencies of C1236T and G2677T/A polymorphisms were observed between groups. We also found that all subjects carry AA genotype for A2956G polymorphism.

Conclusion

Although our study group is small, the results suggest that the MDR1 C3435T polymorphism may increase the breast cancer risk in Turkish women.

Keywords: Breast cancer, MDR1 gene, polymorphism.

Introduction

Breast cancer is the most common type of cancer and one of the most common leading cause of cancer related deaths among women in Turkey and worldwide (1-3). Complex interaction of genetic, epidemiological and epigenetic factors may predispose to breast cancer (4). The potential association between polymorphisms of numerous important candidate genes and breast cancer susceptibility has been investigated in many studies. Multi-Drug Resistance (MDR1) gene encoding a 170 kilo Dalton transmembrane glycoprotein called p glycoprotein (P-gp) is one of these important candidate genes due to its physiologic role. P-gp an ATP-driven transporter mediates to transportation of many metabolites and harmful substances from inside to outside through plasma membrane, so that intracellular levels of toxic compounds are kept low (4-6).

The MDR1 gene (also known as ABCB1), is located on chromosome 7q21.12. and comprises a core promoter region and 28 exons (7). MDR1 gene has many single nucleotide polymorphisms (SNPs) and these can affect expression and function of P-gp. Changes in P-gp transport function may trigger mutagenesis through accumulation of noxious substances and increase the risk of various disease including breast cancer (5, 8-13).

The most common, functional and clinically relevant SNPs of MDR1 gene are rs1045642 (C3435T) in exon 26, rs2032582 (G2677T/A) in exon 21 and rs1128503

(C1236T) in exon 12. Among these, C3435T and C1236T are synonym polymorphisms that decrease the mRNA expression level and P-gp activity whereas G2677T/A and A2956G are missense polymorphisms which cause changing of alanine to serine or threonine and methionine to valine respectively (4-6, 14, 15). The relationship between MDR1 gene SNPs and the breast cancer susceptibility have been explored previously in various population but the results of these studies are still inconclusive (4, 7-9). As far as we know, there is only one study that evaluates the association between one of MDR1 polymorphisms (C3435T) and breast cancer risk in Turkish population (8). In this study, it is intended to investigate possible association between MDR1 C3435T, G2677T/A, C1236T and A2956G polymorphisms and risk of breast cancer in Turkish female. We think that the results of this study may help better understanding of association between MDR1 polymorphisms and breast cancer risk in Turkish women.

Materials and Methods

Subjects

The approval of the present study was provided by the local ethics committee of Uludağ University (approval number: 2008-18/19). Signed informed consent was obtained from all participants before recruitment. A total of 35 women with breast cancer (thirty-three were invasive ductal carcinoma and two were ductal carcinoma in situ) and 20 healthy women were enrolled in this case-control study. Patients have a malign disease other than breast cancer were excluded. Gener-

al features of patients and disease related risk factors including age, smoking, duration of education, body mass index (BMI), age of menarche, number of pregnancies, age of first pregnancy, number of abortions, oral contraceptives consumption, age at onset of the disease, cancer stage, estrogen receptor status, presence of metastasis and family history of breast cancer were obtained from medical records.

DNA Isolation and Genotyping

High pure PCR template preparation kit (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) was used to isolate genomic DNA from whole blood by following the manufacturer's instructions. PCR-RFLP analysis was used for genotyping and it was performed twice for each sample. The details of primers, amplification fragment sizes, enzymes and fragment sizes of genotypes for each polymorphism were provided in table 1. The PCR amplifications were carried out in a total volume of 50 µl solution, containing 5 µl template DNA, 5 µl 10X Tsg reaction buffer, 5 µl MgSO₄ (20mM), 0.5 µl primers (10µM), 0.5 µl dNTPs (10mM), and 0.5 µl Taq DNA polymerase (5u/µl, Bio Basic Inc., Markham, Canada), 33 µl water (PCR grade). The PCR protocol was 94 °C for 5 min, followed by 30 cycles of 94 °C for 1 min, 55 °C for 1 min, 72 °C for 1 min, and a final extension at 72 °C for 5 min. Restriction enzymes were utilized to digest the PCR amplicons, the digested amplicons were separated by agarose gel electrophoresis and then visualized under UV light. In the current study A allele of G2677T/A polymorphism was not genotyped because of low allele frequency (< 2% in Caucasians) (16,17).

Statistical Analyses

Statistical analyses were carried out by using a sta-

tistical software package (SPSS, Windows version release 15.0; SPSS Inc.; Chicago, IL, USA). Genotype and allele frequencies between the groups were compared by Fisher's Exact and Pearson Chi-Square Tests. P values below 0.05 were considered as statistically significant.

Results

The average age of the case and the control groups were $48,6 \pm 13,3$ and $62,45 \pm 7,4$ respectively. The clinical characteristics of the case group were shown in table 2. Except A2956G, all polymorphisms were tested for Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE) (Table 3). Since there was no individual carrying AG or GG genotypes, HWE was not calculated for A2956G polymorphism. We found that genotype frequencies of C3435T are consistent with HWE in the control group ($p= 0.14$) but not in the case group ($p= 0.01$). In addition, genotype distribution is not in accordance with HWE for G2677T/A and C1236T polymorphisms in the case ($p<0.001$ for G2677T/A, $p= 0.004$ for C1236T) and the control groups ($p=0.003$ for G2677T/A, $p= 0.025$ for C1236T). C3435T, G2677T/A and C1236T polymorphism's genotype and allele frequencies were provided in Table 3. There is no individual carrying AG or AA genotype of A2956G genetic variant in the studied subjects. The genotype frequencies of C3435T are different for the cases and the controls ($p= 0.023$). On the other hand, there are no significant differences in the genotype frequencies of G2677T/A and C1236T between the groups. Also, allele frequencies of all studied polymorphisms are not different for the cases and the controls. In addition, no significant relationship between polymorphisms and the clinicopathological characteristics of the cases was observed.

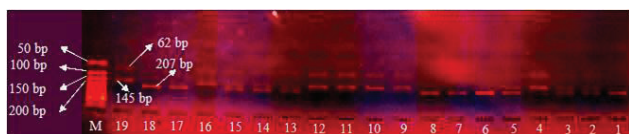


Figure 1

Fragments on agarose gel electrophoresis for C3435T polymorphism after PCR/RFLP analysis. M: Marker, bp: base pair.

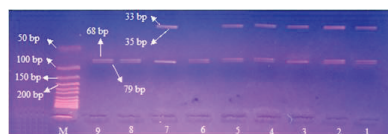


Figure 2

Fragments on agarose gel electrophoresis for C1236T polymorphism after PCR/RFLP analysis. M: Marker, bp: base pair.

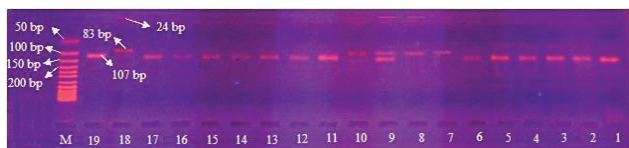


Figure 3

Fragments on agarose gel electrophoresis for G2677T/A polymorphism after PCR/RFLP analysis. M: Marker, bp: base pair.

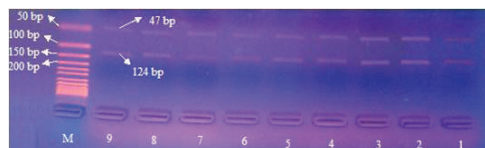


Figure 4

Fragments on agarose gel electrophoresis for A2956G polymorphism after PCR/RFLP analysis. M: Marker, bp: base pair.

Table 1

Primers, amplification fragment sizes, enzymes and fragment sizes of genotypes for each polymorphism

Variants	Primer Sequences	Amplification fragment size (bp)	Enzyme	Fragment sizes of genotypes (bp)
C3435T	5' TTGATGGCAAAGAAATAAAGC3'	207	Mbol	CC: 62,145
	5' CTTACATTAGGCAGTGA CTCTCG 3'			CT: 207, 145, 62
				TT: 207
G2677T/A	5' TACCCATCATTGCAATAGCAG 3'	107	Xbal	GG:107
	5' TTTAGTTTGACTCACCTTTCTAG 3'			GT:107, 83, 24
				TT: 83, 24
C1236T	5' TTTTCTCACGGTCCTGGTAG 3'	147	HaeIII	TT: 79, 68
	5' CATCCCCTCTGTGGGGTCATA 3'			TC: 79, 68, 35, 33
				CC: 79, 35, 33
A2956G	5' TTGTGTTTGTGCTTTCCAGAG 3'	171	NcoI	AA: 124, 47
	5' TTAGGCCTCCGTGCTGTAGC 3'			AG: 171, 124, 47
				GG: 171

Table 2

Baseline characteristics of breast cancer patients

Trait	Mean±SD or N (%) or Median (min-max)
Age, years	48.6±13.3
Median age at diagnosis(range), years	46 (19-77)
BMI, kg/m ²	28.3±5.1
Age at first birth, years	21.4±3.5
Age at menarche, years	13±1
Nulliparous	4 (11.4)
Number of children	2.5±1.7

BMI: body mass index, SD: standard deviation

Discussion

P-gp encoded by human MDR1 gene is a transmembrane transporter protein that extrudes many active compounds out of the cell. It is expressed by wide variety of tissues and its physiological function is protection of cells from effects of harmful substances by decreasing their accumulation in the cells (4, 6, 7). MDR1 polymorphisms may cause impairment of P-gp expression or function and this results a reduction in the P-gp's protective effects (4, 18). Previous studies have proposed an relationship between MDR1 polymorphisms and risk of breast cancer development as well as other cancers because of decreased protective effect of P-gp (5, 8-13).

There are a couple of meta-analyses indicating relationship between MDR1 polymorphisms (especially C3435T) and breast cancer risk in the literature. The first meta-analysis carried out by Lu et al in 2011 gathering data from 7 studies revealed that C3435T polymorphism was not associated with risk of breast cancer (19). However, in a letter to the editor written by Jun Wang et al. it was claimed that there were methodological deficiencies and incorrect data provided by Lu et al. which likely to affect the results of the study (20). Jun Wang et al. performed the next meta-analysis in 2012 including many different type of cancer patients as well as breast cancer ones from 34 studies and they reported that cases carrying TT genotype had 1.66 fold (95% CI: 1.24-2.21) increased

Table 3

Genotype and allele frequencies of MDR1 polymorphisms in the cases and the controls.

Genotypes and alleles	Controls (n=20)	Cases (n=35)	p Value	OR (%95 CI)	p Value
C3435T			0.023		
CC	5 (25%)	13 (37.1%)		1 ^a	
CT	13 (65%)	10 (28.6%)		0.30 (0.08-1.11)	0.066
TT	2 (10%)	12 (34.3%)		2.31 (0.38-14.21)	0.426
CT+TT ^b	15 (75%)	22 (62.9%)		0.56 (1.17-1.92)	0.356
CC+CT ^c	18 (90%)	23 (65.7%)		4.7 (0.93-23.71)	0.047
Alleles			0.718		
C	22 (55%)	36 (51.4%)		1 ^a	
T	18 (45%)	34 (48.6%)		1.15 (0.53-2.52)	0.718
	HWE: 0.14	HWE: 0.01			
G2677T/A			0.253		
GG	12 (60%)	26 (74.3%)		1 ^a	
GT	3 (15%)	1 (2.9%)		0.15 (0.01-1.64)	0.122
TT	5 (25%)	8 (22.9%)		0.74 (0.20-2.74)	0.738
GT+TT ^d	8(40%)	9 (25.8%)		0.52 (0.16-1.68)	0.270
GG+GT ^e	15 (75%)	27 (77.1%)		0.89 (0.25-3.21)	1.000
Alleles			0.352		
G	27 (67.5%)	53 (75.7%)		1 ^a	
T	13 (32.5%)	17 (24.3%)		0.67 (0.28-1.57)	0.352
	HWE: 0.003	HWE: <0.001			
C1236T			0.962		
TT	8 (40%)	15 (42.9%)		1 ^a	
TC	5 (25%)	9 (25.7%)		0.96 (0.24- 3.85)	1.000
CC	7 (35%)	11 (31.4%)		0.84 (0.23-3.01)	0.786
TC+CC ^f	12 (60%)	20 (57.1%)		0.89 (0.29-2.72)	0.836
TT+TC ^g	13 (65%)	24 (68.6%)		0.85 (0.27-2.73)	0.786
Alleles			0.745		
T	21 (52.5%)	39 (55.7%)		1 ^a	
C	19 (47.5%)	31 (44.3%)		0.88 (0.40-1.92)	0.745
	HWE: 0.025	HWE: 0.004			

CI: Confidence interval, HWE: Hardy-Weinberg equilibrium, OR: Odds ratio,

^aReference Genotype/Allele^bCalculations were performed CC vs. CT+TT^cCalculations were performed TT vs. CC+CT^dCalculations were performed GG vs. GT+TT^eCalculations were performed TT vs. GG+GT^fCalculations were performed TT vs. TC+CC^gCalculations were performed CC vs. TT+TC

risk of breast cancer compared to ones carrying CC genotype. Also their results revealed that OR values for recessive and dominant models were 1.44 (95% CI: 1.14-1.82) and 1.41 (95% CI: 1.10-1.81) respectively (20). In 2013 another meta-analysis covering patients with different cancer types from 52 studies was conducted by Ling-Hui Wang et al. and results indicated that C3435T and G2677A/T polymorphisms were associated with increased risk of cancer, but not C1236T when all studies were evaluated together. On the other hand, if only breast cancer cases were assessed, there was no association between C3435T polymorphism and breast cancer risk (21). In 2013, the second meta-analysis that comprised of 10 case-control studies was published by Zhaoming Wang et al. They reported that there was a significant association between variant genotypes of MDR1 C3435T polymorphism and elevated risk of breast cancer (OR: 1.45 (95% CI: 1.14–1.30) for TT versus CC, OR: 1.13 (95% CI: 1.04–1.23) for recessive model, OR: 1.22, (95% CI: 1.02–1.46) for dominant model) (4).

In the following years individual studies in different population were performed. For example Abuhaliema et al. reported that the frequencies of C3435T and G2677A/T wild type genotypes (CC for C3435T, $p < 0.001$ and GG for G2677A/T, $p = 0.004$) were higher in the cases compared the controls and individuals carrying T allele of C3435T had a 2 fold decreased risk of breast cancer ($p < 0.0001$), opposite to the results of many previous studies. On the other hand, genotype and allele frequencies of C1236T were not different between the groups in their study (6).

In another study performed by Ghafouri et al. in Kurdish breast cancer patients, no significant association was observed between C3435T and elevated risk of breast cancer (22).

It was asserted by Macías-Gómez et al. C3435T polymorphism TT genotype may have a protective effect for benign fibrocystic changes, but there was no association between this polymorphism and infiltrating ductal breast cancer in Mexican women (23). But in another study performed by Gutierrez et al. it was reported that C3435T polymorphism T allele was a risk factor for development of breast cancer in Mexican premenopausal and triple-negative women (24).

In a Moroccan study performed by Tazzite et al. genotype and allele frequencies of C3435T polymorphism were not different between the breast cancer cases and the controls. Moreover, a meta-analysis comprising 16 studies was carried out by the authors in the same study. Their results indicated that there was

no association between C3435T and breast cancer risk when all populations were taken into consideration. On the other hand, when they stratified this meta-analysis by ethnicity, results indicated that individuals carrying TT genotype had a significantly elevated risk of breast cancer in North Africans, Asians and Caucasians (25).

In this study, we analyzed the association between MDR1 C3435T, G2677T/A, C1236T and A2956G polymorphisms and risk of breast cancer among Turkish women. In addition, we evaluated the relationship between these polymorphisms and the clinicopathological characteristics of the patients. The genotype frequencies of C3435T polymorphism were consistent with HWE in the control group, but not in the case group. In addition, distribution of G2677T/A and C1236T genotypes were not in accordance with HWE both in the case and the control groups (Table 3). This inconsistency may be caused by small sample size of our study. Our results showed that the genotype frequencies of the C3435T polymorphism were different between the case and the control groups ($p = 0.023$). The frequency of TT genotype compared to CC+CT genotypes was higher in the cases than the controls ($p: 0.047$). No statistically significant differences were detected for the distribution of G2677T/A, C1236T and A2956G genotype and allele frequencies. Moreover, the clinicopathological characteristics of the patients were not associated with these polymorphisms.

There is still no consensus about relationship between C3435T polymorphism and risk of breast cancer. Similarly, our results are consistent with some previous studies (4, 20) but inconsistent with others (6, 22, 25). Like us, many researchers argued that conflicting results of these studies may depend on differences in genetic background and lifestyle of the studied populations. The findings obtained from stratification of meta-analyses by ethnicity seem to support this assumption. For example, in their meta-analysis Tazzite et al. showed that C3435T TT genotype significantly elevated risk of breast cancer in Caucasian, Asian and North African but not among mixed populations (25). That's why we think that it is important to evaluate the possible association between MDR1 polymorphisms and risk of breast cancer in different populations.

A previous study performed by Turgut et al. in Turkish breast cancer cases and healthy controls indicated that there was a significant difference between the cases and the controls in case of C3435T genotype (CC 12.3%, CT 57.9%, TT 29.8%, for cases, CC 36%, CT 46%, TT 18% for controls, $p = 0.013$) and allele frequencies (C 41.2%, T 58.8% for cases, C 59%,

21. Wang LH, Song YB, Zheng WL, Jiang L, Ma WL. The association between polymorphisms in the MDR1 gene and risk of cancer: a systematic review and pooled analysis of 52 case-control studies. *Cancer Cell Int* 2013;13(1):46. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang+LH%2C+Song+YB%2C+Zheng+WL%2C+Jiang+L%2C+Ma+WL>)
22. Ghafouri H, Ghaderi B, Amini S, Nikkhoo B, Abdi M, Hoseini A. Association of ABCB1 and ABCG2 single nucleotide polymorphisms with clinical findings and response to chemotherapy treatments in Kurdish patients with breast cancer. *Tumour Biol* 2016; 37(6): 7901-6. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ghafouri+H%2C+Ghaderi+B%2C+Amini+S%2C+Nikkhoo+B%2C+Abdi+M%2C+Hoseini+A>)
23. Macías-Gómez NM, Gutiérrez-Angulo M, Leal-Ugarte E, Ramírez-Reyes L, Peregrina-Sandoval J, Meza-Espinoza JP, et al. MDR1 C3435T polymorphism in Mexican patients with breast cancer. *Genet Mol Res* 2014; 13(3): 5018-24. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mac%3ADas-G%3B-3mez+NM%2C+Guti%3A9rrez-Angulo+M%2C+Leal-Ugarte+E%2C+Ram%3ADrez-Reyes+L%2C+Peregrina-Sandoval+J%2C+Meza-Espinoza+JP>)
24. Gutierrez-Rubio SA, Quintero-Ramos A, Durán-Cárdenas A, Franco-Topete RA, Castro-Cervantes JM, Ocegüera-Villanueva A, et al. 1236 C/T and 3435 C/T polymorphisms of the ABCB1 gene in Mexican breast cancer patients. *Genet Mol Res* 2015; 14(1): 1250-9. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gutierrez-Rubio+SA%2C+Quintero-Ramos+A%2C+Dur%3A1n C%3A1rdenas+A%2C+Franco-Topete+RA%2C+Castro-Cervantes+JM%2C+Ocegüera-Villanueva+A>)
25. Tazzite A, Kassogue Y, Diakité B, Jouhadi H, Dehbi H, Benider A, et al. Association between ABCB1 C3435T polymorphism and breast cancer risk: a Moroccan case-control study and meta-analysis. *BMC Genet* 2016; 17(1): 126. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tazzite+A%2C+Kassogue+Y%2C+Diakit%3A9+B%2C+Jouhadi+H%2C+Dehbi+H%2C+Benider+A>)

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE RHEUMATIC FEVER WITHOUT CARDITIS

KARDİTSİZ AKUT ROMATİZMAL ATEŞ TANISINDA ZORLUKLAR

Mahmut KESKİN¹

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

Cite this article as: Keskin M. Difficulties In The Diagnosis Of Acute Rheumatic Fever Without Carditis. Med J SDU 2020; 27(3): 353-357.

Öz

Amaç

Akut romatizmal ateş gerek morbiditesi ve gerekse erişkin yaşlarda kalp kapak tutulumuna bağlı gelişen mortalitesi açısından hala önemini koruyan çocukluk çağı hastalığıdır. Bu çalışmada Ağustos 2017 - Şubat 2020 tarihleri arasında tanı alan ve özellikle karditin eşlik etmediği akut romatizmal ateş olgularının tanıdaki zorlukları ele alındı.

Gereç ve Yöntem

Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi pediatrik kardiyoloji polikliniğinde Ağustos 2017- Şubat 2020 tarihleri arasında yeni akut romatizmal ateş tanısı alan 34 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara ait demografik veriler, klinik özellikleri, ekokardiyografik verileri, jones kriterleri ve verilen tedaviler değerlendirildi.

Bulgular

Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi pediatrik kardiyoloji polikliniğinde Ağustos 2017- Şubat 2020 yılları arasında yeni akut romatizmal ateş tanısı alan 34 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 18'i erkek 16'ü kız idi. Kızların yaş ortalaması 11.8 yaş, erkeklerin yaş ortalaması 10.5 yaş idi. En küçük hasta 5 yaşında tanı almıştı. Bu hastalarımızdan 4 tanesi ağır kardit bulgularına sahipti (2 kız, 2 erkek). Ağır karditli hastalarımız yatırılarak steroid tedavisi başlandı. Orta kardit olan 2

hastamız, diğer kalan hafif karditli 15 hastamız ve sadece artrit olup kardit saptanmayan 11 hastamız aspirin tedavisi aldı. Sydenham koresi tanısı ile başvuran 2 hastamız (%5.8), akut faz reaktanları normal olduğu için sadece haloperidol tedavisi aldı.

Sonuç

Akut romatizmal ateş çocukluk yaş grubunda başlayan ve kardit sekeli bakımından ileri yaşlarda mortalite ve morbiditeye sebep veren bir hastalıktır. Son güncellenen jones kriterlerine göre ülkemiz akut romatizmal ateş için hala orta-yüksek riskli ülkeler grubunda bulunmaktadır. (1) Artrit şikayeti ile başvuran hastalarda mutlaka akla gelmesi gerekmektedir. A grubu beta hemolitik streptokoka bağlı boğaz enfeksiyonlarının tanınması ve tedavisi önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut Romatizmal Ateş, Kardit, Artrit

Abstract

Objective

Acute rheumatic fever is a childhood disease that is still important in terms of both morbidity and mortality due to heart valve involvement in adulthood. The aim of this study was to emphasize the importance of acute rheumatic fever in our clinic and the importance of acute rheumatic fever in terms of morbidity and mortality in cases diagnosed in the last year.

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

Müracaat tarihi/Application Date: 03.04.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 07.07.2020

ORCID IDs of the authors: M.K. 0000-0002-6826-2985

Materials and Methods

A retrospective evaluation was made of 34 patients newly diagnosed with acute rheumatic fever in the Paediatric Cardiology Polyclinic of Suleyman Demirel University Training and Research Hospital between August 2017 and February 2020.

Results

The study included thirty four patients newly diagnosed with acute rheumatic fever in the Pediatric Cardiology outpatient clinic of Suleyman Demirel University Research and Training Hospital between August 2017 and February 2020. The patients comprised 18 males with a mean age of 10.5 years and 16 females with a mean age of 11.8 years. The youngest patient was diagnosed at the age of 5 years. Severe carditis findings were determined in 4 patients (2 female, 2 male), all of whom were hospitalized and steroid

treatment was started. In 2 patients with moderate carditis, 15 with mild carditis, and 11 with arthritis and no carditis, aspirin treatment was administered. In 2 patients diagnosed with Sydenham's chorea, only haloperidol treatment was applied because the acute phase reactants were normal.

Conclusion

Acute rheumatic fever is a disease that starts in childhood and can cause morbidity and mortality at a later age in terms of carditis sequelae. Turkey is in the group of high risk countries for acute rheumatic fever so it should be kept in mind for patients presenting with arthritis. Diagnosis and treatment of throat infections due to group A beta hemolytic streptococcus is important.

Keywords: Acute rheumatic fever, carditis, arthritis

Introduction

Acute rheumatic fever (ARF) remains a significant health problem in respect of morbidity and mortality. It is the leading acquired heart disease in childhood and according to World Health Organisation data, rheumatic heart disease (RHD) affects approximately 15.6 million people worldwide, with approximately 282,000 new cases and 233,000 deaths per year. The mean age of patients at the first attack is 8 years (range, 5-15 years), and attacks are rarely seen <5 years (2-5). It occurs more often in winter and spring in regions with a temperate climate, and without gender or race differentiation (6). It can be seen after a 2-5 week latent period following streptococcal pharyngitis.

In patients affected by ARF, activation lasts between 6 weeks and 3 months, and the disease shows a tendency for recurrence within the first five years (2, 7). Treatment of the first attack and prevention of recurrent attacks depends on the control of Group A streptococci (GAS). Therefore, appropriate antibiotic treatment must be given to patients with streptococcal infection. In addition, patients affected by an ARF attack are at greater risk of disease recurrence following GAS pharyngitis, and to prevent this, there is a need for continuous protective antibiotic treatment (6).

The aim of this study was to evaluate cases newly-diagnosed with ARF in our clinic between August 2017 and February 2020. When the appropriate dose and duration of correct antibiotic treatment for Group A streptococci has not been given, a diagnosis of ARF may not be considered for patients presenting with arthritis only. Consequently, as these patients will not

receive prophylaxis, it could result in a second attack with carditis.

Materials And Methods

Our study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Suleyman Demirel University (02.04.2020/Approval no: 92). A retrospective evaluation was made of 34 patients newly diagnosed with acute rheumatic fever in the Paediatric Cardiology Polyclinic of Suleyman Demirel University Training and Research Hospital between August 2017 and February 2020. The patients were evaluated in respect of demographic data, clinical characteristics, echocardiographic data, Jones criteria, and the treatments administered. For all of the study subjects, the echocardiographic recordings were accompanied by monitoring DII derivation with an Affiniti 70C echocardiograph (S5-1 probe, Affiniti 70C, Philips, Andover, MA, USA) in the back-to-top or left lateral decubitus position by the same pediatric cardiologist. Research and publication ethics were followed in this study.

Results

The study included 34 patients newly diagnosed with acute rheumatic fever in the Paediatric Cardiology Polyclinic of Suleyman Demirel University Training and Research Hospital between August 2017 and February 2020. The demographic data of the cases are shown in Table 1. The patients comprised 18 males with a mean age of 10.5 years and 16 females with a mean age of 11.8 years. The youngest patient was diagnosed at the age of 5 years and the oldest at 14 years. Severe carditis findings were determined

in 4 patients (2 female, 2 male), all of whom were hospitalized and steroid treatment was started. In 2 patients with moderate carditis, acetylsalicylic acid treatment was administered. Acute phase reactants were determined to be high at the time of diagnosis in 32 patients.

The distribution of the patients according to echocardiographic findings and Jones criteria is shown in Table 2. The length of stay in hospital was mean 9 days. In 2 patients diagnosed with Sydenham's chorea, only haloperidol treatment was applied because the acute phase reactants were normal. The most common complaint on presentation was mobile arthritis (79.4%). The most frequently involved valve was the mitral valve. Isolated valve insufficiency was de-

termined in 14 (41.1%) patients, isolated aortic insufficiency in 1 (2.9%), combined mitral and aortic insufficiency in 6 (17.6%) and arthritis only in 11 (32.3%).

The laboratory findings of the cases are shown in Table 3. Depo-penicillin prophylaxis was started in all the patients. In the patients not determined with carditis, the findings of arthritis recovered rapidly within 24 hours of starting acetylsalicylic acid. Of these patients, it was learned that antibiotic treatment for a throat infection was administered for 5 days to 6 patients. The antibiotic dose used in the other 5 patients was determined to be low. Anti-congestive treatment was administered to the patients with severe carditis. In the 2 patients diagnosed with Sydenham chorea, haloperidol treatment only was started.

Table 1 Demographic Characteristics of the Patients

	Females	Males	n
Gender (n)	16	18	
Age (years) (mean)	11.8	10.5	
Total number of patients			34

Table 2 Distribution according to Echocardiographic Findings and Jones Criteria

	n (%)
Mitral insufficiency	14 (41.1)
Aortic insufficiency	1 (2.9)
Mitral and aortic insufficiency	6 (17.6)
Sydenham chorea	2 (5.8)
Arthritis	27 (79.4)
Carditis not determined (only arthritis)	11 (32.3)
Hospitalised and treated	32 (94.1)

Table 3 Laboratory results

CRP (mg/dl) (mean)	30
Sedimentation mm/hr (mean)	37
ASO (IU/ml) (mean)	634

Discussion

Acute rheumatic fever is a multi-systemic, autoimmune connective tissue disease. It remains serious as an important health problem in respect of morbidity and mortality. In under-developed and developing countries, ARF is the leading acquired heart disease in childhood (2, 8). It is seen widely throughout the world, but in countries with good socio-economic conditions there has been a significant reduction in the incidence of ARF and RHD over the last 50 years (2, 3, 6). Diagnosis of the disease in the early stage and the prevention of recurrent attacks can be explained by the widespread use of penicillin in upper respiratory tract infections.

ARF is usually seen in children and adolescents in the 5-15 years age range. It is not widespread in children aged < 4 years and extremely rare in those < 2 years of age (8). In the current study, all the children were aged > 5 years. The disease affects both genders equally (3, 8). However, in the current study, ARF was determined in more males than females, but not to a statistically significant level. The frequency data of ARF in Turkey is based on local studies. In a 2012 study which included data from a 30-year period, the ARF frequency in Ankara was reported to be 37/100,000 for 1980-1989, 60/100,000 for 1990-1999 and 21/100,000 for 2000-2009 (8). In a nationwide preliminary study conducted by the Turkish Paediatric Cardiology and Heart Surgery Association, the ARF frequency in Turkey was estimated to be 9/100,000 children in the 5-15 years age group (unpublished data, 2017). Thus it can be understood that Turkey is in the moderate-high risk group countries.

As sequelae may remain after carditis, this is an important finding affecting morbidity and mortality in ARF. Carditis in ARF generally progresses with valvulitis (4). The mitral valve is the valve most often involved in childhood. Mitral insufficiency is the most frequently seen finding and is determined in 95% of acute attacks. In the current study mitral insufficiency was the most frequently determined cardiac finding. Aortic insufficiency is seen together with mitral insufficiency at rates of 20%-25%, and isolated at the rate of 5%. The results obtained in the current study were close to those in literature. Consistent with the current study, a previous study in Turkey reported that ARF patients most commonly presented with joint complaints (3,8).

In the current study, 32.3% of the ARF cases did not have carditis. Güngör et al reported this rate as 23% (9). There may be many reasons for the greater num-

ber of ARF cases without carditis in the current study. Despite the increased use of antibiotics in recent years, not using these at an appropriate dose or for a sufficient time (10 days) could be a reason. A common feature of all the current study patients was that they had not all received antibiotics at the appropriate dose for the appropriate duration. The ARF patients without carditis, especially those diagnosed within the last year, could be a sign of the increasing irregular use of antibiotics in recent years. However, as the number of patients was low in this study, there is a need for further research on this subject.

A history of throat infection (within the last 2 weeks), ASO elevation, increased acute phase reactants, mobile polyarthritis in 10 patients, and accompanying mono-arthritis in 1 patient (according to 2015 update) was suggestive of ARF diagnosis. One patient who presented with mono-arthritis was diagnosed with the benefit of the newly updated Jones criteria (1). That the arthritis findings recovered rapidly with acetylsalicylic acid treatment supported the diagnosis. As these patients were not questioned about the antibiotic dose and duration, only a post-retrospective diagnosis of arthritis could be made. As they had not received secondary prophylaxis, a second carditis ARF attack with high morbidity and mortality could occur.

Although the rate of diagnosis increases with the recently updated Jones criteria, the history of antibiotic use can divert the attention from ARF diagnosis. In this respect, specialists in paediatric health and diseases and family physicians must be very careful. As our centre is a Paediatric Cardiology Unit, no difficulties were experienced in the diagnosis of these patients. Nevertheless, of those who presented with arthritis only there may have been patients who were not referred and these patients may not have been diagnosed. Moreover, in regions in Turkey where there is no paediatric cardiology unit, there is a high possibility of missing ARF patients without carditis. As Turkey is in the moderate-high risk group in respect of ARF, this subject is more important. Rational antibiotic use is important especially for Group A streptococci which lead to throat infections. In Group A streptococcal pharyngitis, it is recommended that antibiotics are administered for 10 days at the appropriate dose.

Limitations of this study can be said to be the low number of patients and short follow-up period.

In conclusion, although the frequency and importance of ARF is decreasing in developed countries, it still constitutes the most important reason for acquired heart diseases in under-developed and developing

countries (10). Carditis sequelae may emerge with the inappropriate use of antibiotics. In addition, diagnosis of cases without carditis is made more difficult by the use of antibiotics at inappropriate doses and durations. As there are still many unknowns related to the disease pathogenesis and there is no specific laboratory method for diagnosis, the evaluation of clinical findings and regular secondary protection for the patient are of vital importance.

Financial Support

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

Conflicts of Interest

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

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

References

- Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Revision of the Jones criteria for the diagnosis of the rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement of the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: 1806–18.
- Figen Akalın. Akut Romatizmal Ateş ve Yenilikler. *Türk Pediatri Arşivi* 2007; 85-93. 2.
- Pirinçcioğlu AG, Alyan Ö, Kağın M, Taşkesen M, Fidan M, Mermutoğlu N, et al. Akut romatizmal ateşli çocuklarda klinik ve laboratuvar bulguların geriye dönük olarak incelenmesi: Reaktivasyon ve koruyucu tedaviye uyumunun araştırılması. *Arch Turk Soc Cardiol* 2012;40:427-435.
- Carapetis JR, Currie BJ, Mathews JD. Cumulative incidence of rheumatic fever in an endemic region: a guide to the susceptibility of the population? *Epidemiol Infect* 2000;124(2):239-44. <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268800003514> 4.
- Adnan SD, Ayoub E, Bierman FZ, Bisno AL, Dajani AS, Denny FW, et al: Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, updated 1992. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 1993;87(1):302-307. 5.
- Yilmazer MM, Oner T, Tavlı V, Cilengiroğlu OV, Güven B, Meşe T, et al. Predictors of chronic valvular disease in patients with rheumatic carditis. *Pediatr Cardiol* 2012;33(2):239- 44. <http://dx.doi.org/10.1007/s00246-011-0120-8>.
- Ramakrishnan S. Echocardiography in acute rheumatic fever. *Ann Pediatr Cardiol* 2009;2(1):61-64. <http://dx.doi.org/10.4103/0974-2069.52812> 6.
- Örüm UA, Ceylan Ö, Bilici M, Karademir S, Öcal B, Şenocak F, et al. Acute rheumatic fever in the Central Anatolia Region of Turkey: a 30-year experience in a single center. *Eur J Pediatr* 2012;171:361-368. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-011-1555-x>.
- Şükrü Güngör, Önder Doksöz, Ali Fettah, Hikmet Tekin Nacaroğlu, Utku Arman Örüm, Selmin Karademir. Akut romatizmal ateş tanısı ile izlenen hastaların geriye dönük olarak değerlendirilmesi: Beş yıllık tek merkez deneyimi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2014; 4(2):87-96.
- Ozdemir R, Karadeniz C, Doksoz O, Celegen M, Yozgat Y, Guven B, et al. Are Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width Useful Parameters in Children With Acute Rheumatic Carditis? *Pediatr Cardiol* 2013, 19 (Epub ahead of print).

ÖZOFAGUS ATREZİLİ YENİDOĞANLARDA ANESTEZİK RİSKLER, MORBİDİTE VE MORTALİTE

ANESTHETIC RISKS, MORBIDITY AND MORTALITY IN NEWBORNS WITH ESOPHAGEAL ATRESIA

Bilge ASLAN¹, Feray AYDIN²

¹Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hast. ve Obstetrik Kulesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Ankara/Türkiye.

² Genel Cerrahi Kliniği, Zekai Tahir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ankara

Cite this article as: Aslan B, Aydın F. Anesthetic Risks, Morbidity And Mortality In Newborns With Esophageal Atresia. Med J SDU 2020; 27(3): 359-366.

Öz

Amaç

Özofagus atrezisi (ÖA), özofagusun proksimal ve distal bölümlerinin bağlantısının olmamasıdır ve 2500-5000 canlı doğumda bir görülür. ÖA ve trakeo-özofageal fistül (TÖF), beslenme ve solunum sorunlarından dolayı ilk birkaç saatin içinde acilen tanı konulması gereken konjenital bir anomalidir. Bu defekt, oral sekresyon artışı ve beslenme anında aspirasyon ve regürjitasyona yol açar. TÖF'ü bebekte, ağlama ve öksürme anında, hava fistül yolu ile mideye geçer, sonuç olarak mide ve ince barsak genişler. ÖA' da onarım ve postoperatif komplikasyonlarla mücadele etmek cerrahi ve anestezi açısından genellikle zordur. ÖA'dan dolayı opere olan yenidoğanlarda perioperatif yaklaşım, ÖA onarımı sonrası erken gelişen sonuçlar, komplikasyonlarla ilişkili olabilecek faktörler, morbidite ve mortalite oranlarını tanımlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2010 - Ocak 2018 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ÖA nedeniyle cerrahi onarım geçiren tüm bebekler retrospektif olarak incelendi. Her iki grupta (Grup 1: ara boşluk mesafesi az olan yani hemen onarılabilen ÖA' lı yenidoğanlar, Grup 2: uzun dönemde yani aralıklı ÖA onarımı yapılabilen yenidoğanlar) demografik veriler,

entübe kalma süreleri, hipotansiyon gelişme oranları, tedavi şekilleri, ventilatörde kalma süreleri, prematürite oranları , majör kardiyak bozukluklar ve diğer cerrahi malformasyonlar tespit edildi ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular

Özofagus anastomoz cerrahisi uygulanan bebeklerin yaşı, ortanca süre en fazla 70 günlük veya en kısa 1 günlük bebekler şeklindeydi (p= 0.01). İntraoperatif ventilasyon güçlüğü 28 bebekte (% 28) görüldü. Postoperatif hastane içi mortalite oranı aralıksız ÖA grubunda % 10 (8 infant) ve uzun aralıklı ÖA grubunda ise % 15 (3 infant) bulundu.

Sonuç

Aşamalı cerrahi gerektiren uzatmalı özofagus atrezi ameliyatı olan bebekler (n:20) ve aralıksız (hemen yapılabilen) özofagus atrezisi operasyonu olan bebekler (n:80) karşılaştırıldığında perioperatif komplikasyon insidansı benzerdir. Bununla birlikte, uzun süreli onarım için mevcut cerrahi yaklaşımlar daha uzun anestezi maruziyet, özofagus devamlılığını korumak için çoklu prosedürler gerektirir. Bu durum mortalite ve morbidite oranını artırır.

Anahtar Kelimeler: Anestezi, yenidoğan, özofagus atrezisi.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: bilgeaslan@ztb.gov.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 25.10.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 14.02.2020

ORCID IDs of the authors: B.A. 0000-0001-6366-7548; F.A. 0000-0002-2847-4780

Abstract

Objective

Esophageal atresia (OA) is the disconnection of the proximal and distal parts of the esophagus and occurs every in 2500-5000 live-births. OA and tracheo-esophageal fistula (TOF) is a congenital anomaly that needs to be diagnosed immediately within the first few hours due to nutritional and respiratory problems. This defect leads to increased oral secretion and aspiration and regurgitation at the time of feeding. The in infants of TOF when crying and coughing the air passes through the fistula into the stomach, resulting in enlarged stomach and small intestine. Struggles of OA repairs and postoperative complications are generally difficult in terms of surgery and anesthetics. We aimed to define the perioperative approach, early results after repair of OA, factors that may be associated with complications, morbidity and mortality rates of in operated OA newborns.

Materials and Methods

All newborns who underwent surgery due to OA in Zekai Tahir Burak Training and Research Hospital between January 2010 and January 2018 were retrospectively analyzed. Demographic data in both groups (Group 1: newborns with low intermediary gap of OA that can be repaired immediately, Group 2: newborns

with long-gap repairs of OA in the long period), intubation times, hypotension development rates, treatment types, ventilator residence times, prematurity rates, major cardiac disorders and other surgical malformations were compared.

Results

The age of the babies who underwent esophageal anastomosis surgery was median duration of 70 days or shortest 1 day ($p= 0.01$). Intraoperative ventilation difficulties were seen in 28 babies (28%). Postoperative mortality rate of in-hospital was 10% (8 infants) in the uninterrupted of OA group and 15% (3 infants) in the long-gap of OA group.

Conclusion

The incidence of perioperative complications is similar when newborns with long-gap of OA surgery requiring progressive surgery (n: 20) and infants with immediate of OA operation (n: 80) are similar. However, current surgical approaches for long-gap repair of OA require longer anesthetic exposure, multiple procedures to maintain esophageal persistence. Therefore, the mortality and morbidity rate increases for long-gap repair of OA .

Keywords: Anesthesia, newborn, esophageal atresia.

Giriş

Özofagus atrezisi (ÖA) ve trakeoözofageal fistül (TÖF) 1/2500-1/5000 oranında görülen, cerrahi olarak düzeltilmediği takdirde yaşamı tehdit eden doğumsal anomalilerdir. Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım, anestezi ve cerrahideki gelişmeler ile birlikte, sağkalım oranları doğrusal bir artış göstermektedir (1,12). Literatürde sağkalımı belirlemede doğum kilosu, başta kardiyak anomaliler olmak üzere eşlik eden ek anormali varlığı, pnömoni ve preoperatif mekanik ventilasyon desteği veya gerekliliği gibi farklı parametreler kullanılarak risk sınıflamaları oluşturulmuştur. Hastalar bu parametrelere göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmışlardır. ÖA ve TÖF'ü hastaların cerrahi tedavisindeki temel amaç fistülün bağlanması ve özofageal uçların primer anastomozudur (3,16). Yüksek riskli hastalarda anal ya da duodenal atrezi gibi ek cerrahi girişim gerektiren anomalilerde cerrahi girişimin zamanlama ve yönetimi konusunda geniş olgu serilerinin olmaması nedeni ile farklı görüşler bulunmaktadır. Bu tip olgularda her olgunun kendi içinde değerlendirildiği cerrahi risk yönetimine gereksinim duyulmaktadır. Bazı hastalara özofagus uçları arasındaki mesafenin fazla olması "long gap" nedeni

ile özofagostomi ve gastrostomi yapılmıştır. İzole ya da "long gap" ÖA'nin cerrahi yönetiminde de farklı görüşler bulunmaktadır. Gecikmiş primer onarım, diverسیون ameliyatları (özofagostomi-gastrostomi) veya yenidoğan döneminde özofagus replasmanı (gastrik transpozisyon) veya daha ileri yaşlarda kolon interpozisyonu tedavi seçenekleri arasındadır (5,9). Gecikmiş primer onarımda amaç hastanın özofagusunu korumaktır. Ancak, üst poşun sürekli aspirasyonu, parenteral beslenme ve özofagus uçlarının uzamasının beklenmesi uzun süreli hastanede yatışı ve gelişmiş bir yenidoğan bakım ünitesinin varlığını gerektirmektedir. Anestetik yönetim sırasında karşılaşılan zorluklar trakeal tüpün fistüle yerleşimi sonucu etkisiz ventilasyon veya masif gastrik dilatasyon, gastrik içeriğin aspirasyonuna bağlı gelişen akciğer hastalığı, prematüriteye bağlı respiratuar distres sendromudur. Buna ek olarak, cerrahinin torakotomiyi de içermesi doğal olarak hemodinamik, ventilasyon ve analjezi ile ilgili sorunları da beraberinde getirmektedir. Geleneksel anestetik ve cerrahi yönetim stratejileri TÖF'ün ventilasyonunu önlemek amacıyla uyanık trakeal entübasyon ve TÖF kontrol edilene kadar gereğinden fazla pozitif basınçlı ventilasyon ve kas gevşeticilerden kaçınılmasını içermektedir (13,14). Özellikle gelişmekte

olan ülkelerde hastanede yatış süresini azaltmak ve hastane kaynaklı enfeksiyonlardan korunmak amacı ile daha çok özofagostomi ve gastrostomi tercih edilmektedir. Long gap ÖA'ye özofagostomi ve gastrostomi uygulanmış yaşını dolduran bu hastalara kolon interpozisyonu yapılmıştır (3,12). Bu makalede, kliniğimizde ÖA ve TÖF tanısıyla ameliyat edilen olguların tedavi ve sonuçları geriye dönük olarak incelenmiş ayrıca yüksek risk grubunda bulunan ve gastrointestinal sisteme yönelik ek cerrahi uygulanan hastalarda anestezi ve cerrahi yaklaşımların morbidite ve mortaliteyi nasıl etkilediğini istatistiksel olarak tespit ettik.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Ocak 2010 - Ocak 2018 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ÖA nedeniyle ardışık cerrahi onarım geçiren tüm yenidoğanlar retrospektif olarak incelendi. Hastaların tıbbi kayıtlarından ve dosyalarından toplanan veriler arasından demografik veriler, perinatal faktörler, ÖA tipi, diğer konjenital anomaliler, ilişkili sendromlar, majör kardiyak anomalilerin varlığı, ameliyat yaşı ve onarım tipi kayıt edildi. Genel anestezi komplikasyonlar, ventilasyon ve entübasyon zorluğu, intraoperatif hipotansiyon varlığı ve cerrahi süre açısından anestezi kayıt formları gözden geçirildi. Ayrıca postoperatif hipotansiyonun varlığı, 48 saat içinde yerleştirilen santal venöz erişim cihazlarının komplikasyonları ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (NICU) postoperatif ventilasyonda kalma sürelerine bakıldı.

Anatomik ÖA vakaları Gross Sınıflaması'na göre 100 yenidoğanda: TOF içermeyen izole ÖA (% 2 Tip A); Proksimal TOF'lu ÖA (% 3, Tip B); Distal TOF'lu ÖA (% 89, Tip C); Proksimal ve Distal TOF'lu ÖA (% 3, Tip D) ve ÖA'sız H tipi TOF (% 3, Tip E), Tip F (özofageal stenoz, % 0) olarak bulundu (15-17,32). "Uzun aralıklı = long gap" ÖA vakaları: aralarında 3 cm'den büyük uzaklığı olan özofageal segmentler veya aralarında 2 vertebral cisim kadar boşluk bulunan durumlardır. Hastaların Gross sınıflandırmasına göre ÖA ve TÖF tipleri, karşılaşılan ek anomaliler ve Spitz' e göre risk sınıflamaları grupları Tablo 1'de verilmiştir. Spitz' e göre risk sınıflaması Grup 1: Doğum kilosu >1500 g ve majör kardiyak anomalisi yok, Grup 2: Doğum kilosu < 1500 g veya majör kardiyak anomalisi var, Grup 3: Doğum kilosu < 1500 g ve majör kardiyak anomalisi var diye gruplanır (15,18,19). İntraoperatif hipotansiyon, SBP (Sistolik Kan Basıncı) veya MAP' da (Ortalama Kan Basıncı) taban çizgisinden % 20'lik bir düşüş olarak tanımlandı veya normal tansiyonu korumak için inotropikler başlandı. Farengal sekresyonların aspirasyonu ÖA'lı yenidoğanlarda sıkı fakat yaşamı tehdit eden kimyasal pnömoni riski distal fis-

tül yolu ile mide içeriğinin aspirasyonu sonucu oluşur. ÖA'lı yenidoğanların yaklaşık yarısında başka konjenital anomaliler görülür. Trakeoözofageal malformasyona ek olarak aşağıdakilerden en az 2 tanesinin bulunup bulunmadığı yani VACTERL ilişkisinin varlığı teşhis edildi: vertebral anomali (V); anorektal malformasyon (A); ve kardiyovasküler (C), böbrek (R) veya uzuv (L) malformasyonları, kusurları veya anomalileri (20) tesbit edilip eklendi.

İstatistikte sürekli değişkenler, heterojenik durumlarda veya normal olmayan durumlarda, Student t-testi veya Wilcoxon'un sıra toplamı testi kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenler Fisher'in exact testi kullanılarak analiz edildi. Anestezi komplikasyonlarla potansiyel olarak ilişkili hasta değişkenlerinin etkisini belirlemek için tek değişkenli regresyon analizi kullanıldı. Tüm istatistiksel testler için tip 1 hatası % 5 (2 taraflı) olarak ayarlandı. Verilerin analizinde State 20 (College Station, TX, ABD) kullanılmıştır.

Bulgular

Ocak 2010 - Ocak 2018 tarihleri arasında ardışık olarak özofagus atrezisinden opere olan 100 bebeği değerlendirdik. Yenidoğan bebeklerin demografik bilgileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Aralıksız ÖA % 80, uzun aralıklı ÖA % 20 idi. Majör konjenital kalp hastalığı olan toplam 30 bebek (% 30), minör konjenital kalp hastalığı olan toplam 50 bebek (% 50) vardı. Diğer yaygın anomaliler VACTERL ilişkili toplam 32 bebek (% 32) ve kromozomal anomalileri ilgili toplam 5 yenidoğan (%5) vardı. Uzun aralıklı ÖA bebeklerinin gebelik yaşının düşük olması (ortalama fark 2.3 hafta, % 95 CI 1.2-3.3, P <0.05), doğum ağırlığının düşük olması (ortalama fark 650 g, % 95 CI 370-886, P <0.05) ve daha yüksek perioperatif mortaliteye (OR 3.2, % 95 CI 1.2-8.7, P =0.02) sahip oldukları tespit edildi. Olguların % 98'inde anestezi induksiyonu için uçucu anestezi kullanıldı. Gruplar arasında gaz induksiyon sayısında anlamlı fark yoktu (uzun aralıklı ÖA % 98, uzun aralıksız ÖA % 98.2, OR 4.2 - 95% CI 0.43-1.3, P =0.58). Ortalama (SD) ameliyat süresi, uzun aralıklı ÖA grubunda anlamlı olarak daha uzundu (ortalama fark 33.2 dakika, % 95 CI 5.5-50.5, P = 0.03). Uzun olmayan ÖA grubunda (n:80) 74 bebekte primer anastomoz (% 92.5), 2'sinde gecikmeli primer onarım yapıldı (% 2.5), 4'ünde gastrostomi ve / veya fistül ligasyonu (%5) vardı. Uzun aralıklı ÖA grubunda (n:20), çok sayıda cerrahi yaklaşım tanımlanmıştır. Yapışıklıklar mevcutsa, tüm primer anastomozlar için ekstraplevral bir yaklaşım ve Foker özofageal uzatmayı takiben anastomoz için trans-plevral yaklaşım kullanıldı. Fistül ligasyonu olan veya olmayan gastrostomi 1 gün (IQR 1-2) ortancada, uzun mesafeli

özofageal anastomozda 51.5 gün (IQR 3-100) ortancada yapıldı. Üst poş ve alt özofagus poşuna traksiyon sütürleri (Foker işlemi veya diğer traksiyon sütür teknikleri) yerleştirilen 15 bebekte, ortalama yaş 24.5 gün (SD 16.6) ve özofagus anastomozu ortalama 65 (SD 35.0) gün olarak tespit edildi. Santral venöz erişim cihazları (CVAD) 40 göbek ven kateter, periferik olarak yerleştirilmiş 20 kateter (PICC), 12 tünelsiz merkezi venöz kateter kullanıldı. CVAD'ler 10 (% 25)'da tıkanma veya yanlış pozisyon nedeniyle erken çıkarıldı. Uzun aralıklı ÖA'lı bebeklerde, prematürite ve düşük doğum ağırlığının perioperatif anestezik

komplikasyonlar üzerindeki etkilerini belirlemek için tek değişkenli regresyon analizi yapıldı. Uzun aralıklı ÖA' da entübasyon zorluğu (OR 1.2,% 95 CI 0.5-5.1, P = 0.36), intraoperatif ventilasyon zorluğu (OR 1.3,% 95 CI 0.4-3.3, P = 0.65) veya intraoperatif hipotansiyon birbiri ile ilişkili değildi (OR 1,% 95 CI 0.5-2.1, P = 0.98). Ölüm oranı, düşük doğum ağırlığı ve prematürite ile güçlü bir şekilde ilişkiliydi. Zor hava yolu yönetimi % 8, zor entübasyon % 4.3 olarak gerçekleşti. Zor entübasyon, uzun aralıklı ÖA, düşük doğum ağırlığı veya prematürite ile ilişkili değildi (Tablo 1-2).

Tablo 1

Trakeo-özofageal atrezili (TOF) olan veya olmayan özofageal atrezili (ÖA) bebeklerin demografik özellikleri.

		Aralıksız ÖA, N = 80 yenidoğan için	Uzun aralıklı ÖA, N = 20 yenidoğan için
Cinsiyet	Erkek (%)	48 (%60)	8(%40)
	Kız (%)	32 (%40)	12(%60)
Yaş	Hafta ortalaması (SD)	37.3 (3.0)	35.0 (3.6)
Doğum ağırlığı	Gram ortalaması (SD)	2764.6 (807)	2138.2 (646)
Antenatal teşhis	Evet (%)	20 (%25)	10 (%50)
Anatomik Tip			
Type A	izole ÖA	0	2
Type B	Proksimal fistüllü ÖA	0	3
Type C	Distal fistüllü ÖA	76	13
Type D	Dual fistüllü ÖA	2	1
Type E	H tip	2	1
Co-morbidities			
Major Kardiyak		30 (%37.5)	10(%50)
Minor Kardiyak		40 (%50)	10 (%50)
VACTERL		20 (%25)	12 (60%)
CHARGE		2 (%2.5)	0 (0%)
Chromosomal Down Sendromu Diğerleri		2 (2.5%)	3 (15%)
		7 (8.75%)	3 (15%)
Pierre Robin (+)		2 (%2.5)	0 (%0)
Hipotansiyon	Tümü	42 (%60)	15 (%75)
	Inotrop/Kolloid gereksinimi	32 (%40)	12 (%60)
Operasyon zamanı	Dakika (SD)	178.7 (4.9)	202.1 (12.1)
Postoperatif Komplikasyonlar	Mortalite	8 (%10)	3 (%15)
	Pneumotoraks	18.75(%15)	8 (%40)
	Trakeomalasi	20 (%25)	7 (%35)
	Vokal kord paralizi	14 (%17.5)	3 (%15)

Anatomik sınıflandırma da, Gross sistemi kullanıldı. Ana kardiyak anomaliler: siyanotik konjenital kalp hastalığını ve cerrahi veya tıbbi müdahale gerektiren anomalileri (Ventral Septal Defekt-VSD, Patent Duktus Arteriosus-PDA ve Patent Foramen Ovale-PFO) içerir.

Tablo 2

Anestezi sonuçları ve mortalite ile ilişkili faktörlerin tek değişkenli regresyon analizi.

	Değişkenler	Odds ratio	SE	P değeri	95% CI
Entübasyon	Cinsiyet (Erkek)	1.41	0.80	0.55	0.46-4.26
	Cinsiyet (Kız)	1.24	0.56	0.87	0.36-3.21
	Prematurite	2.18	1.48	0.27	0.54-8.76
	Düşük doğum ağırlığı	1.42	1.12	0.45	0.30-15.7
	Uzun aralıklı ÖA	1.16	0.20	0.36	0.54-5.14
Ventilasyon	Prematurite	0.70	0.55	0.65	0.15-3.20
	Düşük doğum ağırlığı	3.08	2.24	0.12	0.74-12.8
	Uzun aralıklı ÖA	1.27	0.52	0.65	0.43-3.25
	Chromosomal	2.10	0.93	0.08	0.90-5.0
Intraoperatif Hipotansiyon	Prematurite	2.10	0.76	0.04	1.02-4.20
	Düşük doğum ağırlığı	1.1	0.61	0.83	0.38-3.25
	Uzun aralıklı ÖA	0.99	0.37	0.98	0.47-2.1
	Kardiak hastalıklar	0.95	0.36	0.89	0.45-2.0
Mortalite	Prematurite	4.34	2.5	0.01	1.35-13.6
	Düşük doğum ağırlığı	5.67	3.56	<0.01	1.62-19.5
	Uzun aralıklı ÖA	1.11	0.63	0.85	0.36-3.41
	Spitz Skor ^a	4.96	1.74	<0.01	2.40-9.87
	Kardiak Hastalık	3.10	2.05	0.09	0.84-11.3
	Ventilasyon yetersizliği ^b	52.08	60.06	<0.01	5.4-100
	Operasyon	1.66	0.44	0.06	1-2.75

İkili sonucu olan faktörler için oran faktörlerin varlığını veya yokluğunu temsil eder. Düşük doğum ağırlığı: 1500 g'dan az, prematüre: 35 haftadan az olanlar. P<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlıdır.

a: Spitz skor 2 veya 3'ün skor 1 ile karşılaştırılması. **b:** Ventilasyona rağmen yeterli havalandırma yapamama.

İntraoperatif ventilasyon güçlüğü 28 bebekte (% 28) görüldü. Entübasyon girişimlerinden önce tüm bebeklere kas gevşetici verilmemeye özen gösterildi. Tercih edilen entübasyon tekniği (oral endotrakeal tüp) tercih edildi. Zor ventilasyon; uzun aralıklı ÖA, düşük doğum ağırlığı veya prematürite ile ilişkili değildi. Hipotansiyona bağlı koloid bolus veya vazopressör 44 bebekte (% 44) verildi ve bu durum prematüre ile ilişkiliydi (OR 2.1,% 95 CI 1.0-4.2, P = 0.04) ve uzun aralıklı ÖA, düşük doğum ağırlığı veya majör kardiyak anomaliler ile de ilişkiliydi. Postoperatif hastane içi mortalite oranı aralıksız ÖA grubunda % 10 (8 infant) idi ve uzun aralıklı ÖA grubunda ise % 15 (3 infant) idi, uzun aralıklı ÖA grubunda belirgin olarak daha yüksek mortalite oranı vardı (% 10'a karşılık % 15, OR 3.2,% 95 CI 1.2-8.7, P =0.02). Hastane içi mortalite 3 uzun aralıklı ÖA hastasında meydana geldi. Yönetilemeyen solunum yetmezliği 5 bebekte ve pulmoner hipertansiyon 4 bebekte ortaya çıkmıştır. Şiddetli intraserebral

anormallikler (n = 2), çoklu organ yetmezliği (n = 1) ve sepsis (n = 1) görüldü. Uzun süreli olmayan - aralıksız ÖA grubunda toplam 8 bebek ölümü oldu, şiddetli idiyopatik pulmoner hipertansiyon (n = 3) ve şiddetli intrakranial anormallik (n = 2) sonucu operasyondan sonra: 5 hastane içi ölüm görüldü. 25 haftalık gebelik ve 1000 g'dan az doğum sayısı ise 3 taneydi. Uzun aralıklı özofagus atrezisi ameliyatlarında acil primer anastomoz (n = 1), gecikmiş primer anastomoz (n = 4), özofagus uzatma teknikleri (n = 15) ve primer özofageal replasman (n = 0) idi. Uzun aralıklı özofagus atrezisi tamiri, zor entübasyon insidansını artırmıyordu (OR 2.8,% 95 CI 0.6-22.1, P = 0.15), intraoperatif hipoksemi (OR 1.6,% 95 CI 0.6-4.5, P =0 .45) veya hipotansiyon (OR 0.9,% 95 CI 0.5-1.8, P = 0.98) tespit edildi. Cerrahi süre (170 - 220 dakika, ortalama fark [% 95 CI], 30 dk [5.5-50.4 dakika], P = 0.03) ve ameliyat sonrası mekanik ventilasyonda kalma süresi ortalama (175-220 dakika ortalama fark [95% CI] 91.8

[34.5-149.1 saat], $P < 0.01$) uzun olmayan ÖA grubu için (tek seans) daha kısaydı. Genel hastane içi mortalite % 8 idi (ÖA'lı hastalar için ise ortalama mortalite % 11, uzun aralıklı ÖA operasyonu için % 15, aralıksız ÖA için % 10 bulundu, % 95 CI 0.4-14, $P = 0.85$).

Tartışma

Bu hasta serisinde zor entübasyon, zor ventilasyon ve intraoperatif hipotansiyon gibi ek perioperatif komplikasyon insidansı vardı, ancak uzun aralıklı ÖA ve uzun aralıklı olmayan ÖA bebekleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Her iki grupta da prematurite, CHARGE sendromu ve Pierre Robin Sendromu olan bebekler zor entübasyon olarak tahmin edildi. İntraoperatif ventilasyonun görülme sıklığı çok faktörlüydü. Distal TOF'lu uzun aralıklı ÖA bebeklerinde, fistül bağlanana kadar hipoksemi meydana geldi. Distal TOF'u olmayan bebeklerde, primer onarım 3 aylık olana kadar gecikti, cerrahi diseksiyon sırasında sık sık hipoksemi meydana geldi. Özofagus anastomozuna cerrahi yaklaşım, anestezik komplikasyonların insidansına katkıda bulunmuştur. Hepsini tanı ve özofageal anastomoz arasındaki süreyi kısaltmayı amaçlayan çok sayıda özofageal uzatma prosedürleri bildirilmiştir (7,8,21). Bazı seriler, torakoskopik özofageal uzatma prosedürlerinden sonra 14 gün kadar erken bir anastomoz elde edilebileceğini göstermektedir (22). Bazı vakalarda özofageal uzatma prosedürlerinde, özofagus uçları arasındaki boşluğu azaltmada başarısız olunmuş ve onarım 70 günlük olana kadar ertelenmiştir. Bu süreden sonra bile, segmentleri yeterince incelemek ve mobilize etmek için önemli miktarda akciğer re-traksiyonu gerekmiştir. Gerekli olan re-traksiyon nedeniyle uzun aralıklı ÖA grubunda yüksek hipotansiyon oranı tespit edildi. Uzun aralıklı ÖA grubunun, yenidoğan döneminde özofageal anastomozu elde etmek için çoklu prosedürler ve bunun sonucunda çoklu anestezik maruziyetleri olmuştur. Birden fazla anestezik ajan maruziyetinin potansiyel yan etkileri ile ilişkili hipotansiyon ve hiperkarbinin nöral gelişimdeki potansiyel etkileri konusunda kaygılar vardır (23). Torakoskopik özofageal atrezi onarımı sırasında hiperkarbi, hipotansiyon ve hipoksemi dönemleri yaygındır, ancak serebral oksijenasyonun korunabileceğine dair bazı kanıtlar vardır. Tip C ÖA'nın onarımını içeren 2 küçük gözlem serisinde, Near Infrared Spektroskopisi (NIRS) ile ölçülen serebral oksijenasyon düzeyleri düzgün seyretti (24,25). ÖA'lı tüm bebeklerde özellikle düşük gebelik ve düşük doğum ağırlığı olanlar için anestezik komplikasyon riski vardır. Birkaç cerrahi rapor, uzun aralıklı ÖA'nın özofageal sızıntı ve sertleşme de dahil olmak üzere postoperatif cerrahi komplikasyon riski yüksek bir grubu temsil ettiğini, ancak çok az sayıda anestezik olayın olduğu bildirilmiştir (11,26). İlk özofageal

uzatma vaka serisinde primer onarım ile tedavi edilen ÖA'lı 70 bebek bildirildi. Hastaların 10'u uzun ÖA, 4'ü Foker yaklaşımıyla tedavi edilen ÖA' larda anestezik komplikasyonlar bildirilmiştir (27).

Trakeomalazi, TÖF'ü olan ÖA'lı hastaların birçoğunda görüldüğü, ancak % 10-20'sinde kliniğin belirgin hale geldiği, bunlarında büyük kısmının yaşla birlikte gerilediği bildirilmiştir. Serimizde 100 yenidoğandan toplam 27 olguda (% 27) trakeomalazi saptanmıştır. Bu oranın yüksek saptanmasının nedeni, hafif ve orta düzeydeki trakeomalazilerin de kayıt altına alınmasına bağlanmıştır (15,17). Klinik olarak semptomatik hale gelen, beslenirken morarma ve ciddi solunum sıkıntısı olan, büyüme gelişme geriliği olan 4 hastaya aortopeksi uygulanmıştır.

ÖA' lı bebeklerinin anestezisi yönetimini etkileyebilecek önemli morbidite ve konjenital anomalilere sahip olduğu kabul edilmiştir (28,29,32). Rittler M. ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmasında 30 yıllık bir gözden geçirmede, tüm ÖA'lı hastalarının yaklaşık üçte biri dahil olmak üzere sendromlar veya hastalık birlikleri bulundu: VACTERL birlikteliği % 25 ve CHARGE, Trisomy 21, Trisomy 18 gibi tanıların birlikteliği % 11 olarak tespit edildi (20). ÖA'nın anatomik varyantları, özellikle uzun aralıklı ÖA operasyonları, anestezik komplikasyonları üzerinde önemli bir etkiye sahipti. Bir distal TOF varlığının, özellikle büyük peri-karinal fistüllerde ve yüksek akciğer empedansı ile bir arada bulunan durumlarda mide ventilasyonunu artırdığı bildirilmiştir. Bizim serimizde, hepsi akciğer hipertansiyonu olan aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde cerrahi girişimden önce gelen 3 duodenal perforasyon vakası vardı. Bu durum 7 ventilasyon zorluğu vakasını içeren ve acil gastrik dekompresyonu gereken 3 vakayı da içeren Avustralya geleneksel açık torakotomi onarım serisiyle uyumludur (13). Genel olarak, hastane içi mortalite hastaların % 8 'inde meydana geldi ve düşük doğum ağırlığı ile anlamlı şekilde ilişkiliydi. Doğumda ki düşük gebelik yaşı, pulmoner hipertansiyon ve majör kardiyak anomalinin varlığı mortaliteyi zayıf şekilde artırıyordu. Bir başka çalışmada uzun aralıklı ÖA hastalarında bir kohort çalışması olmamasına rağmen, mortalite oranı % 14.2 olarak bildirilmiştir (13). Bizim çalışmamızda, uzun aralıklı ÖA grubunun mortalite oranı prematurite ve postoperatif ventilasyon yetersizliği nedeniyle, aralıksız cerrahi yapılan ÖA grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Uzun aralıklı ÖA grubunda birlikte varolan nörolojik veya majör konjenital anomaliler nedeniyle tedavinin yapılamadığı 3 bebek vardı (13). Bu operatif riski artırıcı prognostik sistemlerdeki verilerle tutarlıdır. Waterston sınıflandırması ile bebekler doğum ağırlığına göre 1500 g altı veya üstü veya doğum ağırlığı <1500 g

ve ana kardiyak anomali şeklinde 3 risk grubu olarak sınıflandırılır (19). Mevcut skorlama sistemleri, ilişkili büyük kardiyak malformasyonların varlığı, ölüm riskini artırmaktadır. ÖA'da yenidoğanların düşük doğum ağırlığı daha az önemlidir (28,31,33). Özofageal atrezili hastaların Montreal sınıflamasına göre doğum kilosunun mortaliteyi bağımsız olarak etkilemediği, ancak preoperatif ventilatör bağımlılığı ile şiddetli pulmoner disfonksiyonun prognostik etkiye sahip olduğunu gösterilmiştir (29). Yüksek riskli sınıf II bebeklerin mortalitesi (hayatı tehdit eden anomaliler veya hem büyük anomaliler hem de ventilatör bağımlılığı), düşük riskli sınıf I bebeklerle karşılaştırıldığında da % 69'a karşılık % 7.3 bulundu.

Çalışmanın analizinde elde edilen veriler çalışmanın retrospektif yapısından dolayı sınırlandı. Uzun aralıklı ÖA insidansının düşük olması nedeniyle, hastalar potansiyel yanlılığa sebep olmuştur ve gruplar eşit olarak ayrılamamıştır. Uzun açıklıklı yani uzun aralıklı ÖA'nın ve çoklu cerrahi yaklaşımların kesin olmayan tanımı, bu grubu heterojen bir grup haline getirdi ve sonuç olarak kesin sonuçlar çıkarmak zorlaştı. Analiz edilen bazı sonuçlar, özellikle de ölüm oranı, anestezi yönetimi etkilenmedi. Ancak majör komorbiditeler ve bakım üniteleri mortalite oranlarını etkiledi. Mortalite ile ilişkili faktörlerin tümü, bağımsız ve bağımlı değişkenlere sahip kombinasyonlardan dolayı ve olay sayısının düşük olduğu seyrek veri etkisinden de etkilenerek büyük etki ve geniş güven aralığına sebep olmuştur.

Sonuç

Uzun aralıklı ÖA'lı bebekler ve normal aralıklı ÖA'lı diğer bebekler perioperatif komplikasyon oranları bakımından benzer bulundu. Özellikle düşük doğum ağırlığı ve düşük gebelik yaşı olan gruplarda intraoperatif olarak daha dikkatli olunmalıdır. Uzun aralıklı ÖA anarımına yönelik güncel cerrahi yaklaşımlar, sonraki anastomozda daha iyi çalışma koşulları sağlayamamıştır. Özofageal sürekliliği sağlamak için bebeklik döneminde uygulanan aşamalı operasyonlar daha uzun anestezi maruziyete ve çoklu prosedürlere maruziyete sebep olarak mortalite oranını artırmıştır.

Kaynaklar

1. Spitz L. Oesophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:24.
2. Leoncini E, Bower C, Nassar N. Oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula in Western Australia: prevalence and trends. *J Paediatr Child Health.* 2015;51:1023-1029.
3. Van der Zee DC, Bagolan P, Faure C, Gottrand F, Jennings R, Lambreghe JM, et al. Position paper of INoEA working group on long-gap esophageal atresia: for better care. *Front Pediatr.* 2017;5:63.
4. Pedersen RN, Calzolari E, Husby S, Garne E, Eurocat Working

- group. Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions. *Arch Dis Child.* 2012;97:227-232.
5. Spitz L. Esophageal atresia. Lessons I have learned in a 40-year experience. *J Pediatr Surg.* 2006;41:1635-1640.
6. Lee HQ, Hawley A, Doak J, Nightingale MG, Hutson JM. Long-gap oesophageal atresia: comparison of delayed primary anastomosis and oesophageal replacement with gastric tube. *J Pediatr Surg.* 2014;49:1762-1766.
7. Sroka M, Wachowiak R, Losin M, Szlagatys-Sidorkiewicz A, Landowski P, Czuderna P, et al. The Foker technique (FT) and Kimura advancement (KA) for the treatment of children with long-gap esophageal atresia (LGEA): lessons learned at two European centers. *Eur J Pediatr Surg.* 2013;23:3-7.
8. Foker JE, Kendall TC, Catton K, Khan KM. A flexible approach to achieve a true primary repair for all infants with esophageal atresia. *Semin Pediatr Surg.* 2005;14:8-15.
9. Bairdain S, Foker JE, Smithers CJ, Hamilton TE, Labow BI, Baird CW. Jejunal interposition after failed esophageal atresia repair. *J Am Coll Surg.* 2016;222:1001-1008.
10. Maheshwari R, Trivedi A, Walker K, Holland AJ. Retrospective cohort study of long-gap oesophageal atresia. *J Paediatr Child Health.* 2013;49:845-849.
11. Al-Shanafey S, Harvey J. Long gap esophageal atresia: an Australian experience. *J Pediatr Surg.* 2008;43:597-601.
12. Bairdain S, Zurakowski D, Vargas SO, Stenquist N, McDonald M, Towne MC. Long-gap esophageal atresia is a unique entity within the esophageal atresia defect spectrum. *Neonatology.* 2017;111:140-144.
13. Knottenbelt G, Costi D, Stephens P, Beringer R, Davidson A. An audit of anesthetic management and complications of tracheo-esophageal fistula and esophageal atresia repair. *Pediatr Anesth.* 2012;22:268-274.
14. Andropoulos DB, Rowe RW, Betts JM. Anaesthetic and surgical airway management during tracheo-oesophageal fistula repair. *Paediatr Anaesth.* 1998;8:313-319.
15. Spitz L. Esophageal atresia: past, present, and future. *J Pediatr Surg.* 1996;31:19-25.
16. Spitz L. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in children. *Curr Opin Pediatr.* 1993;5:347-352.
17. Gross RE. *The Surgery of Infancy and Childhood.* Philadelphia: W.B.Saunders; 1953.
18. Morini F, Bagolan P. Gap measurement in patients with esophageal atresia: not a trivial matter. *J Pediatr Surg.* 2015;50:218.
19. Spitz L, Kiely EM, Morecroft JA, Drake DP. Oesophageal atresia: at-risk groups for the 1990s. *J Pediatr Surg.* 1994;29:723-725.
20. Rittler M, Paz JE, Castilla EE. VACTERL association, epidemiologic definition and delineation. *Am J Med Genet.* 1996;63:529-536.
21. Foker JE, Kendall Krosch TC, Catton K, Munro F, Khan KM. Long-gap esophageal atresia treated by growth induction: the biological potential and early follow-up results. *Semin Pediatr Surg.* 2009;18:23-29.
22. Van der Zee DC, Gallo G, Tytgat SH. Thoracoscopic traction technique in long gap esophageal atresia: entering a new era. *Surg Endosc.* 2015;29:3324-3330.
23. Aite L, Bevilacqua F, Zaccara A, Ravà L, Valfrè L, Conforti A, et al. Short-term neurodevelopmental outcome of babies operated on for low-risk esophageal atresia: a pilot study. *Dis Esophagus.* 2014;27:330-334.
24. Tytgat SH, van Herwaarden MY, Stolwijk LJ, Keunen K, Benders MJ, de Graaff JC. Neonatal brain oxygenation during thoracoscopic correction of esophageal atresia. *Surg Endosc.* 2016;30:2811-2817.
25. Conforti A, Giliberti P, Mondì V, Valfrè L, Sgro S, Picardo S, et al. Near infrared spectroscopy: experience on esophageal atresia infants. *J Pediatr Surg.* 2014;49:1064-1068.
26. Holland AJ, Ron O, Pierro A, Pakarinen M, Koivusalo A. Surgi-

- cal outcomes of esophageal atresia without fistula for 24 years at a single institution. *J Pediatr Surg.* 2009;44:1928-1932.
27. Foker JE, Linden BC, Boyle EM Jr, Marquardt C. Development of a true primary repair for the full spectrum of esophageal atresia. *Ann Surg.* 1997; 226: 533-541; discussion 541-533.
 28. Diaz LK, Akpek EA, Dinavahi R, Andropoulos DB. Tracheoesophageal fistula and associated congenital heart disease: implications for anesthetic management and survival. *Paediatr Anaesth.* 2005;15:862-869.
 29. Teague W, McLeod E, Hawley A, Brooks J. Contemporary survival of syndromic esophageal atresia. *Dis Esophagus.* 2013;26:428.
 30. Waterston DJ, Carter RE, Aberdeen E. Oesophageal atresia: tracheoesophageal fistula. A study of survival in 218 infants. *Lancet.* 1962;1:819-822.
 31. Poenaru D, Laberge JM, Neilson IR, Guttman FM. A new prognostic classification for esophageal atresia. *Surgery.* 1993;113(4):426-32.
 32. Hartley MJ, Smith NP, Jaffray B. Statistical modelling of survival for babies with oesophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2016;51:1110-1114.
 33. Taşkınlar H, Kılıç İ, Çelik Y, Avlan D, Naycı A. Özofagus atrezisi ve trakeoözofageal fistüllü hastalardaki deneyimlerimiz. *Çocuk Cerrahisi Dergisi.* 2012;26(1-2):32-36. doi:10.5222/JTAPS.2012.032.

RENAL ANJİOMYOLİPOMLAR: 15 OLGUNUN ANALİZİ RENAL ANGIOMYOLIPOMAS: ANALYSIS OF 15 CASES

Gamze ERKİLİÇ¹, Şirin BAŞPINAR¹, Sema BİRCAN¹, Sedat SOYUPEK², Alim KOŞAR²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı Isparta

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı Isparta

Cite this article as: Erkilic G, Başpınar Ş, Bircan S, Soyupek S, Koşar A. Renal Angiomyolipomas: Analysis Of 15 Cases . Med J SDU 2020; 27(3): 367-374.

Öz

Amaç

Anjiomyolipom (AML) matür yağ dokusu, kalın duvarlı damar yapıları, düz kas dokusu ve melanin sentezleyen özel miyoid hücrelerin değişen oranlarda gözleendiği benign mezankimal bir tümördür. Bu makalede 2008-2018 yılları arasında bölümümüzde renal AML tanısı almış farklı klinik ve mikroskopik özellikleri olan olgular ile patolojide tanı koymada yararı olacak güncel bilgileri sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında 2008-2018 yılları arasında formalin ile fikse edilmiş 4-5 mikron incelikte kesitler ile incelenmiş 15 AML olgusu retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

Onbeş olgunun 2'si erkek 13'ü kadın olup, yaşları 37-74 (ortalama yaş 59±10) arasında değişmekteydi. Renal AML'lerin boyutu 0,7 - 15 cm arasında olup ortalaması 5.1±3,2 cm idi. Olgulardan birinde tüberoskleroz olduğu tespit edildi. Yedi olguda kapsül bütünlüğünde kayıp ve bir olguda perforasyon ile uyumlu alanlar izlendi. Mikroskopik incelemede 13 olguda matür yağ dokusu, kalın duvarlı damar yapıları ve iğsi epitelioid hücreler izlendi. Dört olgu yağ dokudan zengin, 1 olgu iğsi epitelioid hücrelerden zengin ve 3 olgu damar yapılarından zengindi.

Sonuç

AML farklı klinik özellikler, mikroskopik ve makroskopik bulgular ile karakterize olan bir tümördür. İnsidental olarak izlenebileceği gibi çok büyük boyutlara ulaşarak kanama ve perforasyon gibi komplikasyonlarla tespit edilebilir. Tüm komponentlerin her zaman birlikte bulunmayıp belirli komponentlerin baskın olabileceğini akılda tutmak önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Anjiomyolipom, tüberoskleroz, böbrek, patoloji

Abstract

Objective

Angiomyolipoma (AML) is a benign mesenchymal tumor in which mature adipose tissue, thick walled vasculature, smooth muscle tissue and special myoid cells expressing melanin are observed in varying proportions. In this article, we aimed to present the patients with different clinical and microscopic features diagnosed with renal AML in our clinic between 2008-2018 and provide acurrent information in the diagnosis of AML.

Material and Methods

Formalin-fixed 4-5 micron thick sections of 15 AML cases which were diagnosed at SDÜ Department of Medical Pathology between 2008-2018 were retrospectively evaluated.

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

Müracaat tarihi/Application Date: 22.12.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 04.06.2020

ORCID IDs of the authors: G.E. 0000-0003-4704-7415; Ş.B. 0000-0002-4947-7569;

S.B. 0000-0001-5834-1308; S.S. 0000-0002-7345-3452; A. K. 0000-0003-1996-4654

Results

Two of the 15 patients were male and 13 were female and their ages ranged from 37 to 74 years (mean 59±10 years). Renal AMLs were between 0.7 and 15 cm in size and averaged 5.1±3.2 cm. One patient had tuberous sclerosis. In 7 cases, capsule integrity was lost and in one case perforation was observed. Microscopic examination revealed mature adipose tissue, thick walled vein structures and spindle epithelioid cells in 13 cases. Four cases were rich in adipose tissue, 1 case was rich in spindle epithelioid cells and 3 cases were rich in vascular structures.

Conclusion

AML is a tumour which is characterized by different clinical features, microscopic and macroscopic findings. It can be observed incidentally, and can be detected by complications such as bleeding and perforation when it reaches a very large size. It is important to keep in mind that not all components can always co-exist and that certain components can be dominant.

Keywords: Angiomyolipoma, tuberous sclerosis, kidney, pathology

Giriş

Anjiomyolipom (AML) matür yağ dokusu, kalın duvarlı damar yapıları, düz kas dokusu, melanin sentezleyen özel miyoid hücrelerin değişen oranlarda gözleendiği benign mezankimal bir tümördür (1-4). Renal AML tanımı ilk kez 1951 yılında Morgan ve ark.(5) tarafından kullanılmış ise de 1911 yılında Fischer (6) tarafından histolojik olarak AML'ye uyan bir renal lezyonun varlığı bildirilmiştir.

Anjiomyolipomlar; pulmoner lenfanjioleiomyomatozis, pankreasın berrak hücreli tümörü, akciğer, uterus ve kardiak rabdomyomları içeren perivasküler epitelioid hücreli (PEC) tümörler grubundadır (7). En sık böbrekte izlenmekle birlikte karaciğer, akciğer, lenf nodu ve yumuşak dokuda da görülmektedir (3,8). Renal kitlelerin %0,3-3' ünü oluşturur. Kadınlarda %0,6, erkeklerde %0,28 oranında gözleendiği bildirilmiştir (9-11). Renal AML sporadik olabileceği gibi tüberoskleroz gibi genetik sendromlara da eşlik edebilir (12). Tüberoskleroz geni 2 (TSC2) geninde heterozigot kayıp olan tüberosklerozlu hastaların %80'inde AML geliştiği bildirilmektedir (12).

Boyutları ortalama 6 cm olup 25 cm'e kadar ulaşabilir. Olguların %25'inde kapsül invazyonu görülür (13). Renal AML'ler vasküler yapılardan zengin olmaları nedeniyle boyutları 4 cm'i aştığında spontan kanama ve rüptür açısından risk taşırlar (13,14).

Bu çalışmada 2008-2018 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında renal AML tanısı alan olguların klinik ve mikroskopik özellikleri ile patolojide tanı koymada yararı olacak bilgilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında 2008-2018 yılları arasında-

ki patoloji kayıtları retrospektif olarak incelenmiş 16 adet AML tanısı almış olgu tespit edilmiş olup radikal ya da parsiyel nefrektomi yapılan 15 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Bir olgu tru-cut biyopsi materyali olup çalışmaya dahil edilmemiştir. Olguların klinik özellikleri, tüberoskleroz birlikteliğinin olup olmadığı, eşlik eden neoplastik, non-neoplastik hastalıkların birlikteliği bilgi işlem kayıtlarından elde edilmiştir. Onbeş adet olgunun tamamı formalin ile fikse edilmiş parafin bloklardan elde edilen 4-5 mikron Hematoksilen&eoizin (H&E) boyalı kesitleri, immünohistokimyasal boyanma bulguları tekrar değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından 03.12.2019 tarihinde 199288 sayılı onam kararı mevcuttur.

İstatistiksel Yöntem: Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında independent sample t test ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Klinik Bulgular

Olguların klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Onbeş olgunun 2'si (%13.3) erkek, 13'ü (%86.6) kadın olup yaşları 37-74 (ortalama yaş 59±10) arasında değişmekteydi. Tüberoskleroz tespit edilen 1 olgu (14. olgu) otuz yedi yaşında olup diğer olgulardan daha genç yaşta olduğu gözleendi (p= 0,047). Kadın olguların hiçbirinde tanı aldığı dönemde gebelik durumu izlenmedi.

Yedi olgu karın ağrısı, 5 olgu yan ağrısı şikayeti ile hastaneye başvurmuş olup, 3 olgu rastlantısal olarak tespit edilmiştir. Yedi (%46.6) olguda hipertansiyon, 2 (%13.3) olguda diabetes mellitus, 1 (%6,7) olguda nörosensoryal işitme kaybı ve 1 (%6,7) olguda Hepatit C hastalığının eşlik ettiği tespit edildi. Olguların

birinde (4. olgu) renal AML tanısı almadan 2 yıl önce sol aksiller lenf nodunda düşük dereceli B hücreli Non-Hodgkin lenfoma tanısı aldığı saptandı. Altıncı olguda AML tanısı ile eş zamanlı mezenterik bölgede Gastrointestinal Stromal Tümör (GİST) tanısı mevcut olup iki tümör senkronize olarak tespit edilmiştir. Yedinci olguda berrak hücreli renal hücreli karsinom (BHRHK), onuncu olguda papiller adenom olmak üzere aynı böbrek yerleşimli eş zamanlı eşlik eden malign ve benign neoplazmlar izlendi. Ayrıca 3 (%20) olguda nonneoplastik böbrek dokusunda basit kortikal kistler saptandı.

Olgulardan 9 (%60)'una total nefrektomi, 6 (%40)'sına parsiyel nefrektomi ile tanı verildi. Yedi (%46.6) olguda AML sağ böbrekte olup, 8 (%53.3) olguda sol böbrek yerleşimliydi. Tüberosklerozlu olgu ile birlikte toplam 4 (%26.6) olguda tümör bilateral olup ayrıca tüberosklerozlu olgunun multifokal olduğu saptandı. Tüberosklerozlu olgu ile diğer olgular arasında tümörün multifokal ve bilateral yerleşim gösterme özelliği arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Olguların hepsi (%100) halen yaşamaktadır.

Patolojik Bulgular

Olgulara ait patolojik özellikler Tablo 2' de özetlenmiştir. Renal AML'lerin ortalama boyutu 5.1 ± 3.2 cm (0,7–15 cm) idi. Tüberoskleroz tespit edilen olgunun tümör boyutu 15 cm olup istatistiksel olarak anlamlı şekilde diğer olgulardan daha büyük boyutta olduğu saptandı ($p=0,012$). Tümör boyutu ile cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmadı ($p >0.05$).

Tümörlerin tamamının böbrek korteksinde yerleşimli olduğu 1 olgunun renal pelvise doğru uzandığı gözlemlendi. Makroskobik olarak 7 (%46.6) olguda kapsül bütünlüğünde kayıp ve bir (%6,7) olguda perforasyon ile uyumlu alanlar izlendi. Tümörün kesit yüzeyinde çevre böbrek dokusundan düzgün sınırla ayrılan mikroskopik olarak içerdiği baskın komponente bağlı olarak sarı ve beyaz renkli alanlar görüldü.

Mikroskopik incelemede; 13 (%87) olguda matür yağ dokusu, kalın duvarlı damar yapıları (Resim 1A, 1B) ile işi ve epiteloid hücreler olmak üzere her üç komponent mevcut olup 1 olguda (7. olgu) yağ doku ve damar yapıları ve 1 olguda da (5. olgu) damar ve işi

Tablo 1 Olguların klinik özellikleri

Olgu	Yaş	Cinsiyet	Klinik şikayet	Tüberoskleroz	Eşlik eden hastalık/tümör	Operasyon tipi
1	64	K	Karın ağrısı	Yok	Karaciğerde 4,5 mm boyutunda Hemanjiom	Total Nefrektomi
2	56	K	Karın ağrısı	Yok	Yok	Total Nefrektomi
3	47	K	Karın ağrısı	Yok	Hepatomegali	Parsiyel Nefrektomi
4	61	K	Karın ağrısı	Yok	Sol aksiller lenf nodunda B Hücreli Non –Hodgkin Lenfoma, Leiomyom	Parsiyel Nefrektomi
5	63	K	Yok	Yok	Hepatit C	Parsiyel Nefrektomi
6	48	K	Karın ağrısı	Yok	GİST, Leiomyom	Total Nefrektomi
7	75	K	Karın ağrısı	Yok	Parkinson Hastalığı	Total Nefrektomi
8	64	K	Yan ağrısı	Yok	Yok	Parsiyel Nefrektomi
9	51	E	Yan ağrısı	Yok	Yok	Total Nefrektomi
10	68	E	Yan ağrısı	Yok	Yok	Total Nefrektomi
11	74	K	Yan ağrısı	Yok	Yok	Parsiyel Nefrektomi
12	70	K	Yok	Yok	Surrenalde 1 cm'lik kitle	Total Nefrektomi
13	44	K	Yan ağrısı	Yok	Nörosensoryal İşitme Kaybı	Parsiyel Nefrektomi
14	37	K	Karın ağrısı	Var	Epilepsi	Total Nefrektomi
15	54	K	Yok	Yok	Yok	Total Nefrektomi

hücreli komponent (Resim 1B) izlendi. Dört (%26.6) olgu yağ dokudan, 1 (%6,7) olgu içsi epiteloid hücrelerden ve 3 (%20) olgu damar yapılarından zengindi. İçsi epiteloid hücrelerden zengin olguda nekroz odakları eşlik etmekte olup %5'ten az atipi izlendi. Olguların 3 (%20) 'ünde multifokalite gözlemlendi. Dokuz (%60) olguda renal kapsül ve çevre yağ doku cerrahi sınırında tümör tespit edildi. Tümör böbrek geçişinde spesifik özellik gözlemlenmedi (Resim 1C).

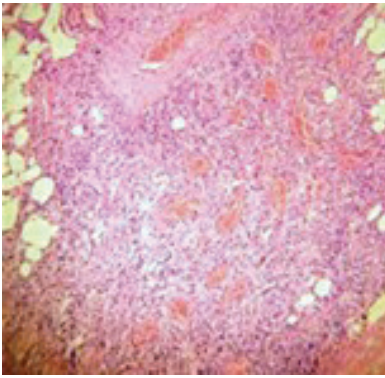
İmmünohistokimyasal incelemede MelanA (Resim 2A), HMB45 (Resim 2B) ile 7. olgu hariç tüm olgular-

da perivasküler epiteloid hücrelerde dağınık pozitiflik saptandı. S100 (Resim 2C) ile yağ doku komponenti izlenmeyen 5. olgu hariç tüm olgularda matür yağ dokusunda boyanma izlendi. PanCK ile tümörde hiçbir olguda boyanma gözlemlenmedi. 7 (%46.6) olguya uygulanan Desmin ile damar duvarlarında fokal pozitiflik, tüm olgulara uygulanan SMA (Resim 2D) ile damar duvarlarında ve içsi hücrelerde boyanma izlendi. Vimentin 14 (%93.3) olguya uygulanmış olup hepsinde boyanma gözlemlendi. İki kadın olguya uygulanan Östrogen Reseptörü ile tümörde fokal nükleer pozitiflik saptandı.

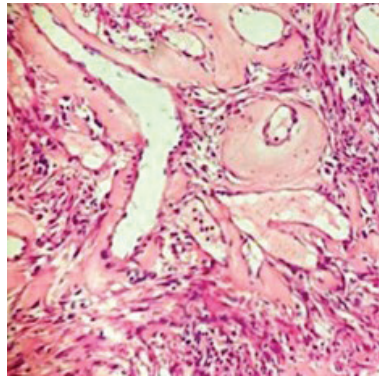
Tablo 2

Olguların mikroskopik bulguları ve immünohistokimyasal özellikleri

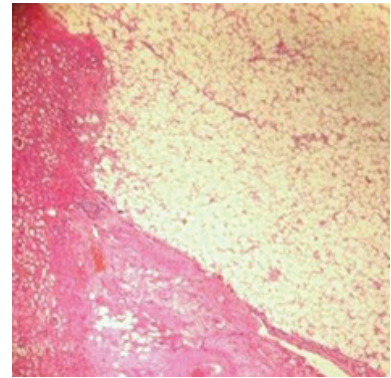
Olgu	Makroskopik boyut (cm)	Mikroskopik olarak eşlik eden komponent	Hüresel Atipi	Nekroz	Tümöre eşlik eden lezyon	MelanA	S100	SMA
1	8	Tüm komponentler (yağ dokudan zengin)	Yok	Yok	Yok	Pozitif	Pozitif	Pozitif
2	12,5	Tüm komponentler	Yok	Yok	Yok	Pozitif	Pozitif	Pozitif
3	3,7	Tüm komponentler	Yok	Yok	Yok	Pozitif	Pozitif	Pozitif
4	6	Tüm komponentler (yağ dokudan zengin)	Yok	Yok	Basit Kist	Pozitif	Pozitif	Pozitif
5	1,3	Damar ve içsi hücreli komponent	Yok	Yok	Yok	Pozitif	Negatif	Pozitif
6	4,4	Tüm komponentler (damardan zengin)	Yok	Yok	Yok	Pozitif	Pozitif	Pozitif
7	0,7	Yağ dokusu ve damar komponenti	Yok	Yok	Renal Hücreli Karsinom, Şeffaf Hücreli Tip	Negatif	Pozitif	Pozitif
8	2	Tüm komponentler (damardan zengin)	Yok	Yok	Yok	Pozitif	Pozitif	Pozitif
9	3	Tüm komponentler (epiteloid komponent içeren) (damardan zengin)	Var (%5'den Az)	Var	Basit Kist	Pozitif	Pozitif	Pozitif
10	9	Tüm komponentler	Yok	Yok	Papiller Adenom	Pozitif	Pozitif	Pozitif
11	3,8	Tüm komponentler (yağ dokudan zengin)	Yok	Yok	Yok	Pozitif	Yok	Pozitif
12	5,5	Tüm komponentler	Yok	Yok	Basit Kist	Pozitif	Pozitif	Pozitif
13	4,2	Tüm komponentler (yağ dokudan zengin)	Yok	Yok	Yok	Pozitif	Pozitif	Pozitif
14	15	Tüm komponentler	Yok	Yok	Yok	Pozitif	Pozitif	Pozitif
15	7,5	Tüm komponentler	Yok	Yok	Yok	Pozitif	Pozitif	Pozitif



A



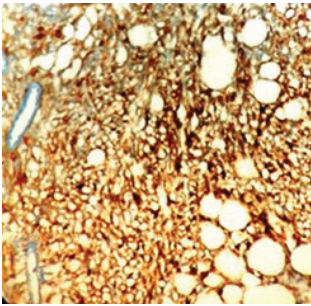
B



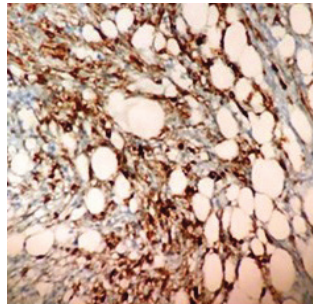
C

Resim 1

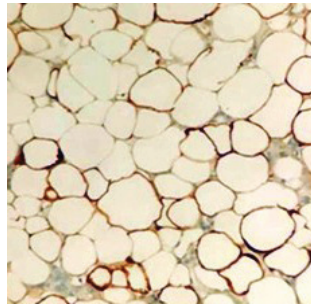
A:(HE x100), kalın duvarlı damar yapıları, komşuluğunda matür yağ dokusu B: (HE x200), damar ve yağ dokusu arasında belirgin atipi içermeyen melanin sentezleyen içsi hücreler, C: (HE x100) yağ dokudan zengin tümör ve komşuluğunda normal böbrek dokusu



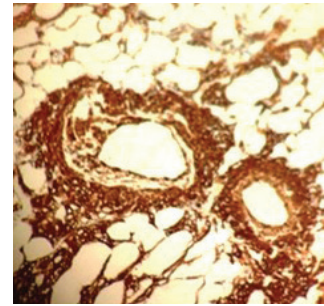
A



B



C



D

Resim 2

Melanin sentezleyen hücrelerde A) MelanA ve B) HMB45 ile yaygın boyanma (DABx200), Matür yağ dokusunda C) S100 ile yaygın boyanma (DAB x200), Damar duvarlarında ve çevresindeki epitelioid hücrelerde D) SMA ile yaygın boyanma (DAB x200)

Tartışma

Renal AML'ler trifazik tümörler olup her üç komponent birlikte izlenebileceği gibi bir veya iki komponent de birarada izlenebilir (13,15). Düz kas komponentini oluşturan hücrelerde hipersellülarite, atipi, pleomorfizm veya epitelioid morfoloji görülebilir. Vasküler komponent kalın duvarlı hiyalinize damarlardan oluşur. Yağ komponentini matür adipositler oluşturur. Epitelioid varyantta mikroskopik olarak poligonal, berrak veya eozinofilik sitoplazmalı, hiperkromatik nükleuslu hücreler izlenir. Bu varyantta multilobüle nükleus ve multinükleasyon yanısıra hemoraji ve nekroz sıktır (7,13,15). Çalışmamızda olguların 13'ünde (%86.6) matür yağ dokusu, kalın duvarlı damar yapıları ve içsi epitelioid hücreler olmak üzere her üç komponent mevcut olup 1 olguda yağ dokusu ve damar yapıları ve 1 olguda damar ve içsi hücreli komponent izlendi. Olguların %26.6'sı yağ dokusundan, %6,7'i içsi epitelioid hücrelerden ve %20'si damar yapılarından zengindi. İçsi epitelioid hücrelerden zengin olguda nekroz

odakları eşlik etmekte olup nadir hücrede atipi izlendi. Olgularımızın çoğunluğunda literatür ile uyumlu olarak her üç komponent mevcut olup 2 olguda iki komponent gözlemlendi.

Anjiomyolipomların ortalama görülme yaşı 41 olmakla birlikte, 6-80 yaşları arasında görüldüğü bildirilmektedir (2). Bizim olgularımızın yaşları 37-74 (ortalama yaş 59±10) arasında değişmekteydi. Anjiomyolipomlar kadınlarda erkeklerden daha fazla sıklıkta görülmektedir (16,17). Kadınlarda daha sık görülmesinin hormonal nedenler ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (18,19). Renal AML'de östrojen ve progesteron reseptörleri sıklıkla bulunmaktadır. Gebe kadınlarda da hormonlara bağlı olarak AML'lerin stimüle olduğu ve buna bağlı daha hızlı büyüdüğü bildirilmiştir (19). Tümördeki kas hücrelerinde progesteron reseptörlerinin bulunması nedeniyle gebelikte tümör büyümesine bağlı rüptür ve kanama riskinin arttığı belirtilmektedir (20,21). Literatürle uyumlu olarak olgularımızın %86.6'sı kadın olup immünohistokimyasal incelemede

2 kadın olguya uygulanan östrojen reseptörü ile nükleer pozitiflik izlendi. Kadın olgularımızın hiçbirinde AML tanısı konulduğu dönemde gebelik tespit edilmedi.

AML boyutları ortalama 6 cm olup 25 cm'e kadar ulaşabilir (13). Çalışmamızda literatürle benzer şekilde AML olgularının boyut ortalaması 5.1 ± 3.2 cm (0,7-15 cm) idi. Olgular en sık bel ağrısı, palpabl kitle, hematüri gibi şikayetler ile başvurabilirler (16,22). En önemli komplikasyonlardan biri de tümörün damar yapılarından zengin olması ve çok büyük boyutlara ulaşabilmesi nedeniyle rüptür olma durumudur (23). Olgularımızın 3'ü damar yapılarından zengin olup 1'inde kapsül bütünlüğünde kayıp ve perforasyon ile uyumlu odaklar tespit edildi.

Tüberoskleroz kompleksi; cilt, beyin ve böbrekte benign neoplazilerle karakterize değişik klinik tablolarla ortaya çıkan bir hastalıktır. Tüberoskleroz kompleksli hastaların % 67'sinde AML saptandığı bildirilmektedir (23, 24). Tüberoskleroz eşlik eden renal AML'ler multiple ve daha büyük kitle oluşturup spontan kanama açısından sporadik olgulara göre daha riskli olduğu bildirilmiştir (21). Tüberosklerozlu hastalarda AML'nin daha genç yaşta görüldüğü ve daha büyük boyutlu ve daha çok semptomatik olması nedeni ile cerrahi girişim gerektirdiğini bildiren yayınlar mevcuttur (23, 24). Çalışmamızda 37 yaşında tüberosklerozlu olguda tümörün boyutu 15 cm olup literatürle uyumlu olarak anlamlı şekilde boyut olarak diğer olgulardan büyük olduğu ve diğer olgulardan daha genç yaşta olduğu gözlemlendi.

Böbrek tümörlerine tanı vermede immünohistokimyasal boyama yöntemleri çoğu zaman yararlı olmaktadır. Renal AML tanısı koyarken ayırıcı tanıda birçok tümör mevcuttur. AML, PEComa tümör ailesinden olup miyoid özellikler gösteren içsi hücreler, epiteloïd hücreler (atipi içeren veya içermeyen), adipöz dokuyu taklit eden intrasitoplazmik lipid içeren hücrelerden oluşur (7, 25, 26). Lipidden zengin AML'ler perinefrik yağ dokuya doğru uzanım gösterip retroperiton kökenli iyi diferansiye liposarkomu (İDLS) taklit edebilir. MDM2, İDLS ile AML'yi ayırmada fayda sağlasa da %23 olguda AML'de de immünohistokimyasal olarak fokal ekspresyon gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca FISH yöntemi ile AML'de MDM2 amplifikasyonu izlenmesi ayırıcı tanıda kullanılabilir (25, 27). Çalışmamızda yer alan yağ dokudan zengin olgularımızda ek olarak diğer komponentlerin de mevcut olması nedeniyle İDLS ile ayırıcı tanısı yapılmıştır.

Epiteloïd AML'nin belirgin eozinofilik sitoplazma ve nükleer atipi içermesi nedeni ile Berrak hücreli renal hücreli karsinom (BHRHK) dan ayırımı önemlidir. İm-

münohistokimyasal olarak PAX8, RCC, CD10 ve PanCK ile BHRHK'de ekspresyon izlenirken AML'de ekspresyon görülmez (4,28,29). Çalışmamızda %5'ten az epiteloïd odak içeren bir olguda immünohistokimyasal olarak uygulanan RCC, CD10, PanCK ile ekspresyon izlenmedi.

Diğer önemli bir immünofenotipik özellik olarak olgularımızda da saptandığı gibi AML'lerde HMB45 ve MelanA gibi melanositik belirteçler ile ekspresyon izlenmektedir. Yağ dokudan zengin AML'lerde bu odaklar az olabileceğinden tanı koymada problem yaşanabilir. Bu olgularda Katepsin-K ile boyanmanın ayırıcı yardımcı olabileceği bildirilmiştir (25).

Anjiomyolipomların düz kas özellikleri nedeni ile leiomyom, leiomyosarkom, GİST gibi diğer içsi hücreli neoplazmlar ayırıcı tanıda yer almalıdır (30,31). Leiomyom ve leiomyosarkomda yaygın Desmin pozitifliği izlenmekle birlikte Katepsin-K ile boyanma izlenmez (25, 32). GİST'te ise MelanA, HMB45, SMA gibi immün belirteçler ile ekspresyon beklenmez iken AML olgularında sıklıkla ekspresyon mevcuttur. GİST'te DOG-1, CD117 ile ekspresyon izlenmekle birlikte bazı AML olgularında da CD117 ile pozitiflik bildirilmektedir (31). Olgularımızın tümünde perivasküler epiteloïd hücrelerde MelanA ile pozitiflik izlenmiştir. HMB45 uygulanan olgulardan biri haricinde diğerlerinde ekspresyon mevcut olup CD117 ile iki olguda ekspresyon izlenmez iken iki olguda fokal ekspresyon tespit edilmiştir. Tüm olgularda (%100) SMA ile özellikle damar duvarı ve içsi hücrelerde boyanma tespit edilmiştir.

Anjiomyolipoma eşlik eden renal ve ekstrarenal yerleşimli benign ve malign neoplaziler bildirilmektedir. Dong ve ark. (30) 21 yaşında kadın hastada sol böbrekte epiteloïd AML' ye eşlik eden retroperitoneal schwannom olgusunu bildirmiştir. Theodosopoulos ve ark. (33) ise sol böbrekte eş zamanlı onkositom ve AML varlığını bildirmiştir. Ayrıca aynı böbrekte kromofob tip renal hücreli karsinom, BHRHK ve pigmente epiteloïd tip AML olgusu literatürde yer almaktadır (34). Ek olarak 68 yaşındaki kadın hastada AML'ye eşlik eden kistik nefroma saptanmıştır (35). Literatürde BHRHK ve renal AML birlikteliğini bildiren yaklaşık 80 olgu vardır (36,37). Böbrekte AML, basit kist, polikistik böbrek ve RHK veya bunların birkaçı beraber görülebilir (38). Çalışmamızda bir olguda BHRHK nedeni ile opere edilen hastada aynı böbrekte insidental olarak AML izlenmiştir. Bir olguda AML komşuluğunda papiller adenom saptanmıştır. Dört olguda tümör dışı odaklarda basit kortikal kistler izlenmiştir.

Renal AML benign davranışlı bir tümör olmasına rağmen rüptüre bağlı retroperitoneal hematoma, anevriz-

mal damar rüptürü, böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi komplikasyonlara neden olabilir (40). Ayrıca epiteloid varyant AML'lerde lokal invazyon, renal ven ve vena kava inferiora yayılım yanısıra metastatik vakalar da olduğu bildirilmiştir (41). Olgularımızdan birinde kapsül bütünlüğünde kayıp ve perforasyon ile uyumlu odaklar izlenmekle birlikte renal vene invazyon, vena kava inferiora yayılım veya metastaz tespit edilmedi. Oesterling ve ark. (42) semptomu olmayan 4 cm'den küçük tümörlerin yıllık ultraonografi ile takip edilmesini, 4 cm'den küçük olup semptomları olan olgularda şikayette spontan gerileme olmaz ise anjiyografi ile embolizasyon veya konservatif cerrahi tedavi yapılması gerektiğini bildirmişlerdir. Eğer tümör 4 cm'den büyük semptomatik ise selektif arterial embolizasyon, enükleasyon veya parsiyel nefrektomi gibi tedavi seçenekleri olduğunu bildirmişlerdir (42). Boorjain ve ark.nın (43) verilerine göre çapı 3.9 cm olan, böbrek koruyucu cerrahi uygulanmış 58 sporadik AML olgusunun 8 yıllık izleminde semptomatik olgu bildirilmemiş olup iki olguda radyolojik olarak aynı tarafta nüks görülmüştür. Çalışmamızda yedi olgu karın ağrısı, 5 olgu yan ağrısı şikayeti ile hastaneye başvurmuş olup, 3 olgu rastlantısal olarak tespit edilmiştir. Olgularımızın %60'ına total nefrektomi, %40'ına parsiyel nefrektomi uygulanmış olup bu olguların tamamında nüks görülmedi.

Sonuç olarak Renal AML karın ağrısı ve yan ağrısı gibi semptomlarla karşımıza çıkabileceği gibi hayat boyu semptom vermeden ya da başka bir nedenle yapılan görüntüleme yöntemleri sırasında radyolojik olarak saptanabilecek tümörlerdir. Mikroskopik ve makroskopik olarak farklı komponentleri birarada içerebileceği için ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken bir tümördür. Tüm komponentlerin birarada olmadığı ya da bir komponentin baskın olduğu arada kalınan olgularda immünohistokimyasal belirteçlerden faydalanılabileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

- Ashebu SD, Dahniya MH, Elshebiny YH, Varro J, Al-khawari H. Giant bleeding renal angiomyolipoma: Diagnosis and management. *Australasian Radiology* 2002;46:115-8.
- Victor E. Reuter, Paul B. Gaudin. Adult renal tumors. In Stenberg SS, editor. *Diagnostic Surgical Pathology*. 3 rd ed. Lippincott Williams and Wilkins 1999;1785-1824.
- Nelson G. Ordonez, Rosai J. Urinary tract. In: Rosai J, Editor. *Ackerman's Surgical Pathology*. 9 th ed. St Louis: Mosby 2004;1163-1359.
- Behzatoğlu K, Dönmez M, Erdem Huq Gülben, Toktaş G. Tek böbrekte anjiomyolipom ve böbrek hücreli karsinom birlikteliği. *İstanbul Tıp Dergisi* 2005;4:43-46.
- Morgan GS, Straumfjord JV, Hall EJ. Angiomyolipoma of the kidney. *J Urol*. 1951;65:525-7.
- Kori C, Akhtar N, Vamsidhar P.N, Gupta S, Kumar V. Giant Exophytic Renal Angiomyolipoma Mimicking as Retroperitoneal Sarcoma; A Case Report with Review of Literature. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9(4):1-2.
- Hornick JL, Pan CC. "PEComa" in World Health Organization classification of tumours of soft tissue and bone, 4th, Fletcher CDM, Brodige JA, Hogendoom PCW, Mertens F (eds), IARC, Lyon 2013; 230.
- Fittschen A, Wendlik I, Oeztuerk S, Kratzer W, Akinli AS, Hanle MM et al Prevalence of sporadic renal angiomyolipoma: a retrospective analysis of 61,389 in-and out-patients. *Abdoml-maging* 2014;39:1009-1013.
- Koo KC, Kim WT, Ham WS, Lee JS, Ju HJ, Choi YD. Trends of presentation and clinical outcome of treated renal angiomyolipoma. *Yonsei Med J*2010;51:728-734.
- Arslan B, Gürkan O, Çetin B, Arslan ÖA, Göv T, Yazıcı G et al. Evaluation of ABO blood groups and blood-based biomarkers as a predictor of growth kinetics of renal angiomyolipoma. *International Urology and Nephrology* 2018;2012-9.
- Flum AS, Hamoui N, Said MA, Yang XJ, Casalino DD, McGuire BB et al. Update on the diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2016;195:834-846.
- Goldblum JR, Folpe AL, Weiss S. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*, 6th ed. China, Mosby; 2014.
- Duran FY, Duran Ö, Öztürk U, Demir G, Kozacıoğlu Z, Gülden İ et al. Spontan Anjiomyolipom Rüptürüne Bağlı Akut Retroperitoneal Hematom: Olgu Sunumu. *The Cystoscope* 2015; 271-273.
- Başpınar Ş, Bircan S, Bozkurt KK, Yavuz G, Tuncer SS, Oksay T, Koşar A. Renal angiomyolipoma: Report of two cases. *Süleyman Demirel Üniversitesi Yaşam Dergisi* 2010; 2(2):04-08.
- Martignoni G, Amin MB, Eble N, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. "Angiomyolipoma" in World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon, France, 2004;65-67.
- Henske EP, Ao X, Short MP. Frequent progesterone receptor immunoreactivity in tuberous sclerosis-associated renal angiomyolipomas. *ModPath*1998;11:665-668.
- Wang SF, Lo WO. Benign neoplasm of kidney: Angiomyolipoma. *J Med Ultrasound* 2018;26:119-22.
- Çimen S, Ediz C, Taşdemir C, Coşkun Eİ. Sezeryan sonrası ağrı ve hayatı tehdit eden masif hemoraji ile prezente olan renal anjiomyolipom: olgu sunumu. *Journal of contemporary medicine* 2014;4:72-75.
- Kontos S, Politis V, Fokitis I, Lefakis G, Koritsiadis G, Simaioforidis V, et al. Rapture of renal angiomyolipoma during pregnancy: A case report. *Cases J* 2008;1:245.
- Kushwaha R, Dhawan I, Arora R, Gupta K, Dhupia JS. Multifokal renal angiomyolipoma presenting as massive intraabdominal hemorrhage. *Indian J Pathol Microbiol* 2010;53:340-341.
- Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2002;168:1315-25.
- Dickinson M, Ruckle H, Beaghtler M. Renal angiomyolipoma: optimal treatment based on size and symptoms. *Clin Nephrol* 1998;49:281-6.
- Winterkorn EB, Daouk GH, Anupindi S, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex and renal angiomyolipoma: case report and review of the literature. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1189-1193.
- Bernstein J, Robbins TO. Renal involvement in tuberous sclerosis. *Ann New York Acad Sci* 1991;615:36-49.
- Cox RM, MAGI-Galluzzi C, Jesse KM et al. Immunohistochemical pitfalls in genito urinary pathology. *AdvAnatPathol*. 2018;25:387-399.
- Martignoni G, Bonetti F, Chilosi M, Brunelli M, Segala D, Amin BM et al. Cathepsin K expression in the spectrum of perivascular epithelioid cell (PEC) lesions of the kidney. *Mod Pathol*. 2012;25:100-111.
- Asch-Kendrick RJ, Shetty S, Goldblum JR, Sharman R, Epstein JI, Argani P et al. A subset of fat-predominant angiomyolipomas label for MDM2: a potential diagnostic pitfall. *Hum Pathol*. 2016;57:7-12.

28. Korçalı E, Ayan S. Renal anjiomyolipomlara güncel yaklaşım. Üroonkoloji bülteni. 2010; 3.
29. Kavaney PB, Fielding I. Angiomyolipoma and renal cell carcinoma in same kidney. Urology 1975;6:643-646.
30. Dong A, Wang Y, Zuo C. Synchronous pure epithelioid angiomyolipoma of the kidney and retroperitoneal schwannoma in the same patient on 18F-FDG PET/CT imaging. Clin Nucl Med. 2014;39(1):106.
31. Makhlof HR, Remotti HE, Ishak KG. Expression of C-KIT (CD117) in angiomyolipoma. Am J Surg Pathol 2002;26(4):493-497.
32. Patil PA, McKenney JK, Trpkov K, Hes O, Montironi R, Scarpelli M, et al. Renal leiomyoma: a contemporary multi-institution study of an infrequent and frequently misclassified neoplasm. Am J Surg Pathol. 2015; 39:349–356.
33. Theodosopoulos T, Yiallourou A, Kyriazi M, Anastasopoulos G, Kairi-Vassilatou E, Dafnios N, et al. Unilateral simultaneous renal oncocytoma and angiomyolipoma: case report. Cases J. 2009;26;2:90-93.
34. Jun SY, Cho KJ, Kim CS, Ayala AG, Ro JY. Triple synchronous neoplasms in one kidney: report of a case and review of the literature. Ann Diagn Pathol. 2003;7(6):374-80.
35. Val-Bernal JF, Hernández-Nieto E, Garajo MF. Association of cystic nephroma with angiomyolipoma in the same kidney. MF Pathol Res Pract. 2000;196(8):583-8.
36. Prando A, Prando D, Prando P. Renal cell carcinoma: unusual imaging manifestations. Radiographics. 2006;26(1):233-44.
37. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M et al EAU guidelines on renal cell carcinoma: EurUrol2014; 67(5):913–924.
38. Şen S, Sarkık B, Şimşir A, Kısmalı E, Gökmen E. Böbrekte kitle nedeniyle yapılan iğne kor biyopsileri ve tanı zorlukları. Türk Patoloji Dergisi 2009;25:5-18.
39. Jimenez H V. Coexistence between renal cell cancer and Hodgkin's lymphoma: A rare coincidence. BMC Urol. 2006;6:10.
40. Sayın B, Yıldırım N, Dede D, Kabaçam G, Soydiç P, Bostanoğlu S. Dev Renal Anjiomyolipoma Rüptürü Acta Oncologica Turcica 2007; 40: 48 -51.
41. Cibas ES, Goss GA, Kulke MH. Malignant epithelioid angiomyolipoma ("sarcoma ex angiomyolipoma") of the kidney: a case report and review of the literature. Am J Surg Pathol 2001;25:121–6.
42. Osterling JE, Fishman EK, Goldman SM. The management of renal angiomyolipoma. J Urol 1986;135:1121-4.
43. Boorjian SA, Frank I, Inman B, Lohse CM, Cheville JC, Leibovich BC, Blute ML. The role of partial nephrectomy for the management of sporadic renal angiomyolipoma. Urology. 2007;70(6):1064-8.

ASETABULUM KIRIKLARI CERRAHİ TEDAVİSİNDE POSTERİOR YAKLAŞIM: KLİNİK VE RADYOLOJİK SONUÇLAR

CLINICAL AND RADIOLOGIC OUTCOMES OF OPERATIVE TREATMENT OF ACETABULAR FRACTURES VIA POSTERIOR APPROACH

Murat TOPAL¹, Ali AYDIN², Ahmet Emre PAKSOY³, Kemal ZENCİRLİ², Ahmet KÖSE⁴, Vahit YILDIZ⁵, Recep DİNÇER⁶

¹ Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kastamonu

² Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum

³ Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yozgat

⁴ Erzurum Şehir Hastanesi Erzurum

⁵ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın

⁶ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta

Cite this article as: Topal M, Aydın A, Paksoy AE, Zencirli K, Köse A, Yıldız V, Dinçer R. Clinical And Radiologic Outcomes Of Operative Treatment Of Acetabular Fractures Via Posterior Approach. Med J SDU 2020; 27(3): 375-381.

Öz

Amaç

Asetabulum kırıkları sık rastlanmayan, kompleks yaralanmalardır. Bu çalışmada posterior yaklaşımlarla opere ettiğimiz asetabulum kırıklı hastaların radyolojik ve fonksiyonel sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

2011 ile 2014 yılları arasında asetabulum kırığı nedeniyle opere edilen, en az 1 yıllık takipleri yapılabilmiş olan 36 olgu bu çalışmaya dahil edilmiştir. Retrospektif olarak planlanan çalışmamızda kırık sınıflandırması Letournel Judet sistemine göre, radyolojik değerlendirme Matta kriterlerine göre, fonksiyonel skorlar modifiye Merle d'Aubigne Postel sistemine göre yapıldı.

Bulgular

Toplam 36 olgunun 25'i sadece posterior yaklaşımla opere edilmişken 11'inde kombine anterior ve posterior yaklaşım uygulanmıştır. Komplikasyon oranları güncel literatürle uyumlu bulunmuştur. Fonksiyonel skorlar değerlendirildiğinde 29 (%80,6) olguda mü-

kemmel ve iyi sonuç, 3 (%8,3) olguda orta, 4 (%11,1) olguda kötü sonuç elde edilmiş, radyolojik sonuçlar değerlendirildiğinde 29 (%80,6) olguda mükemmel ve iyi sonuç, 3 (%8,3) olguda orta, 4 (%11,1) olguda kötü sonuç elde edilmiştir.

Sonuç

Asetabulum kırıkları cerrahisi, teknik olarak zor, komplikasyon oranları yüksek olmasına rağmen dep-lase asetabulum kırıklarında açık redüksiyon ve internal fiksasyon endike olduğu durumlarda altın standart tedavi yöntemidir. Olgu sayısı kısıtlı olan 36 olguluk serimizde radyolojik ve fonksiyonel sonuçlarımızın başarılı ve güncel literatürle uyumlu olduğunu gördük.

Anahtar Kelimeler: Asetabulum kırıkları, Posterior yaklaşım, Cerrahi tedavi

Abstract

Objective

Acetabular fractures are complex and uncommon injuries. In this study we aimed to evaluate the functional and radiological outcomes of patients with

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: topal.md@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 03.12.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 02.03.2020

ORCID IDs of the authors: M. T. 0000-0002-5114-4691; A.A. 0000-0001-6964-4363;

A.E.P. 0000-0002-8333-6137; K.Z. 0000-0003-2702-0266; A.K. 0000-0002-7744-1029;

V.Y. 0000-0003-3639-0912; R.D. 0000-0001-9088-3940

acetabular fractures who were operated via posterior approaches.

Materials and Methods

Patients with acetabular fractures whom were operated between 2011 and 2014 were included in this study. Classification of fractures were done according to Letournel Judet classification. Radiologic outcomes were evaluated according to Matta scores whereas functional outcomes were evaluated according to modified Merle d'Aubigne Postel scores.

Results

Twenty-five of 36 patients were operated via single posterior approach whereas 11 patients were operated via both posterior and anterior approaches. Rate of complication is consistent with current articles.

Evaluation of functional scores revealed 29 (80.6%) good or excellent results, 3 (8.3%) fair results and 4 (11.1%) poor results. Radiologic outcomes are 29 (80.6%) good or excellent results, 3 (8.3%) fair results and 4 (11.1%) poor results.

Conclusions

Acetabular surgery is a technically challenging procedure with high rate of complications. Still it is the gold standard treatment option in displaced fractures of the acetabulum. In our series with 36 patients, our radiologic and functional outcomes are consistent with current articles.

Keywords: Acetabular fracture, posterior approach, surgical management

Giriş

Asetabulum kırıkları sık rastlanmayan, genellikle yüksek enerjili travmaların neden olduğu oldukça kompleks yaralanmalardır. Asetabulumun derinde yer alması ve karmaşık anatomisi, diğer primer organ ve sistemlerle yakın komşuluğu, bu travmaların cerrahi tedavisini güçleştirmektedir (1)

Asetabulum kırıkları cerrahisinde temel amaç anatomik redüksiyon ve güçlü tespit elde ederek, kalça eklemine sağ kalımını sağlamaktır (2). İntraartiküler kırık olma vasfından dolayı açık redüksiyon ve internal tespit altın standart tedavi seçeneğidir.

Asetabulum kırık tipine göre uygun cerrahi yaklaşımın seçilmesi gerekli anatomik yapılara ulaşabilmek açısından büyük önem arz eder (3). Asetabulum posterior yapılarını ilgilendiren kırıklar asetabulum kırıklarının büyük çoğunluğunu teşkil etmesinden dolayı posterior yaklaşımlar asetabulum kırıkları cerrahisinde oldukça önemlidir (4, 5).

Bu çalışmada asetabulum kırıkları cerrahi tedavisinde posterior yaklaşımın etkinliğini, radyolojik sonuçlarla ve fonksiyonel skorların korelasyonunu değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca bu zor, kompleks ve komplikasyon oranının yüksek olduğu cerrahi teknik ile ilgili tecrübelerimizi ve bulgularımızı paylaşarak literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

2011-2014 yılları arasında asetabulum kırığı nedeniyle Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Has-

tanesinde 74 hasta ameliyat edilmiştir. Bu hastaların 60'nın düzenli takiplere devam ettiği saptanmıştır. 60 hastanın 25'i sadece posterior yaklaşım (Kocher-Langenbeck) , 24'ü anterior yaklaşım (ilioinguinal), 11'i ise kombine posterior ve anterior yaklaşım (Kocher-Langenbeck ve ilioinguinal) uygulanarak opere edilmiştir. Bu çalışmaya 25 sadece posterior ve 11 kombine yaklaşım uygulanan toplam 36 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 36 hastanın 26'sı erkek ve 10'u ise kadındı. Hastaların yaşları 17 ile 69 arasında değişmekte ve ortalama yaş ise 38,5 idi. Asetabulum kırıklarının 18'i sağ hemipelviste kalan 18'i ise sol hemipelviste idi. Ortalama takip süremiz 18,8 ay, en uzun takip süremiz 36 ay en kısa takip süremiz 12 aydır.

Retrospektif olarak tasarlanan bu çalışmada; hastaların preoperatif ve postoperatif direkt radyografileri (pelvis anteroposterior (AP), obturator oblik (OO), iliak oblik (İO) grafilere), bilgisayarlı tomografi incelemeleri, preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönem takip formları ile değerlendirilmiştir.

Preoperatif kırık sınıflandırması Letournel-Judet sınıflandırma sistemi(3, 6) kullanılarak yapılmıştır. Postoperatif erken dönem radyolojik redüksiyon Matta kriterlerine, (2, 5, 7-9) son takiplerdeki fonksiyonel klinik değerlendirme modifiye Merle d'Aubigne ve Postel skorlama sistemine (MMDP) (9, 10) göre, takiplerdeki radyolojik değerlendirme Matta kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Heterotopik ossifikasyon Brooker heterotopik ossifikasyon evreleme kriterlerine (11) göre değerlendirilmiştir. Eşlik eden pelvik halka kırıkları, kırığın basit ya da kompleks morfolojide olması, mar-

jinal impaksiyon veya kalça eklemde çıkık mevcudiyeti değerlendirilerek fonksiyonel ve radyolojik sonuçlara etkisi değerlendirilmiştir.

Asetabulum kırığı nedeniyle cerrahi endikasyonları; kırık hattında 2 mm'den fazla deplasman varlığı, tavan-ark açısının 45 dereceden küçük olması, eklem içi-parça varlığı, 2 mm'den fazla marjinal impaksiyon, femur başında kırık varlığı ve kalça eklemde instabilite ve/veya uyum bozukluğudur. Çalışmamıza dahil edilen olgularda bu endikasyonlardan en az biri mevcut olup, hastalar prone pozisyonda Kocher-Langenbeck yaklaşımı ile ve kombine anterior ve Kocher-Langenbeck yaklaşımı ile opere edilen hastalardır. Tespit için titanyum alaşımı rekonstrüksiyon plaklar (Zimed Medikal San. ve Tic. Ltd. Şti., Gaziantep, Türkiye) kullanılmıştır.

Etik Kurul Onayı

Etik kurul onayı Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın B.30.2.ATA.0.01.00/ 207 sayılı, 8 no'lu toplantı ve 29 no'lu kararıyla, ile alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistik çalışmaları IBM SPSS 18 programı kullanılarak yapıldı. Hipotez testleri olarak ANOVA, Ki-Kare ve Fisher's Exact test ve Spearman korelasyon testi kullanıldı. P anlamlılık değeri <0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Fonksiyonel sonuçlar MMDP skoruna göre, radyolojik sonuçlar modifiye Matta kriterlerine göre değerlendirilmiştir (Tablo 1). Matta'nın redüksiyon kriterlerine göre 18 hastada anatomik redüksiyon, 12 hastada başarılı, 6 hastada kötü redüksiyon sağlanmıştır. Matta redüksiyon kriterleri ile MMDP skorunu istatistiki açıdan anlamlı bir şekilde etkilediği saptanmıştır ($p<0,05$). Matta redüksiyon kriterleri ile Matta radyolojik skoru arasında ise istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Altı hastada pelvik halkada yaralanma mevcuttur. Eşlik eden pelvis yaralanması ile MMDP skoru ve Matta radyolojik skoru arasında istatistiki açıdan anlamlı bir etkileşim saptanmamıştır ($p>0,05$).

Yaklaşımların kırık tiplerine göre dağılımı tabloda mevcuttur (Tablo 2). Yirmi beş hastaya sadece Kocher-Langenbeck yaklaşımı yapılmışken 11 hastaya Kocher-Langenbeck yaklaşımı ile kombine anterior yaklaşım yapılmıştır. Kombine yaklaşım veya izole posterior yaklaşım ile MMDBP skoru ve Matta radyolojik skoru arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,005$). (Resim 1, Resim 2)

Otuz altı olgunun 21'inde kompleks kırık, 15'inde basit kırık saptanmıştır. Kırığın basit veya kompleks olması ile MMDP skoru ve Matta radyolojik skoru arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Toplam 36 hastanın 10'unda marjinal impaksiyon tespit edilmiştir. Marjinal impaksiyon mevcudiyetinin MMDBG skorunu istatistiki açıdan anlamlı bir şekilde etkilediği saptanmıştır ($p<0,05$). Marjinal impaksiyon ile Matta radyolojik skoru arasında ise istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaneye başvuruda 14 hastada kalçanın posteriora dislokasyonu mevcuttu. Posterior dislokasyon mevcudiyetinin MMDP skorunu istatistiki açıdan anlamlı bir şekilde etkilediği saptanmıştır ($p<0,05$). Posterior dislokasyon ile Matta radyolojik skoru arasında ise istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Otuz altı hastanın 2 sinde Brooker evre 3, 2 sinde evre 2, 4 ünde evre 1 heterotopik ossifikasyon gelişmiştir. HO evresi ile MMDP skoru ve Matta radyolojik skoru arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 1

Matta Radyolojik ve MMDP fonksiyonel skorları

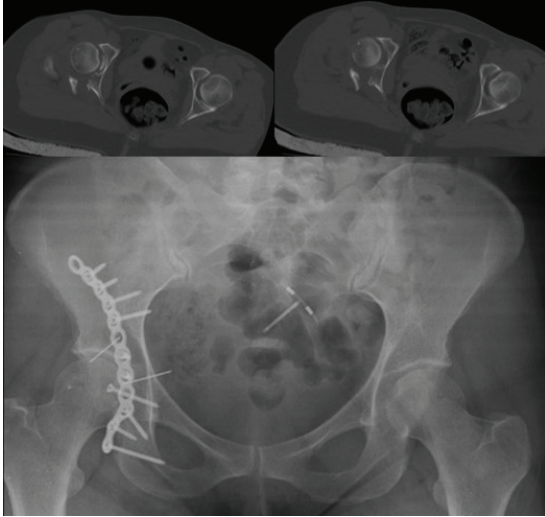
	Matta Radyolojik Skoru Sayı (%oran)	MMDP fonksiyonel skoru Sayı (%oran)
Mükemmel	13 (36,1)	10 (27,8)
İyi	16 (44,4)	19 (52,8)
Orta	3 (8,3)	3 (8,3)
Kötü	4 (11,1)	4 (11,1)
Total	36 (100,0)	36 (100,0)

Tablo 2 Kocher-Langenbeck ve Kombine Yaklaşımın Kullanıldığı Vakalarda Kırık Tipleri ve Sayıları

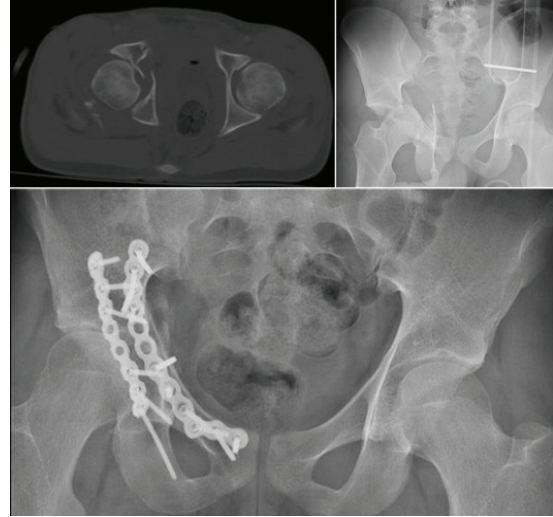
Letournel judet sınıflandırması	Kocher-Langenbeck	Kombine yaklaşım	Toplam
Posterior duvar	10	0	10
Transvers posterior duvar	6	4	10
Posterior kolon	5	0	5
Posterior kolon ve duvar	3	0	3
Çift kolon	1	5	6
T tipi	0	2	2
Toplam	25	11	36

Tablo 3 Kocher-Langenbeck ve Kombine Yaklaşımın Kullanıldığı Vakalarda Kırık Tipleri

		Kocher langenbeck	Kombine yaklaşım	Toplam
Letournel judet sınıflandırması	Posterior duvar	10	0	10
	Transvers posterior duvar	6	4	10
	Posterior kolon	5	0	5
	Posterior kolon ve duvar	3	0	3
	Çift kolon	1	5	6
	T tipi	0	2	2
Toplam		25	11	36

**Resim 1**

36 yaşında bayan hasta; Araç içi trafik kazası sonrasında posterior duvar kırığı ve marjinal impaksiyon; Kocher-Langenbeck yaklaşımı ile ARİT 1. Yıl kontrol grafisi

**Resim 2**

32 yaşında erkek hasta; Araç içi trafik kazası sonrasında T tipi kırık; Kombine yaklaşım ile ARİT 14. Ay kontrol grafisi

Tartışma

Letournel ve Judet'nin yapmış olduğu çalışmalar asetabulum kırıkları cerrahisinde bir devrim niteliği taşı-maktaydı. Temel prensipler belirlenerek, cerrahi yak-laşım ve tespit yöntemleri geliştirildi (3, 12). Bilimin kümülatif ve ilerleyici perspektifinde, birçok cerrah; Letournel ve Judet'nin açtığı bu yolda ilerlemeye de-vam etti ve yüksek vaka sayılı birçok bilimsel makaleler yayımlandı. Asetabulum kırık cerrahisi halihazırda bugün dahi birçok konusu gelişmekte olan, tartışmalı konuları bulunan bir alandır. Eski konservatif cerrahi eğiliminin yerini bugün artık cerrahi tedavi almış, ase-tabulum ve pelvis cerrahisiyle spesifik olarak uğraşan merkezler oluşturulmuştur (13).

Asetabulum kırıkları sınıflandırmasında Letournel ve Judet'nin tarif ettiği 5 elementer, 5 kompleks kırık ti-pinden oluşan sınıflandırma sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır. 2003'te yapılan önemli bir çalışmada ve birçok diğer çalışmada Letournel ve Judet sınıflan-dırma sisteminin gözlemler arası ve gözlemci içi gü-venilirliğin oldukça yüksek olduğu ortaya konmuştur (14-16). Biz de bu çalışmada asetabulum kırık cerra-hisi literatürüyle uyumlu olarak Letournel Judet sınıf-landırmasını kullandık.

Kocher-Langenbeck yaklaşımı; Alman cerrah Ber-nhard von Langenbeck'in temellerini attığı, İsviçre'li cerrah Theodor Kocher'in geliştirdiği ve Judet ve arka-daşlarının 1980'de yayımladıkları makale ile isimlendir-dikleri bugün birçok ortopedist tarafından kullanılan bir yaklaşımdır (17). Tüm posterior duvar kırıklarında, tüm posterior kolon kırıklarında, bazı transvers kırıklarda, posterior kolon ve posterior duvar kombine, posterior kolon ve transvers kırıklarda, arka kolonun direkt göz-lem altında redükte edilmesi gereken çift kolon kırık-larında Kocher-Langenbeck yaklaşımı endikedir (18).

Kocher-Langenbeck yaklaşımında hastanın prone veya lateral dekübit pozisyonda olması tartışmalı olan konularda biridir. Prone pozisyon anestezi için daha uygun olmakla birlikte insizyon sonrasında geçilen dokuların cerrahi alanın dışına yer çekimi etkisi ile çık-masını sağlar. Fakat özellikle transvers tip kırıklarda kırık redüksiyonunun sağlanmasında ve korunmasında sorun teşkil etmektedir. Prone pozisyon kuadilateral alana ve posterior duvarın kranial ve anterior kısmına ulaşımında kolaylık sağlamaktadır. Her iki yaklaşımın arasında kanama miktarı, cerrahi süre ve periopera-tif komplikasyonlar açısından anlamlı fark olmadığını; transvers kırıklarda ise lateral pozisyonun daha kötü radyolojik skorlara neden olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (19-21). Bizim serimizdeki tüm olgular prone pozisyonda opere edilmiştir.

Asetabulum kırık cerrahisi ile ilgili yayımlanan nere-deyse tüm çok olgu sayılı serilerde, kombine anterior ve posterior yaklaşım yapılan olgular değişen oranlar-da mevcuttur (6, 22, 23). Asetabulum kırıklarının ek-lem içi kırık vasfında olmasından dolayı olabilecek en iyi redüksiyonu sağlamak gereklidir. Tek yaklaşımla planlanan redüksiyon sağlanamamışsa ek bir yakla-şım aynı seansta yapılabilir. Routh ve ark. 4 yıllık bir dönemde 24 hastaya kombine anterior ve posterior yaklaşım uygulamış; %88 hastada tam anatomik re-düksiyon ve rijit tespit elde etmişlerdir. Klinik sonuçla-rın tatminkar olduğunu belirten yazar gerekli durumlarda kombine yaklaşım kullanılmasını önermektedir (24). 2013'te yayımlanmış 13 olgu sayılı bir çalışmada da kombine yaklaşımla oldukça başarılı sonuçlar bil-dirilmiştir (25). Uzun dönemde asetabulum cerra-hisindeki değişimleri inceleyen bir çalışmada cerrahın tecrübesi arttıkça posterior yaklaşımı kombine etme ihtiyacının gittikçe azaldığı bildirilmektedir (23). Aseta-bulum kırık cerrahisine yeni başlayan bir klinik olma-mızdan dolayı kombine yaklaşım oranımız göreceli olarak fazla olmakla birlikte, artan tecrübeyle birlikte kombine yaklaşım oranımız azalmaktadır.

Anatomik redüksiyonun daha iyi klinik ve radyolojik skorları sağladığı, posttravmatik osteoartrit oranını azalttığı bildirilmiştir (26). Güncel literatürde tartışmalı olan konu ise rezidü deplasmanın nasıl değerlendirileceğidir (27, 28). Matta tarafından tarif edilen sistem en sık kullanılmaktadır. Matta sistemine göre kalçanın postoperatif AP, İO ve OO grafilerindeki deplasman mevcudiyetine göre redüksiyon sınıflandırılır (2). Bi-zim serimizde de olgu sayımızın kısıtlı olmasına rağmen Matta postoperatif redüksiyon sınıflandırması sonucu ile MMDP skoru arasında istatistiki anlamlı bir ilişki saptanmakla birlikte ($p=0,043$), son takipteki Matta radyolojik değerlendirme skoru ile arasında istatistiki anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,073$).

Matta yaptığı çalışmada travma gününden 15 gün ve daha fazla süre olan hastalarda 1-14 gün arasında opere olan hastalar arasında anatomik redüksiyonun sağlanması açısından anlamlı fark saptamıştır (2). Madhu ve ark. da yapmış olduğu çalışmada cerrahi ile travma arasındaki sürenin radyolojik ve fonksiyonel skorları belirgin olarak etkilediğini bildirmişlerdir (29). Bizim serimizde 10 günden sonra opere olan olgu sa-yısı sadece 3 olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Moed ve ark. posterior duvar kırıklarının sonuçlarını etkileyen faktörleri değerlendirdikleri çalışmada 55 yaş üstü olgularda fonksiyonel ve radyolojik sonuç-ları daha kötü olduğunu bildirmişlerdir (30). Mears ve ark.'nın çalışmasında da özellikle 70 yaş üzeri

olgularda redüksiyonun daha kötü olduğu bildirilmiştir (26). Bizim çalışmamızda da ilerleyen yaşla hem MMDP skorlarının ($p=0,03$) hem de Matta radyolojik skorlarının ($p=0,02$) daha kötü olduğu saptanmıştır.

Asetabulum kırıkları femur başı çıkıkları ile birlikte olabilir. Matta'nın 1996'da yaptığı çalışmada %30, 2010'da yaptığı çalışmada %25 olguda asetabulum kırıklarına femur başı çıkığının eşlik ettiğini bildirmiştir. 2010'daki çalışmasında femur başı dislokasyonun erken total kalça protezi yapılmasını gerektiren faktörlerden biri olarak bildirmiştir (2, 22). Femur başı çıkıklı olgularda en kısa sürede redüksiyonun sağlanması ve uygun tespitin yapılmasıyla klinik sonuçların çıkıklı olmayan olgularla benzer olduğu bildirilmiştir (kalça çıkıklı olgularda %71 iyi ve mükemmel sonuç; çıkıksız olgularda %78 iyi ve mükemmel sonuç)(31). Bizim serimizde çıkıklı olgularda MMDP skorunun çıkıklı olgularda istatistiki anlamlı olarak daha kötü olduğu saptanmıştır ($p=0,008$). Matta radyolojik sonucu açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,084$).

Matta 2010'da yayımladığı makalede marjinal impaksiyonu kötü sonuca neden olan parametrelerde biri olarak tanımlamıştır (22). Giannoudis marjinal impaksiyonu olan hastaların sonuçlarını değerlendirdiği 60 hastanın %25 'inde kötü radyolojik ve fonksiyonel sonuç bildirmiştir (32). Kreder ve ark. yapmış oldukları çalışmada posterior duvar kırıklarında sonuçları etkileyen parametreleri değerlendirmiş; marjinal impaksiyonu artrite, dolayısıyla kötü sonuçlara neden olan parametrelerden biri olarak değerlendirmişlerdir (27). Bizim çalışmamızda da marjinal impaksiyon mevcudiyeti ile kötü MMDP skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,010$).

Petsatodis ve ark. yalnızca posterior yaklaşımla opere ettikleri 50 hastanın 38'inde (%76) mükemmel veya iyi uzun dönem sonuçlar elde etmişlerdir (33). Matta ve ark. 2010'da yayımlanan, 810 vaka sayılı, 26 yıllık vaka takiplerini içeren çalışmasında 2 yıllık kalça eklemine sağkalım oranını kombine yaklaşımlar için %92, sadece Kocher-Langenbeck yaklaşımı uyguladığı olgular için %90 olarak bildirmiştir (22). Bizim çalışmamızda 36 hastanın 4'ünde (%11,1) kötü, 3'ünde (%8,3) orta, 29'unda (%80,6) ise mükemmel ve iyi fonksiyonel sonuç elde ettik. Fonksiyonel sonuçlarla radyolojik sonuçlar arasında istatistiki olarak yüksek anlamlı korelasyon saptadık ($p<0,001$).

Retrospektif olarak tasarladığımız bu çalışmada en büyük kısıtlılığımız hasta sayımızın az olmasıydı. Birçok parametrede istatistiksel anlamlı kıyaslamaları sağlayabilecek olgu sayısının sağlanamaması nede-

niyle değerlendirme yapılamadı. Asetabulum cerrahisine göreceli olarak yeni başlayan bir klinik olmamıza rağmen fonksiyonel ve radyolojik sonuçlarımız ve komplikasyon oranımız açısından güncel literatürle kıyaslandığında oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Sonuç

Asetabulum kırıklarında cerrahi; endikasyonları, teknikleri, yaklaşımları net bir şekilde tanımlanmış bir tedavi yöntemidir. Posterior kolon ve posterior duvarı içeren kırıklar asetabulum kırıklarının önemli bir bölümünü teşkil ettiğinden dolayı posterior yaklaşımlar asetabulum tespit cerrahisinin olmazsa olmazıdır. Posterior yaklaşımla tedavi ettiğimiz olguların klinik radyolojik sonuçlarını değerlendirdiğimiz bu çalışmamızda ortopedinin en zor ve kompleks cerrahilerinden biri olan asetabulum cerrahisi ile ilgili edindiğimiz tecrübelerimizi paylaşarak literatüre katkıda bulunmayı amaçlamıştık. Tatmin edici fonksiyonel ve radyolojik skorlarla birlikte literatüre uygun komplikasyon oranları elde ettik.

Çıkar Çatışması

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Browner BD. Skeletal trauma: basic science, management, and reconstruction. Elsevier Health Sciences; 2015. pp. 1107-1161.e1105.
2. Matta JM. Fractures of the Acetabulum: Accuracy of Reduction and Clinical Results in Patients Managed Operatively within Three Weeks after the Injury*. The Journal of Bone & Joint Surgery 1996; 78(11):1632-1645.
3. Letournel E, Judet R. Fractures of the acetabulum. Springer Science & Business Media; 1993.
4. Matta JM. Surgical approaches to fractures of the acetabulum and pelvis. Malibu, CA, USA: Joel M Matta, MD Inc 1989.
5. Matta JM, Merritt PO. Displaced acetabular fractures. Clinical orthopaedics and related research 1988; 230:83-97.
6. Letournel E. Acetabulum fractures: classification and management. Clinical Orthopaedics and Related Research 1980; 151:81-106.
7. Matta JM, Anderson LM, EPSTEIN HC, HENDRICKS P. Fractures of the Acetabulum: A Retrospective Analysis. Clinical orthopaedics and related research 1986; 205:230-240.
8. Matta JM, Mehne DK, Rom R. Fractures of the Acetabulum: Early Results of a Prospective Study. Clinical orthopaedics and related research 1986; 205:241-250.
9. Matta JM. Operative treatment of acetabular fractures through the ilioinguinal approach: a 10-year perspective. Journal of ort-

- hopaedic trauma 2006; 20(1):S20-S29.
10. d'Aubigné RM, Postel M. Functional results of hip arthroplasty with acrylic prosthesis. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 1954; 36(3):451-475.
 11. Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA, Riley LH. Ectopic ossification following total hip replacement. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 1973; 55(8):1629-1632.
 12. Giannoudis P, Grotz M, Papakostidis C, Dinopoulos H. Operative treatment of displaced fractures of the acetabulum A META-ANALYSIS. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume* 2005; 87(1):2-9.
 13. Giannoudis P, Bircher M, Pohlemann T. Advances in pelvic and acetabular surgery. *Injury* 2007; 38(4):395-396.
 14. Beaulé PE, Dorey FJ, Matta JM. Letournel Classification for Acetabular Fractures. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2003; 85(9):1704-1709.
 15. Prevezas N, Antypas G, Louverdis D, Konstas A, Papisotiriou A, Sbonias G. Proposed guidelines for increasing the reliability and validity of Letournel classification system. *Injury* 2009; 40(10):1098-1103.
 16. Ohashi K, El-Khoury GY, Abu-Zahra KW, Berbaum KS. Interobserver Agreement for Letournel Acetabular Fracture Classification with Multidetector CT: Are Standard Judet Radiographs Necessary? 1. *Radiology* 2006; 241(2):386-391.
 17. Mehlman CT, Meiss L, DiPasquale TG. Hyphenated-history: the Kocher-Langenbeck surgical approach. *Journal of orthopaedic trauma* 2000; 14(1):60-64.
 18. Rommens PM. The Kocher-Langenbeck approach for the treatment of acetabular fractures. *European Journal of Trauma* 2004; 30(4):265-273.
 19. Negrin LL, Benson CD, Seligson D. Prone or lateral? Use of the Kocher-Langenbeck approach to treat acetabular fractures. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2010; 69(1):137-141.
 20. Negrin LL, Seligson D. The Kocher-Langenbeck Approach: Differences in Outcome of Transverse Acetabular Fractures Depending on the Patient's Position. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery* 2010; 36(4):369-374.
 21. Collinge C, Archdeacon M, Sagi HC. Quality of radiographic reduction and perioperative complications for transverse acetabular fractures treated by the Kocher-Langenbeck approach: prone versus lateral position. *Journal of orthopaedic trauma* 2011; 25(9):538-542.
 22. Tannast M, Najibi S, Matta JM. Two to twenty-year survivorship of the hip in 810 patients with operatively treated acetabular fractures. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2012; 94(17):1559-1567.
 23. Ochs BG, Marintschev I, Hoyer H, Rolauffs B, Culemann U, Pohlemann T, et al. Changes in the treatment of acetabular fractures over 15 years: Analysis of 1266 cases treated by the German Pelvic Multicentre Study Group (DAO/DGU). *Injury* 2010; 41(8):839-851.
 24. Routt M, Swionkowski M. Operative treatment of complex acetabular fractures. Combined anterior and posterior exposures during the same procedure. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 1990; 72(6):897-904.
 25. Kavalakkatt T, Arunlal K, Mathew AM. Complex acetabular fractures: Combined anterior and posterior approaches during same procedure. *Kerala Journal of Orthopaedics* 2013; 26(2).
 26. Mears DC, Velyvis JH, Chang C-P. Displaced acetabular fractures managed operatively: indicators of outcome. *Clinical orthopaedics and related research* 2003; 407:173-186.
 27. Kreder H, Rozen N, Borkhoff C, Laflamme Y, McKee M, Schemitsch E, et al. Determinants of functional outcome after simple and complex acetabular fractures involving the posterior wall. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume* 2006; 88(6):776-782.
 28. Madhu TS, Raman R, Giannoudis PV. Long-term outcome in patients with combined spinal and pelvic fractures. *Injury* 2007; 38(5):598-606.
 29. Madhu R, Kotnis R, Al-Mousawi A, Barlow N, Deo S, Worlock P, et al. Outcome of surgery for reconstruction of fractures of the acetabulum THE TIME DEPENDENT EFFECT OF DELAY. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume* 2006; 88(9):1197-1203.
 30. Moed BR, WillsonCarr SE, Watson JT. Results of operative treatment of fractures of the posterior wall of the acetabulum. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2002; 84(5):752-758.
 31. Schmidt AH, Teague DC, Surgeons AAoO, Association OT. Orthopaedic Knowledge Update: Trauma 4. American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2010.
 32. Giannoudis P, Kanakaris N, Sante ED, Morell D, Stengel D, Prevezas N. Acetabular fractures with marginal impaction Mid-term results. *Bone & Joint Journal* 2013; 95(2):230-238.
 33. Petsatodis G, Antonarakos P, Chalidis B, Papadopoulos P, Christoforidis J, Pournaras J. Surgically treated acetabular fractures via a single posterior approach with a follow-up of 2-10 years. *Injury* 2007; 38(3):334-343.

SPOR VE AĞIZ-DİŞ SAĞLIĞI İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF SPORT AND ORAL-DENTAL HEALTH RELATIONSHIP

Tolga EMEK¹, Derya CEYHAN²

¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı

²Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı

Cite this article as: Emek T, Ceyhan D. Evaluation of Sport and Oral-Dental Health Relationship. Med J SDU 2020; 27(3): 383-391.

Öz

Amaç

Çalışmamızda, sporla ilgilenen bireylerin ağız-diş sağlığını değerlendirmek, oral hijyen ve beslenme alışkanlıklarının ağız-diş sağlığı üzerine etkilerini incelemek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Isparta Spor Lisesi'nden 241, Isparta Güzel Sanatlar Lisesi'nden 179 öğrenciye sosyoekonomik/demografik durumları, beslenme ve oral hijyen alışkanlıkları ve spor yaşı ile ilgili sorular içeren anket formu uygulandı. Tüm katılımcıların ağız içi muayeneleri yapılarak; DMFT/DMFS, UGT, plak ve gingival indeks skorları belirlendi, dişlerin kapanış ilişkileri değerlendirildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular

İki lisede de öğrencilerin çoğunluğunun ailelerinin aylık gelir seviyesinin düşük olduğu görüldü. Spor Lisesi öğrencilerinin karyojenik beslenmeye daha yatkın oldukları ve diş fırçalama alışkanlıklarının daha zayıf olduğu tespit edildi. Spor Lisesi öğrencilerinin DMFT/DMFS, plak ve gingival indeks skorları yüksek bulundu ($p<0,05$). Liseler arasında UGT indeks skorları açısından istatistiksel bir farklılık olmadığı belirlendi ($p>0,05$). Spor Lisesi'nde daha fazla oranda görülen Angle sınıf 3 kapanış ilişkisi ($p<0,05$) dışında liseler arasında diş kapanış ilişkisi ve kötü oral alışkanlıklar açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç

Spor yapan bireylerin ailelerinin, öğretmenlerinin veya antrenörlerinin, beslenme ve oral hijyen alışkanlıkları ve etkileri konusunda bilgilendirilmesi önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ağız-diş sağlığı, beslenme, oral hijyen, spor

Abstract

Objective

The aims of our study are to evaluate the oral and dental health status and to consider the impact of oral hygiene and dietary habits on oral and dental health in a group of sporting individuals.

Materials and Methods

The study included 241 students from Isparta Sports High School and 179 students from Isparta Fine Arts High School. They were asked to complete a questionnaire related to their socioeconomic/demographic status, dietary patterns, oral hygiene habits and the amount of doing sports. DMFT/DMFS, UGT, plaque and gingival index scores, occlusal relationship were evaluated by intraoral examinations of all participants. Statistical analyses were performed using all the data collected.

Results

In both high schools, families of the majority of stu-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: tolgaemek91@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 28.03.2020 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 27.07.2020

ORCID IDs of the authors: T.E 0000-0001-7906-1436; D.C. 0000-0002-4489-3248

dents had a lower socioeconomic status. The students of Sports High School were more prone to the cariogenic diet and had poorer tooth brushing habits. DMFT/DMFS, plaque and gingival indices scores were found to be high in the students of Sports High School ($p<0,05$). No statistically difference was determined between the two schools with regard to UGT index scores ($p>0,05$). There was no difference in terms of occlusal relationship and bad oral habits between the students of two schools ($p>0,05$) except Angle Class

3 closure relationship, which was more common in the students of Sports High School ($p<0,05$).

Conclusions

It is essential that families, teachers or coaches of sporting individuals are informed about dietary and oral hygiene habits and their effects.

Keywords: Oral-dental health, nutrition, oral hygiene, sport

Giriş

Sporun bireyin yaşam kalitesini, özgüvenini artırdığı ve arkadaşlık ilişkilerini iyileştirdiği bilinmektedir. Takım sporları içinde yer almanın, bireylerin iletişim yeteneklerini olumlu etkilediği, sosyalleşmelerini ve sorumluluk duygularının gelişmesini sağladığı ve stresle başa çıkabilmeyi öğrettiği ifade edilmiştir (1, 2). Sportif faaliyetler, beden sağlığının bir unsuru olan ağız-diş sağlığı üzerinde de etkili bulunmaktadır (3-5). Spor yapan bireylerin başarılı bir performans gösterebilmesinin, ağız-diş sağlığının iyi olmasına bağlı olduğu gösterilmiştir (6). Günümüzde, diş hekimliği uygulamalarının, sportif faaliyetler alanındaki önemi fark edilmeye başlanmıştır (7). Sporcuların ağız-diş sağlığına yönelik koruyucu önlemlerin alınması, tedavi ihtiyaçlarının belirlenmesi, giderilmesi ve düzenli kontrollerin yapılması başarılı bir spor hayatı için gerekli bulunmuştur (8).

Sportif faaliyetler ve ağız-diş sağlığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Spor yapan bireylerde oral hijyen alışkanlıklarının zayıf olması ve beslenme alışkanlıklarının farklı olması sebebiyle çürüğe yatkınlığın fazla olduğu belirtilmiştir (9, 10). Benzer şekilde, oral hijyen alışkanlıklarının zayıf olması ve tüketilen sporcu içeceklerindeki yüksek karbonhidrat içeriğinin proinflatuar etki göstermesine bağlı olarak sporcularda dişeti hastalıkları ile karşılaşıldığı (5, 8) ve bu hastalıkların sporcuların yaşam kalitesini düşürmesinin yanı sıra sportif performansları da olumsuz etkilediği ifade edilmiştir (3, 11). Ayrıca, sportif faaliyetler sırasında nefes alma alışkanlıkları ve dil hareketleri gibi nöromuskuler fonksiyonların, büyüme-gelişim döneminde, üst çene diş arki, damak gelişimi ve dişlerin kapanış ilişkileri üzerinde rol oynayabileceği de bildirilmiştir (12-14).

Bu çalışmada, spor yapan bireylerin ağız-diş sağlığı durumlarını değerlendirmek ve oral hijyen ve beslenme alışkanlıklarının ağız-diş sağlığı üzerine etkisini incelemek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Gerekli İzinlerin Alınması

Bu çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan (18.04.2018 tarih ve 2018-103 sayılı karar) ve Isparta Valiliği İl Millî Eğitim Müdürlüğü'nden (21.06.2018 tarih ve 11998629 sayılı karar) izin alındı.

Çalışma ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Çalışma grubunun oluşturulmasında; ders programında haftalık 20 saate kadar antrenman süresi olan ve düzenli olarak spor yapan Isparta Spor Lisesi öğrencileri spor yapan grup olarak belirlendi. Söz konusu ildeki bu tek spor lisesi öğrencilerinin her biri, kendi alanlarında müsabık olan ve belli kulüplerde lisanslı sporcu olarak yer alan, geleceğin profesyonel sporcularını oluşturacak aday sporculardır. Kontrol grubunun oluşturulmasında; Isparta'da bulunan diğer liseler arasında bu çalışma için onay veren ve destek sağlayan ve ders programında resim, müzik vb. sanatsal derslerin ağırlıkta olduğu Isparta Güzel Sanatlar Lisesi öğrencileri spor yapmayan grup olarak belirlendi. Bu lise öğrencilerinin, yoğunlaştıkları sanatsal derslerin dışında profesyonel olarak bir spor dalı ile ilgilenmedikleri tespit edildi.

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve onam veren, herhangi bir sistemik hastalığı veya sürekli ilaç kullanımı gerektiren sağlık sorunu bulunmayan 241 Isparta Spor Lisesi öğrencisi ile çalışma grubu, aynı özelliklere sahip 179 Isparta Güzel Sanatlar Lisesi öğrencisi ile kontrol grubu oluşturuldu.

Anket Uygulamaları

Çalışmaya dahil olan tüm katılımcılara sosyoekonomik/demografik durumları ile ilgili çoktan seçmeli 4 soru, beslenme biçimleri ile ilgili çoktan seçmeli 12 soru, oral hijyen alışkanlıkları ile ilgili çoktan seçmeli 4 soru içeren anket formu uygulandı. Tüm katılımcıların sporla ilgilenip ilgilenmedikleri ve spor ile ilgilenenlerin de kaç yıldır sporla ilgilendikleri (spor yaşları) öğrenildi. Elde edilen veriler Excel (Microsoft Excel 2013,

Microsoft Corporation, California, A.B.D.) formlarına kaydedildi.

Ağız İçi Muayene

Katılımcıların ağız içi muayeneleri liselerde okul yönetimi tarafından tahsis edilen bir salonda, çocuklar dik ve rahat bir şekilde otururlarken, gün ışığı altında, steril ayna ve sond aracılığıyla gerçekleştirildi.

Çürük, çekilmiş, dolgulu daimi diş sayısı ve yüzeyini belirlemek için DMFT ve DMFS indeksleri kullanıldı. Sond ucunun takıldığı tüm diş renklemeleri D (çürük) skoru olarak kaydedildi. Başlangıç lezyonları D (çürük) skoruna dâhil edilmedi. Hem çürük hem dolgu bulunan dişler, D (çürük) skoruna dâhil edildi. Komponent değerleri toplanarak kişiye ait DMFT ve DMFS indeks değerleri belirlendi. Katılımcıların uygulanması gerekli tedavi (UGT) indeks skoru, (D/DMFT) x 100 formülü aracılığıyla belirlendi. Saptanan değerler Excel (Microsoft Excel 2013, Microsoft Corporation, California, A.B.D.) formlarına kaydedildi ve grupların ortalama değerlerinin hesaplanması için matematiksel ortalamalar alındı.

Plak (Silness ve Løe, 1964) (15) ve gingival (Løe ve Silness, 1963) (16) indeks değerlendirmesinde, Ramfjord dişleri olarak kabul edilen dişler kullanıldı; Ramfjord dişlerinden kaybedilenler varsa, komşu dişler değerlendirmeye alındı (17). Standart kahvaltıdan 1 saat sonra, 09.00-11.00 saatleri arasında, ayna ve sond yardımıyla, belirtilen dişlerin yüzeylerindeki ve dişetine komşu bölgelerdeki plak kalınlığı, dişetlerindeki kırmızılık, ödem ve kanama değerlendirildi.

Dişlerin kapanış ilişkilerini belirlemek için katılımcının yutkunarak dişlerini sentrik okluzyon durumuna getirmesi sağlandı. Ağız içi muayenede, 1. büyük azı dişlerinin kapanış ilişkileri, Angle sınıflamasına göre belirlendi. Örtülü, açık ve çapraz kapanış varlığı değerlendirildi; dil itme, tırnak yeme, ağız solunumu ve diş sıkma/gıcırdatma gibi kötü oral alışkanlıklar kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler; IBM SPSS (SPSS for Windows, version 23.0; IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. $p < 0,05$ değeri, istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Tüm ölçümler tek bir araştırmacı tarafından yapıldı ve bu araştırmacının kendi içinde olan uyumu, sınıf içi güvenilirlik katsayısı (ICC) ile belirlendi.

Öğrencilerin cinsiyet, lise, anne ve baba eğitim durumu, aile aylık gelir seviyesi, beslenme ve oral hijyen alışkanlıkları, kötü oral alışkanlık bilgileri, dişlerin ka-

panış ilişkisi gibi sınıflandırılmış veriler sayı ve yüzde şeklinde belirlendi. Yaş, spor yaşı, DMFT, DMFS, UGT, plak ve gingival indeks gibi ölçülebilir özellikler için ise aritmetik ortalama ve standart sapma hesaplanarak tanıtıcı istatistikler elde edildi.

Yaş özelliği bakımından elde edilen verilerden yararlanılarak yapılan t testi sonucunda liseler ve cinsiyet ortalamaları arasındaki farklar belirlendi. Spor Lisesi ve Güzel Sanatlar Lisesi'nde okuma durumu ile sosyoekonomik/demografik bilgiler, beslenme alışkanlıkları, oral hijyen alışkanlıkları, dişeti durumu, dişlerin kapanış ilişkileri ve kötü oral alışkanlıklar arasındaki ilişkileri belirlemek amacıyla ki-kare bağımsızlık testi uygulandı.

DMFT, DMFS, UGT, plak ve gingival indeks skor ortalamaları bakımından elde edilen verilere Mann-Whitney U testi uygulanarak liseler arasındaki farklılıklar ayrı ayrı belirlendi, günlük öğün sayısının etkisi de değerlendirildi. Parametrik olmayan çoklu karşılaştırma yöntemlerinden Bonferroni-Dunn yöntemi uygulanarak rank ortalamaları arasındaki farklılıklar belirlendi.

Yaş, spor yaşı, DMFT, DMFS, plak ve gingival indeks skor ortalamaları arasında Pearson ve Spearman rank korelasyonu katsayıları hesaplanarak liseler arasındaki bağımsız ilişkilerin varlığı değerlendirildi. DMFT ve DMFS indeks skorları ile oral hijyen alışkanlıkları arasında da her bir lise için ayrı ayrı Spearman rank korelasyonu katsayısı hesaplanarak liseler arasındaki bağımsız ilişkilerin varlığı değerlendirildi.

Bulgular

Tüm ölçümleri yapan tek araştırmacının kendi içinde olan uyumu için ICC değeri 0,96 olarak tespit edildi ve oldukça güvenilir olduğu görüldü.

Çalışmaya dâhil olan; Isparta Spor Lisesi'nden 241 öğrencinin (69 kız, 172 erkek) yaş ortalaması $15,97 \pm 1,14$, Isparta Güzel Sanatlar Lisesi'nden 179 öğrencinin (112 kız, 67 erkek) yaş ortalaması $15,99 \pm 1,10$ idi. Liselerin yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

Spor Lisesi ve Güzel Sanatlar Lisesi öğrencilerinin annelerinin eğitim durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmedi ($p > 0,05$). Babaların eğitim durumları arasında ise istatistiksel olarak farklılık tespit edilmekle birlikte iki lisede de öğrencilerin çoğunluğunun babasının ortaokul veya lise mezunu olduğu görüldü ($p < 0,05$) (Tablo 1). Diğer taraftan, her iki lisede de öğrencilerin çoğunluğunun ailelerinin aylık gelir seviyesinin, Türkiye İstatistik Kurumu Ge-

lır Dağılımı ve Yaşam Koşulları İstatistikleri' verilerine göre düşük olduğu görüldü.

Spor Lisesi öğrencilerinin 157'sinin (%65,1), Güzel Sanatlar Lisesi öğrencilerinin 81'inin (%45,3) sağlıklı beslendiklerini düşündüğü belirlendi. Lise grupları arasındaki bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). İki lisede de öğrencilerin yarısından fazlasının günde 3 öğün yemek yedikleri tespit edildi.

Spor Lisesi ve Güzel Sanatlar Lisesi öğrencilerinin kahvaltılı alışkanlıklarının benzer olduğu ve standart kahvaltılı tipinde olduğu görüldü. Spor Lisesi öğrencileri bal ve reçeli istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla tüketirken ($p<0,05$), kahvaltılıdaki diğer besinlerin tüketim oranlarında liseler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Spor Lisesi ve Güzel Sanatlar Lisesi öğrencileri öğle ve akşam yemeklerinde tükettikleri besinler değerlendirildiğinde; Spor Lisesi öğrencileri ekmeği istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla tüketirken ($p<0,05$), Güzel Sanatlar Lisesi öğrencileri sebzeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla tüketmekte idi ($p<0,05$). Ara öğünde tüketilen besinler değerlendirildiğinde; Güzel Sanatlar Lisesi öğrencilerinin kahve ve çikolatayı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla tüketmesine rağmen ($p<0,05$), ara öğündeki diğer besinlerin tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Spor Lisesi öğrencileri sporcu içecekleri ve su tüketiminin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu belirlendi ($p<0,05$). Her iki lise grubunun süt ve süt ürünleri tüketim sıklığının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermediği görüldü ($p>0,05$). Beslenme tipleri açısından liseler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 2).

Liselere göre diş fırçalama sıklıkları Tablo 3'te sunulmaktadır. Güzel Sanatlar Lisesi öğrencilerinin diş fırçalama sıklıkları, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bulundu ($p<0,05$). Kullanılan diş macunu miktarı açısından liseler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı ($p>0,05$) ve iki lise grubunda da en fazla nohut tanesi kadar diş macunu kullanıldığı belirlendi. Spor Lisesi öğrencilerinin 33'ünün (%13,7), Güzel Sanatlar Lisesi öğrencilerinin ise 27'sinin (%15,1) gargara kullandığını belirttiği ve liseler arasındaki bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Liselere göre DMFT ve DMFS indeks skor ortalamaları Tablo 4'te gösterilmektedir. Liselerin DMFT ve DMFS indeks skor ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve Spor Lisesi'nin indeks skor ortalamalarının daha yüksek olduğu bu-

lundu ($p<0,05$). Spor Lisesi öğrencilerinde, DMFT ve DMFS indeks skorları ile yaş değeri arasında pozitif korelasyon; Güzel Sanatlar Lisesi öğrencilerinde ise negatif korelasyon bulunmasına karşın bu korelasyonların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$). Spor yaşı ve DMFT ve DMFS indeks skoru arasında pozitif korelasyon görülmesine karşın bu korelasyonun da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$). Her iki lise grubunda da öğrencilerin annelerinin ve babalarının eğitim durumu ile DMFT indeks skorları arasında bulunan negatif korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0,05$). İki lisede de günlük öğün sayısı ile DMFT ve DMFS indeks skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). Her iki lise grubunda da diş fırçalama sıklıkları ile DMFT ve DMFS indeks skorları arasında negatif korelasyon bulunmasına karşın, bu korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Spor Lisesi öğrencilerinin UGT indeks skor ortalaması 74,22, Güzel Sanatlar Lisesi öğrencilerinin skor ortalaması 71,44 olarak tespit edildi ve liseler arasındaki UGT indeks skor ortalamaları farklılığının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Spor Lisesi öğrencilerinin plak indeks skor ortalamasının $1,095 \pm 0,505$ (kızlar için $0,684 \pm 0,332$; erkekler için $1,245 \pm 0,571$), Güzel Sanatlar Lisesi öğrencilerinin plak indeks skor ortalamasının $0,542 \pm 0,347$ (kızlar için $0,435 \pm 0,212$; erkekler için $0,812 \pm 0,414$) olduğu belirlendi. Spor Lisesi öğrencilerinin gingival indeks skor ortalamasının $0,790 \pm 0,454$ (kızlar için $0,713 \pm 0,332$; erkekler için $0,834 \pm 0,465$), Güzel Sanatlar Lisesi öğrencilerinin gingival indeks skor ortalamasının $0,464 \pm 0,348$ (kızlar için $0,413 \pm 0,234$; erkekler için $0,511 \pm 0,367$) olduğu saptandı. İki lisenin plak ve gingival indeks skor ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve Spor Lisesi'nin plak ve gingival indeks skor ortalamalarının daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$). Spor Lisesi öğrencilerinin 180'inde (%74,7), Güzel Sanatlar Lisesi öğrencilerinin 106'sında (%59,2) gingivitis olduğu tespit edildi. İki lise arasındaki bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Spor Lisesi ve Güzel Sanatlar Lisesi öğrencilerinin plak ve gingival indeks skorları ile ebeveynlerin eğitim durumları arasında bulunan negatif korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Spor Lisesi ve Güzel Sanatlar Lisesi öğrencilerinde Angle sınıf 1 kapanış ilişkisi, diğer kapanış ilişkilerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). Liseler arasında Angle sınıf 1 ve sınıf 2 kapanış ilişkisi bakımından istatistiksel olarak an-

lamalı bir farklılık gözlenmezken, Angle sınıf 3, Spor Lisesi öğrencilerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulundu ($p<0,05$) (Tablo 5). Derin kapanış, açık kapanış ve çapraz kapanış görülme sıklığı bakımından liseler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 6). Kötü oral alış-

kanlıklar bakımından da liseler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). Bununla birlikte, Spor Lisesi öğrencilerinde ağız solunumunun daha fazla görüldüğü fakat bu farklılığın, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

Tablo 1 Öğrencilerin anne ve babalarının eğitim durumlarının liselere göre dağılımı

Lise Adı	Anne Eğitim Durumu n (%)				Baba Eğitim Durumu n (%)			
	İlkokul	Ortaokul	Lise	Üniversite	İlkokul	Ortaokul	Lise	Üniversite
Spor Lisesi	103 (%42,7)	68 (%28,2)	65 (%27)	5 (%2,1)	64 (%26)	80 (%33,2)	80 (%33,2)	17 (%7,1)
Güzel Sanatlar Lisesi	66 (%36,9)	57 (%31,8)	45 (%25)	11 (%6,1)	32 (%18)	56 (%31,3)	61 (%34,1)	29 (%16)
Toplam	169	125	110	16	96	136	141	46

Tablo 2 Öğrencilerin beslenme tiplerinin liselere göre dağılımı

Beslenme Tipleri	Spor Lisesi n (%)	Güzel Sanatlar Lisesi n (%)	Toplam
Karbonhidrat ağırlıklı	43 (%17,8)	42 (%23,5)	85
Protein ağırlıklı	67 (%27,8)	51 (%28,5)	118
Karbonhidrat ve protein ağırlıklı	131 (%54,4)	86 (%48)	217
Toplam	241	179	420

Tablo 3 Öğrencilerin diş fırçalama sıklıklarının liselere göre dağılımı

Diş Fırçalama Sıklığı	Spor Lisesi n (%)	Güzel Sanatlar Lisesi n (%)	Toplam
Ara sıra	106 (%44)	40 (%22,3)	146
Günde 1	69 (%28,6)	67 (%37,4)	136
Günde 2	54 (%22,4)	58 (%32,4)	112
Günde 3 ve daha fazla	11 (%4,6)	15 (%7,8)	26
Toplam	241	179	420

Tablo 4 Liselere göre DMFT ve DMFS indeks skor ortalamaları

Lise Adı	DMFT \pm SS	DMFS \pm SS
Spor Lisesi	5,141 \pm 2,8381	6,950 \pm 5,0947
Güzel Sanatlar Lisesi	3,905 \pm 2,8751	5,184 \pm 4,4056

Tablo 5 Liselere göre Angle sınıflaması dağılımı

Lise Adı	Angle Sınıf 1 n (%)	Angle Sınıf 2 n (%)	Angle Sınıf 3 n (%)	Toplam
Spor Lisesi	157 (%65,4)	39 (%16)	45 (%18,6)	241
Güzel Sanatlar Lisesi	130 (%72,6)	29 (%16,2)	20 (%11,2)	179
Toplam	287	68	65	420

Tablo 6 Liselerde diş kapanış ilişkisi problemlerinin dağılımı

Lise Adı	Derin Kapanış n (%)	Açık Kapanış n (%)	Çapraz Kapanış n (%)	Toplam
Spor Lisesi	56 (%23,2)	18 (%7,5)	44 (%18,3)	118
Güzel Sanatlar Lisesi	42 (%23,5)	8 (%4,5)	29 (%16,2)	79
Toplam	98	26	73	197

Tartışma

İnsan sağlığının temel unsurlarından ikisi, doğru beslenme ve düzenli fiziksel aktivite yapma alışkanlıklarıdır. Spor yapan bireylerde, beden sağlığını etkileyen bir unsur olması nedeniyle, ağız-diş sağlığının iyi olması da önemli bulunmaktadır (18).

Çocuklarda oral hijyen alışkanlıklarının kazanılmasında ve çürük oluşumunda ebeveynlerin sosyoekonomik/demografik durumu önem taşımaktadır. Ağız ve diş sağlığı ile sosyoekonomik/demografik durum arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar bulunmaktadır (19, 20). Yaşları 7-13 arasında değişen çocuklar üzerinde yapılan çalışmada, annenin eğitim düzeyi ve ailenin sosyoekonomik durumu ile çocuğun fırçalama alışkanlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon, annenin eğitim düzeyi ve çocuğun DMFT indeks skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon görüldüğü belirtilmiştir. Bu durum, ailenin eğitim düzeyi arttıkça ağız ve diş sağ-

lığı ile ilgili bilinç düzeyinin ve farkındalığının artması ile ilişkilendirilmiştir. Aynı çalışmada, sosyoekonomik/demografik durumun düşük olması ile çürük oluşumu arasında bir ilişki bulunamamış ve bu durum gelir seviyesi düşüğe karyojenik gıdalara erişimin kısıtlanması ile açıklanmıştır (20). Çalışmamızda ise sosyoekonomik/demografik olarak benzer özellikler gösteren iki lise arasında Spor Lisesi öğrencilerinin DMFT, DMFS, UGT, plak ve gingival indeks skorlarının yüksek olması, diş fırçalama alışkanlıklarının daha zayıf olması ile ilişkilendirilebilir.

Sportif faaliyetlere eşlik eden beslenme düzeninde; yeterli karbonhidrat, protein, yağ ve sıvı alımının sağlanması, ana öğünler dışında 2-3 ara öğün bulunması ve öğün atlanmaması önerilmiştir (21). Çalışmamızda liseler arasında beslenme alışkanlıkları açısından farklılık bulunmaması ve her iki grubun da karbonhidrat ve protein ağırlıklı beslendiklerini ifade etmesi; spor yapan bireylerin sportif faaliyetlerde beslenme düzeninin nasıl olması gerektiği ile ilgili bilgi düzeyle-

rinin yetersiz olması ve sosyoekonomik durumlarının sporcu beslenmesinin maddi yükünü karşılayamayacak seviyede olması ile ilişkilendirilebilir. Öğünlerde tüketilen besinler açısından, kahvaltıda tüketilen bal-reçel ve öğle/akşam yemeklerinde tüketilen ekmeğin miktarının Spor Lisesi öğrencilerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olmasının, sportif faaliyetler sonrası meydana gelen kalori açığını kapatmak için karbonhidrat ve şeker içerikli besinlerin tüketim miktarının artması sebebiyle oluşabileceği düşünülmüştür. Sporcu içecekleri ve günlük su tüketiminin Spor Lisesi öğrencilerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla görülmesinin ise sportif faaliyetler sonrası meydana gelen dehidrasyonu önleme ihtiyacının artışı ve öğretmenlerin, antrenörlerin sıvı tüketimi konusunda Spor Lisesi öğrencilerini yönlendirmesi sonucunda gerçekleştiği kabul edilebilir.

Spor ile ilgilenen bireylerin beslenme ve oral hijyen alışkanlıklarının farklı olması, çürük oluşumunu etkileyebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, profesyonel sporcuların karyojenik beslenme alışkanlıklarına, zayıf oral hijyene ve yüksek çürük aktivitesine sahip oldukları belirlenmiştir (3, 10, 22-24). Bu durum, sporcuların oral hijyen konusunda bilgi düzeylerinin yetersiz olması (3, 23) ve profesyonel sporcuların sık tükettiği sporcu içeceklerinin içeriğindeki karbonhidratların ve sitrik asidin çürük oluşumunu kolaylaştırması (10, 22, 24) ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda da spor yapan bireylerde DMFT ve DMFS indeks skorları, spor yapmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu durumun; her ne kadar iki lise grubu da karbonhidrat ve protein ağırlıklı beslendiklerini ifade etseler de Spor Lisesi öğrencilerinin ekmeğin, bal, reçel ve asitli sporcu içeceklerini daha fazla tüketmeleri, çoğunlukla ara sıra diş fırçalamaları ve plak indeks skorlarının yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yapılan çalışmaların çoğunda, sportif faaliyetler ile ilgilenen bireylerin oral hijyen alışkanlıklarının ve bu konudaki bilgi düzeylerinin yetersiz olmasından dolayı plak ve gingival indeks skorlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (5, 25). Bunun yanı sıra, sporcuların müsabaka öncesinde ve sırasında yaşadıkları endişe ve stresin de inflamatuvar gingival ve periodontal hastalıklara neden olabileceği, periodontal cep derinliğinin artış gösterebileceği belirtilmiştir (26, 27). Barselona Futbol Kulübü'nün 30 profesyonel futbolcusu ile yürütülen çalışmada, plak ve gingival indeks değerleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu, bu korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ifade edilmiş ve sporcuların hiçbirinde periodontitis görülmemesi, yaş ortalamasının 21 olması ile açıklanmıştır (5). Yaş ortalaması 18,8 olan 111 profesyonel sporcunun pe-

riodontal sağlık durumlarının incelendiği çalışmada, sporcuların 28'inde (%25) gingivitis bulunduğu tespit edilmiştir (25). Londra'da yapılan 2012 Yaz Olimpiyat Oyunları'na katılan 278 yetişkin sporcu üzerinde yapılan çalışmada, sporcuların %76'sında gingivitis ve %15'inde periodontitis gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu durum, sporcuların oral hijyenlerinin kötü olması ile açıklanmış, oral hijyenin kötü olmasının sporcuların genel sağlığını ve sportif performanslarını olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir (3). Profesyonel olarak spor ile ilgilenen 14-17 yaşları arasındaki 219 sporcunun dâhil edildiği çalışmada; sporcuların DMFT, gingival ve plak indeks değerlerinin yüksek olduğu görülmüş, düzenli diş fırçalama alışkanlığına sahip olmamaları ve diş hekimi kontrollerine düzenli gitmemeleri nedeniyle ağız sağlıklarının kötü olduğu ifade edilmiştir (28). Çalışmamızda da Spor Lisesi öğrencilerinin plak ve gingival indeks skorları, Güzel Sanatlar Lisesi öğrencilerine göre daha yüksek bulunmuş ve iki lise arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, Spor Lisesi öğrencilerinin oral hijyenlerinin kötü olması, çoğunluğunun dişlerini ara sıra fırçalaması ve diş ipi, gargara gibi ek oral hijyen sağlama yöntemlerini uygulamamaları ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca çalışmamızın sonuçlarının diğer çalışma sonuçları ile benzer nitelikte olması, spor yapan bireylerin oral hijyenlerine yeterince özen göstermediklerini de düşündürmektedir.

Çocuklarda görülen kötü oral alışkanlıklar çeşitli diş kapanış problemlerine ve ortodontik sorunlara neden olabilmektedir. Sportif faaliyetler de ağız solunumu, stres ve psikolojik faktörler kaynaklı diş sıkma-gıcırdatma ve tırnak yeme gibi alışkanlıkların oluşabilmesi nedeniyle çene-yüz gelişimini ve çenelerin karşılıklı ilişkilerini etkileyebilmektedir (8, 29). Çalışmamızda, sportif faaliyetler ile değişkenlik gösterebileceği düşünülen diş sıkma ve gıcırdatma, dil itme, tırnak yeme, ağız solunumu gibi kötü oral alışkanlıkların varlığı incelenmiştir. Spor Lisesi öğrencilerinde ağız solunumunun daha fazla görülmesi, spor yapan öğrencilerin doğru nefes alma teknikleri ve etkilerine dikkat etmediklerini ve yeterli bilgiye sahip olmadıklarını düşündürmüştür. Benzer şekilde, 19 yetişkin sporcu ile yapılan çalışmada, sporcularda ağız solunumunun sık görüldüğü ve bu durumun sportif faaliyetin verimini azalttığı bildirilmiştir (30). Diğer kötü alışkanlıklar Güzel Sanatlar Lisesi öğrencilerinde daha fazla görülmesine rağmen, iki lise arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bir başka çalışmada, yaş ortalaması 11 olan 54 yarışçı ve 69 yarışçı olmayan sporcu, kötü oral alışkanlıklar bakımından karşılaştırılmış ve yarışçı olmayan sporcularda tırnak yeme, brüksizm, yanlış yutkunma gibi kötü oral alışkanlıkların daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (8).

Sportif faaliyetler sırasında nefes alma alışkanlıklarının ve dil hareketlerinin doğru olmasının, üst çene ve damak gelişimini olumlu etkilediğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (12-14). Yaş ortalaması 23 olan 100 sporcu ve 100 spor yapmayan bireyin yer aldığı çalışmada, sporcularda dil itme ve ağız solunumu gibi kötü oral alışkanlıkların daha az görüldüğü belirtilmiştir. Bu durum, sporcuların doğru dil konumlanması ve nefes alma teknikleri konusundaki eğitim düzeylerinin yüksek oluşu ile açıklanmıştır. Aynı çalışmada sporcuların, spor yapmayan bireylere kıyasla, daha yüksek oranda simetrik Angle sınıf 1 kapanışa sahip oldukları da tespit edilmiştir (12). Barcelona Futbol Kulübü'nün 30 profesyonel futbolcusu ile gerçekleştirilen çalışmada, futbolcuların %60'ında Angle sınıf 1 kapanış, %20'sinde Angle sınıf 2 kapanış, %20'sinde Angle sınıf 3 kapanış olduğu görülmüştür (5). Çalışmamızda, spor yapan ve yapmayan bireylerde Angle sınıf 1 kapanışın görülme oranı, diğer kapanış ilişkilerine göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Diğer taraftan, iki lise arasında, Angle sınıf 3 kapanış açısından farklılık olması, sportif faaliyetler esnasında doğru nefes alma tekniklerine dikkat edilmediğini ve dil konumlanmasının doğru olmadığını akla getirmiştir.

Sonuç

Çalışmamızda, spor yapan bireylerin oral hijyen alışkanlıklarının yeterli düzeyde olmadığı ve beslenme alışkanlıklarının sportif faaliyetler sırasında ortaya çıkan enerji açığını kapatmak için karyojenik özellikte olduğu belirlendi. Spor yapan bireylerin ailelerinin, öğretmenlerinin veya antrenörlerinin, beslenme ve oral hijyen alışkanlıkları ve etkileri konusunda bilgilendirilmesi önem taşımaktadır. Sportif faaliyetlerin ağız-dış sağlığı üzerine etkisi ile ilgili olası ilişkilerin doğrulanması bakımından daha fazla sayıda çalışma yapılması fayda sağlayacaktır.

Teşekkür

Bu çalışmayı TDH-2018-6795 proje koduyla destekleyen Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Abu Omar K, Rütten A, Lehtinen V. Mental health and physical activity in the European Union. *J Prev Soc Med.* 2004;49(5):301-309.
2. Felfe C, Lechner M, Steinmayr A. Sports and child development. *Plos One.* 2016;11(5):e0151729.
3. Needleman I, Ashley P, Petrie A, Fortune F, Turner W, Jones J ve ark. Oral health and impact on performance of athletes participating in the London 2012 Olympic Games: a cross-sectional study. *Br J Sports Med.* 2013;47(16):1054-1058.
4. Vanhegan IS, Palmer-Green D, Soligard T, Steffen K, O'connor P, Bethapudi S ve ark. The London 2012 Summer Olympic Games: an analysis of usage of the Olympic Village 'Polyclinic' by competing athletes. *Br J Sports Med.* 2013;47(7):415-419.
5. Gay Escoda C, Pereira DMVD, Ardevol J, Pruna R, Fernandez J, Valmaseda Castellon E. Study of the effect of oral health on physical condition of professional soccer players of the Football Club Barcelona. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(3):436-439.
6. Loos BG, Tjoa S. Host-derived diagnostic markers for periodontitis: do they exist in gingival crevice fluid? *Periodontol.* 2000. 2005;39(1):53-72.
7. Soares PV, Tolentino AB, Machado AC, Dias RB, Coto NP. Sports dentistry: a perspective for the future. *Rev Bras Educ Fís Esporte.* 2014;28(2):351-358.
8. D'ercole S, Tieri M, Martinelli D, Tripodi D. The effect of swimming on oral health status: competitive versus non-competitive athletes. *J Appl.* 2016;24(2):107-113.
9. Frese C, Frese F, Kuhlmann S, Saure D, Reljic D, Staehle H ve ark. Effect of endurance training on dental erosion, caries, and saliva. *Scand J Med Sci Sports.* 2015;25(3):319-326.
10. Milosevic A, Kelly M, McLean A. Sports supplement drinks and dental health in competitive swimmers and cyclists. *Br Dent J.* 1997;182(8):303-309.
11. Kerr L. Dental problems in athletes. *Clin Sports Med.* 1983;2(1):115-122.
12. Silvestrini Biavati A, Capurro C, Ugolini A, Butti AC, Salvato A. Possible causal relationships between competitive swimming in growing age and three-dimensional dentoalveolar development. *Prog Orthod.* 2013;14(1):17-23.
13. Vargervik K, Miller AJ, Chierici G, Harvold E, Tomer BS. Morphologic response to changes in neuromuscular patterns experimentally induced by altered modes of respiration. *Am J Orthod.* 1984;85(2):115-124.
14. Moss ML, Salentijn L. The primary role of functional matrices in facial growth. *Am J Orthod.* 1969;55(6):566-577.
15. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand.* 1964;22(1):121-135.
16. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21(6):533-551.
17. Ramfjord SP. Indices for prevalence and incidence of periodontal disease. *J Periodontol.* 1959;30(1):51-59.
18. Needleman I, Ashley P, Fine P, Haddad F, Loosemore M, de Medici A ve ark. Oral health and elite sport performance. *Br J Sports Med.* 2015;49(1):3-6.
19. Ramos-Gomez F, Weintraub J, Gansky S, Hoover C, Featherstone J. Bacterial, behavioral and environmental factors associated with early childhood caries. *J Clin Pediatr Dent.* 2003;26(2):165-173.
20. Koçanalı B, Ak AT, Çoğulu D. Çocuklarda diş çürüğüne neden olan faktörlerin incelenmesi. *Pediatr Res.* 2014;1(2):76-79.
21. Hoch AZ, Goossen K, Kretschmer T. Nutritional requirements of the child and teenage athlete. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2008;19(2):373-398.
22. Milosevic A. Sports drinks hazard to teeth. *Br J Sports Med.* 1997;31(1):28-30.
23. Bryant S, McLaughlin K, Morgaine K, Drummond B. Elite athletes and oral health. *Int J Sports Med.* 2011;32(9):720-724.
24. Poornima K, Reddy C, Shivakumar B. A study to assess the dental caries status and treatment needs of sportspersons in Mysore city. *J Indian Assoc.* 2011;9(18):257-260.
25. Hamamçılar O, Kocahan T, Akınoğlu B, Hasanoğlu A. Effect of poor oral health on respiratory functions and hence sportive performance. *Med J Islamic World Acad Sci.* 2018;26(3):74-79.
26. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D ve ark. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res.* 2004;83(2):156-160.
27. Vettore M, Leao A, Monteiro Da Silva A, Quintanilha R, Lamarca G. The relationship of stress and anxiety with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2003;30(5):394-402.

28. Hamamcılar O. 14-17 yaş grubu güreş ve boks branş sporcularının çürük prevalansı. CBÜ Bed Eğt Spor Bil Dergisi. 2009;4(4):151-155.
29. Aasim F, Batra M, Sudeep CB, Gupta M, Kadambariambidhok, Kumar R. Oral habits and their implications. Ann Med. 2014;1(4):179-186.
30. LaComb CO, Tandy RD, Lee SP, Young JC, Navalta JW. Oral versus nasal breathing during moderate to high intensity sub-maximal aerobic exercise. IJKSS. 2017;5(1):8-16.

ARŞİV BELGELERİ IŞIĞINDA TÜRKİYE’NİN SALGIN TEDBİRLERİ: KOLERA ÖRNEĞİ (1924-1973)

IN THE LIGTH OF ARCHIVE DOCUMENTS TURKEY'S MEASURES AGAINST EPIDEMIC: EXAMPLE OF CHOLERA

Fuat İNCE¹, Fatma Yağmur EVCİL²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye.

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye.

Cite this article as: İnce F, Evcil FY. In the lighth of Archive Documents Turkey's Measures Against Epidemic: Example of Cholera. Med J SDU 2020; 27(3): 393-401.

Öz

Amaç

Cumhuriyet döneminde Türkiye'nin salgın tedbirlerini kolera örneği üzerinden araştırmak ve bunlarla ilgili bilgileri sunmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma kapsamında konuyla ilgili yayınlar okunmuş, Devlet Arşivleri Başkanlığı Cumhuriyet Arşivi Kataloğunda tarama yapılmış, orijinal arşiv belgeleri incelenmiş ve kronolojik sıralamaya uygun sonuçlara ulaşılmıştır.

Bulgular

Türkiye salgınlarla mücadele etmek ve bunların yayılmasını engellemek için gerekli tedbirleri almıştır. Bu kapsamda incelenen ilk arşiv belgesi 1924 ve son belge ise 1973 tarihlidir. Bulunan belge sayısı 38'dir. Kolera vakalarının görülmesi üzerine alınan tedbirlerin yanısıra hastalığın bildirim için de bir mekanizma oluşturulmuştur. Yurt dışında başlayan salgınların memlekete bulaşmaması için özellikle sınır geçişlerinde ve ulaşım konularında tedbirler alınmıştır. Kolera aşısı üretimi ve yedeklenmesi için çaba gösterilmiştir. Salgın görülen ülkelere aşı gönderilmiştir. 1970'te İstanbul-Sağmalcılar'daki kolera salgını ile mücadele edilmiştir. Bu salgından sonra kolera ile mücadele için

çeşitli tedbirler alınmıştır. Aynı yıl karayolu ile hacca gitmek yasaklanmıştır. Bulgaristan ile kolera mücadelesi için bir protokol imzalanmıştır.

Sonuç

İncelenen arşiv belgelerinden yurtdışında görülen salgınlar konusunda sınırları kapatma, deniz ve hava yolu ulaşımını durdurma gibi önlemlerin alındığı görülmüştür. Ayrıca aşılama, hijyen, izolasyon ve tedavi konularında önemli işler başarılmıştır. Gerekli olduğu kesin ve radikal kararlar alınmıştır. Tüm bunlar günümüzde yaşanan salgınlara ve özellikle de yeni tip coronavirus (COVID-19) pandemisine karşı devreye sokulan tedbirlerle büyük benzerlik göstermektedir. Geçmişte sağlanan başarıların veya eksik kalınan hususların bugün ve gelecekte oluşacak salgınlarla mücadelede iyi birer yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Türkiye, Salgın, Tedbir, Kolera

Abstract

Objective

According to cholera example to investigate Republican period of Turkey's epidemic measures and to provide the information obtained about them.

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

Müracaat tarihi/Application Date: 30.03.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 21.05.2020

ORCID IDs of the authors: F. İ. 0000-0002-2887-7512; F. Y. E. 0000-0001-6888-842X

Materials and Methods

Within the scope of this study, publications related to the subject were read, the Turkish State Archives Republic Archive Catalog was scanned, the original archive documents were examined and the results in accordance with the chronological order were reached.

Results

Turkey had taken the necessary measures to struggle with the epidemics and prevent the outbreak. The first archive document examined in this context is 1924 dated and the last document is 1973 dated. The number of documents found is 38. Measures were taken upon the occurrence of cholera cases. In addition, a mechanism has been established for reporting the disease. The measures have been taken especially in border crossings and transportation issues in order to prevent outbreaks started abroad. Efforts have been made to produce and back up cholera vaccine. However, vaccines have been sent to countries what struggle with epidemics. In 1970, with the cholera epidemic that took place in Sagmalcılar-Istanbul was struggled.

Various measures have been taken to struggle cholera after this epidemic. In the same year, it is forbidden to go on the hajj by road. A protocol has been signed with Bulgaria for the fight against cholera.

Conclusion

According to the archive documents examined, it has been observed that measures such as closing borders and stopping sea and air transportation are taken regarding outbreaks seen abroad. Also, important works have been accomplished in the fields of vaccination, hygiene, isolation and treatment. When necessary, final and radical decisions were made. All of these are very similar to the current epidemics and especially the measures taken against the new type of coronavirus (COVID-19) pandemic. We think that the successes or deficiencies provided in the past will be a good guide in combating the outbreaks that will occur today and in the future.

Keywords: Turkey, Epidemic, Measure, Cholera.

Giriş

Kolera XVII. yüzyılın başından itibaren milyonlarca kişiyi etkilemiş ve çok sayıda pandemiye neden olmuştur. Kolera sanitasyon sistemlerinin yeterli olmadığı yerlerde endemik olarak görülmeye devam eden bulaşıcı bir hastalıktır (1,2).

Koleranın bulaş yolu olarak su ile ilişkisi ilk kez 1854 yılında John Snow tarafından Londra'daki "Broad Street kuyusu" salgını sırasında ortaya koyulmuştur. Böylece kolera, etken olan mikroorganizma henüz tespit edilmeden bulaş yolu bulunan ilk hastalıklardan biri olmuştur (3).

Hastalığın etkeni olan *Vibrio cholera* ise 1883 yılında Robert Koch tarafından izole edilmiştir. Gram negatif basil olan *V. cholerae*'nin birçok serogrubu bulunmaktadır. Bununla birlikte salgınlara neden olanlar O1 ve O139 serogruplarıdır. Hastalığın bulaş yolu sıklıkla etkenle kontamine olan su ve gıdanın tüketilmesidir. Etkene maruz kalımdan sonra klinik seyir asemptomatik taşıyıcılıktan, saatler içinde ölümle sonuçlanan şiddetli semptomatik hastalık arasında değişkenlik gösterebilmektedir (4, 5)

Şiddetli kolera tablosunun geliştiği hastalarda pirinç suyu görünümlü ishal, kusma ve buna bağlı dehidrasyon meydana gelmektedir. Fazla miktarda su kaybı, akut böbrek yetmezliği, elektrolit bozukluğu ve şok tedavi edilmezlerse ölümle sonuçlanabilir (6).

Hastalığın tedavisinde sıvı replasmanı öncelikli olarak şiddetli vakalarda antibiyoterapi tedaviye eklenebilir (7). Koleradan korunmada sabunla el yıkama, güvenli su ve gıda temini, atıkların uygun şekilde imha edilmesi ve halkın eğitilmesi en önemli ve gerekli aşamaları oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütüne göre çevre sağlığına dair uygulamalar kesinlikle ihmal edilemez olmakla birlikte, kolera endemik bölgelerde, yüksek riskli kriz durumlarında ve kolera salgını durumlarında oral kolera aşısı ek olarak korunmada kullanılabilir (5).

Günümüzde yeterli sanitasyon sistemleri olan ve güvenli içme suyuna ulaşabilen ülkelerde kolera görülmezken, dünyanın yoksul ülkelerinde kolera büyük bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (8). Koleranın dünya genelinde her yıl 21 bin ile 143 bin arasında ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir (9).

Dünyada ilk kez Hindistan'da görülen koleraya XIX. yüzyılın başına kadar Asya kıtasından başka yerde rastlandığına dair kesin veri bulunmamaktadır. 1817'den sonra 6 büyük kolera pandemisi olmuştur. Bu durumda koleranın geniş Osmanlı coğrafyasında da görülmesi kaçınılmaz olmuştur (10). Osmanlı'da imkânlar dâhilinde koruyucu sağlık ve karantina uygulamalarına dikkat edilmeye çalışılmıştır. Halkın bilinçlendirilmesi amacıyla çalışmalar yapılması, 1885'ten itibaren koleraya karşı ilaç geliştirme çabalarının olması ve 1893'te Bakteriyojihanenin açılması gibi çalışmalar yapılmıştır (10, 11). I. Dünya Savaşı yılların-

da aşılama özen gösterilmeye çalışılmıştır. Kurtuluş Savaşı'nda önce Ankara'da ve sonra Sivas'ta kolera aşısı üretilmiştir (12, 13). Cumhuriyetle birlikte önceki tedbirlere riayet edilmeye devam edilmiş, bunun yanı sıra günün koşullarına uygun ilave tedbirler alınmış ve uygulanmıştır. Bu çalışmanın amacı Cumhuriyet döneminde Türkiye'nin aldığı salgın tedbirlerinin kolera özelinde arşiv belgeleri ışığında değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma kapsamında konuyla ilgili kitaplar ve diğer yayınlar okunmuş, kolera salgını ile mücadele konusunda alınan tedbirler ve bu hastalığın tedavisine ilişkin hususlar araştırılmıştır.

Türkiye Cumhuriyeti Cumhurbaşkanlığı Devlet Arşivleri Başkanlığı Cumhuriyet Arşivi Kataloğunda yapılan taramada konuyla ilgili belgeler bulunmuş, inceleme ve değerlendirmeleri yapılmıştır.

2019 yılının Kasım ve 2020 yılının Mart ayları arasında tamamlanan bu çalışma ile 1924 ve 1973 yılları arasında Türkiye'nin salgın durumlarında ne gibi tedbirler aldığı konusu kolera örneğinde ele alınmıştır.

Bulgular

Cumhuriyet Arşivi'nde kolera hastalığı ile mücadele, salgının önlenmesi ve hastalığın tedavisine yönelik bilgilerin yer aldığı ve bu kapsamda incelenen belge sayısı 38'dir. Kolera mücadelesi ile ilgili orijinal arşiv belgelerinin 2 şekilde düzenlendiği anlaşılmıştır. Bunlardan birincisi Hükümet Kararnameleri, ikincisi de Bakanlık yazılarıdır.

İncelenen arşiv belgelerinin 5 adedi 1924 ve 1938 yılları arasına aittir. 1939-1948 arası için 19 adet, 1951 ve 1965 yılları için 1'er adet ve 1966-1973 arası için 12 adet belge bulunmuştur. 1973 tarihinden sonra başka belgeye rastlanmamıştır. Çalışmada belgelerin incelenmesi ve kolera salgınlarına karşı alınan tedbirler kronolojik olarak verilmiştir.

1924-1938 Yılları Arasında Alınan Tedbirler

Devlet Arşivleri Başkanlığı Cumhuriyet Arşivi Kataloğunda Atatürk dönemine ait 5 adet belge bulunmuştur. İncelenen ilk belge 7 Temmuz 1924 tarihli'dir. Mübadele, İskân ve İmar Vekâleti (Bakanlığı) tarafından hazırlanmış olan bir yazıdır. Buna göre sahillerden aldığı mübadil Rumları Selanik'e götüren Antifoni isimli Yunan vapurunda kolera görüldüğü bilgisi alınmıştır. Tespit edildiği bildirilen vaka sayısının 2 olduğu anlaşılabilmektedir. Bu nedenle bu vapurun İstanbul'a

uğrayıp uğramadığı ve kimlerin bulunduğu gibi bilgiler istenmiştir (14).

Türkiye'de kolera, veba, çiçek ve lekeli humma gibi hızla yayılan bulaşıcı hastalıklara ait sonuç raporlarının (özetleri) bildirilmesi için 6 Kasım 1929 tarihli ve 8526 sayılı Hükümet Kararnamesi ile bir düzenleme yapılmıştır. Hastalıklara ait bilgilerin olağan üstü durum kapsamında hemen telgrafla Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekâletine (Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığına) bildirilmesi sağlanmıştır (15). Kolera ve diğer bulaşıcı hastalık bilgilerinin vakit kaybedilmeden o dönemin en hızlı iletişim aracı olan telgrafla bildirilmesinin istenmesi salgınlara karşı acilen tedbir almak için çok önemli görülmüştür.

1931 yılında Basra'da görülen kolera salgını üzerine hemen harekete geçilmiştir. Ortaya çıktıktan sonra hızla yayılmaya başlayan hastalığın Türkiye'ye bulaşmaması için Irak'la olan tüm sınırlar kapatılmıştır. 14 Eylül 1931 tarihli ve 11735 sayılı Kararname ile Umumi Hıfzıssıhha Kanununun 55'inci maddesi gereğince sadece bir veya iki kapıdan yolcuların kontrollü bir şekilde geçmesine müsaade edilmiştir. Ayrıca Basra ve havalisinden taze sebze ve meyve ile taze veya kuru hurma ile benzeri tüm gıda maddelerinin ithalatı yasaklanmıştır (16).

Basra'daki kolera hastalığının İran'ın Muhammerah, Abadan ve Ahvaz şehirlerine sıçraması üzerine alınacak tedbirlere yönelik bir Kararname yayımlanmıştır. 11 Kasım 1931 tarihli ve 11933 sayılı Kararname incelendiğinde hem bu şehirlerden hem de İran'ın güneyinden Basra Körfezi yoluyla Türkiye'ye taze sebze ve meyve ile taze veya kuru hurma ve benzeri gıda maddelerinin sokulması yasaklandığı görülmüştür (17).

Türkiye bu dönemde dış ülkelerden kolera bulaşmaması için gerekli olan tedbirleri almakla kalmamış, aynı zamanda kolera aşısı da üretmiştir. Nitekim Çin'de baş gösteren kolera salgınında Türkiye'nin de yardımı olmuştur. Çin 1938 yılında kolera epidemisi nedeniyle Milletler Cemiyeti'nden yardım talebinde bulunmuştu. Merkezi İsviçre'nin Cenevre kentinde bulunan Milletler Cemiyeti Hıfzıssıhha Şubesi Direktörlüğü de Türkiye'den Çin'e yardım amacıyla kolera aşısı verilip verilemeyeceğini sormuştur. Dönemin Sağlık Bakanı Dr. Hulusi Alataş tarafından imzalanarak Başbakanlığa gönderilen 27 Temmuz 1938 tarihli ve 191-14715 sayılı yazı ile Türkiye Çin'e 1 milyon santimetre mikâbi kolera aşısı yardım etme kararı almıştır (18).

1939-1948 Yılları Arasında Alınan Tedbirler

İsmet İnönü Dönemine ait Cumhuriyet Arşivi'nde bulunan ve incelenen arşiv belgelerinin sayısı 19'dur.

Bunların birincisi 7 Temmuz 1939 tarihli ve 213 sayılıdır. Belge Sağlık Bakanlığınca Başbakanlığa gönderilmiş bir yazıdır. Paris Uluslararası Hıfzıssıhha Ofisi tarafından Afganistan'ın Kandahar Eyaletinde 25 Haziran 1939 tarihinde 7 kolera vakasının tespit edildiğinin bildirildiği yazmaktadır. Ofisin 4 Temmuz 1939 tarihli başka bir telgrafı ile hastalığın İran'a sirayet ettiği bildirilmiştir. Zambol (Zabol) ve havalisinde 27 Haziran'da 10 vaka müşahede edilmiştir. Türkiye'nin Tahran Büyükelçiliği'nin 6 Temmuz 1939 tarihli telgrafı ile durum teyit edilmiştir. Ayrıca İran hastalığı tecrit etmek için tedbirler almış ve aşı yapmaya başlamıştır. Hastalığın Afganistan'ın ardından İran'da da görülmesi üzerine Sağlık Bakanlığı konuyu yakından takip etmeye başlamıştır. İran sınırındaki illerin valileri ve ilgili genel müfettişler ikaz edilmiştir. Sınır vilayetlerindeki Sağlık Müdürlüklerine gönderilmek üzere yeterli miktarda kolera aşısı bulunmuştur. Ayrıca Tahran Büyükelçiliğinden işin önemine binaen hastalığın seyri hakkında alınacak bilgilerin doğrudan ve telgrafla Sağlık Bakanlığına bildirilmesi istenmiştir (19).

1947 yılında ise bu sefer Mısır'da kolera salgını görülmüştür. Bu nedenle 17 Ekim 1947 tarihinde yayımlanan 3/6508 sayılı Kararname ile bu hastalığın Türkiye'ye bulaşmaması için bir takım tedbirler alınmıştır. Hastalığın yayılma kudreti giderek arttığından Nusaybin, Akçakale, Çobanbey, İslahiye ve Ayındelfi kapıları dışındaki Türkiye'nin güney sınırları kapatılmıştır. Suriye'den geliş-gidişler durdurulmuştur. Emniyet için gümrük kıtalarının sayısı artırılmış ve ordu birlikleriyle takviye edilmiştir. Ayrıca kolera salgını ve bulaşma tehlikesi önleninceye kadar Mısır'la tüm deniz ve hava ulaşımları durdurulmuştur (20).

Artan kolera tehdidi karşısında aşı miktarının artırılması gerektiği düşünüldüğünden Ankara'daki Refik Saydam Hıfzıssıhha Müessesinde mesai dışı zamanlarda da aşı üretimine geçilmiştir. 17 Ekim 1947 tarihli ve 3/6516 sayılı Kararname ile Enstitünün Aşı Şubesinde çalıştırılacak müessese personeli dışındaki kişilerle ilgili bir düzenleme yapılmıştır. Buna göre kolera aşısı üretiminde görev almak üzere belli mesai saatleri haricinde ve tek başına aşı üretimi işinin sonuna kadar çalışacak toplam 52 kadro oluşturulmuştur. Bu kadronun 5'i mütehasıs, 3'ü asistan, 1'i başlaborant, 8'i laborant, 9'u teknisyen, 3'ü memur ve 23'ü de hizmetlidir. Aşı üretim faaliyetleri süresince mütehasısların aylık ek mesai ücretleri 120, asistanların 90 ve başlaborantın 60 TL olmuştur. Laborant, teknisyen ve memurların 50, hizmetlilerin ise 40 TL olarak belirlenmiştir (21).

1947 yılının Kasım ayında Mısır'daki salgın devam ederken bu sefer Basra Körfezi kıyılarında kolera

başlamıştır. İncelenen 8 Kasım 1947 tarihli ve 198-16445 sayılı arşiv belgesi Basra Körfezi ve havalisinde görülen kolera vakaları ile ilgilidir. Sağlık Bakanı Dr. Behçet Uz tarafından imzalanan yazının eki'nde Türkiye'nin Basra Başkonsolosluğunun konuya dair bildirimini yer almaktadır. Buna göre Başkonsolos Mayatepek tarafından Oman Emirliğinin Kain Dibai kasabasında kolera çıktığı rapor edilmiştir. Hastalığın tespit edilmesiyle birlikte Basra ve buraya bağlı yerlerde aşılama başlamıştır. Ayrıca yayılmanın engellenmesi için tedbirler alınmıştır. Başkonsolos bu konuda alacağı bilgileri peyderpey telgraf ile göndereceğini bildirmiştir. Başkonsolosluk yazısı Sağlık Bakanlığınca Başbakanlığa ve tedbir alınmak üzere ilgili tüm bakanlıklara yazılmıştır (22). Mısır'daki salgın nedeniyle bazı tedbirler alan ve aşı üretimini artıran Türkiye alınamayacak başka önlemler açısından Basra'daki salgını da yakından takip etmiştir.

Bu arada yine Kasım ayında Mısır'da Türkiye ile ilgili ilginç gelişmeler yaşanmıştır. Bu gelişmeleri 3 Aralık 1947 tarihli ve 110243-516-1 sayılı belgeden öğrenmekteyiz. Dışişleri Bakanı Necmettin Sadak tarafından imzalanarak Başbakanlığa gönderilen yazının eki'nde Kahire Büyükelçiliğinin raporu sunulmuştur. Buna göre Ahbarülyevm gazetesinin 11 Kasım 1947 tarihli nüshasında Türkiye aleyhine bir yazı çıkmıştı. Üstaz Elsavi tarafından kaleme alınan "Az Söz Çok Mana" başlıklı yazıda Türkiye karalanmış ve kolera ile mücadelesinde Mısır'ı yalnız bıraktığından bahsedilmişti. Bunun üzerine Osman Abaza da Türkiye lehine bir yazı yazmıştır. Bu yazı 20 Kasım 1947 tarihinde Al-Assas gazetesinde yayımlanmıştır. Osman Abaza yazısında Türkiye aleyhindeki yazıdan büyük üzüntü duyduğunu belirtmişti. Yazısında uzun uzun Türk-Mısır dostluğundan bahsetmiş ve Türkiye'nin Mısır'a 500 bin kolera aşısı gönderdiğini belirtmiştir. Hatta bu yardım aleyhte yazının yayımlandığı Ahbarülyevm gazetesinde 12 Kasım'da yani olumsuz yazıdan sadece bir gün sonra haber olmuştu. Osman Abaza'ya göre kaderin enteresan bir tecellisi gerçekleşmiş ve bu tecelli Türkiye aleyhtarlığını temelinden yıkmıştır (23).

1947 yılının Aralık ayında Mısır ve Basra'dan sonra Suriye'de kolera başlamıştır. Dr. Behçet Uz tarafından imzalanan Sağlık Bakanlığının 23 Aralık 1947 tarihli, 223-18766 sayılı ve Acele ibareli yazısı ile bu durum karşısında alınan tedbirler belirlenmiştir. Türkiye'nin Şam Büyükelçiliği, Dışişleri Bakanlığı ve Birleşmiş Milletler Sağlık Örgütünden alınan bilgilere göre Suriye'nin Havran havalisinde 7 kolera vakası görülmüştü. Suriye makamlarınca daha önce gerçekleşen 50 ölümün de kolera ile ilgili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca Şam'ın 5 km civarında yeni kolera vakaları tespit edilmişti. Türkiye'ye komşu bir ülkeye koleranın

gelmiş olması ile vaziyet ciddileşmişti. Bu nedenle ilk önlem olarak Suriyelilere vize verilmemeye başlanmıştır. Ayrıca sınır ve sahil Valiliklerince Mısır'a karşı uygulanan sıhhi tedbirlerin aynısı Suriye için de uygulanmıştır. Sağlık Bakanlığı tarafından Millî Savunma, İçişleri, Gümrük ve Tekel Bakanlıkları gerekli tedbirler hususunda hemen haberdar edilmiştir. Daha önce Mısır'daki kolera salgını nedeniyle bazı sınır kapıları haricinde Türkiye'nin güney sınırlarının kapatıldığından bahsedilmiştir. Şimdi ise bu kapıların karantina için yetersiz kalmaları nedeniyle Suriye ile tüm tren seferleri durdurulmuştur. Mısır'la olduğu gibi Suriye ile de deniz ve hava ulaşımı kaldırılmıştır. Tüm bu tedbirlerin yanısıra Suriye tarafına kolera aşısı yardımıyla bulunulabileceği ve ihtiyaç halinde Sağlık Bakanlığının Türkiye-Suriye sınırı boyunca aşılama yardımı edebileceği bildirilmiştir (24).

1947 yılının sonuna gelindiğinde Mısır'daki kolera salgını söndürülmüştür. 11 Aralık'tan itibaren yeni vaka kaydı olmamıştır. Bu nedenle salgının başlaması ile durdurulan Mısır-Türkiye deniz ulaşımı 25 Aralık 1947 tarihli ve 3/6758 sayılı Kararname ile bazı tedbirler alınarak yeniden başlatılmıştır. Buna göre tüm gemilerin yiyecek ve içeceklerini gidiş ve dönüşte yetecek miktarda Türkiye'den almaları şart koşulmuştur. Gemilerin safra (denge) sularını dahi Türkiye'den almaları istenmiştir. Mürettebatın aşıları tamamlanmış ve rapel aşılarının da zamanında yapılması sağlanmıştır. Mısır'dan gelecek yolcular eğer aşıları iseler gemilere alınmışlardır. Ayrıca Türkiye'ye geldiklerinde sağlık ve portör muayenesinden geçirilmişlerdir. Gemilerde mutlaka hekim bulundurulmuştur. Mısır'dan hareket eden gemilerin Türkiye'ye yolculuk süreleri tam 5 gün (5 kere 24 saat) sürecek şekilde planlanmıştır. Bu süreden önce gelen gemiler süre doluncaya kadar karantinada bekletilmişlerdir. Hava ulaşımı serbestisi ile güney kara sınırının tamamen açılıp açılmayacağı konusu Sağlık Bakanlığının takdirine bırakılmıştır (25).

Suriye'de başlayan kolera salgını nedeniyle 23 Aralık'ta alınan tedbirler Lübnan'da vakaların görülmesiyle daha da sıkılaştırılmıştır. 25 Aralık 1947 tarihli ve 3/6791 Kararname ile Suriye sınırı mücadele ve sağlık ekipleri hariç olmak üzere geçişlere tamamen kapatılmıştır. Hudutların kapatılması görevi komutanların yükümlülüğü altında olmak suretiyle Gümrük Muhafaza Birliklerine verilmiştir. Ordu birlikleri de sınırları takviye etmekle görevlendirilmişlerdir. Lübnan ile olan hava ulaşımı bu ülkedeki kolera hastalığı bitirilinceye kadar durdurulmuştur. Deniz ulaşımına ise kolera mücadelesi ile ilgili uluslararası sözleşmelere riayet edilmek şartıyla izin verilmiştir. Gelen gemilerin sadece İzmir ve İstanbul limanlarına giriş yapmalarına müsaade edilmiştir. Diğer limanlara ve sahillere uç-

ramaları kesinlikle yasaklanmıştır. Buralardan meyve, sebze, kabuklu deniz hayvanı ve pişirilmeden yenen gıda maddelerinin Türkiye'ye sokulması men edilmiştir (26).

Tam da Suriye'ye yönelik yeni tedbirler alınmışken Suriye hükümeti ülkesini kolera bakımından temiz ilan etmiştir. Birleşmiş Milletler Dünya Sağlık Örgütü'nün Cenevre'deki Geçici Komisyonu bu durumu doğrulamıştır. Bunun üzerine 25 Aralık 1947 tarihli ve 3/6883 sayılı yeni bir Kararname ile önlemler konusunda bazı değişikliklere gidilmiştir. Daha önce tamamen kapatılan Suriye sınırındaki Nusaybin, Derbesiye, Akçakale, Çobanbey, İslahiye ve Cilvegözü kapıları açılmıştır. Diğer yerlerden ise aşıları olmak şartıyla sadece pasavanlıların (izin belgesi olanların) geçişine müsaade edilmiştir. 1933 ve 1944 Uluslararası Sağlık Sözleşmelerine uygun olmak kaydıyla Suriye ve Lübnan'la hava seferlerine yeniden izin verilmiştir. Meyve, sebze, kabuklu deniz hayvanı ve pişirilmeden yenen gıda maddelerinin Türkiye'ye sokulması ile ilgili tedbirler ise aynen devam ettirilmiştir (27).

17 Ekim 1947'den itibaren Refik Saydam Hıfzıssıhha Müessesesi Aşı Şubesinde mesai dışında üretim yapıldığından bahsedilmiştir. 21 Şubat 1948 tarihli ve 3/7096 sayılı Kararname ile eski Kararname hükümleri yürürlükten kaldırılarak yeni bir düzenleme yapılmıştır. Buna göre Hıfzıssıhha Müessesesi Aşı Şubesi personeli dışında kalan 9 personele 6 ay müddetle aylık ücret ödenmesi yönünde düzenleme yapılmıştır. Düzenleme ile 1 müdüre 200 ve 1 mütehassis muavinine 150 TL aylık ek mesai ücreti ödenmiştir. 1 başlaboranta 75, 3 laborant ve 3 memura da 60 TL verilmiştir. Yeni Kararname ile Refik Saydam Hıfzıssıhha Müessesesi dışında İzmir Şehir ve Liman Bakterioloji Müessesesinde görevli 1 mütehassıs 150 ve 1 müstahzıra da 60 TL olacak şekilde aylık ek mesai ücreti ödenmesi kararlaştırılmıştır (28).

1948 yılının Şubat ayına gelindiğinde Suriye'deki kolera salgınının tamamen bittiğinden emin olunmuştur. Suriye Hükümeti ve Birleşmiş Milletler Dünya Sağlık Örgütü 29 Aralık 1947'den itibaren Suriye'de yeni kolera vakası görülmediğini tüm dünyaya duyurmuştur. Bu nedenle daha önce salgının önüne geçilmesiyle yumuşatılan tedbirler 21 Şubat 1948 tarihli ve 3/7104 sayılı Kararname ile tamamen kaldırılmıştır. Suriye hududu normal şekilde geçişlere açılmıştır. Bu ülkeden meyve, sebze, kabuklu deniz hayvanı ve pişirilmeden yenen gıda maddelerinin Türkiye'ye sokulması mümkün hale getirilmiştir (29).

Suriye gibi Mısır da ülkesinde yeni kolera vakasının görülmediğini ve hastalığın tamamen söndürüldüğü-

nü ilan etmiştir. Birleşmiş Milletler Dünya Sağlık Örgütü bu bilgiyi teyit etmiştir. Bu durumda Mısır'a uygulanan tedbirlerin devamına lüzum kalmadığından 21 Şubat 1948 tarihli 3/7105 sayılı Kararname ile bu ülke ile olan deniz ulaşımına yönelik tedbirler iptal edilmiştir. Ayrıca koleralı bölgelerden gıda maddelerinin ithal edilmemesi yönündeki hükümler Mısır için kaldırılmıştır (30). Mısır'daki kolera salgının önlenmesi ve yeni vakaların bildirilmemesi üzerine 10 Eylül 1948 tarihli ve 3/8040 sayılı Kararname ile bu ülke veya civarı ile bağlantılı olarak Hicaz'a gidenler için de kolera tedbirleri kaldırılmıştır. Bu kişilerin Türkiye'ye girişlerinde normal prosedür işletilmiştir (31).

1951 Yılında Alınan Tedbirler

1948'den sonra 1951 yılına kadar kolera salgınına dair herhangi bir başka belgeye rastlanmamıştır. Devlet Arşivleri Başkanlığı Cumhuriyet Arşivi Kataloğunda Cumhurbaşkanı Celal Bayar tarafından onaylanmış 1 adet belge bulunmuştur. 30 Temmuz 1951 tarihli ve 3/13435 sayılı Kararnamede Yemen'in Suudi Arabistan sınırına yakın yerlerinde veba çıktığı yazmaktadır. Ancak bu hastalığın veba mı kolera mı veya başka bir hastalık mı olduğu anlaşılammıştır. Bu nedenle hastalığın herhangi bir şekilde Türkiye'ye bulaşmaması için kolera veya veba olmadığı anlaşılincaya kadar hac seferlerinin durdurulması kararı alınmıştır (32).

1965 Yılında Alınan Tedbirler

Cumhurbaşkanı Cemal Gürsel tarafından onaylanmış 25 Ağustos 1965 tarihli ve 6/5154 sayılı Kararnamede Hindistan'da başlayıp Afganistan ve Pakistan'a yayılan kolera salgınının hızlı bir şekilde İran'a ulaştığı belirtilmiştir. Türkiye'ye komşu bir ülkeye ulaşan bu salgının memlekete girmemesi için gerekirse sınırların kapatılması da dâhil olmak üzere Sağlık Bakanlığı tam yetkili kılınmıştır (33).

1966 ve 1973 Yılları Arasında Alınan Tedbirler

Cevdet Sunay'ın Cumhurbaşkanlığı dönemine denk gelen bu tarihler arasına ait toplam 12 arşiv belgesi incelenmiştir. 1965 yılında Hindistan, Afganistan, Pakistan ve İran'da görülen kolera salgını nedeniyle aşı stokunun artırılması kararlaştırılmıştır. Bu kapsamda Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsünde kolera aşısı üretimin artırılması ve yedek yapılabilmesi maksadıyla bazı tedbirler alınmıştır. 3 Mayıs 1966 tarihli ve 6/6394 sayılı Kararnameyle mesai saatleri dışında da aşı üretimi yapılması için düzenleme yapılmıştır. Aslında mesai dışında aşı üretilmeye Kararname çıkarılmadan önce 1 Mart 1966'da başlanmıştı. Kararname ile bu konuda kapsamlı bir program hazırlanmış, programın bitiş tarihi 28 Şubat 1967 olarak kararlaştırılmıştır. Buna göre 58'i laborant, 1'i atölye ustabaşı, 1'i usta, 2'si tesisatçı-usta, 1'i marangoz us-

tası, 4'ü marangoz, 1'i elektrikçi, 1'i laboratuvar cam aletler ustası, 1'i kaloriferci ve islim ustası, 2'si kaloriferci, 1'i daktilo ve 2'si şoför kadrosunda olmak toplam 76 personel çalışma saatleri dışında görev yapmışlardır. Mesai dışı çalışma saatleri hafta içi günler için 17:00-19:00 arası, cumartesi için 14:30-18:00, Pazar ve tatil günleri içinse 09:00-12:00 ve 13:30-17:00 arası olarak belirlenmiştir. Personele mesai dışında çalıştıkları saate göre aylık maaşlarının saat başına düşen kısmı fazla mesai ücreti olarak ödenmiştir. Laborant kadrosundakiler en yüksek aylık ücret olarak 1.250 TL, en düşük ücret olarak ise 250 TL almışlardır. Diğer personelde de en yüksek ücret 1.250 TL olmuşken en düşük ücret 300 TL olarak hesaplanmıştır (34). Enstitüde gerekirse mesai dışında çalışmak suretiyle kolera aşısı üretilmesine daha önce de 2 kez rastlanmıştı. Hem bu uygulamada hem de öncekilerde çalışanların hakları gözetilmiş ve mesai dışı ücretlerinin ödenmesi için düzenleme yapılmıştır.

Türkiye'de yedek aşı miktarının artırılması yönündeki çalışmalara başladıktan bir süre sonra bu sefer Irak'ta kolera salgını olduğu öğrenilmiştir. Bunun üzerine 25 Ağustos 1966 ve 6/6957 sayılı Kararname ile Irak sınırı kapatılmıştır. Irak'tan Türkiye'ye dönecek Türk vatandaşları ile Türkiye'de ikamet eden yabancılar aşıları olduklarına dair belge ibraz etseler dahi 5 günlük tecritten sonra Türkiye'ye alınmışlardır. Bu ülke ile kara, deniz ve hava ulaşımaları durdurulmuştur. Irak'tan gelip Türkiye'deki havalimanlarına uğrayarak transit geçecek uçakların ikmallerinin havalimanlarında ayrı bir yerde yapılması planlanmıştır. Ayrıca yolcuların uçaktan inmeleri kesinlikle yasaklanmıştır. İcabında uçakların dezenfekte edilmeleri için gerekli tedbirler alınmıştır (35). Irak'ta Ağustostan beri devam eden kolera hastalığının sona ermesi ile bu ülkeye karşı alınan tedbirler kaldırılmıştır. 1 Kasım 1966 tarihli ve 6/7214 sayılı Kararname ile kara, deniz ve hava ulaşımalarına yeniden izin verilmiştir (36).

1970 yılında Türkiye'de kolera salgını görülmüştür. Çekoslovakya, Sovyetler Birliği ve başka birkaç ülkede görülen kolera bu sefer 1970 yılının Ekim ayında İstanbul'un Sağmalcılar (Bayrampaşa) Semti'nde ortaya çıkmıştır. Çevre koşullarının etkisiyle de endemiye dönüşmüştür. Eski su yolları, kirli ve hastalık bulaşmış mahalle çeşmeleri, açıktan akan dereler ve lağımalar ile geniş bir alana yayılmıştır. 1.500 kişi bu hastalığa yakalanmış ve 52 kişi de hayatını kaybetmiştir (37, 38).

İşte bu salgınla mücadelede görev alan sağlık personelinin moral ve motivasyonunu artırmak amacıyla bir düzenleme yapılmıştır. İncelenen 20 Kasım 1970 tarihli ve 7/1624 sayılı Kararname ile salgının önlen-

mesi için hem İstanbul'dan hem de Türkiye'nin farklı yerlerinden mücadele için görevlendirilen hekim, bakteriyolog, sağlık memuru, laborant, şoför ve çevre sağlığı teknisyenlerine ödenen yevmiyeler 23 Ekim 1970 tarihinden itibaren iki katına çıkarılmıştır (39).

Ayrıca 16 Ocak 1971 tarihli ve 7/1824 sayılı Kararname gereği salgınla mücadelede gösterdikleri üstün gayret ve başarılarından dolayı İstanbul Valisi Vefa Poyraz, Edirne Valisi Yusuf Yakupoğlu, Bolu Valisi Haydar Özkın, Sakarya Valisi Mustafa Uygur, Kocaeli Valisi Ertuğrul Ünlüer ve Ankara Valisi Ali Rıza Yaradanakul takdirname ile taltif edilmişlerdir (40).

Sağmalcılar Salgınından kısa bir süre sonra 1971 yılının başında yurt dışından kolera aşısı ve vesair malzemenin tedarikine ilişkin bir çalışma yapılmıştır. İncelenen 4 Şubat 1971 tarihli ve 7/1953 sayılı Kararnameye göre alım tutarının 19 milyon TL civarında olacağı hesaplanmıştır. Bunların pazarlıkla satın alınması, araya mutavassıt ve komisyoncu sokulmaması, doğrudan üretici firma ile veya kanuni temsilcisi ile irtibat kurulması kararlaştırılmıştır. Ayrıca kesin veya geçici teminat aranmayacak, teslim süresi hakkında da bir kayda tabi olunmayacaktır. Mukavele yerine firmalarla teati olunacak mektupların geçerli olması ve firmalar lehine dönülemez akreditifler açmak gibi düzenlemeler yapılmıştır (41).

Ayrıca kolera mücadelesi ve tedavisinde kullanılmak üzere şubat ayı içerisinde yerli sermayeli Ansa ve Eczacıbaşı Firmalarından çeşitli ürünler alınması kararlaştırılmıştır. 26 Şubat 1971 tarihli ve 7/2036 sayılı Kararnameye göre kilosu 574 TL'den 1.500 Kg tetrasiklin klorhidratın 861 bin TL bedelle Ansa Antibiyotik İlaç ve Hammaddeleri Anonim Şirketinden pazarlıkla alınmasına karar verilmişti. Bunun dışında -belgede geçen şekliyle- beher adedi 13 TL 74 Krş. 15 cm'den 27.250 şişe özel laktatlı sodyum potasyum klorür solüsyonunun (rehidratasyon mayii-kolera mayii) 374 bin 455 TL 87 Krş. bedelle Eczacıbaşı İlaç Sanayii ve Ticaret Anonim Şirketinden pazarlıkla satın alınması kararlaştırılmıştır (42).

Kolera hastalığı ile ilgili olarak incelenen bir diğer belge Türkiye ile Bulgaristan arasındaki protokolle ilgilidir. Her iki ülkenin koleraya karşı mücadele konusunda protokol yapmak istemeleri üzerine 10-11 Kasım 1971 tarihlerinde Sofya'da toplantı yapılması kararlaştırılmıştır. Görüşmelere Türkiye tarafından kimlerin katılacağı 8 Kasım 1971 tarihli ve 7/3392 sayılı Kararname ile belirlenmiştir. Sağlık Bakanlığı Müsteşarı Dr. Osman Yaşar, Sağlık İşleri Genel Müdürü Dr. Ertuğrul Aker ve Dışişleri Bakanlığında Şube Müdürü Turhan Fırat Türk heyetinde yer alacak kişiler olmuşlardır

(43). Uluslararası Sağlık Tüzüğü çerçevesinde Türkiye ile Bulgaristan arasında kolera hastalığına karşı alınacak tedbirler konusunda düzenlenip parafe edilen protokol 30 Kasım 1971 tarihli ve 7/3530 sayılı Kararname ile onaylanmıştır. Protokol ile kolera hastalığı çıkmadan önce, hastalık esnasında ve hastalık bittikten sonra her iki ülke tarafından uygulanacak tedbirler konusunda mutabık kalınmıştır (44).

19 Kasım 1971 tarihli ve 7/3477 sayılı Kararname ile kolera hastalığının yurda sirayetinin önlenmesi için Umumi Hıfzıssıhha Kanununun 55'inci ve Pasaport Kanununun 23'üncü maddeleri gereğince 1971 yılı için karayolu ile hacca gidilmesi yasaklanmıştır (45). İncelenen belgede hangi kolera salgınından bahsedildiği belirtilmemektedir. Ancak alınan kararın yüksek ihtimalle Sağmalcılar'daki kolera salgınının memleketin geneline yayılmasının engellemesi çabaları kapsamında alındığı değerlendirilmiştir.

1972 yılında ise Suriye'de bir kez daha kolera salgını baş göstermiştir. Bunun üzerine 16 Eylül 1972 tarihli ve 7/5180 sayılı bir Kararname yayımlanmıştır. Kararname ile daha önceki yıllardakine benzer tedbirler alınmıştır. Cilvegözü, Öncüpınar, Yayladağı ve Nusaybin kapıları ile tren geçişlerinde kullanılan Çobanbey ve İslahiye istasyonları haricinde tüm geçişler kapatılmıştır. Ayrıca her türlü temas önlenmiştir (46). Suriye'deki salgının sona ermesi ve Dünya Sağlık Örgütü'nün de bu ülkeyi bulaşık ülkeler listesinden çıkarması nedeniyle 24 Şubat 1973 tarihli ve 7/5910 sayılı Kararname ile Suriye'ye karşı alınan tedbirler kaldırılmıştır. Bu ülke ile sınırlar normal geçişlere açılmıştır (47).

Sonuç

1924-1973 yılları arasındaki 38 adet orijinal arşiv belgesinin incelenmesi sonucunda, bunların;

- Mübadil Rumları taşıyan bir gemide görülen kolera hastalığı ile ilgili alınan önlemler,
- Memlekette görülebilecek kolera ve diğer bulaşıcı hastalıkların telgrafla hemen bildirilmesi,
- Türkiye dışında görülen salgınların memlekete girmesinin engellenmesine yönelik tedbirler,
- Salgınlar azalmasıyla tedbirlerin yumuşatılması
- Salgınlar bittikten sonra tedbirlerin kaldırılması,
- Türkiye'nin Çin'e kolera aşısı yardımı,
- Türkiye'de kolera aşısı üretimi ve yedek miktarının artırılması,
- Salgınlar nedeniyle hac yolculuklarına yönelik tedbirler,
- Mısır'daki kolera salgını nedeniyle bu ülkede Türkiye hakkında çıkan haberler ve Türkiye'nin Mısır'a kolera

aşısı yardımı,
 - İstanbul'un Sağmalcılar Semtindeki Kolera Salgını,
 - Yurt dışından kolera aşısı ve başka malzemelerin satın alınması,
 - Yurtiçinden ve yerli sermayeli firmalardan kolera ile mücadele ve tedavi malzemelerinin satın alınması,
 - Bulgaristan'la yapılan Kolera Mücadelesi Protokolü ile ilgili olduğu görülmektedir.

Alınan tedbirlerin en güncel örnek olan yeni tip coronavirus (COVID-19) salgını ile bir karşılaştırmasını yaptığımızda aslında bunların günümüzde alınan tedbirlerle benzer veya hemen hemen aynı olduklarını görmekteyiz. Bilindiği üzere COVID-19 2019 yılının sonunda Çin'de çıkıp hızla tüm dünyaya yayılmıştır. Nitekim 11 Mart 2020 tarihinde Birleşmiş Milletler Dünya Sağlık Örgütü yeni tip coronavirus nedeniyle pandemi ilan etmiştir (48, 49).

Türkiye COVID-19 salgınından etkilenmemek ve hastalığın yayılımını azaltmak için tedbirler almıştır. İlk coronavirus vakasının tespit edilmesi ve can kaybı haberleri ile tedbirler daha da sıkılaştırılmıştır. Hem basın yayın aracılığıyla hem de resmî kanallardan yapılan duyurulardan ve uygulamalardan öğrenilen haliyle bunlar; sınırlardan geçişleri kısıtlamak, riskli görülen ülkelerle hava ulaşımını durdurmak, şüpheli vakaların olduğu gemileri uzakta tutmak, yurt dışından gelenleri 14 gün tecritte tutmak, eğitimde uzaktan öğretime geçmek, risk gruplarının sokağa çıkmalarına kısıtlama getirmek, test sayısını artırmak, şehirlerarası ulaşımı izne bağlamak gibi tedbirler olarak sıralanabilirler.

Görüldüğü üzere çalışma kapsamında kolera örneğinde incelediğimiz Türkiye'nin geçmiş yıllardaki tedbirleri bugünkü uygulamalarla neredeyse aynıdır. Özellikle hijyenin, izolasyonun ve sosyal mesafenin öne çıktığı tedbirler dünya var oldukça geçerliliğini koruyacaktır. Etkili bir sağlık sisteminin oluşturulmasında ve idame ettirilmesinde geçmiş deneyimlerin ve buralardan çıkartılacak derslerin yol gösterici olacakları muhakkaktır.

Bilgi

T.C. Cumhurbaşkanlığı Devlet Arşivleri Başkanlığı Cumhuriyet Arşivi, çalışmanın kaynaklar kısmında BCA şeklinde yazılmıştır. Belgelere ait yer bilgileri (fon, kutu, gömlek, sıra) ve belge tarihleri yan yana verilmiştir.

Kaynaklar

1. Cockburn TA, Cassanos JG. Epidemiology of endemic cholera. *Public Health Rep.* 1960; 75(9):791-804.
2. Codeço CT. Endemic and epidemic dynamics of cholera:

- the role of the aquatic reservoir. *BMC Infectious diseases.* 2001;1(1):1-14.
3. Güler Ç, Akın L. Halk Sağlığı Temel Bilgiler. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2012.
4. Öztürk G, Günay O. Halk Sağlığı Genel Bilgiler. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Yayınları; 2011.
5. Dünya Sağlık Örgütü. Cholera [İnternet]. World Health Organization. 2019[Erişim tarihi 24 Mart 2020]. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cholera>
6. Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri. Vibrio cholerae infection illness and symptoms [İnternet]. Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri. 2014[Erişim tarihi 24 Mart 2020]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/cholera/illness.html>
7. Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri. Vibrio cholerae infection treatment [İnternet]. Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri. 2018[Erişim tarihi 24 Mart 2020]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/cholera/treatment/index.html>
8. World Health Organization. Ending cholera a global roadmap to 2030 [İnternet]. Switzerland: WHO. 2017[Erişim tarihi 24 Mart 2020]. Erişim adresi: <https://www.who.int/cholera/publications/global-roadmap.pdf?ua=1>
9. Ali M, Nelson AR, Lopez AL, Sack DA. Updated global burden of cholera in endemic countries. *PLoS neglected tropical diseases.* 2015; 9(6):1-13.
10. Ardiç M. Bakü'de kolera salgını ve Osmanlı Devleti'nin başvurduğu bazı sıhhi uygulamalar (1893-1894). *SUTAD.* Ağustos 2019; (46):303-16.
11. Gültekin E, Sultan II. Abdülhamid döneminde koleraya karşı ilaç geliştirme çalışmaları, bilig Türk Dünyası Sosyal Bilimler Dergisi. 2020; 92: 115-34.
12. Uçar M, Birinci dünya savaşında Türk ordularındaki sağlık hizmetlerinin arşiv belgeleri ışığında değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi. 2010.
13. Özbay K, Türk Asker Hekimliği Tarihi ve Asker Hastaneleri. C. I, İstanbul: Yörük Basımevi, 1976.
14. BCA, 272-0-0-14 / 76 - 32 - 11/07.07.1924.
15. BCA, 30-18-1-2 / 6 - 54 - 10/06.11.1929.
16. BCA, 30-18-1-2 / 23 - 64 - 17/14.09.1931.
17. BCA, 30-18-1-2 / 24 - 74 - 15/ 11.11.1931.
18. BCA, 30-10-0-0 / 257 - 728 - 14/27.07.1938.
19. BCA, 30-10-0-0 / 258 - 734 - 4/07.07.1939.
20. BCA, 30-18-1-2 / 114 - 67 - 7/17.10.1947.
21. BCA, 30-18-1-2 / 114 - 67 - 15/17.10.1947.
22. BCA, 30-10-0-0 / 177 - 224 - 13/08.11.1947.
23. BCA, 30-10-0-0 / 267 - 800 - 17/03.12.1947.
24. BCA, 30-10-0-0 / 177 - 224 - 14/23.12.1947.
25. BCA, 30-18-1-2 / 115 - 79 - 17/25.12.1947.
26. BCA, 30-18-1-2 / 115 - 81 - 4/25.12.1947.
27. BCA, 30-18-1-2 / 115 - 85 - 16/25.12.1947.
28. BCA, 30-18-1-2 / 115 - 96 - 9/21.02.1948.
29. BCA, 30-18-1-2 / 115 - 96 - 17/21.02.1948.
30. BCA, 30-18-1-2 / 115 - 96 - 18/21.02.1948.
31. BCA, 30-18-1-2 / 117 - 62 - 12/10.09.1948.
32. BCA, 30-18-1-2 / 126 - 58 - 5/30.07.1951.
33. BCA, 30-18-1-2 / 188 - 51 - 6/25.08.1965.
34. BCA, 30-18-1-2 / 195 - 32 - 10/03.05.1966.
35. BCA, 30-18-1-2 / 198 - 60 - 13/25.08.1966.
36. BCA, 30-18-1-2 / 200 - 73 - 10/01.11.1966.
37. Bakar C. Kırk yedi yıl sonra yeniden bir salgının hikâyesi: 1970 Sağmalcılar kolera salgınından günümüze dersler. *Turk J Public Health* 2017; 15(3): 245-69.
38. Dedeoğlu N. Kırk yedi yıl sonra yeniden bir salgının hikâyesi: 1970 Sağmalcılar kolera salgınından günümüze derslere yanıt. *Turk J Public Health* 2018;16 (1): 76-9.
39. BCA, 30-18-1-2 / 259 - 82 - 14/20.11.1970.
40. BCA, 30-18-1-2 / 261 - 2 - 14/16.01.1971.
41. BCA, 30-18-1-2 / 262 - 9 -3/04.02.1971.
42. BCA, 30-18-1-2 / 262 - 13 -6/26.02.1971.

43. BCA, 30-18-1-2 / 273 - 81 - 2/08.11.1971.
44. BCA, 30-18-1-2 / 274 - 87 - 20/30.11.1971.
45. BCA, 30-18-1-2 / 274 - 85 - 7/19.11.1971.
46. BCA, 30-18-1-2 / 289 - 77 - 20/16.09.1972.
47. BCA, 30-18-1-2 / 295 - 15 - 7/24.02.1973.
48. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. CO-VID-19 Rehber [İnternet]. Sağlık Bakanlığı. 2020 [Erişim Tarihi: 26 Mart 2020]. Erişim adresi: https://covid19.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf
49. Dünya Sağlık Örgütü. COVID-19 [İnternet]. World Health Organization. 2020 [Erişim tarihi: 26 Mart 2020]. Erişim adresi: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10

AMYAND'S HERNIA IN PEDIATRIC AGE: A SINGLE SURGEON EXPERIENCE

PEDİATRİK YAŞTA AMYAND HERNİSİ: TEK CERRAH DENEYİMİ

Yasemin DERE GÜNAL¹

¹Department of Pediatric Surgery, Kırıkkale University, Medical Faculty, Kırıkkale, Turkey

Cite this article as: Dere Günel Y. Amyand's Hernia In Pediatric Age: A Single Surgeon Experience. Med J SDU 2020; 27(3): 403-408.

Öz

Amaç

Amyand hernisi, inguinal herni kesesinde apendix vermiformisin varlığı ile karakterize nadir görülen bir herni türüdür. Çoğunlukla inkarsere inguinal herni ön tanısı ile ameliyat edilen hastalarda tesadüfen tanı konulur. Bu nadir patoloji hakkındaki deneyimin sunulması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 2011-2017 tarihleri arasında tek bir çocuk cerrahi tarafından ameliyat edilen on Amyand hernili çocuk hastanın retrospektif bir analizi yapıldı. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), başvuru şikayetleri, tedavi yöntemleri, histopatolojik bulguları ve postoperatif sonuçları değerlendirildi.

Bulgular

Amyand hernili tüm hastalar erkekti. Yaş ortalaması 12.02 aydı (17 gün-8 yaş). Hepsinde sağ inguinal herni mevcuttu. Hastaların 4'üne inkarsere inguinal herni ön tanısıyla acil cerrahi uygulandı. Geri kalan 6 hasta, elektif herni onarımı sırasında tesadüfen tanı aldı. Dokuz hastaya konvansiyonel herni onarımı yapıldı ve sadece bir hasta laparoskopi kullanılarak ameliyat edildi. Ameliyat bulguları 7 hastada normal apendiks ve 3 hastada inflame apendikti. Apendiksi fıtık kesesine yapışık olan 3 hastanın ikisinde inflame apandisit birinde lenfoid hiperplazi saptandı. Dört hastada inguinal herni onarımı sırasında apendektomi, diğer 6 hastada apendektomi yapılmadan herni onarımı yapıldı. Hiçbir hastada tekrarlayan fıtık görülmedi.

Sonuç

Sağ inguinal hernisi olan hastaların ayırıcı tanısında Amyand hernisi unutulmamalıdır. Fıtık kesesine yapışık apendiks inflamasyon durumu uygun bir tedavi kararı verebilmek için dikkatle değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Inguinal; Amyand hernisi; Çocuk; Apendektomi;

Abstract

Objective

Amyand's hernia is the presence of appendix in the hernia sac and rarely seen. The diagnosis is mostly made incidentally during the operation performed due to the incarcerated inguinal hernia. It is aimed to present the experience about this rare pathology.

Materials and Methods

A retrospective analysis of 10 children with Amyand's hernia operated by a single pediatric surgeon between 2011 and 2017 was performed. Demographic features (age, gender), complaints, treatment methods, histopathological findings and postoperative results were evaluated.

Results

All patients were male. The average age of patients was 12.02 months (17 days-8 years) and all had a right inguinal hernia. Emergency surgery was performed in 4 of the patients with an initial diagnosis of incarcerated inguinal hernia. The remaining 6 patients were diagnosed incidentally during elective hernioplasty.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drderegunal@yahoo.com,

Müracaat tarihi/Application Date: 15.07.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 20.07.2020

ORCID IDs of the authors: Y.D.G. 0000-0003-4488-236X

lasty. While 9 patients were treated with conventional hernia repair, only one underwent laparoscopy. Surgical findings included 7 normal appendices ve 3 inflamed appendices. Of the 3 patients with appendix adhered to the hernia sac, 2 has appendicitis and 1 has lymphoid hyperplasia. Appendectomy was performed during inguinal hernia repair in 4 patients and hernia repair was performed in 6 patients without appendectomy. Recurrent hernias were not observed in any patients.

Introduction

Amyand's hernia is an uncommon surgical pathology identified by the presence of normal or inflamed appendix vermiformis within the inguinal hernia sac (1 - 3). Claudius Amyand was the first to identify this pathology, by performing an appendectomy through the hernia in the groin area of a boy and entered the literature with his name (1). Amyand's hernia is considered to account for approximately 1% (0.19-1.7%) of all inguinal hernias. Appendicitis in the inguinal canal is rarer in all cases of acute appendicitis, with a rate of approximately 0.1% (0.07-0.13%) (4). Amyand's hernia is often reported in the right inguinal hernia sac as a result of the usual position of the appendix (2,4). It is much rarer in the left inguinal region and may be related to bowel malrotation or situs inversus, (5).

Preoperative diagnosis of Amyand's hernia is difficult. Patients usually present with tenderness and swelling in the groin area and are accidentally diagnosed with a complicated hernia (6). Sometimes it is detected unexpectedly during the repair of an inguinal hernia. (7). There is still controversy about, particularly, how to manage the normal-appearing appendices detected incidentally in the hernia sac during surgery. Some authors recommend only hernia repair without doing an appendectomy (2,8,9), while others prefer appendectomy in all patients (10,11).

Since Amyand's hernia is an uncommon clinical entity in children, there are not enough studies on large series. In this study, it was aimed to present the experience in the management of children with Amyand's hernia that was operated by a single pediatric surgeon.

Materials and Methods

The study protocol was carried out with the approval of the ethics committee (2020.06.22). Ten children with Amyand's hernia who were operated between

Conclusion

Amyand's hernia should be kept in mind in the differential diagnosis of patients with right inguinal hernia. The inflammation status of appendix adhering to the hernia sac should be carefully evaluated for an appropriate treatment decision.

Keywords: Inguinal; Amyand's hernia; Child; Appendectomy

January 2011 and April 2017 by a single pediatric surgeon were analyzed retrospectively. All patients with appendix within the hernia sac were included in this study. The demographic features (age, gender), complaints during admission, treatment methods, features of the surgery, if any, histopathological findings, post-operative results, length of hospital stay, and whether recurrent hernia or appendicitis developed during follow-up were evaluated.

Results

During the study period, 886 children underwent inguinal hernia surgery and in 942 patients appendectomy was performed due to the diagnosis of acute appendicitis. Appendix was within the hernia sac in 10 of the patients. In this study, the incidence of Amyand's hernia among inguinal hernia patients was 1.1%. Acute appendicitis within the hernia sac was detected in 0.3% of patients who underwent appendectomy. Demographic data and clinical features of patients with Amyand's hernia are summarized in Table 1. All patients were male and had indirect right inguinal hernias. The mean age during surgery was 12.02 ± 29.7 months (17 days - 8 years). The most frequent findings on physical examination were swelling in the right inguinal region, then, tender and irreducible swelling in the right inguinal region, abdominal pain and vomiting. Emergency surgery was performed in 3 of the patients due to incarcerated inguinal hernia and 1 of them due to acute abdomen. In remaining 6 patients, the appendix was found within the hernia sac incidentally and elective surgery was performed within 1 week after diagnosis.

No patients were diagnosed preoperatively. Two patients who admitted with incarcerated hernia had preoperative ultrasonography and reported as bowel loop with increased wall thickness expanding from the right inguinal canal to the scrotal area. Leukocytosis was observed in only one patient preoperatively. All patients underwent surgery under general anesthesia. In one patient with vomiting and tenderness

in the right lower quadrant with swelling in the right groin area, laparoscopy was performed due to initial diagnosis of acute abdomen. In laparoscopy, it was observed that the appendix was in the inguinal canal and adhered to the hernia sac and it was hyperemic and edematous. Laparoscopic appendectomy and repair of inguinal hernia was performed. Its pathology was reported to be lymphoid hyperplasia. In all remaining patients, a hernia sac was found by making a transverse inguinal incision and it was opened. If the appendix was adherent to the sac and hyperemic, patients underwent simultaneous appendectomy and high ligation of the hernia sac. If the appendix was

normal-looking and not adherent to the wall, it was reduced into the abdomen and a hernia repair was performed solely (Figure 1).

Appendectomy was carried out in 4 of the patients with Amyand's hernia. The appendix appeared macroscopically edematous and inflammatory in three of them (Figure 2). Their pathology report was acute appendicitis in two and lymphoid hyperplasia in one. In the other patient, the appendix looked normal, but the meso of the appendix was adhered so that it could not be separated from the sac wall (Figure 3). And the pathological diagnosis was acute appendicitis.

Table 1 Demographic data and clinical features of patients

	Age	Gender	Side	Clinical presentation	Appearance of appendix	Surgery	Pathological result
1	30 days	M	Right	Groin swelling	Normal	Hernioplasty*	-
2	25 days	M	Right	Groin swelling	Adherent to sac wall, hyperemic, edematous	Appendectomy+ Hernioplasty	Acute appendicitis
3	35 days	M	Right	Groin swelling	Normal	Hernioplasty	-
4	2 months	M	Right	Groin swelling	Adherent to sac wall, normal	Appendectomy+ Hernioplasty	Acute appendicitis
5	30 days	M	Right	Groin swelling	Normal	Hernioplasty	-
6	50 days	M	Right	Groin swelling	Normal	Hernioplasty	-
7	8 years	M	Right	Groin swelling; vomiting; tenderness and defense in right lower quadrant; leukocytosis +	Adherent to sac wall, hyperemic, edematous	Laparoscopic appendectomy + Hernioplasty	Lymphoid hyperplasia
8	13 months	M	Right	Incarceration; tender and irreducible swelling in the groin	Normal	Hernioplasty	-
9	17 days	M	Right	Incarceration; tender and irreducible swelling in the groin, vomiting	Normal	Hernioplasty	-
10	3 months	M	Right	Incarceration; tender and irreducible swelling in the groin, vomiting	Non-adherent, inflamed, edematous	Appendectomy+ Hernioplasty	Acute appendicitis

*Reduction of appendix into the abdomen and high ligation of inguinal hernia sac, M:Male

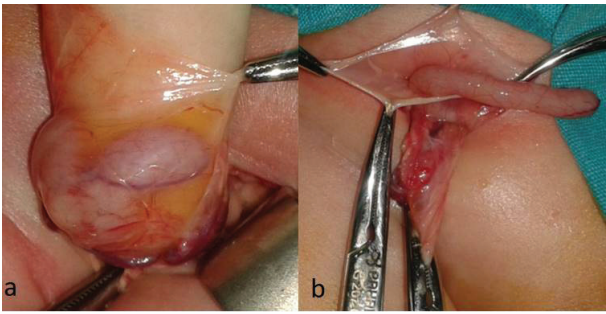


Figure 1. a,b:
Normal-looking appendix within the hernia sac

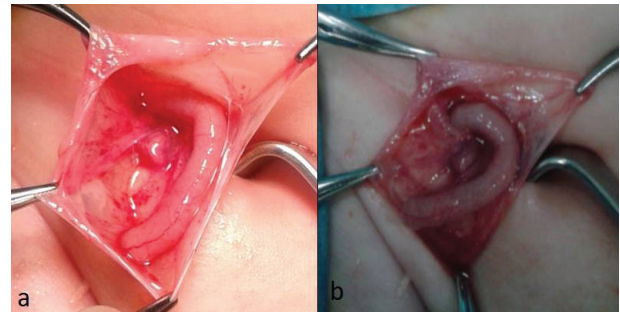


Figure 2. a:
Hyperemic and edematous appendix adherent to hernia sac, b; inflamated appendix in incarcerated hernia sac



Figure 3:
Appendix meso is attached to the wall of hernia sac, appendix is normal-looking (however, the pathology revealed acute appendicitis)

The postoperative course was uneventful. Patients undergoing only hernia repair due to normal appendix were discharged on the same day. Patients who underwent appendectomy were discharged on the 3rd postoperative day. Postoperative wound infection did not develop in any of patients.

No recurrent hernia was encountered during the follow up of the patients. One patient presented to our clinic with acute abdominal pain 3 years later. Since the appendix looked normal at 50 days old and was not adherent to the sac, it was reduced into the abdomen and a hernia repair was performed. He was operated by another pediatric surgeon with a preliminary diagnosis of acute appendicitis, and the pathology was reported to be lymphoid hyperplasia. Appendicitis was not observed in the follow-up of other patients.

Discussion

Inguinal hernia surgery is one of the most frequent pediatric surgery procedures in childhood. Inguinal

hernia is usually diagnosed upon a careful history taking and physical examination, without requiring radiological imaging (12). While the prevalence of inguinal hernia reported in premature infants ranged from 6.3% to 13.7% (13), this rate was reported to be 4.2% between the ages of 0-6 (14). Inguinal hernia is 10 times more often in boys and 3 times more often on the right side (15). As a consequence, Amyand's hernia is primarily seen on the right side and is more common in males and especially in infants. While Amyand's hernia constitutes for 1% of all adult inguinal hernia cases, it is estimated to account for only 0.1% of all appendicitis cases (16). The incidence in pediatric patients is not clear. In this study, the incidence of Amyand's hernia was 1.1%, and the rate of inflamed appendix within the hernia was 0.3%. These results emphasize that this clinical condition is rare.

Whether the relationship of Amyand's hernia with acute appendicitis is coincidental or related with incarceration and inflammation is still debated (9,17). It is generally accepted that as a result of the elevation

of abdominal pressure due to the abdominal muscle contraction, the appendix enters into the hernia sac, and in the advanced stage bacterial overgrowth and inflammation develop in the appendix by disruption of blood supply (18,19). According to the other theory, it has been suggested that manipulation of appendix during an attempt to reduce the incarcerated inguinal hernia can provoke secondary appendicitis, but no scientific evidence of this claim has been shown (1,20). In this study, this hypothesis is not supported, considering that there was no history of repeated manual reduction in two of 3 patients with appendicitis and 1 patient with lymphoid hyperplasia.

It has been published that patients diagnosed with Amyand's hernia usually present with a painful, irreducible mass in the groin area and are taken to emergency surgery with preliminary diagnosis of incarcerated or strangulated hernia (2,9). However, there are cases that have been detected incidentally during elective surgery who have no incarceration findings other than swelling in the right or left groin. In a study of 46 Amyand hernia patients, appendix was observed incidentally in the hernia sac in 37 patients without incarceration symptoms (7). In this study, similarly, Amyand's hernia was found incidentally in 6 patients without incarceration findings. In two of these patients, the appendix was too adhered to separate from the hernia sac and an appendectomy was performed. Although the appendix was appeared to be normal in one, the pathology results of both were reported to be acute appendicitis. The appearance of the appendix is a crucial factor for the appendectomy decision. However, sometimes it can be difficult to distinguish a normal or inflamed appendix macroscopically. Adhesion of the hernial sac to the appendix causes inflammation and impaired blood circulation (21). According to these, it should be remembered that acute appendicitis can be observed histopathologically, even if there are no clinical signs of intestinal obstruction, particularly in appendices adhering to the hernia sac, therefore, more attention should be paid when making the surgical decision.

The benefit of diagnostic imaging is debated for the diagnosis of inguinal hernia (22). It is difficult to identify Amyand's hernia preoperatively and usually occurs incidentally during operation. However, some authors suggest that radiological imaging may help diagnosing Amyand's hernia and give information about the status of the appendix within the hernia sac (23). Preoperative diagnosis can avoid manipulating the appendix within the hernia sac and aid to select the appropriate surgical approach, however, it is not used in routine management of inguinal hernias. In the liter-

ature, Amyand hernia was reported to be overlooked in most ultrasonographic examinations (24). In contrast, Okur et al. evaluated 21 patients with Amyand's hernia, and performed preoperative ultrasonography in 12 patients and reported that they diagnosed Amyand's hernia in 9 patients by showing a tubular structure that ended blindly in the inguinal canal (8). They suggested that the incidence of radiological diagnosis of Amyand's hernia can be increased by informing the radiologists about the Amyand hernia especially in patients with swelling in the right groin area (8). In this study, only two patients underwent preoperative ultrasonography, and both were reported as incarcerated bowel loops and could not be diagnosed. We do not use routine ultrasonography in inguinal hernias and this may prevent radiologists from gaining experience in this regard. Abdomino-pelvic computerized tomography is more useful method for direct imaging of the appendix in the hernia sac (25). However, since the aid of the preoperative diagnosis to the treatment decision is not clear, it is not appropriate to use tomography in routine practice due to the children being exposed to unnecessary radiation.

The optimum treatment of Amyand's hernia is still controversial. Treatment choices vary by the condition of the appendix and the existence of accompanying pathologies. In the presence of perforated or acute appendicitis, the most reasonable approach is to perform appendectomy and repair of hernia through the same incision (2,7,8,26). It is controversial whether an additional appendectomy is required when there is no findings of inflammation in the appendix. According to many authors, traumatization of the appendix in the hernia sac may start an inflammatory process and an appendectomy should be performed to eliminate the risk of acute appendicitis during life (20). Some others argued that the benefit of a prophylactic appendectomy has not been proven and should be evaluated only in appropriate cases (2,7). The appendix; since it is a frequently used organ in appendicocostomy, appendicovesicostomy and in some urinary and urethral procedures, it is recommended that the removal of a normal appendix should be avoided particularly in pediatric cases with a long life expectation (2,7,8,26). It seems logical to avoid incidental appendectomy unless absolutely necessary due to the possibility of being used in different reconstructive surgeries in the future.

Recent advances in minimally invasive surgery has made laparoscopic hernia repair more applicable in children. The laparoscopic treatment of Amyand's hernia facilitates the reduction of the hernia and provides an early diagnosis of ischemic appendix that

may be undetected and cause serious complications. Many authors have reported that laparoscopy was successfully used in the treatment of Amyand's Hernia (27-29). In this series, only one case underwent laparoscopy due to the signs of acute abdomen. Laparoscopic surgery is considered to have an effective role in the treatment of incarcerated inguinal hernia and is useful in determining unexpected disorders.

As a result, Amyand's hernia is an uncommon condition and should be kept in mind in the differential diagnosis of patients with right inguinal hernia. The choice of surgery varies depending on the existence of normal or inflamed appendix. An unnecessary appendectomy should be avoided in pediatric cases with a long life expectation. In particular, the inflammation status of appendix adhering to the hernia sac should be carefully evaluated and the treatment options should be decided accordingly. In addition, the laparoscopy appears to be an effective and safe procedure in pediatric cases with Amyand's hernia.

References

- Hutchinson R. Amyand's hernia. *J R Soc Med.* 1993;86(2):104-5.
- Sharma H, Gupta A, Shekhawat NS, Memon B, Memon MA. Amyand's hernia: a report of 18 consecutive patients over a 15-year period. *Hernia.* 2007;11(1):31-5.
- Almetaher HA, Mansour MA, Arafa MA. Management of Amyand's hernia in children: should appendectomy be mandatory or not?. *Annals of Pediatric Surgery.* 2020;16:14. doi: 10.1186/s43159-020-00021-3
- Patoulias D, Kalogirou M, Patoulias I. Amyand's Hernia: an Up-to-Date Review of the Literature. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2017;60(3):131-4.
- Bakhshi GD, Bhandarwar AH, Govila AA. Acute appendicitis in left scrotum. *Indian J Gastroenterol.* 2004;23(5):195.
- Vermillion JM, Abernathy SW, Snyder SK. Laparoscopic reduction of Amyand's hernia. *Hernia* 1999;3:159-60.
- Cigsar EB, Karadag CA, Dokucu AI. Amyand's hernia: 11 years of experience. *J Pediatr Surg.* 2016;51(8):1327-9.
- Okur MH, Karacay S, Uygun I, Topcu K, Ozturk H. Amyand's hernias in childhood (a report on 21 patients): a single-center experience. *Pediatr Surg Int.* 2013;29(6):571-4.
- Cankorkmaz L, Ozer H, Guney C, Atalar MH, Arslan MS, Koyluoglu G. Amyand's hernia in the children: a single center experience. *Surgery.* 2010;147(1):140-3.
- Priego P, Lobo E, Moreno I, Sanchez-Picot S, Gil Olarte MA, Alonso N, et al. Acute appendicitis in an incarcerated crural hernia: analysis of our experience. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005;97(10):707-15.
- Gurer A, Ozdogan M, Ozlem N, Yildirim A, Kulacoglu H, Aydin R. Uncommon content in groin hernia sac. *Hernia.* 2006;10(2):152-5.
- Lao OB, Fitzgibbons RJ, Cusick RA. Pediatric surgery pediatric inguinal hernias, hydroceles, and undescended testicles. *Surg Clin North Am.* 2012;92(3):487-504.
- Fu YW, Pan ML, Hsu YJ, Chin TW. A nationwide survey of incidence rates and risk factors of inguinal hernia in preterm children. *Pediatr Surg Int.* 2018;34(1):91-5.
- Pan ML, Chang WP, Lee HC, Tsai HL, Liu CS, Liou DM, et al. A longitudinal cohort study of incidence rates of inguinal hernia repair in 0- to 6-year-old children. *J Pediatr Surg.* 2013;48(11):2327-31.
- Ein SH, Njere I, Ein A. Six thousand three hundred sixty-one pediatric inguinal hernias: a 35-year review *J Pediatr Surg.* 2006;41(5):980-6.
- Michalinos A, Moris D, Vernadakis S. Amyand's hernia: a review. *The American Journal of Surgery.* 2014;207(6):989-95.
- Bar-Maor JA, Zeltzer M. Acute appendicitis located in a scrotal hernia of a premature infant *J Pediatr Surg.* 1978;13(2):181-2.
- Abu-Dalu J, Urca I. Incarcerated inguinal hernia with a perforated appendix and periappendicular abscess: report of a case. *Dis Colon Rectum.* 1972;15(6):464-5.
- Weber RV, Hunt ZC, Kral JC. Amyand's hernia. Etiologic and therapeutic implications of two complications. *Surg Rounds.* 1999;22:552-6.
- Ofili OP. Simultaneous appendectomy and inguinal herniorrhaphy could be beneficial. *Ethiop Med J.* 1991;29(1):37-8.
- Gündüz M. Amyand's Hernia in Children. *Haydarpaşa Numune Medical Journal.* 2018;58(1):45-7.
- Tisdale JB, Barwell NJ. Amyand's hernia and peri-appendicular abscess in primary care. *Hernia.* 2008;12(3):311-2.
- Celik A, Ergün O, Ozbek SS, Dökümcü Z, Balık E. Sliding appendiceal inguinal hernia: preoperative sonographic diagnosis. *J Clin Ultrasound.* 2003;31(3):156-8.
- Inan I, Myers PO, Hagen ME, Gonzalez M, Morel P. Amyand's hernia: 10 years' experience. *Surgeon.* 2009;7(4):198-202.
- Ash L, Hatem S, Ramirez GA, Veniero J. Amyand's hernia: a case report of prospective ct diagnosis in the emergency department. *Emerg Radiol.* 2005;11(4):231-2.
- Kaymakci A, Akillioglu I, Akkoyun I, Guven S, Ozdemir A, Gulen S. Amyand's hernia: a series of 30 cases in children. *Hernia.* 2009;13(6):609-12.
- Rehman MR, Panteli C, Tsang T. Laparoscopic repair of Amyand's hernia in an 8-week-old infant. *Hernia.* 2010;14(4):443-5.
- Tycast JF, Kumpf AL, Schwartz TL, Coln CE. Amyand's hernia: a case report describing laparoscopic repair in a pediatric patient. *J Pediatr Surg.* 2008;43(11):2112-2114.
- Li B, Zhang JY, Wang YB, et al. Laparoscope-assisted diagnosis and treatment for Amyand's hernia in children-report of six cases. *Pediatr Surg Int.* 2013;29(5):525-8.

AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİNE NEDEN OLAN DEV MESANE TAŞI; BİR OLGU SUNUMU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

A GIANT BLADDER STONE THAT CAUSED ACUTE RENAL INSUFICIENCY; A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Tayfun ÇİFTECİ¹, Osman ERGÜN¹, Alim KOŞAR¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Üroloji AD. Isparta, Türkiye

Cite this article as: Çiftceci T, Ergün O, Koşar A. A Giant Bladder Stone That Caused Acute Renal Insuficiency; A Case Report And Review Of The Literature. Med J SDU 2020; 27(3): 409-412.

Öz

Mesane taşları, 50 yaş üstü erkeklerde daha sık görülmekle beraber tüm üriner sistem taşlarının %5'ni oluşturmaktadır. Mesane taşları sıklıkla obstruktif semptomları olan hastaların araştırılmaları sırasında insidental olarak saptanır ve genelde hastaların şikayetleri dizüri ve hematüridir. Ayrıca dev mesane taşları hidronefroza yol açabilir. Bundan dolayı üst üriner sistemin uygun görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi ve böbrek fonksiyon testlerinin yapılması gereklidir.

72 yaş erkek hasta, idrar yaparken zorlanma ve kanama şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Üriner sistem ultrasonunda (USG), bilateral böbrek toplayıcı sistemde grade 2-3 dilatasyon tespit edildi. Çekilen kontrastsız tüm abdomen ince kesit bilgisayarlı tomografisinde mesaneyi dolduran 9,1x6,7x6 cm boyutlarında taş gözlemlendi. Prostat boyutu 200 cc idi. Hastaya yatışının 6. Gününde açık sistolitotomi operasyonu uygulandı. Hastadan 10x7x6 cm' lik, 270 gr ağırlığında taş ektakte edildi.

Bizim olgumuzda olduğu gibi mesane taşlarının akut böbrek dilatasyonu yapması nadir görülür ve literatürde bu yaygın sınırlı sayıdadır. Patofizyolojik olarak me-

sane taşlarının bilateral üreter orifislerine bası yaptığı ve kronik irritasyonun mesane duvar kalınlığını artırarak orifislerde obstrüksiyon oluşturduğu düşünülmektedir .

Sonuç olarak mesane taşları çeşitli semptom ve klinik ile karşımıza gelmektedir. Olgumuzdaki gibi idrar çıkışında azalma ve böbrek dilatasyonu olan vakalarda mesane taşları akla getirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Mesane taşı , akut böbrek yetmezliği

Abstract

Bladder stones are more common in men over 50 years of age, but constitute 5% of all urinary system stones. Bladder stones are often detected incidentally during the investigation of patients with obstructive symptoms, and the complaints of patients are usually dysuria and hematuria . Also giant bladder stones can lead to hydronephrosis. Therefore, it is necessary to evaluate the upper urinary tract with appropriate imaging methods and to study renal function tests.

A 72-year-old male patient was admitted to our outpatient clinic with complaints of strain and bleeding.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: tayfun.1417@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 23.05.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 25.07.2019

ORCID IDs of the authors: T.Ç. 0000-0002-7719-5753; O. E. 0000-0001-7611-0933 ;

A. K. 0000-0003-1996-4654

Urinary system ultrasonography (USG) showed bilateral dilatation of bilateral kidney collecting system. Computed tomography of the abdomen revealed a 9,1x6,7x6 cm stone that filled the bladder. The prostate size was 200 cc. On the 6th day of his hospitalization, open cystolithotomy was performed. 10x7x6 cm, 270 g weight stone was extracted from the patient.

Acute renal dilatation of the bladder stones as in our case is rare and the literature is limited in this literature. Pathophysiologically, it is thought that bladder

stones compress the bilateral ureter orifices and chronic irritation increases the bladder wall thickness and causes obstruction in the orifices .

As a result, bladder stones present with various symptoms and clinical features. In our case, bladder stones should be considered in cases with reduced urine output and renal dilatation.

Keywords: Bladder stone, acute renal failure

Giriş

Bilinen en eski taş öyküsü M.Ö 4800 yılına Antik Mısır'a dayanmaktadır (1). Mesane taşları, 50 yaş üstü erkeklerde daha sık görülmekle beraber tüm üriner sistem taşlarının %5'ni oluşturmaktadır (2). Gelişmekte olan ülkelerde sanayileşmiş ülkelere göre daha sık gözlemlenmektedir. Mesane taşına neden olan etyolojik faktörün tespiti hastalığın tedavisinin yönetimi ve taş rekürrensini önlenmesi açısından çok önemlidir. Etiyolojisinde benign prostat hiperplazisi (BPH), üretral darlık, kadınlarda inkontinans cerrahisi, spinal kord yaralanması, serebrovasküler hastalık gibi nörolojik problemler, enfeksiyonlar, gibi nedenler yer almaktadır (2-7). Mesane taşları sıklıkla obstruktif semptomları olan hastaların araştırılmaları sırasında insidental olarak saptanır ve genelde hastaların şikayetleri dizüri ve hematüridir (8). Ayrıca dev mesane taşları hidronefroza yol açabilir. Bundan dolayı üst üriner sistemin uygun görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi ve böbrek fonksiyon testlerinin yapılması gereklidir. Bu olgu sunumunda dev mesane taşı olan 72 yaşında, erkek hastamız değerlendirildi.

Olgu

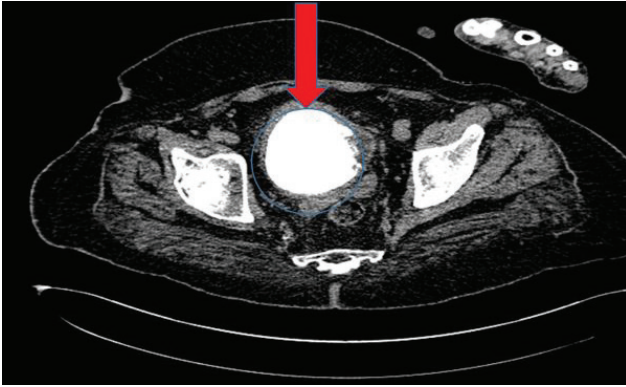
72 yaş erkek hasta, idrar yaparken zorlanma ve kanama şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın alınan detaylı anamnezinde, BPH ve mesane taşı nedeniyle dış merkezde takipli olduğu ve önerilen cerrahi tedavileri kabul etmediği bilgisine ulaşıldı. Hasta silodosin kullanıyordu ve bilinen bir operasyon öyküsü yoktu. Hastanın başvurusunda IPSS (Uluslararası Prostat Semptom Skoru):26 (depolama: 10, boşaltım: 16), PSA: 2,6 ng/dl idi. Üroflowmetri yapamayan hastanın eşlik eden komorbiditeleri: intrakranial menenjiyon ve hipertansiyon (HT) idi. Hastanın fizik muayenesinde genel durumu orta-kötü ve kooperasyon zayıf idi. Laboratuvar sonuçları kreatin:3.71 mg/dl, tam idrar tahlilinde 500 eritrosit mevcuttu. Üriner sistem ultrasonunda (USG), bilateral böbrek toplayıcı sistemde

grade 2-3 dilatasyon tespit edildi. Çekilen kontrastsız tüm abdomen ince kesit bilgisayarlı tomografisinde mesaneyi dolduran 9,1x6,7x6 cm boyutlarında taş gözlemlendi (Şekil 1-2). Prostat boyutu 200 cc idi. Hastaya postrenal akut böbrek yetmezliği nedeni ile üretral sonda takıldı. Kreatin değerlerinde düşme (yatışın 6. Günü kreatin: 2 mg/dl) gözlemlendi. Hastaya yatışının 6. Gününde açık sistolitomi ve transvezikal açık prostatektomi yapıldı. Hastadan 10x7x6 cm' lik, 270 gr ağırlığında taş ektrakte edildi (Şekil 3). Hastada intra-operatif ve post-operatif herhangi bir komplikasyon meydana gelmedi. Post-operatif 6. gününde üretral kateteri çekilen hastanın uroflowmetrisinde Qmax: 18/ 210 ve PMR: (post miksiyonel rezidü akım): 30 cc olduğu görüldü. Post-operatif 8. gününde genel durumu düzelen ve kreatin düşüşü devam eden hasta önerilerle taburcu edildi. 2 hafta sonra yapılan kontrol USG' de hastada böbrek dilatasyonunun olmadığı ve kreatin değerinin 0,9 mg/dl' ye gerilediği gözlemlendi.

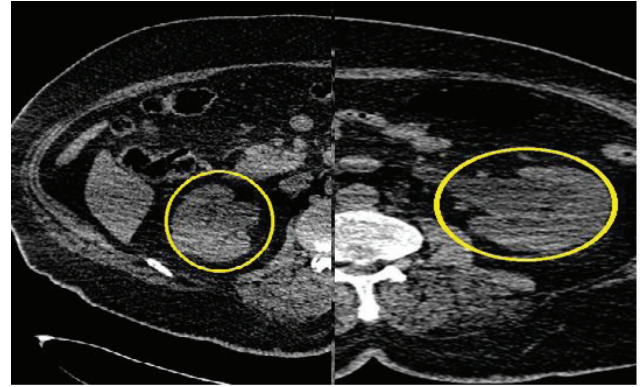
Tartışma

Mesane taşları tüm üriner sistem taşlarının yaklaşık %5'ni oluşturmaktadır (2). Mesane taşları primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Sekonder mesane taşları, BPH, post vezikal obstrüksiyonu, kronik idrar yolu enfeksiyonu gibi durumlarda oluşmaktadır (9-10). En sık başvuru şekli akut idrar retansiyonu ve hematüri olmakla beraber, dizüri, sık işeme, kesintili işeme ve ani hareketlerle meydana gelen karın ağrısı semptomları da eşlik edebilir (2). Bizim olgumuzda olduğu gibi mesane taşlarının akut böbrek dilatasyonu yapması nadir görülür ve literatürde bu yayın sınırlı sayıdadır (11-13). Patofizyolojik olarak mesane taşlarının bilateral üreter orifislerine bası yaptığı ve kronik irritasyonun mesane duvar kalınlığını artırarak orifislerde obstrüksiyon oluşturduğu düşünülmektedir (12-13).

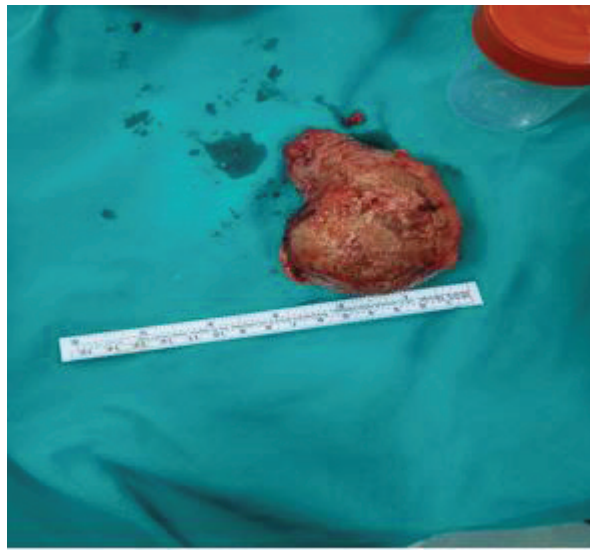
Mesane taşlarının tanısı direkt üriner sistem grafisi (DÜSG) ile konulabilir ancak non opak taşlarda USG daha faydalıdır (11). Mesane taşlarının kesin tanısı



Şekil 1: Mesane Taşı BT Görüntüsü



Şekil 2: Bilateral Renal Dilatasyon



Şekil 3: Posoperatif Mesane Taşı

sistoskopidir. Primer mesane taşlarının tedavisinde sistolitotomi, endoskopik sistolitripsi, perkutan sistolitripsi, ESWL (ESWL-Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy) teknikleri tercih edilebilir. Çocuk ve genç hastalarda hem üretral çapın az olması, hem de üretra zedelenmesine neden olmamak için transüretral girişimler öncelikle tercih edilmemektedir (14). Çocuk ve genç hastalarda ESWL de üretra çapının dar olması sebebiyle tercih edilmemektedir (15). Yetişkinlerde en sık kullanılan yöntem transüretral sistolitripsidir ancak taş boyutu artıçça başarısı azalmaktadır. Olgumuzda olduğu gibi taş yükünün fazla olduğu hastalarda açık sistolitotomi en iyi tedavi seçeneğidir (16). Biz bu olguda taşın boyutu nedeniyle açık sistolitotomiyi tercih ettik.

Sonuç olarak mesane taşları çeşitli semptom ve klinik ile karşımıza gelmektedir. Olgumuzdaki gibi idrar çıkışında azalma ve böbrek dilatasyonu olan vakalarda mesane taşları akla getirilmelidir.

Kaynaklar

1. Shattock SG. A prehistoric or predynastic Egyptian calculus. *Trans Pathol Soc Lond* 1905;56:275.
2. Schwartz BF, Stoller ML: The vesical calculus. *Urol Clin North Am* 2000;27(2):333-46.
3. Razvi HA, Song TY, Denstedt JD: Management of vesical calculi: Comparison of lithotripsy devices. *J Endourol* 1996; 10:559-63
4. Kancha RK, Anasuya A. Contribution of vitamin A deficiency to calculogenic risk factors of urine: Studies in children. *Biochem Med Metab Biol* 1992;47:1- [http://dx.doi.org/10.1016/0885-4505\(92\)90002-G](http://dx.doi.org/10.1016/0885-4505(92)90002-G)
5. Ali SH, Rifat UN. Etiological and geographical study on urolithiasis in Iraq. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1453-1457. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-005-1971-0>
6. Benzhang J, Zhiping W, Changshi G. Fragment of pubis through the urinary bladder wall causing urinary bladder calculus. *Urol Res* 2012;40:181-183. <http://dx.doi.org/10.1007/s00240-011-0396-4>
7. Mahmoud M, Bassem SW. Bladder erosion of tension-free vaginal tape presente as vesical stone; management and review of literature. *Int Urol Nephrol* 2007;39:453-455. <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-006-9080-y>
8. Menon M, Bhalchandra GP, Drach GW. Urinary Lithiasis: Eti-

- ology, Diagnosis, and medical management . In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (Eds), Campbell's Urology, 7th Ed., WB Saunders, Philadelphia, 1998, pp:2661-773.
9. Hammad FT, Kaya M, Kazim E. Bladder calculi: Did the clinical picture change? Urology 2006;67:1154-8.
 10. Chen Y, DeVivo MJ, Lloyd LK. Bladder stone incidence in persons with spinal cord injury: Determinants and trends, 1973-1996. Urology 2001;58:665-70.
 11. Halil ÇİFTÇİ, Murat SAVAŞ: Dev mesane taşına bağlı tek taraflı hidronefroz. Türk Üroloji Dergisi 2008;34:261-263.
 12. Komori K, Iwasaki A, Ikegami M, Kajikawa J, Kishimoto T. Giant bladder stone hinyokika kiyo 2000;46:37-40.
 13. Sundaram CP, Houshiar AM, Reddy PK. Bladder stone causing renal failure. Minn Med 1997;80:25-26.
 14. Mosbah A, Krid M, Baccouche S: Transurethral bladder lithotripsy using the Lithoclastin children. Apropos of 7 cases. Prog Urol.1995, 5:79-81
 15. Goel MC, Baserge NS, Babu RV, et al: Pediatric kidney:Functional outcome after extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol. 1996, 155:2044-46 Guidelines on Benign
 16. Torricelli FC, Mazzucchi E, Danilovic A, Coelho RF, Srougi M. Surgical management of bladder stones: literature review. Rev. Col. Bras. Cir. 2013;40:227-33.

BÖBREK NAKLİNDE HÜCRESEL TEDAVİLERİN KULLANIMI

CELL THERAPIES IN KIDNEY TRANSPLANTATION

Özgür ŞENOL¹, Egemen KAYA², Volkan KARAKUŞ³

¹Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji ABD, İzmir

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD, Muğla

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, Muğla

Cite this article as: Şenol Ö, Kaya E, Karakuş V. Cell Therapies in Kidney Transplantation. Med J SDU 2020; 27(3): 413-420.

Öz

Günümüzde, tıp, cerrahi alanında görülen gelişmeler ve teknolojik olarak geliştirilen modern ilaçların kullanımıyla beraber, geçtiğimiz yüzyılda böbrek hastalıkları da dahil olmak üzere, ölümcül olan birçok hastalık artık tedavi edilebilir konuma gelmiştir. Böbrek nakli, elde edilen başarılar ile beraber, hem böbrek hastalıkları için bir tedavi seçeneği haline gelmiş ve böbrek nakil oranları artış göstermiş, hem de beklenen yaşam süresi uzamıştır. Böbrek nakli yapılan hastaların cerrahi sonrası tedavi süreçlerinde immünsüpresif ilaçlar kullanılmaktadır. Yeni geliştirilmeye çalışılan tedavi seçenekleri ile hem böbrek naklinde elde edilen başarı oranı arttırılmaya çalışılmakta hem de immünsüpresif ilaçların kullanımının yol açtığı yan etkilerin giderilmesi amaçlanmaktadır. Hücresel tedaviler de böbrek naklinde kullanılması için üzerinde çalışılan tedavi seçeneklerinden birisidir. Düzenleyici T hücreler, B hücreler ve makrofajlar; dendritik hücreler ve mezenkimal kök hücreler organ nakillerinde kullanılması için araştırma ve deneme yapılan hücre kaynaklarıdır. Deney hayvanlarında organ nakil modellerinde yapılan çalışmalarda, hücre tedavileri ile başarılı sonuçlar alındığı gösterilmiştir. Bu derlemede, böbrek naklinde günümüzde kullanılan ve de kullanılmaya aday olan hücre tedavileri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Böbrek Nakli, hücre tedavisi, düzenleyici T hücre tedavisi, dendritik hücre tedavisi, mezenkimal kök hücre tedavisi

Abstract

At the present time, with the development of medicine, surgery and the use of technologically advanced modern drugs, many diseases, including kidney diseases, have become treatable. Kidney transplantation has become a treatment option for kidney diseases and kidney transplant rates have increased as well as life expectancy has been prolonged by means of obtained success. Immunosuppressive drugs are used in the posttransplant treatment process of renal transplant patients. With the new treatment options, it is aimed to increase the success rate of kidney transplantation and also to eliminate the side effects which are caused by the use of immunosuppressive drugs. Cellular therapies are one of the treatment options that are studied for use in kidney transplantation. Regulator T cells, regulator B cells, regulator macrophages, dendritic cells, mesenchymal stem cells are cell sources that are searched and experimented for use in organ transplantation. It has been shown that successful results have been obtained by using cell therapies in studies carried out with experimental animal models for transplantation. In this review, cell therapies used in and candidate for renal transplantation are discussed.

Keywords: Renal transplantation, cell therapy, regulatory T cell therapy, dendritic cell therapy, mesenchymal stem cell therapy

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

Müracaat tarihi/Application Date: 08.05.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 24.06.2019

ORCID IDs of the authors: Ö.Ş. 0000-0002-1062-3290; E.K. 0000-0003-0466-7294;

V.K. 0000-0001-9178-2850

Giriş

Böbrek, kandaki toksinleri uzaklaştırarak, vücuttaki iç homeostazisin sağlanmasında oldukça önemli görevi olan, yüksek derecede damarlanmış bir organdır (1). Akut ve kronik böbrek hasarının önlenmesi ve tedavisi son dönem böbrek hastalığına gidişin durdurulmasında önemli bir aşama olarak görülmektedir. Son dönem böbrek hastalıkları, günümüz toplumunda sıklıkla, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi hastalıkların sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Böbrek nakli, çeşitli patolojilerin sonucunda oluşan son dönem böbrek hastalığı için uzun dönemde en etkili tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Ancak nakil sonrası böbrek reddi, greft sağ kalımını oldukça düşük seviyelere indirmektedir. Yeni cerrahi tekniklerin geliştirilmesi ve immünsüpresif ajanların kullanımıyla birlikte böbrek nakli sonrası en yüksek faydanın alınması sağlanmaktadır (2).

Böbrek nakli yapılan hastalarda greft reddinin önlenmesi için immünsüpresif ilaçlar kullanılmaktadır. Fakat kullanılan immünsüpresifler hem kanser ve enfeksiyon riskini arttırmakta, hem de immünolojik olarak grefti reddetme riski düşük hastalarda bile, uzun vadeli greft sağ kalımı düşük seviyelerde kalmaktadır (3). Bu durum göze alındığında, nakil hastaları için hücre tedavileri alternatif kaynaklar olarak görülmektedir. Son yıllarda böbrek nakil alıcısında bağışıklığı düzenlemek için uygulanan hücre temelli tedaviler yenilikçi yaklaşımlar olarak dikkat çekmektedir. Bu yaklaşımlar, organ nakli alıcısına immün düzenleyici özelliği olan hücrelerin nakledilmesiyle efektör ve düzenleyici yolak arasında dengeyi sağlamak ve sonuç olarak allogreftte karşı immün yanıtı kontrol edebilme-yi içermektedir (4).

Böbrek Nakli İmmunolojisi

Organ naklinde, donör greft antijenlerinin, büyük doku uygunluk kompleksi (MHC) moleküllerinin alıcı T hücreleri tarafından tanınması, akut hücresel rejeksiyon sürecinin altında yatan temel mekanizmadır. Alıcı T hücreleri donör antijenlerini, ya greftin dışına doğru göç eden antijen sunan hücrelerin (ASH) yüzeylerindeki MHC ile direkt olarak tanır, ya da alıcının ASH'leri tarafından indirekt olarak tanır (5). (Şekil 1)

Kısa ömürlü donör ASH'lere bağlı olan direkt tanıma yoluyla, adaptif immün yanıtın başlaması için baskın bir role sahiptir ve çok yüksek miktarda T hücrenin aktivasyonuna yol açar (6). T hücrelerin yaklaşık olarak %10'u, donör MHC molekülünü direkt olarak tanımaktadır (7, 8). Bu oran indirekt yolak ile aktif olan T hücrelerin oranının neredeyse yüz katıdır. Alıcıda aktif olan T hücreleri (CD4+ ve CD8+ T hücreler) klo-

nal çoğalmaya gider ve efektör T hücrelere farklanır, ardından nakil böbreği hasara uğratan mekanizmada rol almak için grefte göç eder (4).

Allo-antijene yanıtta efektör CD4+ T hücreleri yüksek düzeyde interferon- γ (IFN- γ) ve IL-2 üreten ve salıyıcı yardımcı T 1 hücrelere (Th1) farklanmaları için uyarılırlar (9). IFN- γ , greft MHC ve adezyon moleküllerinin ifadesini arttırmakta, bu durum da grefte zararlı olan gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonuna aracılık etmek için makrofajları aktive eden T hücrelerin greft infiltrasyonuna sebep olmaktadır (10, 11). IL-2, T ve B hücrelerinin proliferasyonu için büyüme faktörü olarak görev yapar ve B hücrelerini antikor üreten plazma hücrelerine dönüştürür (4, 9, 10). Antikor aracılı greft hasarı daha sonra kompleman aktivasyonu veya antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksik efektör hücrelerinin toplanması yoluyla gerçekleşir (12). Sitotoksik CD8+ T hücreleri, ya litik enzim salarak ya da hedef doku hücrelerinin apoptozunu Fas-FasL etkileşimleri yoluyla teşvik ederek hücre ölümünü indükler ve grefti yok eder (13). Antijene özgül efektör T hücreleri, ikincil lenfoid organlarda aktive edilen naif T hücrelerini ve non-lenfoid bölgelerde yeniden aktive olabilen ve klonal çoğalmaya uğrayabilen bellek T hücrelerini (Tmem) içerir (14). Organ naklinde Tmem hücreler çok büyük problem oluşturmaktadırlar. Önceki enfeksiyonlara veya aşılamalara yanıt olarak üretilen hafıza T hücresi havuzu, heterolog bağışıklık olarak adlandırılan bir süreç olan verici hücrelerdeki MHC moleküllerini tanıyıp immün yanıt oluşturabilen bellek T hücrelerini içerir. Tmem hücrelerin naif T hücrelere göre immünsüpresifler ile baskılanması veya ortadan kaldırılması çok daha zordur (15, 16). Dahası, vericiye özgü hafıza T hücresi aracılı reddi önlemek veya inhibe etmek son derece zordur. Naif T hücrelerini inhibe eden şu andaki immünsüpresif ilaçlar bellek-T-hücresi aracılı reddi önlemede minimal etkilere sahiptir (17). Dolayısıyla, nakil öncesi alloreaktif bellek T hücrelerinin varlığı ile takrolimus veya sirolimus esaslı immünsüpresif tedavilere rağmen meydana gelen akut rejeksiyon atakları arasında güçlü bir ilişki olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.

Aktive edilmiş T hücreleri aynı zamanda, transkripsiyon faktörü forkbox protein P3'ün (FOXP3) yüksek seviyelerini ifade eden, CD4+CD25+ T hücrelerinin ayrı bir alt kümesi olan düzenleyici T (TREG) hücrelerine farklanabilir. TREG hücreleri, otoimmüniteyi kontrol etmede önemli bir role sahiptir. Deneysel kanıtlar, nakil toleransını arttırarak alloimmün T hücre yanıtını baskıladığını gösterir (18, 19). (Şekil 2)

Böbrek Naklinde Hücresel Tedavi

Hücresel tedavide temel yaklaşım, istenen özellik-

lerdir (33). Ancak nakil hastalarında büyük bir problem oluşturan greft rejeksiyonuna da sebep olurlar. DH'ler ontogenik ve fonksiyonel özelliklerine göre konvansiyonel DH, plazmasitoid DH, Langerhans hücresi, inflamatuvar DH gibi alt gruplara da ayrılmaktadır (34).

DH'ler in vitro olarak immünojenik veya tolerojenik hücreler olarak farklılaştırılabilir. İmmünojenik DH'ler yüksek oranda CD80 ve CD86 ifade eder, IL1 β , IL12, TNF α gibi pro-inflamatuvar sitokinler üretirler ve T hücre proliferasyonunu uyarırlar. Tolerojenik DH'ler (Tol-DH) ise kostimülatör molekülleri düşük oranda ifade ederken, IL-10 ve TGF β gibi immünmodülatör sitokinleri üretirler ve T hücre proliferasyonunu bozarlar (35).

İmmünojenik DH'ler, üç sinyal yolu kullanılarak T hücresi aktivasyonuna ve proliferasyona neden olur:

- 1- MHC molekülleri üzerinde antijenler sunarlar.
- 2- Yardımcı uyarıcı moleküller ekspres ederler
- 3- Pro-inflamatuvar molekülleri salgırlarlar.

Sadece tüm üç sinyal yolu mevcut olduğunda DH'ler T hücrelerini aktive edebilir (36).

TolDH'ler ayrıca immün toleransı artırmak için Treg hücreleri ile etkileşime girebilirler. DH'lerin bağışıklık toleransında oynadıkları rol iki yönlüdür. Birincisi, timusta kendiliğinden reaktif timositlerin yok edilmesinde rol oynarlar (37). İkincisi ve nakil ile ilgisi olan da, periferik toleransta yardımcı olmalarıdır. Bunu T hücre aktivasyonu için gerekli olan yardımcı uyarıcı moleküller eksikken antijenlerin sunumu ile yaparlar. Bu, T hücresinin tepkisizliğine ve Treg hücrelerin uyarılmasına neden olur (37, 38). TolDH'ler düzenleyici hücreleri uyararak, uzun dönemde allogreftin korunmasını sağlar (20).

Klinikte TolDH'ler kullanılarak, donör özgül nakiller (DST) de yapılmaya çalışılmaktadır. Donör anijenlerine tolerans oluşturmak için alıcıya donör-özgül kan nakli yapılarak negatif immünizasyon sağlanmakta veya nakil gününde alıcıdan türetilmiş DH'ler uygulanmaktadır. Organ nakli sırasında hem verici hem de alıcı kökenli immatür DH'lerin intravenöz enjeksiyonu, solid organ nakli modellerinde allogreft sağkalım süresini uzatmıştır (39, 40). Canlı donör böbrek nakillerinde, immünsüpresif tedaviye ek olarak DST olan ve olmayan grupların karşılaştırıldığı bir çalışmada, DST olan grupta akut rejeksiyonun azaldığı, nakilden 1 ve 10 yıl sonra optimal böbrek fonksiyonlarının ise daha iyi olduğu saptanmıştır (20). Diğer taraftan, nakilde allojenik moleküllerin olması kaçınılmazdır ve HLA'ya karşı duyarlılaşma allogreft rejeksiyon riskini doğurur (41). Nakillerde dendritik hücre bazlı tedavilerde donör ve alıcı dendritik hücrelerinin güvenliği ve etkinliği halen tartışılmaktadır.

Düzenleyici Hücreler

Organ nakli sonrası tedavide ana hedef kronik rejeksiyonun önlenmesidir; uzun dönemli etkili olabilmek için düzenleyici hücrelerin uyarılması gerekmektedir. TolDH'ler düzenleyici T ve B hücreleri uyarmakta ve immünmodülatör etki ile allojenik çoğalma önlenmektedir (20).

Düzenleyici T hücreler

Doğal olarak meydana gelen düzenleyici T hücreler (Treg) hücreler, timustaki naif T hücrelerinden oluşur ve hücre yüzey belirteçleri CD4+CD25+FoxP3+ ifade etmeleri ile karakterize edilir. Bu naif T hücreler, hücre sel tedavi için ikincil bir Treg kaynağı olabilmeleri için TGF- β indüksiyonu ile in vitro olarak Treg hücrelere dönüştürülebilirler (42, 43). Bunun yanında Tr1, CD8+ ve CD3+CD4-CD8- Treg hücreler bulunmaktadır (44). Treg hücreler immün yanıtın kontrol edilmesinde benzersiz bir özelliğe sahiptir: klonal delesyondan kaçan özel reaktif lenfositleri baskılayarak immünolojik toleransı sürdürürler; inhibitör sitokin sekresyonunu (TGF- β , IL-10 gibi mediatörler aracılığıyla), sitotoksitesiyi ve NK hücrelerinin inhibisyonunu ve ASH'lerin doğrudan modülasyonunun kombinasyonuyla birçok seviyede bağışıklık sistemini baskılayabilirler (43). Treg hücrelerin farklı yollar üzerinden immün yanıtı kontrol edebilmesi, uzun vadeli greft sağ kalımını kolaylaştırmak için umut verici bir tedavi olabileceğini düşündürmekte ve onları tolerojenik hücre tedavisi için çok uygun bir aday yapmaktadır (45-47). Antijen özgüllüğü başarılı bir Treg hücre tedavisinin temelini oluşturmaktadır (48). Bu şekilde Treg hücrelerin terapötik gücü artırılırken, hedef dışı baskılama da azaltılır. Klinikte kullanılan Treg'ler uzun süreli in-vitro uyarım ile oluşturulabilir; ancak bu da teknik olarak zor ve maliyetlidir (49). Aynı zamanda, bu teknik için gerekli tekrarlayan antijen uyarımları, Treg'lerin kararlılığını bozabilir (50). Son zamanlarda, Treg izolasyonu ve proliferasyonu için, periferik kandan (PB), umbilikal kordon kanından (UCB) ve naif periferik kan prekürsörleri kaynaklı Treg'lerin izole edilip proliferasyonu ile ilgili yöntemler konusunda gelişmeler olmuştur (47). Deney hayvan modelleri üzerinde de yapılan çalışmalardan olumlu sonuçlar alınmıştır (51). Hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) yapılmış hastalarda özellikle ölümcül bir nakil komplikasyonu olan greft versus host hastalığında (GVHD) hücre sel tedavi olarak Treg hücreleri kullanılmıştır (52, 53).

Genel olarak GVHD çalışmalarından elde edilen olumlu sonuçlar, Treg hücrelerinin rejeksiyon riski yüksek olan veya standart immünsüpresyondan olumsuz etkilenen hastalarda kullanılmadan önce, solid organ naklinde başlangıçta yardımcı tedavi olarak kullanılabilmeceğini düşündürmektedir (53). Böylece Treg'ler mi-

nimal bir komplikasyon riski oluşturacak şekilde solid organ naklinde kullanılabilir (54).

Düzenleyici B Hücreler

Düzenleyici B hücreler (Breg) çeşitli B hücre öncüllerinden gelişir, öz toleransı sürdürür ve otoimmüniteyi önler (55). Düzenleyici fonksiyon gösteren B hücre alt grupları IL-10 üreten Breg hücreler (B10 veya Br1); TGF- β üreten B hücreler (Br3) ve Foxp3+ B hücreleri içeren düzenleyici B hücreler olarak tanımlanmıştır (56). Sağlıklı farelerde Breg hücreler, dalak veya lenf nodu B hücrelerinin %5'ini, peritoneal boşlukta bulunan B hücrelerinin %10'unu oluşturmaktadır (57). Breg hücrelerin etkileri, IL-10, IL-35, TGF- β gibi immünmodülatör sitokinler, immünglobulin salgısı, Granzim B aracılı sitotoksik aktivite, temas bağımlı mekanizmalar ile düzenlenmektedir (58). Breg hücrelerin patojenik donör reaktif T hücreleri baskıladığı ve özellikle supresif sitokin olan IL-10 salgılayarak immün yanıtı baskıladığı saptanmıştır (59). IL-10 sitokini nakilde, rejeksiyona karşı koruyucu bir sitokin olarak görev yapmaktadır. B hücrelerin greft rejeksiyonunu engellediği deney hayvanı modellerinde yapılan farklı çalışmalarda gösterilmiştir (60, 61). Nakil öncesi Breg hücre seviyelerinin yüksek olarak saptandığı hastalarda, akut rejeksiyonun daha düşük oranda görüldüğü saptanmıştır (62).

Mezenkimal Kök Hücreler

Mezenkimal kök hücreler (MKH), adiposit, kondrosit, osteosit gibi hücrelere farklılaşma kapasitesi; antiinflamatuar, doku tamiri, immünmodülasyon özelliği olan, rejeneratif tıpta umut vadeden multipotent hücrelerdir (63, 64). Yüzeylerinde CD45, CD73 ve CD90 ifade ederken CD45, CD34, CD14 veya CD11b, CD19 ve HLA-DR yüzey moleküllerini ifade etmezler. Bu hücreler allogreft karşı efektör hücrelerin immün yanıtını baskılamakta ve alıcıda tolerans gelişimini desteklemektedir (65). MKH'ler kemik, yağ ve plasenta dahil olmak üzere birçok dokudan izole edilebilmektedir. Kültürlendiklerinde plastiğe yapışır, uzun, ince bir gövdeye ve az sayıda çıkıntıya sahip olan fibroblast benzeri görünüme sahiptirler (66). MKH'ler, hücre dışı matriks üretimi, doku vaskülarizasyonu stabilizasyonunun düzenlenmesi ve yeni bağ dokusu hücrelerinin oluşturulması yoluyla bağ ve yapısal dokuların oluşumu ve homeostazisinde rol oynar. Buna ek olarak MKH'ler in vitro ortamda tolerojenik özelliklerinin artırılması uyarılarak bağımsızlık sisteminde bir rol oynamaları sağlanabilir. Bu roller rejeneratif tıpta ve bağımsızlık sistemini baskılamak için kullanılabilir özelliklerdir (67, 68).

MKH'lerin immünsüpresif etkilerine, farelerde ya nitrik oksit sentaz (iNOS) ya da insanlarda indolamin 2,3-di-

oksijenaz (IDO) aracılık eder (69, 70). iNOS, yüksek konsantrasyonlarda immünsüpresif bir ajan olan nitrik oksit (NO) üretimi ile sonuçlanır (71). Alternatif olarak IDO, esansiyel amino asit olan triptofanı bozar ve böylece immünsüpresyona neden olur. Triptofan metaboliti kynureninin, MKH'lerin immün-düzenleme etkilerine aracılık ettiği bilinmektedir (72). İki yolun immünsüpresyona nasıl sebep olduğuna dair mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Bu önemli faktörlere ek olarak, MKH'ler tarafından salgılanan çeşitli immünsüpresif moleküller vardır. Bunlar arasında PGE-2, IL-10, HO-1, PD-L1 ve IL-6 bulunmaktadır (73). İnterferon-gamma (IFN- γ ve proinflamatuar sitokinler) ile uyarılara tepki olarak, MKH'ler ayrıca kemokinleri ve hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerini de salgılar (69).

Diğer hücre tiplerinden farklı olarak, MKH'lerin solid organ nakilleri için bir tedavi olarak kullanıldığı klinik denemeler mevcuttur. Böbrek nakil hastalarında kalsinörin inhibitörleri, anti-IL2 reseptör antikoru ve otoplog MKH kullanılarak nakil sonrası değerlendirilmenin yapıldığı çalışmada, MKH kullanılan gruplarda daha az rejeksiyon insidansı, böbrek fonksiyonlarında daha hızlı iyileşme ve daha az fırsatçı enfeksiyon riski, elde edilen sonuçlar arasındadır (74). Bu durum MKH'lerin standart immünsüpresyondan daha iyi performans gösterdiğini ortaya koymaktadır. MKH'ler hem iske-mi-reperfüzyon hasarı hem de nakil sonrası rejeksiyonu önleme gibi işlevlere sahip olduklarından, bu hücreler böbrek naklinde özellikle ilgi çekmektedir.

Preklinik olarak, MKH tedavisi böbrek fonksiyonunu ve greft sağkalımını olumlu etkiler. 2004'te MKH'lerin ilk başarılı klinik uygulaması olan, MKH'nin terapötik uygulamaları araştırması, şu anda 500'den fazla kayıtlı klinik çalışmanın bulunduğu noktaya kadar genişlemiştir. Ancak bunlardan çok azı MKH'nin böbrek naklinde klinik uygulaması ile ilgilidir. Kemik iliğinden türetilen MKH'ler (BM-MKH) ve immünsüpresan ile kombine tedavi, MKH infüzyonundan 24 hafta sonrasına kadar akut rejeksiyon ve interstisyel fibroz / tübüler atrofiyi (IF/TA) hafifletmektedir. Diğer bulgular, immünsüpresan ile birlikte enjekte edilen otoplog MKH'lerin organ naklinden 1 yıl sonra daha stabil greft fonksiyonu sağladığını göstermiştir (75).

MKH'ler, T hücrelerin proliferasyonunu inhibe edip, greft inflamasyonunu azaltmakta, böylece organ naklinde etkili olabilecek bir hücre tedavisi olarak düşünülmektedir (76). Stabil renal fonksiyonu sağlamak için kullanılan takrolimus dozunda, allojenik MKH uygulaması sonrasında belirgin bir azalma olmaktadır (77). Mezenkimal kök hücreler hem direkt olarak hem

de dendritik ve Treg hücreler üzerinden indirekt olarak T hücre yanıtını düzenlemekte ve allograft toleransını arttırmaktadır; MKH tedavisinin etkinliği, proinflamatuvar ve anti-inflamatuar sitokinlerin miktarına bağlıdır ve proinflamatuvar sitokinlerle (IFN- γ gibi) ön tedavi, MKH bazlı tedavinin etkinliğini arttırmaktadır (78, 79). Bu nedenle, tedaviyi optimize etmek için, MKH infüzyonu sırasında hastaların immünolojik durumunun izlenebilmesi için uygun yaklaşımlar ve ilgili biyobelirteçler gereklidir.

Her ne kadar, çalışmalar böbrek naklinde MKH uygulamasının güvenilir ve uygulanabilir olduğunu gösterse de, gecikmiş greft fonksiyonu ve akut rejeksiyonu önleme kapasitesiyle ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmakta, bazı çalışmalar MKH tedavisinin zamanlaması, dozu ve uygulama yolunun klinik kullanımda negatif etkileri olduğunu göstermektedir (75, 80, 81).

Mezenkimal Kök Hücrelerin Modifikasyonu (Yeni Yaklaşımlar)

MKH'lerin proinflamatuvar sitokinler ile ex vivo manipülasyonu, özellikle MKH'nin IFN- γ modifikasyonu, immünmodülatör, onarıcı potansiyelini arttırmaktadır (79). MKH'lerin IFN- γ ile uyarılması, aktif MKH'lerin immünsüpresif fonksiyonu için kritiktir. IFN- γ ile uyarılmış MKH, IFN- γ ile uyarılmamış MKH'lere kıyasla T hücresi tepkilerini bastırmak için geliştirilmiş bir kabiliyete sahiptir. T hücresi tepkilerinin bastırılması, örneğin, iNOS ve IDO gibi immünsüpresif faktörlerin indüklenmesi ile sağlanır. MKH ile ifade edilen IDO'nun, diğer iki hücre bazlı tedavi olan tolerojenik DC ve Treg hücreleri indüklediği gösterilmiştir (82, 83). Diğer MKH immünmodülatör faktörlerin artması, negatif T hücre sinyallesinin artması, proinflamatuvar T hücre yanıtının inhibisyonu ve Treg hücrelerde artış, solid organ nakli için IFN- γ ile indüklenmiş MKH tedavisinin uygulanmasının yararlarını daha da desteklemektedir. IFN- γ ile uyarılmış MKH tedavisinin potansiyel terapötik yararlarından bağımsız olarak, IFN- γ 'nin MHC sınıf 1'i pozitif yönde düzenlediği ve MKH'ler üzerinde MHC sınıf II ifadesini indüklediği belirtilmiştir (84, 85). Bu durum, hücreleri MHC-uyumsuz alıcılarda daha immünojenik hale getirebilir, böylece bazı çalışmalarda bildirildiği gibi enflamasyonu baskılamakta etkinliğini azaltır (86, 87). Az sayıda çalışma, in vivo olarak IFN- γ ile uyarılmış MKH immünojenitesini doğrudan ele almıştır ve bu da bu alanda daha fazla araştırmayı gerektirmektedir. IFN- γ ile uyarılmış MKH tedavisi göz önüne alındığında, olog MKH uygulamasının daha faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar ve klinik uygulamalar göz önünde bulundurulduğunda MKH'lerin immünsüpresif ajanlarla birlikte kullanımı organ nakli için en etkili yöntem olarak ortaya çıkmaktadır (88).

Tartışma

Hücre tedavileri, hayvan modellerinde böbrek naklinin de dahil olduğu solid organ nakillerinde immünmodülasyon için kullanılmaktadır. GVHD, diyabet ve romatoid artrit in vitro ve hayvan modeli çalışmalarından elde edilen sonuçlar, Treg ve dendritik hücrelerin tedavide kullanılmalarının, güvenli ve umut verici olduğunu göstermektedir. Nakil öncesi Treg seviyeleri yüksek saptananlarda akut rejeksiyonun daha az görüldüğü saptanmıştır. MKH'ler de böbrek nakli yapılan hastalarda hücresel tedavi için uygun aday olarak göze çarpmaktadır. MKH'ler hasarlı dokulara ve enflamatuar bölgelere ulaşır, çeşitli hücre tiplerine farklılaşır, biyoaktif molekülleri salgılar, immünsüpresif ve anti-inflamasyon özellikleri ile immünmodülatör olarak işlev görür. Birçok klinik çalışma, hücresel tedavilerin böbrek nakli sonrası sonuçları olumlu etkilediğini gösterse de, en iyi kaynağın bulunması, MKH uygulamasının optimal zamanlaması, dozajı, yolu ve sıklığı ve aynı zamanda uzun süreli nakil sonrası güvenliği üzerinde çalışılması gereken konulardır. Tedavide kullanılacak hücrelerin olog veya allojenik olarak elde edileceği, tedavi sıklığı gibi henüz bir standarda oturtulmamış yöntemler, birlikte uygulanacak optimal immünsüpresif tedavi gibi çözülmesi gereken sorunlar vardır. Yine de, hücresel tedavilerin insan böbrek naklinin başarısına önemli ölçüde katkıda bulunması beklenmektedir ancak klinik etkilerini daha fazla doğrulamak için büyük ölçekli, çok merkezli klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Alikhan MA, Huynh M, Kitching AR, Ooi JD. Regulatory T cells in renal disease. *Clin Transl Immunol* 2018;7:1004-9.
2. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche H-U. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant* 2011;11:450-62.
3. Stallone G, Infante B, Grandaliano G. Management and prevention of post-transplant malignancies in kidney transplant recipients. *Clin Kidney J* 2015;8:637-44.
4. Wood KJ, Goto R. Mechanisms of rejection: current perspectives. *Transplantation* 2012;93:1-10.
5. Lechler RI, Lombardi G, Richard Batchelor J, Reinsmoen N, Bach FH. The molecular basis of alloreactivity. *Immunol Today* 1990;11:83-8.
6. Zhuang Q, Lakkis FG. Dendritic cells and innate immunity in kidney transplantation. *Kidney Int* 2015;87:712-18.
7. Matzinger P, Bevan MJ. Why do so many lymphocytes respond to major histocompatibility antigens? *Cell Immunol* 1977;29:1-5.
8. Suchin EJ, Langmuir PB, Palmer E, Sayegh MH, Wells D, Turka L. Quantifying the frequency of alloreactive T cells in vivo: new answers to an old question. *J Immunol* 2001;166:973-81.
9. Liu Z, Fan H, Jiang S. CD4 + T-cell subsets in transplantation. *Immunol Rev* 2013;252:183-91.
10. Rosenberg AS, Mizuochi T, Sharrow SO, Singer A. Phenotype, specificity, and function of T cell subsets and T cell interactions involved in skin allograft rejection. *J Exp Med* 1987;165:1296-315.

11. Jiang S, Herrera O, Lechler RI. New spectrum of allorecognition pathways: Implications for graft rejection and transplantation tolerance. *Curr Opin Immunol* 2004;16(5):550-7.
12. Lee CY, Lotfi-Emran S, Erdinc M, Murata K, Velidedeoglu E, Fox-Talbot K, et al. The involvement of fcr mechanisms in antibody-mediated rejection. *Transplantation* 2007;84:1324-34.
13. Williams MA, Bevan M. Effector and Memory CTL Differentiation. *Annu Rev Immunol* 2007;25:171-92.
14. Valujskikh A, Lakkis FG. In remembrance of things past: Memory T cells and transplant rejection. *Immunol Rev* 2003;196:65-74.
15. Noris M, Casiraghi F, Todeschini M, Cravedi P, Cugini D, Monteferrante G, et al. Regulatory T Cells and T Cell Depletion: Role of Immunosuppressive Drugs. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1007-18.
16. Pearl JP, Parris J, Hale DA, Hoffmann SC, Bernstein WB, McCoy KL, et al. Immunocompetent T-cells with a memory-like phenotype are the dominant cell type following antibody-mediated T-cell depletion. *Am J Transplant* 2005;5:465-74
17. Page AJ, Ford ML, Kirk AD. Memory T-cell-specific therapeutics in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14:643-49.
18. Rudensky AY. Regulatory T Cells and Foxp3. *Immunol Rev* 2011;241:260-8.
19. Waldmann H, Hilbrands R, Howie D, Cobbold S: Harnessing FOXP3+ regulatory T cells for transplantation tolerance. *J Clin Invest* 2014;124:1439-45.
20. Marín E, Cuturi MC, Moreau A. Tolerogenic dendritic cells in solid organ transplantation: Where do we stand? *Front Immunol* 2018;9:274-6.
21. Chabannes D, Hill M, Merieau E, Rossignol J, Brion R, Soullilou JP, et al. A role for heme oxygenase-1 in the immunosuppressive effect of adult rat and human mesenchymal stem cells. *Blood* 2007;110(10):3691-4.
22. Franquesa M, Hoogduijn MJ, Reinders ME, Eggenhofer E, Engela AU, Mensah FK, et al. Mesenchymal stem cells in solid organ transplantation (MiSOT) fourth meeting: Lessons learned from first clinical trials. *Transplantation* 2013;96(3):234-8.
23. Riquelme P, Tomiuk S, Kammeler A, Fändrich F, Schlitt HJ, Geissler EK, et al. IFN- γ -induced iNOS expression in mouse regulatory macrophages prolongs allograft survival in fully immunocompetent recipients. *Mol Ther* 2013;21(2):409-22.
24. Hill M, Thebault P, Segovia M, Louvet C, Bériou G, Tilly G, et al. Cell therapy with autologous tolerogenic dendritic cells induces allograft tolerance through interferon-gamma and Epstein-Barr virus-induced gene 3. *Am J Transplant* 2011;11:2036-45.
25. Todo S, Yamashita K, Goto R, Zaitzu M, Nagatsu A, Oura T, et al. A pilot study of operational tolerance with a regulatory T-cell-based cell therapy in living donor liver transplantation. *Hepatology* 2016;64(2):632-43.
26. Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med* 1973;137(5):1142-62.
27. Steinman R, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. II. Functional properties in vitro. *J Exp Med*. 1974;139(2):380-97.
28. Steinman RM, Lustig DS, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. 3 Functional properties in vivo. *J Exp Med* 1974;139(6):1431-45.
29. Steinman RM, Adams JC, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. IV. Identification and distribution in mouse spleen. *J Exp Med* 1975;141(4):804-20.
30. Steinman RM, Kaplan G, Witmer MD, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. V. Purification of spleen dendritic cells, new surface markers, and maintenance in vitro. *J Exp Med* 1979;149(1):1-16.
31. Mukherji B, Chakraborty NG, Yamasaki S, Okino T, Yamase H, Sporn JR, et al. Induction of antigen-specific cytolytic T cells in situ in human melanoma by immunization with synthetic peptide-pulsed autologous antigen presenting cells. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92(17):8078-82.
32. Mellman I. Dendritic cells: master regulators of the immune response. *Cancer Immunol Res* 2013;1(3):145-49.
33. Bustos-Morán E, Blas-Rus N, Martín-Cófreces NB, Sánchez-Madrid F. Orchestrating Lymphocyte Polarity in Cognate Immune Cell-Cell Interactions *Int Rev Cell Mol Biol* 2016;327:195-261.
34. Joffre OP, Segura E, Savina A, Amigorena S. Cross-presentation by dendritic cells. *Nat Rev Immunol* 2012;12(8):557-69.
35. Tisch R. Immunogenic versus tolerogenic dendritic cells: A matter of maturation. *Int Rev Immunol* 2010;29(2):111-8.
36. Hubo M, Trinschek B, Kryczanowsky F, Tuettenberg A, Steinbrink K, Jonuleit H. Costimulatory molecules on immunogenic versus tolerogenic human dendritic cells. *Front Immunol* 2013;4:82-7.
37. Hawiger D, Inaba K, Dorsett Y, Guo M, Mahnke K, Rivera M, et al. Dendritic cells induce peripheral T cell unresponsiveness under steady state conditions in vivo. *J Exp Med* 2001;194:769-79.
38. Idoyaga J, Fiorese C, Zbytniuk L, Lubkin A, Miller J, Malissen B, et al. Specialized role of migratory dendritic cells in peripheral tolerance induction. *J Clin Invest* 2013;123(2):844-54.
39. Svajger U, Rozman P. Tolerogenic dendritic cells: molecular and cellular mechanisms in transplantation. *J Leukoc Biol* 2014;85(1):53-69.
40. Bériou G, Moreau A, Cuturi MC. Tolerogenic dendritic cells: Applications for solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17(1):42-7.
41. Yabu JM, Anderson MW, Kim D, Bradbury BD, Lou CD, Petersen J, et al. Sensitization from transfusion in patients awaiting primary kidney transplant. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(11):2908-18.
42. Alexander T, Sattler A, Templin L, Kohler S, Groß C, Meisel A, et al. Foxp3+ Helios+ regulatory T cells are expanded in active systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013;72(9):1549-58.
43. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003;299(5609):1057-61.
44. Raker VK, Domogalla MP, Steinbrink K. Tolerogenic dendritic cells for regulatory T cell induction in man. *Front Immunol* 2011;6:569-72.
45. Allan SE, Broady R, Gregori S, Himmel ME, Locke N, Roncarolo MG, et al. CD4+ T-regulatory cells: Toward therapy for human diseases. *Immunol Rev* 2008;223:391-421.
46. Lam AJ, Hoeppli RE, Levings MK. Harnessing Advances in T Regulatory Cell Biology for Cellular Therapy in Transplantation. *Transplantation* 2017;101(10):2277-87.
47. Juvet SC, Whatcott AG, Bushell AR, Wood KJ. Harnessing regulatory t cells for clinical use in transplantation: The end of the beginning. *Am J Transplant* 2014;14(4):750-63.
48. Hoeppli RE, Macdonald KG, Levings MK, Cook L. How antigen specificity directs regulatory T-cell function: Self, foreign and engineered specificity. *HLA* 2016;88(1-2):3-13.
49. Duggleby R, Danby RD, Madrigal JA, Saudemont A. Clinical grade regulatory CD4+T cells (Tregs): Moving toward cellular-based immunomodulatory therapies. *Front Immunol* 2018;9:252-56.
50. Sicard A, Boardman DA, Levings MK. Taking regulatory T-cell therapy one step further. *Curr Opin Organ Transplant* 2018;23:509-15.
51. Dons EM, Raimondi G, Cooper DKC, Thomson AW. Non-Human Primate Regulatory T Cells: Current Biology and Implications for Transplantation. *Transplantation* 2010; 90(8):811-16.
52. Pilar F, Lourdes V, Dolores C, Pedro G-C, Lucia L, Jesus SM. Chronic graft-versus-host disease of the kidney in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Eur J Haematol* 2013; 91(2):129-34.

53. Trzonkowski P, Bieniaszewska M, Juścińska J, Dobyszuk A, Krzystyniak A, Marek N. First-in-man clinical results of the treatment of patients with graft versus host disease with human ex vivo expanded CD4+CD25+CD127- T regulatory cells. *Clin Immunol* 2009; 133(1):22-6.
54. Tang Q, Lee K. Regulatory T-cell therapy for transplantation: How many cells do we need? *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17(4):349-54.
55. Bocian K, Kiernożek E, Domagała-Kulawik J, Korczak-Kowalska G, Stelmaszczyk-Emmel A, Drela N. Expanding Diversity and Common Goal of Regulatory T and B Cells. I: Origin, Phenotype, Mechanisms. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 2017;65(6):501-20.
56. Natarajan P, Singh A, McNamara JT, Secor ER, Guernsey LA, Thrall RS. Regulatory B cells from hilar lymph nodes of tolerant mice in a murine model of allergic airway disease are CD5+, express TGF- β , and co-localize with CD4+Foxp3+T cells. *Mucosal Immunol* 2012; 5(6):691-701.
57. Fillatreau S, Sweenie CH, McGeachy MJ, Gray D, Anderton SM. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat Immunol* 2002; 3(10):944-50.
58. Durand J CE. B cells with regulatory properties in transplantation tolerance. *World J Transplant* 2015;21:425-36.
59. Mauri C, Bosma A. Immune Regulatory Function of B Cells. *Annu Rev Immunol* 2012; 30:221-41.
60. Parker DC, Greiner DL, Phillips NE, Appel MC, Steele AW, Durie FH. Survival of mouse pancreatic islet allografts in recipients treated with allogeneic small lymphocytes and antibody to CD40 ligand. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92(21):9560-64.
61. Niimi M, Pearson TC, Larsen CP, Alexander DZ, Hollenbaugh D, Aruffo A. The role of the CD40 pathway in alloantigen-induced hyporesponsiveness in vivo. *J Immunol* 1998; 161(10):5331-37.
62. Shabir S, Girdlestone J, Briggs D, Kaul B, Smith H, Daga S. Transitional B lymphocytes are associated with protection from kidney allograft rejection: A prospective study. *Am J Transplant* 2015; 15(5):1384-91.
63. Sun Q, Huang Z, Han F, Zhao M, Cao R, Zhao D. Allogeneic mesenchymal stem cells as induction therapy are safe and feasible in renal allografts: Pilot results of a multicenter randomized controlled trial. *J Transl Med* 2018; 16(1):52-6.
64. English K, French A, Wood KJ. Mesenchymal stromal cells: Facilitators of successful transplantation? *Cell Stem Cell* 2010;7(4):431-42.
65. English K, Mahon BP. Allogeneic mesenchymal stem cells: Agents of immune modulation. *Journal of Cellular Biochemistry* 2011;112(8):1963-68.
66. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Krause DS. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006; 8(4):315-7.
67. Bianco P. "Mesenchymal" Stem Cells. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2014; 30:677-704.
68. Krampera M, Galipeau J, Shi Y, Tarte K, Sensebe L. Immunological characterization of multipotent mesenchymal stromal cells-The international society for cellular therapy (ISCT) working proposal. *Cytotherapy* 2013; 15(9):1054-61.
69. Ren G, Zhang L, Zhao X, Xu G, Zhang Y, Roberts AI. Mesenchymal Stem Cell-Mediated Immunosuppression Occurs via Concerted Action of Chemokines and Nitric Oxide. *Cell Stem Cell* 2008; 2(2):141-50.
70. Ren G, Su J, Zhang L, Zhao X, Ling W, L'Huillie A. Species variation in the mechanisms of mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression. *Stem Cells* 2009; 27(8):1954-62.
71. Bogdan C. Nitric oxide and the immune response. *Nat Immunol* 2001;2(10):907-16.
72. Mellor AL, Munn DH. IDO expression by dendritic cells: Tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol* 2004; 4(10):762-74.
73. Ma S, Xie N, Li W, Yuan B, Shi Y, Wang Y. Immunobiology of mesenchymal stem cells. *Cell Death Differ* 2014;21(2):216-25.
74. Tan J, Wu W, Xu X, Liao L, Zheng F, Messinger S. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307(11):1169-77.
75. Reinders MEJ, Fijter JW De, Roelofs H, Bajema IM, Vries DK De, Schaapherder AF. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of allograft rejection after renal transplantation: results of a phase I study. *Stem Cells Transl Med* 2013; 2(2):107-11.
76. Crop M, Baan C, Weimar W, Hoogduijn M. Potential of mesenchymal stem cells as immune therapy in solid-organ transplantation. *Transpl Int* 2009; 22(4):365-76.
77. Peng Y, Ke M, Xu L, Liu L, Chen X, Xia W. Donor-derived mesenchymal stem cells combined with low-dose tacrolimus prevent acute rejection after renal transplantation: A clinical pilot study. *Transplantation* 2013; 95(1):161-8.
78. Coulson-Thomas VJ, Coulson-Thomas YM, Gesteira TF, Kao WW-Y. Extrinsic and Intrinsic Mechanisms by Which Mesenchymal Stem Cells Suppress the Immune System. *Ocul Surf* 2016; 14(2):121-34.
79. Sivanathan KN, Gronthos S, Rojas-Canales D, Thierry B, Coates PT. Interferon-Gamma Modification of Mesenchymal Stem Cells: Implications of Autologous and Allogeneic Mesenchymal Stem Cell Therapy in Allogeneic Transplantation. *Stem Cell Rev Reports* 2014; 10(3):351-75.
80. Perico N, Casiraghi F, Inrona M, Gotti E, Todeschini M, Cavinato RA. Autologous Mesenchymal Stromal Cells and Kidney Transplantation: A Pilot Study of Safety and Clinical Feasibility. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(2):412-22.
81. Casiraghi F, Perico N, Cortinovis M, Remuzzi G. Mesenchymal stromal cells in renal transplantation: Opportunities and challenges. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12(4):241-53.
82. Sheng H, Wang Y, Jin Y, Zhang Q, Zhang Y, Wang L. A critical role of IFN γ in priming MSC-mediated suppression of T cell proliferation through up-regulation of B7-H1. *Cell Res* 2008; 18(8):846-57.
83. Duijvestein M, Wildenberg ME, Welling MM, Hennink S, Molendijk I, Van Zuylen VL. Pretreatment with interferon- γ enhances the therapeutic activity of mesenchymal stromal cells in animal models of colitis. *Stem Cells* 2011; 29(10):1549-58.
84. Krampera M, Glennie S, Dyson J, Scott D, Laylor R, Simpson E. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide. *Blood* 2003; 101(9):3722-29.
85. Potian JA, Aviv H, Ponzio NM, Harrison JS, Rameshwar P. Veto-Like Activity of Mesenchymal Stem Cells: Functional Discrimination Between Cellular Responses to Alloantigens and Recall Antigens. *J Immunol* 2003; 171(7):3426-34.
86. Rafei M, Birman E, Forner K, Galipeau J. Allogeneic mesenchymal stem cells for treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mol Ther* 2009; 17(10):1799-803.
87. Schu S, Nosov M, O'Flynn L, Shaw G, Treacy O, et al. Immunogenicity of allogeneic mesenchymal stem cells. *J Cell Mol Med* 2012; 16(9):2094-103.
88. Badillo AT, Beggs KJ, Javazon EH, Tebbets JC, Flake AW. Murine Bone Marrow Stromal Progenitor Cells Elicit an In Vivo Cellular and Humoral Alloimmune Response. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(4):412-22.