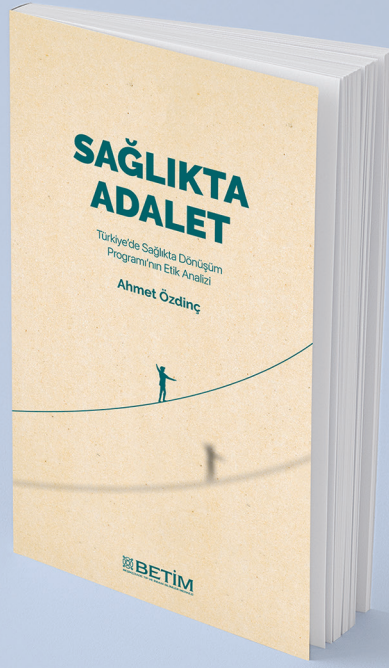


Anatolian Clinic
Journal of Medical Sciences
Anadolu Kliniği
Tıp Bilimleri Dergisi





SAĞLIKTA ADALET

Türkiye'de Sağlıkta Dönüşüm
Programı'nın Etik Analizi

Dr Ahmet Özdiç

Sağlığın sadece bir tıp problemi olarak görülmediği günümüzde, tıp etiği konusu büyük bir önem kazanmıştır. Sosyal güvenlik kapsamında ve devletin kontrolünde yürütülen sağlık hizmetleri, adalet ve etiğin konusu haline gelmiştir. Devlete karşı yükümlülüklerini yerine getiren bireylerin sosyal güvencenin bir parçası olan sağlık taleplerine hukukî bir zemin oluşturulmaktadır. Bu organizasyonda devlet, sağlık hizmetlerini imkânları en iyi şekilde değerlendirip vatandaşlarına dağıtmakla sorumludur. Yine bu zeminde hastalarla hekimlerin hak ve sorumlulukları da devletin güvencesi ve denetimi altındadır. Planlamadan uygulamaya kadar yürütülen bütün faaliyetler, oldukça kapsamlı bir etik tartışmasını da beraberinde getirmiştir.

BETİM KİTAPLIĞI

Anatolian Clinic
Journal of Medical Sciences
Anadolu Kliniği
Tıp Bilimleri Dergisi

Anatolian Clinic
The Journal of Medical Sciences

Eylül 2020; Cilt 25, Sayı 3
September 2020; Volume 25, Issue 3

Anadolu Kliniği

Tıp Bilimleri Dergisi

Eylül 2020; Cilt 25, Sayı 3
September 2020; Volume 25, Issue 3

Sahibi / Owner

Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı adına / on
Behalf of the Hayat Foundation for Health and Social
Services
Ahmet Özdemir, Dr.

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Managing Editor

Hasan Demirhan, Doç. Dr.

Başeditör / Editor-in-Chief

Handan Ankaralı, Prof. Dr.

Türkçe & İngilizce Dil Editörü / Language Editor

M. Kemal Temel, Uzm. Dr.

Tasarım Uygulama / Design

Ahmet Yumbul

Baskı-Cilt / Printing-Binding

Pınarbaş Matbaa Ltd. Şti.

☎ 0212 544 5877

İletişim / Contact

Küçükmühendis Sk. 7 Fatih/İstanbul

☎ 0212 588 2545 ☎ 0533 668 0911

☎ 0212 697 30 30

✉ hsv.dergipark.gov.tr/anadoluklin

✉ anadoluklinigi@hayatvakfi.org.tr

ISSN: 2149-5254 / e-ISSN: 2458-8849

Uluslararası hakemli bir dergidir. Yılda üç kez (Ocak, Mayıs, Eylül aylarında) basılı ve elektronik olarak yayımlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Gönderilen ve yayımlanan içeriğin tüm sorumluluğu içeriğin yazar(lar)ına aittir.

© Yayın hakları yayıncıya aittir.

Kaynak gösterilerek alıntılanabilir.

Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences is an international peer-reviewed journal, published triannually (in January, May, September) both in print and electronically. Publication languages are Turkish and English. All responsibility for the submitted and published content rests solely with the author(s). Authors transfer all copyrights to the Journal. Published content can be cited provided that appropriate reference is given.

Derginin eski (1933–1954) adı / Previously (1933–1954) named: Anadolu Kliniği

Derginin kısa adı / Abbreviated: Anadolu Klin / Anatol Clin

Yer aldığı indeksler / Indexed by

TR Dizin (TR Index), Türkiye Citation Index, Google Scholar, TürkMedline Pleksus, SCILIT, Scientific World Index, AcademicKeys, ResearchBib, J-Gate, ScopeMed, OAJI, DOAJ, MIAR

Editörlerden

“Kaptanın seyir defteri. Yıldız tarihi: 1513.8.

Uzay... Burası sonsuzluğun sınırır. Görevimiz, kimsenin gitmediği yerlere cesurca gitmek ve yeni yaşamlar keşfetmektir.” (1).

1970'lerde ülkemizde gösterilen Uzay Yolu (*Star Trek*) dizisini izleyenler yukarıdaki ifadeleri hatırlayacaklardır. Kaptan Kirk ve Bay Spock, mühim görevlerini tarihe böyle not düşerlerdi.

Klinisyenin seyir defteri. Miladi tarih 2020.

Dünya... Burası hastalığın mekanıdır. Görevimiz, kimsenin görmediği virüsle cesurca savaşmak ve yeni yaşatıcılar, yeni tedavi ve aşilar keşfetmektir.

Araştırmacılar ve sağlık çalışanları bu karanlık günlerde, Atılğan gemisinin keşif yolculuğuna benzer biçimde, tünelin sonundaki ışıklı buluşa ulaşmak ümidiyle gayret içindeler.

Dergimiz, bu sayısının ön kapağında, bu günleri ilerideki okuyuculara hatırlatmak amacıyla maskeli figürlere yer veriyor. Bugün bizler, birçok merkezde yürütülmekte olan aşı çalışmalarına bel bağlamış bulunan ölümlüleriz. 1940'lara kadar canımıza okuyan bakterilere karşı muzaffer olduk; ama ya virüsler? Virüsler hala çok ürkütücüler. On milyonlarca can almış olan 1918 grip pandemisi (2) çoktan unutulmuşken, yüz yıl sonra bir başka menfur virüs boy gösterdi ve birçoğumuzu COVID-19 etti. XXI. yüzyılın başında insan, geçen asrın başındaki insanla aynı derecede çaresiz. Tarih yine, aldırmağsızın tekerrür ediyor.

Oxford/AstraZeneca aşısı, *BioNTech/Pfizer* aşısı, Çin merkezli *Sinovac* firmasının aşısı... Bunlar an itibarıyla üçüncü faza geçerek öne çıktığı duyurulan aşilar. Belki bunlardan biri, belki bunlar dışında bir aşı başarılı olacak. Belki de hiçbiri... İlaç devleri henüz fazlar tamamlanmamış olsa da aşı üretim bantlarını çalıştırdı. Türkiye'nin denek teminiyle desteklediği *Sinovac* firması yıl sonunda ülkemize 5 milyon doz aşı vereceğini bildirdi ki bu, ancak 2,5 milyon kişinin aşılabilmesi demek. Buyurun size bir başka sorun daha, öncelik kimlerde olmalı acaba? Ülke nüfusu neredeyse 80 milyon iken elde var (yani olacak) 2,5 milyonluk aşı. Triyaj belası! Amma acımasızdır triyaj, daima birilerini gözden çıkarır.

Bu zor dönemde neşrettiğimiz son sayımızda 17 yazı bulacaksınız. Her zamanki gibi özenle seçilmiş, incelenmiş, hazırlanmış orijinal araştırma, derleme ve sunum yazıları. Sizlerden gördüğümüz rağbet ve artan sayıda nitelikli gönderi neticesinde, yayımladığımız yazı sayısını hayli artırdık. Teveccühlerinizin de aynen artması dileğiyle.

Tüm dergimiz editörleri adına,

Prof. Dr. Hakan Ertin

Kaynaklar

1. Aksay H. Evet, sevgili Mr. Spock, bizim memleketinde her şey “mantıksız.” Erişim: <https://t24.com.tr/yazarlar/hakan-aksay/evet-sevgili-mr-spock-bizim-memleketinde-her-sey-mantiksiz,11378> (erişildi: 9.9.2020).
2. Temel MK. Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 “İspanyol” Gribi. İstanbul: BETİM; 1. baskı 2015, 2. baskı 2020.

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ORJİNAL ARAŞTIRMA / ORIGINAL RESEARCH

- 174** **The Efficacy and Nephrological Side Effects of Treatment with Colistin in Neonates**
Yenidoğanlarda Kolistin Tedavisinin Etkililiği ve Nefrolojik Yan Etkileri
Seyda İgnak, Yesim Coskun, Demet Yalcin, Ipek Akman
- 180** **Stereotactic Biopsy Results of a Series of Patients with Nonpalpable Breast Lesions in Our Hospital**
Hastanemizde Nonpalpabl Meme Lezyonlu Bir Hasta Serisinde Stereotaktik Biyopsi Sonuçları
Nadir Adnan Hacim, Ahmet Akbas
- 187** **Management of Gastric Neuroendocrine Tumors**
Gastrik Nöroendokrin Tümörlerin Yönetimi
Fatih Dasiran, Ahmet Akbas
- 192** **Comparison of Outcomes of Anterior Cruciate Ligament Reconstructions Using Patellar Tendon or Hamstring Tendon Autografts with Femoral Cross-pin Fixation**
Femoral Çapraz Çivi Fiksasyonu ile Patellar Tendon veya Hamstring Tendon Ototogrefti Kullanılan Ön Çapraz Bağ Rekonstrüksiyonlarının Sonuçlarının Karşılaştırılması
Omer Kays Unal, Ulku Sur Unal, Mirza Zafer Dagtas, Burak Demirag
- 200** **Long-term Results of the Combined Use of Rotational Atherectomy and Drug-Coated Balloon in Isolated Total Occlusion of the Superficial Femoral Artery**
Yüzeysel Femoral Arterin İzole Total Oklüzyonunda Rotasyonel Aterektomi ve İlaç Kaplı Balon Kombine Kullanımının Uzun Dönem Sonuçları
Fatih Avni Bayraktar, Cemal Kocaaslan, Mehmet Senel Bademci, Emre Selcuk, Ebuzer Aydın
- 206** **Psödofakik Retina Dekolmanlı Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri ve Bunların Cerrahi Başarıya Etkisi**
Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Pseudophakic Retinal Detachment and Their Effects on the Success of Surgery
Havva Kaldırım, Mehmet Çakır, Ömer Faruk Yılmaz
- 214** **Periodontal Cerrahi Öncesi Bilgisayar Yardımlı Görsel Bilgilendirmenin Dental Korkuya Etkisi**
The Effect of Computer-assisted Visual Information on Dental Fear before Periodontal Surgery
Mustafa Özay Uslu, Esra Bozkurt
- 224** **Çocuklarda Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit (PFAPA) Sendromu: 82 Hastanın Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi**
The Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis (PFAPA) Syndrome in Children: A Retrospective Evaluation of 82 Patients
Sevliya Öcal Demir
- 230** **SIRT1 Gen Polimorfizmleri ve Parkinson Hastalığı Arasındaki İlişkinin Araştırılması**
An Investigation of the Relationship between SIRT1 Gene Polymorphisms and Parkinson's Disease
Meryem Kuşçu, Esra Acıman Demirel, Esra Ermiş, Sevim Karakaş Çelik
- 237** **"Meme İçinde Meme" mi Var? Meme Hamartomlarının Radyolojik Özellikleri**
Is There a "Breast within the Breast"? Radiological Features of Breast Hamartomas
Muhammed Akif Deniz, Zelal Taş Deniz, Aydın Aslan, Mehmet Turmak, Çağlayan Çakır
- 243** **Effects of Amputation Level on Hospital Costs and Length of Hospital Stay in Diabetic Foot Disease**
Dişabetik Ayak Hastalığında Ampütasyon Seviyesinin Hastane Maliyetleri ve Hastanede Kalış Süresi Üzerindeki Etkileri
Omer Naci Ergin, Koray Sahin, Emre Kocazeybek, Ahmet Mucteba Yıldırım, İrfan Ozturk
- 248** **Modifiye Görsel Manyetik Rezonans Derecelendirme Skalası'nın Alzheimer Hastalığında Kullanımı ve Kognitif Gerileme ile İlişkisi**
Use of the Modified Visual Magnetic Resonance Rating Scale in Alzheimer's Disease and Its Correlation with Cognitive Decline
Burcu Polat, Nesrin Helvacı Yılmaz, Sabriye Şennur Bilgin, Lütfü Hanoğlu
- 258** **Gebelerin Mevsimsel İnfluenza Aşısı ile İlgili Bilgi, Tutum ve Davranışları**
Seasonal Influenza Vaccination-related Knowledge, Attitudes, and Behaviors of Pregnant Women
Gülnur Kul, Nail Erdoğan
- 264** **Yengeç ve Yumurta: Kanser Araştırmalarında Cıvıv Embriyosu Kullanımının Tarihçesi**
The Crab and the Egg: A History of Cancer Research Using Chick Embryos
Serap Uslu, Mahmut Alpertunga Kara
- 274** **Gen Düzenleme Teknolojileri Bağlamında COVID-19 Aşı Çalışmaları ve Etik Sorunlar**
COVID-19 Vaccine Research and Ethical Issues in the Context of Gene Editing Technologies
İbrahim Topçu, Nazım Nasuhbeyoğlu

VAKA / CASE

- 285** **A Rare Etiology of Pericarditis, *Brucella* spp.**
Nadir Bir Perikardit Etiyolojisi, Brucella spp.
Tuba Tatlı Kis, Mehmet Kis

DERLEME / REVIEW

- 289** **Radyasyon ve İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri**
Radiation and Its Effects on Human Health
Ecem Gököğlan, Meliha Ekinci, Emre Özgeç, Derya İlem Özdemir, Makbule Aşkoğlu

BAŞEDİTÖR / EDITOR-IN-CHIEF

Prof. Dr. Handan Ankaralı

EDİTÖRLER / EDITORS

Temel Tıp Bilimleri / Basic Medical Sciences

Prof. Dr. Hakan Ertin

Anabilim Dalı: Tıp Tarihi ve Etik
Kurumu: İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: hakanertin@gmail.com
ORCID: 0000-0002-8193-5865

Prof. Dr. Seyit Ankaralı

Anabilim Dalı: Fiziyojji
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: seyitankarali@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-3752-0846

Öğr. Gör. Dr. M. Kemal Temel

Anabilim Dalı: Tıp Tarihi ve Etik
Kurumu: İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: mkemaltemel@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2533-8641

Prof. Dr. Handan Ankaralı

Anabilim Dalı: Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: handanankarali@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3613-0523

Doç. Dr. Erkan Kılınc

Anabilim Dalı: Fiziyojji
Kurumu: Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: erkankilinc27@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9261-2634

Dahili Tıp Bilimleri / Internal Medical Sciences

Prof. Dr. Fahri Ovalı

Anabilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: fovalı@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-9717-313X

Prof. Dr. Mahmut Gümüş

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: mgumus@superonline.com
ORCID: 0000-0003-3550-9993

Prof. Dr. Mehmet Ak

Anabilim Dalı: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Kurumu: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: drmehmetak@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1771-5654

Prof. Dr. Mehmet Koç

Anabilim Dalı: Radyasyon Onkolojisi
Kurumu: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: m_koc42@yahoo.com
ORCID: 0000-0003-1504-2900

Prof. Dr. Mustafa Kanat

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: mustafa.kanat@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7361-8181

Doç. Dr. Aynur Görmez

Anabilim Dalı: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: aynurdemirel@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-8537-9413

Doç. Dr. Cumali Karatoprak

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları
Kurumu: Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: ckaratoprak@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-7902-9284

Doç. Dr. İlker İnanç Balkan

Anabilim Dalı: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Kurumu: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
E-mail: ilker.balkan@istanbul.edu.tr
ORCID: 0000-0002-8977-5931

Doç. Dr. Mustafa Duran

Anabilim Dalı: Kardiyoloji
Kurumu: S.B.Ü. Ankara S.U.A.M
E-mail: mduran2@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7584-3534

Dr. Öğr. Üyesi Kurtuluş Açıksarı

Anabilim Dalı: Acil Tıp
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: drkurtulus@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-0749-4651

Cerrahi Tıp Bilimleri / Surgical Medical Sciences

Prof. Dr. Nusret Akpolat

Anabilim Dalı: Patoloji
Kurumu: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: nusret.akpolat@inonu.edu.tr
ORCID: 0000-0002-9138-2117

Doç. Dr. Ahmet Salduz

Anabilim Dalı: Ortopedi Ve Travmatoloji
Kurumu: İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: ahmetsalduz@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9448-6416

Doç. Dr. Ahmet Selim Özkan

Anabilim Dalı: Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kurumu: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: asozkan61@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-4543-8853

Doç. Dr. Ebuzer Aydın

Anabilim Dalı: Kalp ve Damar Cerrahisi
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: ebuzermd@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9822-0022

Doç. Dr. H. Volkan Kara

Anabilim Dalı: Göğüs Cerrahisi
Kurumu: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
E-mail: volkan_kara@yahoo.com
ORCID: 0000-0001-7702-9731

Doç. Dr. Sedat Akbaş

Anabilim Dalı: Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kurumu: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: drsedatakbas@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3055-9334

Doç. Dr. Serpil Yazgan

Anabilim Dalı: Göz Hastalıkları
Kurumu: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: serpily80@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6401-6376

Uzm. Dr. Muhammed Fatih Şimşekoğlu

Anabilim Dalı: Üroloji
Kurumu: Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi
E-mail: m.fatihsimsekoglu@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7577-7955

Diş Hekimliği Bilimleri / Dentistry Sciences

Dr. Öğr. Üyesi Enes Özkan

Anabilim Dalı: Ağız Diş ve Çene Cerrahisi
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi
E-mail: drenesozkan@gmail.com
ORCID: 0000-0002-8182-9042

Türkçe & İngilizce Dil Editörü / Language Editor

Öğr. Gör. Dr. M. Kemal Temel

YAYIN KURULU / ADVISORY BOARD

Prof. Dr. İbrahim Yıldırım

Plastik Cerrahi AD, Emekli Öğretim Üyesi, İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Prof. Dr. Mehmet Koç

Konya İl Sağlık Müdürü, Radyasyon Onkolojisi AD, Necmettin
Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya

Prof. Dr. Mehmet Okka

Göz Hastalıkları AD, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp
Fakültesi, Konya

Prof. Dr. Nusret Akpolat

Patoloji AD, İnönü Üniversitesi, Malatya

Prof. Dr. Şükrü Öksüz

Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce

Doç. Dr. Ahmet Elbay

Göz Hastalıkları AD, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

Doç. Dr. Aynur Görmez

Psikiyatri AD, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Doç. Dr. Davut Akduman

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Lokman Hekim Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Ankara

Doç. Dr. Hasan Demirhan

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Medipol Mega Üniversite
Hastanesi, İstanbul

Doç. Dr. İlker İnanç Balkan

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakültesi,
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, İstanbul

Öğr. Gör. Dr. Muhittin Çalim

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Bezmialem Vakıf
Üniversitesi, İstanbul

Doç. Dr. Mustafa Duran

Kardiyoloji AD, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Doç. Dr. Mustafa Doğan

Göz Hastalıkları AD, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Afyon

Uzm. Dr. Zeynep İrem Yüksel Salduz

Aile Hekimliği AD, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Abdul Rashid Abdul Rahman, Prof. Dr.,

Internal Medicine, Medical Director, An Nur Specialist Hospital, in Bandar Baru Bangi, Selangor, Malaysia

Abu Kholdun Al Mahmood, Prof. Dr.,

Department of Biochemistry, Ibn Sina Medical College, Dhaka, Bangladesh

Ali İhsan Taşçı, Prof. Dr.,

Üroloji Kliniği, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Burçak Kayhan, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Tıp Fakültesi, Karabük Üniversitesi, Karabük

Bülent Özaltay, Uzm. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Bülent Zülfiyar, Prof. Dr.,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Bünyamin Şahin, Prof. Dr.,

Anatomi AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

Cansel Özmen, Dr. Öğr. Üyesi,

Biyokimya AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

Ebuzer Aydın, Doç. Dr.,

Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

E. Elif Vatanoglu-Lutz, Doç. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Elisabeth S.-Thiessen, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Lipid Kliniği ve Lipid Aferezi, Berlin Tıp Üniversitesi, Almanya

Erol Ayaz, Prof. Dr.

Parazitoloji AD, Tıp Fakültesi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

Ertan Kervancıoğlu, Prof. Dr.,

Tıbbi Genetik AD, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Ethem Güneren, Prof. Dr.,

Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

Fahri Ovalı, Prof. Dr.,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Hasan Hüseyin Kozak, Dr. Öğr. Üyesi,

Nöroloji AD, Meram Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

İlhan Geçit,

Üroloji Kliniği, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

İhsan Boyacı, Dr. Öğr. Üyesi,

İç Hastalıkları, Vatan Kliniği, Medipol Üniversitesi, İstanbul

İnci Kara, Doç. Dr.,

Anestezi ve Reanimasyon AD, Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya

Kudret Doğru, Prof. Dr.,

Anestezi ve Reanimasyon AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Kurtuluş Açıksarı, Dr. Öğr. Üyesi

Acil Tıp AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

M. İhsan Karaman, Prof. Dr.,

Üroloji, Medistate Kavacık Hastanesi, İstanbul

M. Sait Keleş, Prof. Dr.,

Biyokimya AD, Tıp Fakültesi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum

Mehmet Ak, Doç. Dr.,

Psikiyatri AD, Meram Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

Mehmet Akif Somdaş, Prof. Dr.,

Kulak, Burun Boğaz Hastalıkları AB, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Mehmet Küçüköner, Doç. Dr.,

Tıbbi Onkoloji BD, Tıp Fakültesi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır

Mehmet Tuğrul İnanç, Prof. Dr.,

Kardiyoloji AB, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Mehmet Yıldırım, Prof. Dr.,

Fizyoloji AD, Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul

Meral Akdoğan Kayhan, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Tıp Fakültesi Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

Metin Kaplan, Prof. Dr.,

Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Tıp Fakültesi, Fırat Üniversitesi, Elazığ

Moaath Musa Al-Smadi, Prof. Dr.,

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, Ürdün Üniversitesi, Ürdün

Mohammad Iqbal Khan, MD, Prof. Dr.,

General Surgery in Shifa International Hospital, Islamabad, Pakistan

Muhammet Ali Kayıkçı, Doç. Dr.,

Üroloji AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Murad Atmaca, Prof. Dr.,

Psikiyatri AD, Tıp Fakültesi, Fırat Üniversitesi, Elazığ

Mustafa Samastı, Prof. Dr.,

Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

M. Yasin Selçuk, Dr. Öğr. Üyesi,

Aile Hekimliği AD, Tıp Fakültesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Münire Gündoğan, Prof. Dr.,

Radyoloji AD, Dalhousie Üniversitesi, IWK Sağlık Merkezi,
Kanada; Pediatrik Radyoloji Konsültanı, BAE

Nesrin Çobanoğlu, Prof. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, Tıp Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara

Nida Taşçılar, Prof. Dr.,

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

Nil Sarı, Prof. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD (emekli), Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Nuran Yıldırım, Prof. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD (emekli), İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul
Üniversitesi, İstanbul

Orhan Alimoğlu, Prof. Dr.,

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet
Üniversitesi, İstanbul

Ömer Faruk Akça, Doç. Dr.,

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD, Meram Tıp Fakültesi,
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

Osman Günay, Prof. Dr.,

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Osman Hayran, Prof. Dr.,

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

Perihan Torun, Dr. Öğr. Üyesi,

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakültesi, Altınbaş Üniversitesi, İstanbul

Polat Durukan, Prof. Dr.,

Acil Tıp AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Rahmi Özdemir, Doç. Dr.,

Çocuk Kardiyolojisi AB, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kütahya

Ramesh Daggubati, Prof. Dr.,

Kardiyoloji Bölümü, Winthrop Üniversite Hastanesi, New
York, ABD

Recep Öztürk, Prof. Dr.,

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Tıp
Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

Sani Namık Murat, Doç. Dr.,

Kardiyoloji Kliniği, Sağlık Bakanlığı, Ankara Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Serdar Çolakoğlu, Doç. Dr.,

Anatomi AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Seyfullah Oktay Arslan, Prof. Dr.,

Farmakoloji AD, Tıp Fakültesi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,
Ankara

Sezai Yılmaz, Prof. Dr.,

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya

Sinan Canan, Prof. Dr.,

Fizyoloji AD, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi,
İstanbul

Şengül Cangür, Doç. Dr.,

Biyoistatistik AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Talat Mesud Yelbuz, Prof. Dr.,

Çocuk Kardiyolojisi AD, King Abdülaziz Kalp Merkezi, Riyad,
Suudi Arabistan

Temel Tombul, Prof. Dr.,

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi,
İstanbul

Tevfik Sabuncu, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Tıp Fakültesi, Harran Üniversitesi,
Şanlıurfa

Vahdet Görmez, Doç. Dr.,

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi, Tıp Fakültesi, İstanbul
Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Vural Kavuncu, Prof. Dr.,

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Tıp Fakültesi, Kütahya
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya

Yalçın Büyük, Doç. Dr.,

Adli Tıp Kurum Başkanı, İstanbul

Yasser El Sayed, Prof. Dr.,

Anne-Çocuk Sağlığı Bölümü, Kadın Hastalıkları ve Doğum
AD, Tıp Fakültesi, Stanford Üniversitesi, Kaliforniya, ABD

Yıldız Değirmenci, Doç. Dr.,

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Zafer Özmen, Doç. Dr.,

Radyoloji AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi,
Tokat

The Efficacy and Nephrological Side Effects of Treatment with Colistin in Neonates

Yenidoğanlarda Kolistin Tedavisinin Etkililiği ve Nefrolojik Yan Etkileri

Abstract

Aim: For many years, colistin has not been considered a first-line treatment due to its toxic side effects. However, its use has recently been reevaluated as a last resort in the treatment of neonatal infections caused by multidrug-resistant (MDR) gram-negative bacteria (GNB). Accordingly, in this study we aimed to contribute to the literature by investigating the efficacy and nephrological effects of colistin use in neonates.

Materials and Methods: The retrospective study was conducted in the neonatal intensive care unit of a tertiary university hospital between January 2015 and February 2019 and included 30 patients who received intravenous treatment with colistin for culture-proven hospital-acquired GNB infections. We analyzed the serum sodium, potassium, phosphate, calcium and magnesium levels, urea, creatinine, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase values, and urine outputs measured on the 1st, 3rd, and 10th days of treatment.

Results: All patients were treated with colistin for at least 10 days (mean 16.07±3.22 days) and the treatment dose was 5 mg/kg per day. We observed a statistically significant difference between the 1st- and 10th-day urea, creatinine, calcium, magnesium, and urine output values ($p<0.05$). Similarly, when we compared the measurements recorded on the 1st and 10th days of treatment, we found that the magnesium and calcium levels were significantly decreased ($p=0.008$ and $p=0.038$, respectively) while the urea, creatinine, and urine output values were significantly increased ($p=0.027$, $p=0.022$, $p=0.001$, respectively).

Discussion and Conclusion: Colistin is an effective agent in the treatment of MDR-GNB infections in neonates. Neonates should be closely monitored for nephrotoxicity during treatment with colistin. The efficacy and safety of neonatal treatment with colistin should be investigated with further, larger-sample studies.

Keywords: colistin; multidrug resistance; neonates; nephrotoxicity; nosocomial infection

Öz

Amaç: Toksik yan etkileri nedeniyle kolistin, uzun yıllardır ilk seçenek bir tedavi olarak görülmemektedir. Son zamanlarda ise yenidoğanlarda çoklu ilaç dirençli (ÇİD) gram-negatif bakteri (GNB) enfeksiyonlarına karşı son tedavi seçeneği olarak yeniden değerlendirilmektedir. Bu çalışmada da yenidoğanlarda kolistin kullanımının etkililiğini ve nefrolojik yan etkilerini inceleyerek literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif çalışmamız Ocak 2015–Şubat 2019 döneminde üçüncü basamak bir üniversite hastanesinin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirildi ve kültürle kanıtlanmış hastane kaynaklı GNB enfeksiyonları nedeniyle intravenöz kolistin tedavisi gören 30 hastayı içerdi. Tedavinin 1., 3. ve 10. günlerinde ölçülen serum sodyum, potasyum, fosfor, kalsiyum ve magnezyum düzeyleri, üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz değerleri ve idrar çıkışları analiz edildi.

Bulgular: Tüm hastalar en az 10 gün (ortalama 16,07±3,22 gün) kolistin tedavisi görmüştü ve tedavi dozu günde 5 mg/kg idi. Birinci ve 10. gün üre, kreatinin, kalsiyum, magnezyum ve idrar çıkış değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,05$). Benzer biçimde, tedavinin 1. ve 10. gününde kaydedilmiş olan ölçümler karşılaştırıldığında magnezyum ve kalsiyum düzeylerinde anlamlı bir azalma (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,038$), üre, kreatinin ve idrar çıkış değerlerinde ise anlamlı bir artış (sırasıyla $p=0,027$, $p=0,022$, $p=0,001$) gözlemlendi.

Tartışma ve Sonuç: Kolistin yenidoğanlarda ÇİD-GNB kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde etkili bir ajandır. Yenidoğanlarda kolistin tedavisi sırasında nefrotoksite yakından izlenmelidir. Yenidoğanlarda kolistin tedavisinin etkililiği ve güvenliliği daha büyük örneklemli, daha ileri çalışmalarla araştırılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: çoklu ilaç direnci; hastane enfeksiyonu; kolistin; nefrotoksite; yenidoğan

Seyda İgnak¹, Yesim Coskun², Demet Yalcin³, İpek Akman²

¹ Department of Medical Biology, Bahcesehir University School of Medicine

² Department of Pediatrics, Medical Park Goztepe Hospital, Bahcesehir University School of Medicine

³ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Medical Park Goztepe Hospital, Bahcesehir University School of Medicine

Received/Geliş : 29.01.2020

Accepted/Kabul: 21.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.680958

Corresponding author/Yazışma yazarı

Seyda İgnak

Sahrayıcedid Mah., Batman Sok. 66-68, BAU TIP Temel Bilimler Binası, Yenısahra, İstanbul, Turkey
E-mail: seyda_ignak@hotmail.com

ORCID

Seyda İgnak: 0000-0001-9382-8162
Yesim Coskun: 0000-0002-7359-508X
Demet Yalcin: 0000-0001-7976-9979
İpek Akman: 0000-0002-9253-4346

INTRODUCTION

Advances in neonatal intensive care units (NICU) have enabled neonates to survive most life-threatening conditions. However, nosocomial infections still continue to be an important cause of neonatal morbidity and mortality. The risk factors include immunological immaturity, low birth weight, long hospital stays, and exposure to invasive procedures and various drugs (broad-spectrum antibiotics, steroids, etc.) (1).

It is known that the NICU use of broad-spectrum antibiotics leads to infections of multidrug-resistant (MDR) bacteria. Increased incidences of neonatal infections caused by MDR gram-negative bacteria (GNB) have become a major concern as the available treatment options are limited (2,3). *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* are the most common MDR-GNB that cause nosocomial infections in neonates (1).

Polymyxin E (colistin) is a cationic polypeptide antibiotic derived from *Bacillus spp.* Since the discovery of polymyxins in 1947, colistin has not been considered a first-line treatment because of its various nephro- and neurotoxic effects. However, polymyxins have recently been reintroduced into the clinical practice as a valuable treatment option for infections caused by GNB that have developed resistance to most of the existing antibiotics (4).

Although the use of colistin for MDR-GNB infections in neonates can be life-saving, the literature contains a limited number of studies on its safety and efficacy in this vulnerable population (5,6). Accordingly, in this study we aimed to investigate and describe the efficacy and renal side effects of treatment with colistin in neonates.

MATERIALS AND METHODS

The retrospective study was conducted in the NICU of the Goztepe Medical Park Hospital of the Bahcesehir University School of Medicine between January 2015 and February 2019 and, based on the medical records reviewed, included a total of 30 patients who received intravenous treatment with colistin for culture-proven hospital-acquired infections caused by MDR-GNB. Clinical data (gestational age, sex, birth weight, history of surgery, intubation and catheterization, length of

hospitalization, sample types and infection agents, antibiogram results, and treatment length and response time) were reviewed retrospectively. The serum sodium, potassium, phosphate, calcium and magnesium levels, urea, creatinine, aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) values, platelet (PLT) and white blood cell (WBC) counts, and urine output data recorded on the 1st, 3rd, and 10th days of treatment were also obtained from the hospital records.

Laboratory tests

The AST and ALT levels were determined by using the Abbott Architect ci8200 autoanalyzer (Abbott Park, IL, USA). The PLT and WBC counts were determined by the Sysmex XN-1000 automated blood cell counter (Sysmex Corporation, Kobe, Japan). The blood samples were analyzed by the BacT/ALERT® 3D Microbial Detection System (bioMérieux, France). The gram-negative bacilli colonies isolated from urine and endotracheal aspirate samples after 24 hours of incubation were inoculated into 5% sheep blood agar and antibiotic susceptibility was analyzed by using the VITEK 2 identification and antibiogram system (bioMérieux, Nürtingen, Germany).

Colistin administration and dosage

Intravenous colistin (Colimycin; Kocak Farma, Istanbul, Turkey) was administered for at least 10 days at a dose of 5 mg/kg per day. This colistin formulation contained 150 mg of colistimethate sodium per vial (30,000 IU/mg).

Study ethics

The study protocol was approved by the Bahcesehir University Clinical Research Ethics Committee (protocol no. 2019-10/03).

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the SPSS 22 software (SPSS IBM, Turkey). Conformity with the normal distribution was examined using the Kolmogorov-Smirnov test, Q-Q graphs and histograms. Data were expressed as descriptive statistics (mean, standard deviation, median, frequency, percentage). The Friedman test was used to evaluate the differences

Table 1. Clinical characteristics of the patients (N=30)

Characteristics		Mean±SD or n (%)
Gestational age (weeks)		30.37±4.89
Birth weight (g)		1535.50±946.00
Sex	Female	16 (53.3)
	Male	14 (46.7)
Total parenteral nutrition		17 (56.7)
Use of central venous catheter		8 (26.7)
Duration of catheterization (days) (n=8)		8.75±1.98
Age at the time of hospitalization (days)		123.33±90.18
Age at the time of infection diagnosis (days)		46.60±44.02
Culture-positive sample types	Endotracheal aspirate	18 (60)
	Urine	7 (23.3)
	Blood	5 (16.7)
Microorganisms	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17 (56.7)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (20)
	<i>Escherichia coli</i>	4 (13.3)
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (3.3)
	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1 (3.3)
	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1 (3.3)
^a Antimicrobials prior to colistin	Aminoglycoside	30 (100)
	Vancomycin	27 (90)
	Carbapenem	30 (100)
	Fluconazole	19 (63)
Initiation of colistin therapy (days)		48.83±44.39
Duration of treatment with colistin		16.07±3.22
^b Response time to colistin (days) (n=29)		5.31±2.41

^a There were patients treated with more than one antibiotic.

^b One patient died.

SD: standard deviation

in quantitative time. The Wilcoxon signed-rank test was used to determine the time of difference. The relationship between quantitative data was evaluated by Spearman's rho correlation analysis. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Based on the medical records reviewed, we found that 1,104 patients were admitted to the NICU during the study period. Out of these, a total of 30 infants who received intravenous colistin for culture-proven nosocomial infections were included in the study. According to the culture results, the most common (56.7%) cause of nosocomial infection was *Klebsiella pneumo-*

nia, followed by *Pseudomonas aeruginosa* (20%), and *Escherichia coli* (13.3%). Patient clinical characteristics are summarized in Table 1. The differences in laboratory test results recorded during the treatment period are presented in Table 2.

There was a statistically significant difference between the urea and creatinine levels ($p=0.048$ and $p=0.022$, respectively) measured on the 1st, 3rd, and 10th days of treatment. In order to determine the time of the difference in urea levels, bilateral *post hoc* assessments were done; the 10th-day urea levels were significantly higher than those measured on the 1st and 3rd days of treatment ($p=0.027$ and $p=0.032$, respectively). The 10th-day creatinine levels were also higher than the 1st-day measurements ($p=0.022$).

Table 2. Comparison of patient clinical and laboratory test results at different times during treatment with colistin

Results	n	1 st day of treatment	3 rd day of treatment	10 th day of treatment	p
		Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
AST (IU/L)	30	42.27±36.2	38.57±27.1	38.5±27.37	0.875
ALT (IU/L)	30	21.87±16.54	25.43±20.38	21.23±16.64	0.256
Urea (mg/dL)	30	22.90±19.99	29.70±23.21	29.92±23.22	0.048*
Creatinine (mg/dL)	29	0.47±0.14	0.48±0.16	0.51±0.12	0.022*
Na (mEq/L)	30	137.7±3.82	137.17±3.43	137.63±3.24	0.939
K (mEq/L)	30	4.29±0.68	4.30±0.91	4.20±0.94	0.500
Ca (mg/dL)	30	9.59±0.95	9.24±1.39	8.89±1.26	0.047*
Mg (mg/dL)	30	1.81±0.29	1.62±0.36	1.60±0.39	0.007**
P (mg/dL)	30	4.61±1.27	4.50±1.32	4.69±1.63	0.576
Urine output (mL/kg/h)	29	4.02±0.96	6.19±2.23	5.30±1.50	0.001**
WBC (x10 ³ /mm ³)	30	14.206±17.100	13.177±5.701	11.495±5.697	0.045*
PLT (x10 ³ /mm ³)	30	278.966±161.679	263.833±174.848	288.533±148.975	0.273

The Friedman test, *p<0.05, **p<0.001

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; Ca: calcium; K: potassium; Mg: magnesium; Na: sodium; P: phosphate; PLT: platelet; SD: standard deviation; WBC: white blood cell

Moreover, there was a significant difference between the serum calcium and magnesium levels, WBC counts, and urine outputs recorded on the 1st, 3rd, and 10th days of treatment (p=0.047, p=0.007, p=0.045, p=0.001 respectively). Bilateral *post hoc* assessments showed that the 1st-day serum magnesium levels were higher than the 3rd- and 10th-day levels (p=0.008 and p=0.008, respectively). The 1st-day calcium levels were significantly higher than the 10th-day levels (p=0.038). According to bilateral *post hoc* assessments, the 10th-day WBC values were lower than the 1st-day values (p=0.017). The 1st-day urine output values were significantly lower than the 3rd- and 10th-day values (p=0.001 and p=0.001, respectively).

DISCUSSION AND CONCLUSION

In our study, we evaluated 30 patients who were hospitalized in the NICU and treated with colistin for culture-proven nosocomial infections caused by MDR-GNB. There have been a limited number of studies on the efficacy and safety of pediatric treatment with colistin as a last resort against MDR-GNB infections (7–10).

It is known that colistin shows antibacterial activity by changing the permeability of the cell envelope, leading to the leakage of cell substances and cell death (11). However, colistin therapy has adverse effects, which are primarily renal and neurological. In the

case of colistin-associated nephrotoxicity, most patients develop acute tubular necrosis within the first week of treatment (3,8). Nephrotoxicity is a concerning adverse effect in the pediatric population as it may present with elevated serum creatinine and blood urea nitrogen levels, cylindruria, hematuria, proteinuria, and acute tubular necrosis. Since colistin is excreted primarily by the kidneys, close monitoring of renal function during treatment with colistin is important. It has been reported that renal toxicity is generally reversible if diagnosed early (12,13), and that the rate of nephrotoxicity during colistin therapy ranges from 8 to 19%, with higher incidences in patients with a history of impaired renal function (3,14–16). In our study, we performed renal function evaluation using estimated glomerular filtration rate based on the Schwartz formula (17), and found that glomerular filtration rate was normal in all patients. However, we found a statistically significant increase in the urea, creatinine, and urine output values during treatment, which is consistent with findings of previous studies.

The neurological adverse effects in adults and children include weakness, oral and perioral paresthesias, ophthalmoplegia, partial deafness, lethargy, ataxia, confusion, seizures, and respiratory muscle paralysis. Colistin-associated neurotoxicity is also reversible and dose-dependent and, according to recent reports, very low, especially in children (8,12,13). Although our subjects were unable to express complaints, according

to the medical records reviewed none had major neurological complications such as seizures.

Currently, the safe dose of intravenous colistin in neonates is not known. Recent studies suggest a dosage of 2.5 to 5 mg/kg per day, which can be divided into 2 to 4 equal doses in children with normal renal functions (3,18). All of our patients had normal renal functions before the treatment and intravenous colistin was administered at a dose of 5 mg/kg per day divided into three equal doses.

It is known that the concomitant use of colistin and certain antibiotics such as carbapenem and rifampicin produces synergistic inhibition (16,19). Also, al-Aloul et al. reported that nephrotoxic effects of aminoglycosides were increased with concomitant use of colistin, although the use of colistin with other, non-nephrotoxic antibiotics did not cause nephrotoxicity (20). Before the culture and antibiotic resistance results were obtained, all patients in our study were empirically administered aminoglycoside and carbapenem, and 90% received vancomycin. Moreover, colistin was combined with meropenem for an enhanced effect, although antibiograms of all isolates showed carbapenem resistance.

In our study, we observed microbiological clearance in 29 (96.7%) of the 30 patients included, while one with MDR *A. baumannii* infection died on the 9th day of treatment. According to recent studies, the rate of favorable clinical results in pediatric treatment with colistin ranges from 72 to 98% (6,9,21,22). Alan et al. reported an efficacy rate of up to 80% in preterm infants with nosocomial infections caused by *A. baumannii*, and stated that most of their subjects who did not respond to colistin treatment were extremely low-birth-weight infants (9). In contrast, in our study the one patient who died was a term infant. Celik et al. reported a mortality rate of 38% in preterm infants with MDR *A. baumannii* infection; however, in their study, only 2 of 21 patients were treated with colistin (23). In a study by Cagan et al., 21% of a total of 65 neonates treated with colistin died during treatment (8). Jajoo et al. reported that 1 of 21 patients treated with colistin had persistence of *A. baumannii* on repeated cultures while the treatment was efficient in 76% (21).

In various studies, neonatal patients were divided into groups according to their birth weight or gesta-

tional age. During treatment with colistin, Ilhan et al. found significantly lower levels of serum magnesium and potassium in very-low-birth-weight (<1500 g) infants than in non-low-birth weight neonates. They also stated that serum magnesium levels decreased in both groups while serum potassium levels significantly decreased only in low-birth-weight infants (18). In our study, we did not divide our subjects into groups based on birth weight or gestational age because of the small size of the study sample, and the mean birth weight and gestational age values were 1535.5±946 g and 30.3±4.89 weeks. Alan et al. found an increase in serum creatinine levels during treatment with colistin, and reported that the difference between the values recorded on the first and last days of treatment was statistically significant while in terms of serum electrolytes the only significant difference was observed between the first- and last-day levels of serum magnesium (9). Ipek et al. reported that colistin therapy was associated with reduced magnesium levels and hypokalemia in neonates (7). In our study, both serum magnesium and serum calcium levels significantly decreased during treatment, although no difference was observed in levels of other serum electrolytes.

Finally, our study has several limitations. First, the sample size was small, and similar studies with larger samples are needed to verify our results. Another limitation was the difficulty of determining colistin-related adverse effects due to concomitant medication. Third, we could perform only nephrotoxicity assessments because no adequate neurotoxicity assessment was possible given the ages of the patients.

In conclusion, colistin appears to be an effective agent in the treatment of neonatal infections caused by MDR-GNB. However, serum magnesium, calcium, urea and creatinine levels and urine output values can change significantly during treatment, which requires that neonates under treatment with colistin be closely monitored for nephrotoxicity.

Conflict-of-Interest and Financial Disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

- Ramasethu J. Prevention and treatment of neonatal nosocomial infections. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2017;3:5.
- Folgori L, Bielicki J, Heath PT, Sharland M. Antimicrobial-resistant gram-negative infections in neonates: burden of disease and challenges in treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(3):281–8.
- Tamma PD, Lee CK. Use of colistin in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(6):534–5.
- Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(10):1351–70.
- Tekgunduz KS, Kara M, Caner I, Demirelli Y. Safety and efficacy of intravenous colistin in neonates with culture proven sepsis. *Iran J Pediatr*. 2015;25(4):e453.
- Iosifidis E, Antachopoulos C, Ioannidou M, Mitroudi M, Sdougka M, Drossou-Agakidou V, et al. Colistin administration to pediatric and neonatal patients. *Eur J Pediatr*. 2010;169(7):867–74.
- Ipek MS, Aktar F, Okur N, Celik M, Ozbek E. Colistin use in critically ill neonates: a case-control study. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(6):490–6.
- Cagan E, Bas EK, Asker HS. Use of colistin in a neonatal intensive care unit: a cohort study of 65 patients. *Med Sci Monit*. 2017;23:548–54.
- Alan S, Yildiz D, Erdeve O, Cakir U, Kahvecioglu D, Okulu E, et al. Efficacy and safety of intravenous colistin in preterm infants with nosocomial sepsis caused by *Acinetobacter baumannii*. *Am J Perinatol*. 2014;31(12):1079–86.
- Lee HY, Chiu CH. Efficacy and safety of using colistin in neonates. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(6):473–4.
- Lewis JR, Lewis SA. Colistin interactions with the mammalian urothelium. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;286(4):913–22.
- Falagas ME, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Systemic colistin use in children without cystic fibrosis: a systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(6):1–3.
- Karbuza A, Özdemir H, Yaman A, Kocabaş BA, Odek Ç, Güriz H, et al. The use of colistin in critically ill children in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(1):19–24.
- Levin AS, Barone AA, Penço J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis*. 1999;28(5):1008–11.
- Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(2):115–21.
- Landman D, Georgescu C, Martin DA, Quale J. Polymyxins revisited. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(3):449–65.
- Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):629–37.
- Ilhan O, Bor M, Ozdemir SA, Akbay S, Ozer EA. Efficacy and safety of intravenous colistin in very low birth weight preterm infants. *Paediatr Drugs*. 2018;20(5):475–81.
- Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(9):589–601.
- Al-Aloul M, Miller H, Alapati S, Stockton PA, Ledson MJ, Walshaw MJ. Renal impairment in cystic fibrosis patients due to repeated intravenous aminoglycoside use. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(1):15–20.
- Jajoo M, Kumar V, Jain M, Kumari S, Manchanda V. Intravenous colistin administration in neonates. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(3):218–21.
- Celik IH, Demirel G, Tatar Aksoy H, Saygan S, Canpolat FE, Uras N, et al. *Acinetobacter baumannii*: an important pathogen with multidrug resistance in newborns. *Mikrobiyol Bul*. 2011;45(4):716–22.
- Celebi S, Hacimustafaoglu M, Koksall N, Ozkan H, Cetinkaya M. Colistimethate sodium therapy for multidrug-resistant isolates in pediatric patients. *Pediatr Int*. 2010;52(3):410–4.

Stereotactic Biopsy Results of a Series of Patients with Nonpalpable Breast Lesions in Our Hospital

Hastanemizde Nonpalpabl Meme Lezyonlu Bir Hasta Serisinde Stereotaktik Biyopsi Sonuçları

Abstract

Aim: Although screening mammography has a high sensitivity in the clinical detection of nonpalpable breast cancer, most mammographically suspicious lesions referred to biopsy are seen to be benign. The rate of malignancy in such lesions that are biopsied with needle-wire localization ranges from 10 to 36%. In this study, we aimed to compare with the literature the pathological results and Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) scores of lesions subjected to mammography and excisional biopsy after ultrasonography-guided needle-wire localization and calculate a positive predictive value for each category.

Materials and Methods: By electronically reviewing patient files and using the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) codes, we identified patients who underwent excisional biopsy after stereotactic marking at the General Surgery Clinic of the Istanbul Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital between January 2003 and March 2009. A total of 64 patients were included in the study, of whom 43 had benign and 21 had malignant lesions on postoperative histopathological examination. Data on patient demographic characteristics, indications for marking, and histopathological diagnoses were recorded. The patient BI-RADS scores were determined based on the mammography and breast ultrasonography reports. The BI-RADS classification and histopathological examination results were compared in percentages.

Results: The mean patient age was 48.9 (32–76) years. Based on the mammography reports, the most common indications for stereotactic marking and excisional biopsy were microcalcification cluster and spiculated mass. Histopathological examination results revealed malignancy in 8%, 51%, and 100% of the patients whose BI-RADS scores were mammographically determined to be BI-RADS 3, BI-RADS 4, and BI-RADS 5, respectively.

Discussion and Conclusion: The BI-RADS-based classification of lesions detected by mammography and ultrasonography can help in predicting malignancy. While BI-RADS 4 and BI-RADS 5 lesions are referred to biopsy primarily, short-term follow-up of BI-RADS 3 lesions as an alternative to biopsy could reduce unnecessary biopsies.

Keywords: BI-RADS; malignancy; mammography; stereotactic marking

Öz

Amaç: Tarama mamografisi nonpalpabl meme kanserinin klinik tespitinde yüksek sensitivite göstermekle birlikte, mamografide saptanan ve biyopsi önerilen şüpheli lezyonların çoğunun benign olduğu görülmektedir. Tel lokalizasyonu ile biyopsi yapılan bu lezyonlarda malignite oranı %10–36 aralığında değişmektedir. Bu çalışmada mamografi ve ultrasonografi eşliğinde tel lokalizasyonu sonrasında eksizyonel biyopsi yapılan lezyonların patolojik sonuçlarının ve Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (*the Breast Imaging Reporting and Data System—BI-RADS*) skorlarının literatür ile karşılaştırılması ve her kategori için pozitif öngörü değerinin hesaplanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Elektronik ortamda hasta dosyaları incelenerek ve Hastalıkların ve İlgili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması (*ICD-10*) kodları kullanılarak, Ocak 2003–Mart 2009 döneminde Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde stereotaktik işaretleme sonrasında eksizyonel biyopsi yapılan hastalar belirlendi. Toplamda (postoperatif histopatolojik inceleme sonucuna göre 43'ü benign, 21'i malign lezyonlu) 64 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özelliklerine, işaretleme nedenlerine ve histopatolojik tanılarına dair veriler kaydedildi. Mamografi ve meme ultrasonografi raporları incelenerek hastaların *BI-RADS* skorları belirlendi. *BI-RADS* sınıflaması ve histopatolojik inceleme sonuçları yüzde (%) üzerinden karşılaştırıldı.

Bulgular: Ortalama hasta yaşı 48,9 (32–76) yılıdır. Mamografi raporlarına göre, stereotaktik işaretleme ve eksizyonel biyopsi için en sık neden mikrokalsifikasyon kümesi ve spiküler kitle idi. Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre, *BI-RADS* skoru mamografide *BI-RADS* 3, *BI-RADS* 4 ve *BI-RADS* 5 olarak tespit edilen hastaların sırasıyla %8'inde, %51,8'inde ve %100'ünde malignite saptandı.

Tartışma ve Sonuç: Mamografi ve ultrasonografide saptanan lezyonların *BI-RADS* temelinde sınıflandırılması malignitenin öngörülmesine yardımcı olabilir. *BI-RADS* 4 ve *BI-RADS* 5 lezyonlarda ilk planda biyopsi yapılırken, *BI-RADS* 3 lezyonlarda biyopsiye alternatif olarak kısa dönem takip yapılması gereksiz biyopsileri azaltabilir.

Anahtar Sözcükler: *BI-RADS*; malignite; mamografi; stereotaktik işaretleme

Nadir Adnan Hacim¹,
Ahmet Akbas¹

¹ Department of General Surgery,
Bağcılar Training and Research
Hospital

Received/Geliş : 01.02.2020
Accepted/Kabul: 25.04.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.683171

Corresponding author/Yazışma yazarı

Nadir Adnan Hacim

Merkez Mah., Dr. Sadık Ahmet Cad., Bağcılar
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi
Kliniği, Bağcılar, İstanbul, Turkey
E-mail: adnanhcm@hotmail.com

ORCID

Nadir Adnan Hacim: 0000-0002-3906-2538
Ahmet Akbas: 0000-0002-6375-4761

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is the most common type of cancer in women and ranks second after lung cancer among cancer-related causes of death. According to the World Health Organization figures, 1.2 million new cases worldwide are reported each year, with more than 500,000 deaths. According to recent statistics, a woman's lifetime risk of developing BC is around 13% (1). Although the BC incidence has long been on the rise, the mortality rates have been reduced by 30% since 1990 (2). This decrease has largely been a result of the early diagnosis of BC due to the widespread use of screening mammography and advances in treatment. Studies show that regular mammography screening after the age of 40 reduces BC mortality by 30 to 40% (3).

Although screening mammography has a high sensitivity in the detection of clinically hidden BC, most mammographically suspicious lesions referred to biopsy are seen to be benign. Apart from such lesions, needle-wire localization biopsy is also performed for low-grade suspicious lesions which require tissue diagnosis and benign lesions such as fibroadenomas upon the request of the patient or clinician (4). The malignancy rate in lesions subjected to needle-wire localization biopsy ranges from 10 to 36% (4,5).

Before the widespread use of mammography, the most common indication for breast biopsy was the presence of a palpable mass. Mammography is commonly used in the screening of asymptomatic women as it can detect most cancers before becoming palpable. Stereotactic marking is performed to ensure the detection of impalpable lesions. The term "stereotactic" refers to the third dimension toward the depth of the lesion beyond the two dimensions used in regular direct X-rays, allowing precise spatial localization of the lesion (6).

Previously, terminological differences in mammography reports caused confusion in the clinical evaluation and interpretation of mammography findings. In 1992, the American College of Radiology (ACR) developed the Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) for terminological uniformity (7). This common system allows lesions subjected to needle-wire localization biopsy to be classified in terms of BI-RADS categories, providing better prediction of malignancy in each category. The BI-RADS also constitutes a quality control tool that allows monitor-

ing of biopsy results while the defined data collection system allows evaluation of the clinical success of each radiologist or breast imaging unit (7).

In this study, we aimed to compare with the literature the pathological results and BI-RADS scores of lesions subjected to mammography and excisional biopsy after ultrasonography-guided needle-wire localization and calculate a positive predictive value for each category.

MATERIALS AND METHODS

By electronically reviewing patient files and using the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) codes, patients who underwent stereotactic breast biopsy at the General Surgery Clinic of the Istanbul Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital between January 2003 and March 2009 were identified. The data were also cross-verified with the electronic records of the radiology unit for mammography and other findings. A total of 64 patients (of whom 43 had benign and 21 had malignant lesions on postoperative histopathological examination) with a mean age of 48.9 (32–76) years were included. The BI-RADS scores were determined based on the mammography and breast ultrasonography reports. Data on patient demographic characteristics, indications for marking, and histopathological diagnoses were obtained from the electronic records. The BI-RADS classification and histopathological examination results were compared in percentages.

Study ethics

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Bagcilar Training and Research Hospital (approval no: 2020.01.1.08.008).

RESULTS

Based on the mammography reports, the most common indications for stereotactic marking were microcalcification cluster and spiculated mass (Table 1).

Histopathological examination revealed malignancy in 8%, 51%, and 100% of patients whose BI-RADS scores were determined to be BI-RADS 3, BI-RADS 4, and BI-RADS 5, respectively (Table 2).

Table 1. Mammographic indications for stereotactic marking

Mammography findings	n (%)
Microcalcification	34 (54)
Spiculated mass	10 (16)
Mass without clear margins	8 (12)
Round mass with sharp margins	8 (12)
Structural deformity	2 (3)
Asymmetric density	2 (3)

DISCUSSION AND CONCLUSION

The BI-RADS-based classification of lesions detected by mammography and ultrasonography helps in predicting malignancy. The rate of cancer with stereotactic biopsy using the needle-wire marking method in our clinic was calculated to be 32.9%. Our results lend support to the recommendation that a biopsy should be performed in BI-RADS 4 and BI-RADS 5 lesions. BI-RADS 3 lesions, on the other hand, are predominantly benign and their short-term follow-up as an alternative to biopsy can reduce unnecessary biopsies.

One in eight women develops BC in her lifetime, which makes the disease the most common malignancy in the female population. Early diagnosis is crucial to reducing the morbidity and mortality rates.

The widespread use of mammography and increased awareness among women of periodical examinations have led to a parallel increase in the detection of non-palpable breast lesions (8). The standard technique for localization of nonpalpable lesions today is marking with wire. Suspicious foci of microcalcification and nonpalpable lesions are among the most common indications for needle-wire localization biopsy, which can detect malignant lesions at earlier stages, with better chances of cure and improvement in quality of life (9).

The use of the marking method began with the placement of a simple needle in the breast. The first relevant report was published by Dudd in 1966 (10). In 1976, Eegan used a staining method with methylene blue injection for making the hidden lesion visible to the surgeon. In the same year, Frank et al. described a combined method using needle and hooked-end wire (10), which was modified by Kopans in 1980. Since no mammography technology allowed computer-aided three-dimensional analyses at that time, the success rate at the first attempt was low. When the analysis needed to be repeated, withdrawal of the hooked-end wire was not possible. Accordingly, Homer developed a new needle-wire system in 1984, in which the tip of the wire is curved and the wire is retractable (10). The advantage of this system is that the needle could be

Table 2. The BI-RADS classification based on mammography findings and the histopathological results

	Benign n (%)	Malign n (%)	Total (n)
Mammography findings			
BI-RADS 2	7 (100)	— (0)	7
BI-RADS 3	23 (92)	2 (8)	25
BI-RADS 4	13 (48.1)	14 (51.9)	27
BI-RADS 5	— (0)	5 (100)	5
Total	43 (67.1)	21 (32.9)	64
Histopathological findings (n)			
Non-proliferative disease without atypia	28	Noninvasive tumor	3
Fibroadenoma	18	DCIS	3
Fibrocystic variation	7	Invasive tumor	18
Proliferative disease without atypia	15	IDC	11
Focal hyperplasia	7	ILC	7
Sclerosing adenosis	2		
Intraductal papilloma	2		
Others	4		

DCIS: ductal carcinoma *in situ*; IDC: invasive ductal carcinoma; ILC: invasive lobular carcinoma

localized during the image taking and, if needed, the hooked-end wire could be retracted inside the needle. It has been reported that the marking success rate in nonpalpable lesions before excision is 90 to 100% (7–9). When the radiographic contrast between the lesion and the surrounding tissue is clear, a specimen X-ray is necessary after biopsy to ensure that the target area is excised. The wire must be left in place in the specimen sent for pathological examination, and the pathologist and surgeon should work together on the diagnosis of nonpalpable BC (9,11).

The reported rates of malignancy detection vary between 10% and 50% in lesions examined by the stereotactic method. However, these are average values for all lesions, and differences are observed when the cancer prediction rates are calculated using the BI-RADS categories based on mammographic findings of the lesions (5). The rate of benign lesions ranges from 69.0 to 87.5% in various series in the literature. Such rates are not considered diagnostically decisive as very high rates could mean unnecessary biopsies while low rates could mean failure to detect the malign lesions (12). In our study, the benign lesion detection rate was 67.1%. Three of the malignant lesions detected were *in situ* carcinomas while 18 were invasive carcinomas. The frequencies for these lesions were similar to those reported in the literature (5,12).

The BI-RADS terminology and classification constitute a useful system for measuring the likelihood of malignancy and reducing unnecessary biopsies and provide a clear guidance for physicians as lesions marked by wire are classified in terms of BI-RADS categories and positive predictive values (PPV) could be calculated for each category. About 30 to 50% of nonpalpable lesions manifest themselves only as microcalcifications, which constitute the most commonly reported radiomorphological indication for a biopsy (13). This ratio was reported by Hasselgreen et al. (14) as 51% and by Hall et al. (15) as 53%. In accordance with the literature, most (54%) of the lesions marked with wire in our study consisted of microcalcifications (Table 1). The higher frequency of malignancy in marked calcifications in our series compared to the literature could be attributed to the characteristics of our patient population (patients with suspicious calcifications are referred from other centers to our clinic)

and to the good performance of our evaluators.

Analyses of microcalcifications should be done carefully as sometimes malignant and benign microcalcifications may be similar. Although many radiological criteria have been developed to distinguish between malignant and benign calcifications, a complete standardization of these criteria has been possible only after the development of the BI-RADS evaluation categories (16).

If there is no accompanying mammographic abnormality or palpable mass, asymmetric densities are very likely to be considered benign. In general, the proportion of malignancy in asymmetric densities is less than 1% and follow-up rather than a direct biopsy is recommended. Ultrasonography is helpful as an additional modality in the evaluation of these cases. Percentage of focal asymmetric densities in nonpalpable lesions for which biopsy is recommended ranges from 3 to 32% in different studies (17). In our series, 3% of the nonpalpable lesions for which biopsy was requested were asymmetric densities, and all of their pathological results turned out to be benign.

Structural deformity is one of the indirect manifestations of cancer. Among biopsy indications, the frequency of structural deformation of the parenchyma alone was reported to be 1.5 to 9.4% in different studies (18). Those who had lesions for which marking was performed for structural deformation constituted only 3% of our patient group, and all of their pathology evaluations turned out to be benign. However, caution should be taken in lesions in which structural deterioration is detected. They should be evaluated with spot compression, and biopsy should be performed in case of serious suspicion of malignancy (18,19).

Although clear-margined masses are more common in benign lesions, it has been noted that malignant lesions may also have clear margins, and even the halo sign commonly observed in mammography may not indicate benign nature. There have been reports of case series where ductal carcinoma *in situ* (DCIS) was detected in about 2% of the cases with clear-margined masses (5). In our study, it was observed that clear-margined round masses (except for the presence of suspicious conditions in terms of other breast tumors) did not constitute indications for stereotactic biopsy alone.

The effect of BI-RADS categorization alone on biopsy indication was investigated in the literature. There has been debate about BI-RADS 3 lesions. The cases that are most likely to be considered in the benign category constitute 1.4 to 7.7% of all cases. Mostly, a short-term follow-up program is recommended for this patient group. The reliability and effectiveness of monitoring benign lesions by mammography instead of biopsy are mostly based on the results of two major prospective studies involving 80,000 cases, which reported a cancer rate of <2% in benign lesions (16,21). The practice of mammographic monitoring of benign lesions is mostly based on the fact that the malignancy rate in these lesions is low, that their prognosis is good since they can be identified at early stages, and that interval progression of truly malignant lesions could be detected by mammography (22). An important point to note is that all the necessary images are compared to previous images before the BI-RADS 3 diagnosis is made. In some cases, follow-up rather than biopsy could be suitable for BI-RADS 3 lesions after the necessary examinations are carried out. These cases include patients with cancer in the ipsilateral or contralateral breast, pregnant patients, patients for whom augmentation or reduction is planned, and patients not on regular follow-up.

It was reported that cancer or atypia was found in 7 to 9% of clustering microcalcifications which were subjected to stereotactic biopsy and categorized as BI-RADS 3 (8,22). A similar percentage (8%) was observed in the present study. These results indicate that particular attention should be paid in patients categorized as BI-RADS 3, and that it would even be appropriate to resort to biopsy (22). Malignant lesions initially thought to be benign could be diagnosed without delay with short-term follow-ups. At the time of diagnosis, these lesions have good prognosis, as in malignancies detected with screening. However, it is important to use the diagnostic criteria appropriately for the identification of lesions in this category and for the evaluation of their stability (23). Some studies dealing with the pathological results of cases which were categorized as BI-RADS 3 but had a cancer diagnosis showed that short delays in the diagnosis of lesions in this group had negligible effects on the prognosis (24).

In studies evaluating the results of probably benign lesions which showed progression during follow-up and were biopsied, a biopsy was performed for all lesions which showed changes in size, number, and morphology during the follow-up period (22,25). It was not shown in any of these studies that the selective efficiency of biopsy was high in lesions with morphological changes only. The current literature recommends that all changes in probably benign lesions should be evaluated with biopsy. When used appropriately, BI-RADS category 3 helps to reduce unnecessary biopsies and patient anxiety (23). However, this category should not be used for lesions the importance of which is uncertain. Only the lesions that are considered most likely benign after adequate evaluation and additional imaging are performed should be included in this category. The radiologist should decide only after a thorough evaluation of the available data.

While BI-RADS category 5 is almost always used to describe malignant lesions, BI-RADS 4 is a category with more heterogeneous lesions. The lesions in this category do not have a typical malignant appearance as those in category 5, but they have a higher risk of malignancy compared to those in category 3. Most of the lesions that marking studies in the literature dealt with belong to this group. Similarly, marking in the present study was mostly made for lesions in this group (42.7%). With the ACR's new arrangement of the BI-RADS, this broad and heterogeneous category has been divided into the subgroups 4a, 4b, and 4c. Thus, biopsy-suggested lesions have been able to be assessed based on the likelihood of malignancy (23,26). The BI-RADS 5 category include lesions that are most likely (>95%) malignant. In the present study, the pathological result was malignant in 51.9% and 100% of the BI-RADS 4 and BI-RADS 5 calcifications, respectively. When the biopsy result of a lesion in this class is reported to be benign, attention should be paid to the compatibility of the radiology and pathology results, and, if necessary, the biopsy should be repeated (5,26).

The limitations of our study include its retrospective design, the small sample size, and the single-center evaluation. In conclusion, the marking and biopsy-based evaluation of nonpalpable breast lesions with suspicion of malignancy at mammography or

ultrasonography is a common approach for the early detection of BC. The BI-RADS-based classification of such lesions can help in predicting malignancy. While BI-RADS 4 and BI-RADS 5 lesions first require a biopsy, short-term follow-up of BI-RADS 3 lesions as an alternative to biopsy could reduce unnecessary biopsies. However, prospective, larger-sample studies are needed for better conclusions.

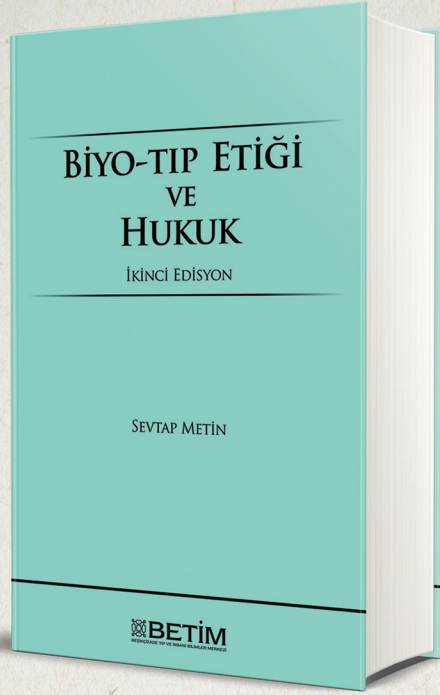
Conflict-of-Interest and Financial Disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

- Lacey Jr JV, Devesa SS, Brinton LA. Recent trends in breast cancer incidence and mortality. *Environ Mol Mutagen.* 2002;39(2-3):82-8.
- Hortobagyi GN, de la Garza Salazar J, Pritchard K, Amdori D, Haidinger R, Hudis CA, et al. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. *Clin Breast Can.* 2005;6(5):391-401.
- Kopans DB. The positive predictive value of mammography. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;158(3):521-6.
- Özel BD, Özel D, Özkan F, Halefoglu AM, Özer Ö, Basak M. BIRADS ultrasonografi solid meme lezyonlarında biopsi öncesi yeterli fikir verebilir mi? Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni. 2015;49(4):284-8.
- Bilgen IG, Memiş A, Üstün EE. İşaretleme biyopsisi ile değerlendirilen 550 nonpalpabl meme lezyonunun retrospektif analizi. *Tanışal ve Girişimsel Radyoloji.* 2002;8:487-95.
- Yetkin G, Uludağ M, Çitgez B, Kartal A. Nonpalpable meme lezyonlarında stereotaktik eksizyonel biopsinin yeri. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni.* 2009;43(3):123-5.
- Obenauer S, Hermann K, Grabbe E. Applications and literature review of the BI-RADS classification. *Eur Radiol.* 2005;15(5):1027-36.
- Tate P, Rogers E, McGee E, Page GV, Hopkins SF, Shearer RG, et al. Stereotactic breast biopsy: a six-year surgical experience. *J Ky Med Assoc.* 2001;99(3):98-103.
- Al-Khowaiter SS, Brahmania M, Kim E, Madden M, Harris A, Yoshida EM, et al. Clinical and endoscopic significance of bowel-wall thickening reported on abdominal computed tomographies in symptomatic patients with no history of gastrointestinal disease. *Can Assoc Radiol J.* 2014;65(1):67-70.
- Fornage BD. Percutaneous biopsies of the breast: state of the art. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1991;14(1):29-39.
- Vizcaino I, Gadea L, Andreo L, Salas D, Ruiz-Perales F, Cuevas D, et al. Short-term follow-up results in 795 nonpalpable probably benign lesions detected at screening mammography. *Radiology.* 2001;219(2):475-83.
- Siegmann K, Wersbe A, Fischmann A, Fersis N, Vogel U, Claussen CD, et al. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy--success, histologic accuracy, patient acceptance and optimizing the BI-RADSTM-correlated indication. *RoFo.* 2003;175(1):99-104.
- Mendez A, Cabanillas F, Echenique M, Malekshamran K, Perez I, Ramos E. Mammographic features and correlation with biopsy findings using 11-gauge stereotactic vacuum-assisted breast biopsy (SVABB). *Ann Oncol.* 2004;15(3):450-4.
- Hasselgren O, Hummel R, Fieler M. Breast biopsy with needle localization: influence of age and mammographic feature on the rate of malignancy in 350 nonpalpable breast lesions. *Surgery.* 1991;110(4):623-8.
- Hall FM, Storella JM, Silverstone DZ, Wyshak G. Nonpalpable breast lesions: recommendations for biopsy based on suspicion of carcinoma at mammography. *Radiology.* 1988;167(2):353-8.
- Balleyguier C, Ayadi S, Van Nguyen K, Vanel D, Dromain C, Sigal R. BIRADS™ classification in mammography. *Eur J Radiol.* 2007;61(2):192-4.
- Samardar P, de Paredes ES, Grimes MM, Wilson JD. Focal asymmetric densities seen at mammography: US and pathologic correlation. *Radiographics.* 2002;22(1):19-33.
- Travade A, Isnard A, Bagard C, Bouchet F, Chouzet S, Gaillot A, et al. Stereotactic 11-gauge directional vacuum-assisted breast biopsy: experience with 249 patients. *J Radiol.* 2002;83(9):1063-71.
- Linebarger JH, Landercasper J, Ellis RL, Gundrum JD, Marcou KA, De Maiffe BM, et al. Core needle biopsy rate for new cancer diagnosis in an interdisciplinary breast center: evaluation of quality of care 2007-2008. *Ann Surg.* 2012;255(1):38-43.
- Yasmeen S, Romano PS, Pettinger M, Chlebowski RT, Robbins JA, Lane DS, et al. Frequency and predictive value of a mammographic recommendation for short-interval follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(6):429-36.
- Hatzung G, Grunwald S, Zygmunt M, Geaid AA, Behrndt PO, Isermann R, et al. Sonoelastography in the diagnosis of malignant and benign breast lesions: initial clinical experiences. *Ultraschall Med.* 2010;31(06):596-603.

22. Rotter K, Haentschel G, Koethe D, Goetz L, Bornhofen-Pöschke A, Lebrecht A, et al. Evaluation of mammographic and clinical follow-up after 755 stereotactic vacuum-assisted breast biopsies. *Am J Surg.* 2003;186(2):134-42.
23. Agacayak F, Ozturk A, Bozdogan A, Selamoglu D, Alco G, Ordu C, et al. Stereotactic vacuum-assisted core biopsy results for non-palpable breast lesions. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:5171-4.
24. Rageth CJ, O'Flynn EA, Comstock C, Kurtz C, Kubik R, Madjar H, et al. First International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat.* 2016;159(2):203-13.
25. Ashkenazi I, Ferrer K, Sekosan M, Marcus E, Bork J, Aiti T, et al. Papillary lesions of the breast discovered on percutaneous large core and vacuum-assisted biopsies: reliability of clinical and pathological parameters in identifying benign lesions. *Am J Surg.* 2007;194(2):183-8.
26. Medjhouli A, Canale S, Mathieu MC, Uzan C, Garbay JR, Dromain C, et al. Breast lesion excision sample (BLES biopsy) combining stereotactic biopsy and radiofrequency: is it a safe and accurate procedure in case of BIRADS 4 and 5 breast lesions? *Breast J.* 2013;19(6):590-4.



BİYO-TIP ETİĞİ VE HUKUK

SEVTAP METİN

Bıyo-tıp etiği, muhtaç olanlara gerektiği şekilde yardım etme biçimindeki genel ahlaki yükümlü, doktorun faaliyetinde somutlaştırılması olarak görüldü. Bu durumda yardıma gereksinim duyanlar hastalardır ve onlara yapılması gereken yardım esas olarak tıbbidir. Yine de hekimlik etkinliği sadece teknik gerekleri yerine getirmekle yetinemez; öyle ki eğer ahlak boyutu eksikse hekim tıbbi uygulayan bir teknisyen olmaktan öteye geçemeyecektir. Ancak bunun da ötesinde, içinde yaşadığımız 21. yüzyıla dair nitelendirmelerden biri de biyoteknoloji yüzyılı olacağı öngörüsüdür. Bir kısmı şu an için pratiğe geçirilemese de tasavvur ötesi olmayan birçok biyoteknolojik atılım ve bunun insan hayatı ve sağlığına etkisi, görmezden gelinemeyecek aşamaya gelmiştir. İşte bu dönemde tıbbi işlemlerin sadece ahlaki tarafına vakıf olmanın da ötesine geçilerek felsefi bir tartışma ve yaklaşıma her zamankinden daha fazla ihtiyaç vardır.

Türkiye'nin ilk ve tek tıp ve insani bilimler merkezi Beşikçizade Tıp ve İnsani Bilimler Merkezi—BETİM tarafından yayımlanan bu önemli eser tıbbın felsefi yönü ile de ilgilenen okurlar için vazgeçilemez bir başvuru kaynağı olacaktır.

BETİM KİTAPLIğI

Management of Gastric Neuroendocrine Tumors

Gastrik Nöroendokrin Tümörlerin Yönetimi

Abstract

Aim: The widespread use of endoscopy has led to a marked increase in the reported incidence and prevalence of gastric neuroendocrine tumors (NETs). In this study, we aimed to investigate these rare and poorly understood tumors in patients from a single center.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the medical records of patients who were treated with a diagnosis of gastric NET between January 2010 and December 2018. Data on patient demographic characteristics, diagnostic work-up, endoscopic and surgical treatment patterns, histopathological features, and outcome parameters were documented. The Ki-67 proliferation index, mitosis ratio, and immunohistochemical staining with chromogranin A and synaptophysin were evaluated by histopathological examination.

Results: The study included 17 patients (9 males, 8 females), with a mean age of 61.7 years. Nine patients had a tumor located in the fundus, 5 in the antrum, and 3 in the corpus. Histopathological evaluation diagnosed 6 well-differentiated type I NETs and 11 poorly differentiated type III NETs. Seven (41%) patients underwent surgery (with adjuvant chemotherapy when indicated), 6 (35%) only endoscopic treatment, and 4 only chemotherapy. Seven (41%) of the 17 patients had distant metastases at the time of diagnosis, with the liver being the most commonly involved organ.

Discussion and Conclusion: Gastric NETs are categorized into three groups according to mitotic activity and the Ki-67 index. Data on serum gastrin levels and endoscopic and radiological work-up are required for this categorization. Treatment approach varies according to the type and stage of the disease.

Keywords: endoscopy; gastrin; Ki-67 index; neuroendocrine tumor

Öz

Amaç: Endoskopinin yaygın kullanımı, gastrik nöroendokrin tümörler (NET) için bildirilen insidans ve prevalansta belirgin bir artışa yol açmıştır. Çalışmamızda bu nadir ve az anlaşılmiş tümörleri tek bir merkezden hastalarda incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2010—Aralık 2018 döneminde gastrik NET tanısı konarak tedavi edilen hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Demografik hasta özelliklerine, tanı çalışmalarına, endoskopik ve cerrahi tedavi yöntemlerine, histopatolojik özelliklere ve sonuç parametrelerine dair veriler kaydedildi. Ki-67 proliferasyon indeksi, mitoz oranı, ve de kromogranin A ve sinaptofizin ile immünohistokimyasal boyanma, histopatolojik incelemeyle değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 61,7 yıl olan 17 hasta (9 erkek, 8 kadın) dahil edildi. Tümör 9 hastada fundus, 5 hastada antrum, 3 hastada korpus yerleşimliydi. Histopatolojik değerlendirme tanıları, 6 iyi diferansiye tip I NET ve 11 kötü diferansiye tip III NET şeklindeydi. Yedi (%41) hastada (gerektiğinde adjuvan kemoterapiyle beraber) cerrahi, 6 (%35) hastada sadece endoskopik tedavi ve 4 hastada sadece kemoterapi uygulandı. On yedi (%41) hastanın 7'sinde tanı anında uzak metastaz mevcuttu ve karaciğer en sık metastaz görülen organdı.

Tartışma ve Sonuç: Gastrik NET'ler mitotik aktivite ve Ki-67 indeksine göre üç gruba ayrılmaktadır. Bu ayırım için serum gastrin düzeyi verileri ile endoskopik ve radyolojik çalışmalar gereklidir. Tedavi yaklaşımı hastalığın tipine ve evresine göre değişir.

Anahtar Sözcükler: endoskopi; gastrin; Ki-67 indeksi; nöroendokrin tümör

Fatih Dasiran¹,
Ahmet Akbas²

¹ Department of Surgery,
Faculty of Medicine,
Gaziosmanpaşa University

² Department of Surgery,
Bağcılar Training and
Research Hospital

Received/Geliş : 11.02.2020
Accepted/Kabul: 20.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.687259

Corresponding author/Yazışma yazarı

Fatih Dasiran

Sevki Ereğ Yerleşkesi, Gaziosmanpaşa
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi,
60030 Tokat, Turkey
E-mail: fatihdasiran@yahoo.com

ORCID

Fatih Dasiran: 0000-0003-1358-0158
Ahmet Akbas: 0000-0002-6333-4919

INTRODUCTION

The term carcinoid was first used in 1907 for tumors that exhibit a slower growth pattern and better prognosis compared to carcinomas. The first definition referred to small, multiple, invasive, slow-growing lesions surrounded by non-differentiated tissue with no capacity of metastasis (1). To date, many different definitions and classifications have been made for carcinoid tumors. In 2010, the World Health Organization (WHO) proposed a new classification because of the difficulties with the existing classifications, and the term carcinoid tumor was replaced by the expression “neuroendocrine tumor” (NET). This grading system of NETs was upgraded in 2017.

NETs constitute 0.5% of all malignancies (2). Although they can be seen in various parts of the body, they mostly originate from the gastrointestinal tract. Gastrointestinal NETs commonly originate from the ileum, appendix, and rectum (3,4). NETs of the stomach are rare and comprise 0.3 to 1.7% of all gastric cancers (5). These tumors develop from enterochromaffin-like (ECL) cells in the gastric mucosa and are categorized into three types. Type I and II gastric NETs are associated with achlorhydria, ECL cell hyperplasia, and hypergastrinemia while type III is sporadic. Characteristic features of the NET subtypes are summarized in Table 1.

During the recent years, the reported incidence and prevalence of gastric NETs have been on the rise, due mostly to the increasingly widespread use of endoscopy. The treatment and prognosis in patients with NETs vary according to the degree of differentiation and tumor stage, with the prognosis often being better at earlier stages (6–8). Accordingly, in this study we aimed to investigate gastric NETs diagnosed and managed in a single center and increase awareness of these rare and poorly understood tumors.

MATERIALS AND METHODS

We retrospectively reviewed the medical records of patients who were treated with a diagnosis of gastric NET at the Gaziosmanpasa University Medical Faculty Hospital between January 2010 and December 2018. Patients under the age of 18 years were excluded. Data on patient demographic characteristics, diagnostic work-

up, endoscopic and surgical treatment patterns, histopathological features, and outcome parameters were documented. The Ki-67 proliferation index, mitosis ratio, immunohistochemical staining with chromogranin A and synaptophysin were evaluated by histopathological examination. The tumor grading was done according to the WHO 2010 classification based on mitotic counts and the Ki-67 proliferation index, regardless of tumor size, extent and location (grade 1: well-differentiated, low-grade; grade 2: well-differentiated, intermediate grade; grade 3: poorly differentiated, high-grade). The follow-up data were obtained from the medical records and by telephone interviews.

Study ethics

The study protocol was approved by the Ethical Committee of the Gaziosmanpasa University (20-KAEK-004).

Statistical analysis

Statistical analyses were performed by using the SPSS 20.0 software package. The Kaplan-Meier method was used for survival analysis. The significance of survival-related variables was assessed by Cox regression model. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Of the 17 patients included, 9 (53%) were male and 8 (47%) were female. The mean patient age was 61.7 (40–83) years. Six (35%) patients had well-differentiated, low-grade tumors while 11 (65%) had poorly differentiated, high-grade tumors. No well-differentiated intermediate-grade tumor was observed. Histopathological evaluation diagnosed 6 well-differentiated type I NETs and 11 poorly differentiated type III NETs.

Nine patients had a tumor located in the fundus, 5 in the antrum, and 3 in the corpus. In none of the patients the pylorus and cardia of the stomach were involved. All patients were symptomatic and the most common symptom was abdominal pain, followed by loss of appetite, nausea and vomiting, constipation, and diarrhea (Table 2).

Seven (41%) patients underwent surgery with or without adjuvant chemotherapy, 6 (35%) only endoscopic treatment, and 4 only chemotherapy. Seven

Table 1. Characteristic features of the NET subtypes

Type	Incidence (%)	Endoscopy	Gastrin	pH	Metastasis potential
I	70	Multiple, small, non-pedunculated	High	High	Low
II	5	polyps	High	Low	Moderate
III	25	Solitary large lesions	Normal	Normal	High

Table 2. Symptoms observed at the time of diagnosis

Symptoms	n	%
Abdominal pain	12	71
Loss of appetite	9	53
Nausea/vomiting	8	47
Constipation	6	35
Diarrhea	5	29
Melena/haematochezia	5	29

(41%) patients had distant metastases at the time of diagnosis, with the liver being the most commonly involved organ (n=6). One patient had liver and bone metastases.

The mean follow-up was 41 months, with a 3-year survival rate of 71%. The 3-year overall survival rate was 83% for grade 1 tumors and 44% for grade 3 tumors, and the difference in overall survival was statistically significant (p<0.05). The 3-year overall survival rate was 83% and only 33% for patients without and with distant metastasis at the time of diagnosis, respectively, and the difference between the two groups was statistically significant (p<0.05).

DISCUSSION AND CONCLUSION

Gastrointestinal NETs are a heterogeneous group of tumors originating from neuroendocrine cells of the gastrointestinal tract with different degrees of differentiation, slow growth rate, hormonal secretion when functional, and lower malignancy potential compared to epithelial tumors. While gastrointestinal NETs are commonly located in the ileum, appendix, and rectum, gastric NETs are rare (4). In a study using the National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and Results program (1973–1997) data, 11,427 cases were analyzed and it was found that of all NETs 54.5% were gastrointestinal NETs, of which 7.2% originated from the stomach (9). The mean age was 60.9 years for the study sample, of which 54.2% were comprised of

females. Similarly, in our study the mean patient age was 61.7 years, with a female percentage of 47.1%.

Staging, tumor characteristics, and metastasis should be investigated in patients with NETs. Tumor size plays a decisive role in determining the treatment approach in type I NETs; no further examination is required for type I gastric NETs smaller than 1 cm. One-to-2-cm lesions should be evaluated by endoscopic ultrasound (EUS) and removed by endoscopic intervention if there is no muscularis propria invasion. For lesions larger than 2 cm, metastasis work-up by computerized tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) is recommended (10,11). There is not a consensus on the treatment of gastric NETs smaller than 1 cm; close observation without any intervention, excision of all lesions by endoscopy or surgery, endoscopic excision for lesions less than 5, and surgery for more than 5 lesions are all effective and accepted treatment modalities (12–15). Antrectomy and long-acting somatostatin analogues for the reduction of gastrin hormone secretion are also discussed (16,17). After endoscopic excision of the lesions, annual endoscopic follow-up should be performed.

In patients with type I NETs, surgery should be the preferred treatment in case of tumor invasion of the submucosa or muscularis propria, metastasis, lesions larger than 2 cm, and poor differentiation shown by histopathological examination. In our case series, histopathological evaluation diagnosed 6 (35.2%) type I NETs in 5 females and 1 male whose mean age was 55.3 years. The tumor was located in the corpus in 2 and in the antrum in 4 of these patients. The tumor size was 1 to 2 cm for 1 corpus-located tumor and 2 antrum-located tumors. Preoperatively, the cases were first evaluated by EUS and muscularis propria invasion was ruled out. Histopathological examination after polypectomy revealed that the tumors were confined to the mucosa and did not invade the submucosa in these 3 patients. In the other 3 cases, the tumor

size was less than 1 cm and endoscopic polypectomy was performed. All patients underwent an endoscopic check 6 months after the procedures and no recurrence was observed. Annual endoscopic follow-up was then recommended.

Unlike the case with type I NETs, observation without treatment is not possible in patients with type II gastric NETs. All detected lesions should be removed. Endoscopic resection is performed in localized lesions and surgical resection is performed in invasive or metastatic lesions. Also, EUS, CT, MRI and octreotide scintigraphy are recommended for the localization of the underlying gastrinoma. Gastrinoma can be localized by scintigraphy and EUS in almost two-thirds of gastrinoma cases that cannot be detected by CT or MRI (18).

Type III gastric NETs, in which deep invasion of the gastric wall, lymphatic spread, and distant metastasis are common, should be managed as gastric adenocarcinomas. These tumors consist of mixed endocrine cell types, but ECL cells are still dominant. Lymph node resection should be added to the partial or total gastrectomy (12). In our case series, we observed 11 (64.7%) type III NETs in 8 males and 3 females whose mean age was 65.1 years. The tumors originated from the antrum in one patient, from the corpus in another one, and from the cardia in the other nine cases. Distal gastrectomy was performed in one patient while 6 patients underwent total gastrectomy. In all of the cases, postoperative histopathological evaluation revealed lymph node metastasis.

Surgery, systemic chemotherapy, or local treatment modalities such as trans-catheter arterial embolization or chemoembolization (TAE, TACE) and radiofrequency ablation may be applied in liver metastases due to gastric NETs. Single lesions considered suitable for removal can be surgically removed (19,20). In our study, liver metastasis was observed in 7 patients, 4 of whom were not suitable for surgery due to poor general condition and received oncological treatment with chemotherapeutic agents. Two patients underwent total radical gastrectomy and metastasectomy while one patient underwent gastrectomy and radiofrequency ablation after surgery.

Carcinoid syndrome (CS), characterized by sudden flushing and edema of the face, increased lacri-

mation, bronchospasm, and diarrhea, is rare in gastric NETs. In the literature, the CS frequency in gastric NETs ranges from 0 to 11%. It is more common in patients with type III gastric carcinoid tumors, possibly due to the prevalence of liver metastases. Patients with metastatic disease are more likely to develop CS, in which somatostatin analogues can be used to treat the symptoms (21). In our case series, there was no patient with CS.

In conclusion, gastric NETs are categorized into three groups according to mitotic activity and the Ki-67 index. Data on serum gastrin levels and endoscopic and radiological work-up are required for this categorization. The treatment approach varies according to the type and stage of the disease but still remains a challenge for clinicians because of its rarity. Further clinical studies are needed to improve the understanding and management of gastric NETs.

Conflict-of-Interest and Financial Disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

1. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Siegfried Oberndorfer: origins and perspectives of carcinoid tumors. *Hum Pathol.* 2004;35(12):1440–51.
2. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, Capella C, Klimstra DS, Klöppel G, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (ed.), *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC; 2010:13–14.
3. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in United States. *J Clin Oncol.* 2008;26:3063–72.
4. Mougey AM, Adler DG. Neuroendocrine tumors: review and clinical update. *Hosp Physician.* 2007;51:12–20.
5. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003;97:934–59.
6. Matsubayashi H, Takagaki S, Otsubo T, Iiri T, Kobayashi Y, Yokota T, et al. Advanced gastric glandular-endocrine cell carcinoma with 1-year survival after gastrectomy.

- Gastric Cancer. 2000;3:226–33.
7. La Rosa S, Inzani F, Vanoli A, Klersy C, Dainese L, Rindi G, et al. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Hum Pathol*. 2011;42:1373–84.
 8. Massironi S, Sciola V, Spampatti MP, Peracchi M, Conte D. Gastric carcinoids: between underestimation and overtreatment. *World J Gastroenterol*. 2009;15:2177–83.
 9. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg*. 2004;240:117–22.
 10. Basuroy R, Srirajaskanthan R, Prachalias A, Quaglia A, Ramage JK. Review article: the investigation and management of gastric neuroendocrine tumours. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1071–84.
 11. Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F, D'Ambra G, Di Giulio E, Pillozzi E, et al. Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology*. 2012;95(3):207–13.
 12. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):74–87.
 13. Hosokawa O, Kaizaki Y, Hattori M, Douden K, Hayashi H, Morishita M, et al. Long-term follow up of patients with multiple gastric carcinoids associated with type A gastritis. *Gastric Cancer*. 2005;8(1):42–6.
 14. Sato Y, Imamura H, Kaizaki Y, Koizumi W, Ishido K, Kurahara K, et al. Management and clinical outcomes of type I gastric carcinoid patients: retrospective, multicenter study in Japan. *Dig Endosc*. 2014;26(3):377–84.
 15. Ravizza D, Fiori G, Trovato C, Fazio N, Bonomo G, Luca F, et al. Long-term endoscopic and clinical follow-up of untreated type 1 gastric neuroendocrine tumours. *Dig Liver Dis*. 2007;39(6):537–43.
 16. Ozao-Choy J, Buch K, Strauchen JA, Warner RR, Divino CM. Laparoscopic antrectomy for the treatment of type I gastric carcinoid tumors. *J Surg Res*. 2010;162(1):22–5.
 17. Gladdy RA, Strong VE, Coit D, Allen PJ, Gerdes H, Shia J, et al. Defining surgical indications for type I gastric carcinoid tumor. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:3154–60.
 18. Nikou GC, Toubanakis C, Nikolaou P, Giannatou E, Marinou K, Safioleas M, et al. Gastrinomas associated with MEN-1 syndrome: new insights for the diagnosis and management in a series of 11 patients. *Hepatogastroenterology*. 2005;52(66):1668–76.
 19. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):157–76.
 20. Vogl TJ, Naguib NN, Zangos S, Eichler K, Hedayati A, Nour-Eldin NE. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur J Radiol*. 2009;72:517–28.
 21. Wolin EM. The expanding role of somatostatin analogues in the management of neuroendocrine tumors. *Gastrointest Cancer Res*. 2012;5(5):161–8.



MODERN TIP VE ETİK I

HAKAN ERTİN

Tıp alanının" özne"si gibi "nesne"si de İNSAN'dır. İnsanın karmaşık psikolojisi ve somatik fizyolojisi ve yaşadığı sosyal çevrenin sağlığını belirleyicisi oluşu tıbbi diğer bilimsel branşlardan ayırmaktadır. Ayrıca son yıllarda artarak tıbbın içine giren yüksek teknoloji insan kavramı üzerinde aşındırıcı/farklılaştırıcı bir değişimin kapılarını zorlamaktadır. Bu eğilimler son iki dekatta tıp eğitimi içinde "insan" ögesini öne çıkaran eğitim içeriklerini zorunlu kılmaktadır. Tıbbın teknik tarafı ile sosyal bilimler arasındaki nadir köprülerden biri de etik branşıdır. Bu kitapta tıbbın tartışmalı bazı alanlarına etik yaklaşımların nasıl olabileceğine dair yaklaşımları bulacaksınız.

BETİM KİTAPLIĞI

Comparison of Outcomes of Anterior Cruciate Ligament Reconstructions Using Patellar Tendon or Hamstring Tendon Autografts with Femoral Cross-pin Fixation*

Femoral Çapraz Çivi Fiksasyonu ile Patellar Tendon veya Hamstring Tendon Ototogrefti Kullanılan Ön Çapraz Bağ Rekonstrüksiyonlarının Sonuçlarının Karşılaştırılması

Abstract

Aim: In this study, we aimed to compare outcomes of anterior cruciate ligament (ACL) reconstructions using bone-patellar tendon-bone graft (BPTG) or hamstring tendon graft (HTG) with cross-pin fixation at the femoral side.

Materials and Methods: The retrospective observational study included records of 100 patients who underwent ACL reconstruction with femoral cross-pin fixation between May 2008 and August 2012. The patients were divided into two groups according to the graft type used: the BPTG group and the HTG group. The preoperative and postoperative 6th-month Tegner Lysholm Knee Scoring Scale (TLKS) scores, International Knee Documentation Committee Subjective Knee Evaluation Form (IKDC-SKF) scores, and Lachman test results were compared. The effects of meniscus lesion presence on the outcomes were also investigated.

Results: Of the 100 patients, 93 were male and 7 female. The HTG and BPTG groups consisted of 62 and 38 patients, respectively. The mean age was 24.1±4.9 (18-38) years for the HTG group and 32.1±6.8 (21-54) years for the BPTG group. The mean pre- and postoperative TLKS scores were respectively 50.5 and 94.3 in the BPTG group, and 49.9 and 95.2 in the HTG group. The mean pre- and postoperative IKDC-SKF scores were 51.3 and 95.6 in the BPTG group, and 51.8 and 95.6 in the HTG group. The postoperative score improvement was statistically significant in all patients ($p<0.05$), but there was no significant difference between the two groups. The postoperative improvement in knee stability was statistically significant in all patients ($p<0.05$). The postoperative score improvement was less in patients with meniscal injury ($p<0.05$).

Discussion and Conclusion: We found no significant difference between the two groups in terms of functional knee scores. However, the presence of meniscus lesions negatively affects the postoperative outcomes.

Keywords: anterior cruciate ligament reconstruction; bone-patellar tendon-bone autograft; hamstring autograft; orthopedic fixation devices

Öz

Amaç: Bu çalışmada femoral tarafta çapraz çivi fiksasyonu ile kemik-patellar tendon-kemik grefti (KPTG) veya hamstring tendon grefti (HTG) kullanılan ön çapraz bağ (ÖÇB) rekonstrüksiyonlarının sonuçlarını karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif gözlemsel çalışmamız Mayıs 2008–Ağustos 2012 döneminde femoral çapraz çivi fiksasyonlu ÖÇB rekonstrüksiyonu uygulanmış olan 100 hastanın kayıtlarını kapsadı. Hastalar, kullanılan greft türüne göre iki gruba ayrıldı: KPTG grubu ve HTG grubu. Preoperatif ve postoperatif 6. ay Tegner Lysholm Diz Skorum Skalası (TLDS) skorları, Uluslararası Diz Dokümantasyon Komitesi Subjektif Diz Değerlendirme Formu (UDDK-SDF) skorları ve Lachman test sonuçları karşılaştırıldı. Ayrıca menisküs lezyonu varlığının sonuçlar üzerindeki etkisi incelendi.

Bulgular: Yüz hastanın 93'ü erkek, 7'si kadındı. HTG ve KPTG grupları sırasıyla 62 ve 38 hastadan oluştu. Ortalama yaş HTG grubu için 24,1±4,9 (18-38) yıl, KPTG grubu için 32,1±6,8 (21-54) yıl idi. Sırasıyla operasyon öncesi ve sonrası ortalama TLDS skorları KPTG grubu için 50,5 ve 94,3, HTG grubu için 49,9 ve 95,2 idi. Operasyon öncesi ve sonrası ortalama UDDK-SDF skorları KPTG grubu için 51,3 ve 95,6, HTG grubu için 51,8 ve 95,6 idi. Postoperatif skorlardaki yükseliş tüm hastalarda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$); fakat iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Diz stabilitesindeki postoperatif artış tüm hastalarda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Menisküs yaralanması olan hastalarda postoperatif skorlardaki yükseliş daha azdı ($p<0,05$).

Tartışma ve Sonuç: İki grup arasında fonksiyonel diz skorları açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Fakat menisküs lezyonu varlığı postoperatif sonuçları negatif etkilemektedir.

Anahtar Sözcükler: hamstring otogrefti; kemik-patellar tendon-kemik otogrefti; ortopedik fiksasyon cihazları; ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu

Omer Kays Unal¹, Ulku Sur Unal²,
Mirza Zafer Dagtas¹, Burak
Demirag³

¹ Department of Orthopedics and
Traumatology, Faculty of Medicine,
Maltepe University

² Zeynep Kamil Health-care Center

³ Department of Orthopedics and
Traumatology, Medicana Bursa
Hospital

Received/Geliş : 11.05.2020

Accepted/Kabul: 05.08.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.735533

Corresponding author/Yazışma yazarı

Omer Kays Unal

Feyzullah Cad. 36, Maltepe Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim
Dalı, Maltepe, İstanbul, Turkey
E-mail: omerkays@gmail.com

ORCID

Omer Kays Unal: 0000-0002-9445-1552
Ulku Sur Unal: 0000-0003-4758-4413
Mirza Zafer Dagtas: 0000-0001-6861-6555
Burak Demirag: 0000-0002-7198-0806

* This paper was presented as an oral presentation at the 24th National Congress of Turkish Orthopedics and Traumatology (Antalya, 2014).

INTRODUCTION

Anterior cruciate ligament (ACL) rupture is a common injury in young athletes. Affecting the stability of the knee, it results in “giving way” symptoms in daily or sports activities, increased risk of meniscal tear, and early cartilage degeneration of the injured knee. Accordingly, the goal of ACL reconstruction is to provide appropriate stability and good function and to protect the knee from developing cartilage damage, meniscus tears, and osteoarthritis. The success of ACL reconstruction depends on many factors, including anatomic graft placement, stable bone-graft fixation, and graft strength. These factors are mostly linked to the surgical technique and graft type used. Bone-patellar tendon-bone graft (BPTG) and hamstring tendon graft (HTG) are the most commonly used autografts in ACL reconstruction (1,2). The biomechanical properties of BPTG and HTG have been shown to be comparable on strength examination (3,4). The disadvantages are anterior knee pain-related disability of rehabilitation after surgery, loss of sensation, risk of patellar fracture, quadriceps weakness, and inferior patellar tendon contracture (5,6). Compared to BPTG, HTG is associated with lesser donor site morbidity and anterior knee pain. The disadvantages of HTG include a longer bone graft fusion time and, accordingly, a higher graft elongation rate after the operation (6).

The graft fixation methods used in ACL reconstruction are direct and indirect fixation. Direct fixation materials, such as the interference screw, provide compression between the bone and graft. Indirect fixation (e.g., cross-pin fixation) provides fibrous tissue healing with hanging graft material in the tunnel (7). In recent years, cross-pin fixation has been increasingly used in order to minimize the disadvantages associated with metal screws. It has been shown to be stronger and resistant to graft failure. However, in the literature there have also been reports of fractures of the nail and laterally sliding pieces of broken nail which lead to inflammatory reaction and iliotibial band syndrome (7,8).

In the literature, outcomes of ACL reconstructions using BPTG and HTG were compared and

BPTG was generally found to be more favorable than HTG in terms of graft failure (8,9). However, these studies lack standardization based on the femoral fixation method used, which, to our knowledge, can also affect the outcomes of ACL reconstruction. To avoid this confounding factor, in this study we aimed to compare outcomes of ACL reconstructions using BPTG or HTG fixed at the femoral side with the same fixation method (cross-pin fixation).

MATERIALS AND METHODS

The study was a retrospective observational study conducted at the Department of Orthopedics and Traumatology of the Uludag University Medical Faculty between February and September 2012. Patient medical records were reviewed and data of patients who underwent anatomical ACL reconstructions using BPTG and HTG between May 2008 and January 2012 were collected. The inclusion criteria were no history of previous knee surgery or any other ligament injury, use of cross-pin for graft fixation in the femoral tunnel and interference screw in the tibial tunnel, and patient follow-up for at least six months. Patients with a history of multi-ligament injuries, previous knee surgery, or severe osteoarthritic knees with radiographic verification or post-operative complication were excluded. The operations had been performed by the same surgeon and by using the same technique. According to the graft type used, two patient groups were identified: the BPTG group and the HTG group.

Surgical technique

Operations were carried out under regional or general anesthesia and antibiotic prophylaxis with 1.5 g of cefuroxime axetil. The patient was in the supine position. The tourniquet was applied to the thigh. Two to three standard portals (anteromedial and anterolateral) were used for access to the knee joint. In the HTG group, gracilis and semitendinosus tendon harvesting was performed with a 3-cm skin incision in the anteromedial region of the proximal third of the tibia. For BPTG harvesting, anterior midline in-

Table 1. Patient characteristics

	BPTG group	HTG group
Total number of patients	62	38
Mean age at ACL reconstruction (years)	32.1	24.1
Sex (female:male) (n)	3:59	4:34
Meniscal injury (n)	25	12
Mean time between the injury and operation (weeks)	9	9

BPTG: bone–patellar tendon–bone graft; HTG: hamstring tendon graft

Table 2. Preoperative and postoperative 6th-month TLKS scores

TLKS score (interpretation)	BPTG group		HTG group	
	Preop., n (%)	Postop., n (%)	Preop., n (%)	Postop., n (%)
<65 (poor)	62 (100)	-	38 (100)	-
65–83 (fair)	-	-	-	-
84–90 (good)	-	9 (14.5)	-	2 (5.3)
90–100 (excellent)	-	53 (85.5)	-	36 (94.7)

BPTG: bone–patellar tendon–bone graft; HTG: hamstring tendon graft; TLKS: Tegner Lysholm Knee Scoring Scale

Table 3. Preoperative and postoperative 6th-month Lachman test results

(-)		Lachman test results			
		1 (+)	2 (+)	3 (+)	
BPTG group	Preop., n (%)	-	53 (85.5)	2 (3.2)	7 (11.3)
	Postop., n (%)	36 (58.1)	25 (40.3)	1 (1.6)	-
HTG group	Preop., n (%)	1 (2.6)	28 (73.7)	4 (10.5)	5 (13.2)
	Postop., n (%)	28 (73.7)	10 (26.3)	-	-

BPTG: bone–patellar tendon–bone graft; HTG: hamstring tendon graft

Table 4. Comparison of the preoperative and postoperative 6th-month TLKS score, IKDC-SKF score, and Lachman test result differences between the BPTG and HTG groups

Functional scores	BPTG group	HTG group
TLKS score improvement, mean±SD	43.9±5.5*	45.3±3.0*
IKDC-SKF score improvement, mean±SD	44.4±4.5 [†]	43.8±3.9 [†]
Lachman test result improvement, mean±SD	1.35±0,62 [§]	1.34±0,57 [§]

*; [†]; [§] paired samples t-test, p>0.05

BPTG: bone–patellar tendon–bone graft; HTG: hamstring tendon graft; IKDC-SKF: International Knee Documentation Committee Subjective Knee Evaluation Form; SD: standard deviation; TLKS: Tegner Lysholm Knee Scoring Scale

Table 5. Comparison of the preoperative and postoperative 6th-month TLKS score, IKDC-SKF score, and Lachman test result differences between patients with or without meniscus lesions in the BPTG and HTG groups

Functional scores	BPTG group			HTG group		
	ML (+)	ML (-)	p*	ML (+)	ML (-)	p*
TLKS score difference, mean±SD	41.6±6.8	45.2±3.9	0.024	40.3±5.1	45.7±2.8	0.041
IKDC-SKF score difference, mean±SD	40.8±5.5	45.1±3.5	0.035	41.3±5.0	46.7±3.4	0.03
Lachman test result difference, mean±SD	1.3±0.4	1.2±0.5	0.124	1.3±0.2	1.4±0.3	0.196

* independent samples t-test

BPTG: bone–patellar tendon–bone graft; HTG: hamstring tendon graft; IKDC-SKF: International Knee Documentation Committee Subjective Knee Evaluation Form; ML: meniscus lesion; SD: standard deviation; TLKS: Tegner Lysholm Knee Scoring Scale

cision was made from the inferior pole of the patella to the tibial tubercle and patellar tendon was harvested by using oscillating saw and osteotome. The femoral and tibial tunnels were drilled with a reamer that corresponds to graft diameter and then the RigidFix Cross Pin guide frame (DePuy Mitek) was inserted in the femoral tunnel. The sleeves of the RigidFix frame were checked to be at the center of the lateral femoral condyle. Slow and gentle drilling was done. At this point it is important to check by arthroscope that the guide wire will be placed in the center of the femoral tunnel. The RigidFix guide frame was detached and removed. The graft was placed into the femoral tunnel and fixed with two bioabsorbable cross pins (DePuy Mitek). Bioabsorbable Intrafix screw (DePuy Mitek) was used to fix the graft at the tibial tunnel. The wound was closed in layers.

Data collection tools

Patient demographic characteristics as well as preoperative and postoperative 6th-month Tegner Lysholm Knee Scoring Scale scores, International Knee Documentation Committee Subjective Knee Evaluation Form scores, and Lachman test results were obtained.

The Tegner Lysholm Knee Scoring Scale (TLKS) assesses the patient's knee symptoms and functions during the past four weeks in eight sections: limp, support, pain, instability, locking, swelling, stair climbing, and squatting. Translation of the total score of the scale is as follows: <65 is poor, 65–83 is fair, 84–90 is good, and >90 is excellent.

The entire International Knee Documentation Committee (IKDC) form includes a demographic form, current health assessment form, subjective knee evaluation form (SKF), knee history form, surgical documentation form, and knee examination form, which, as the IKDC suggests, may be used separately. In our study, we obtained IKDC-SKF scores. The IKDC-SKF consists of three sections: symptoms, sport activities, and function, which assess the highest level of activity and pain during the past four weeks. The IKDC-SKF score is calculated

as (sum of items) / (maximum possible score) x 100, and interpreted as a measure of function, higher scores representing higher levels of function and lower levels of symptoms. The maximum possible score is 87.

The Lachman test measures the degree of anterior tibial translation on the femur. Our study included knee laxity evaluation because knee laxity data as Lachman test results were available in the patients' records. All patients were examined by the same surgeon. Patients lay down in the supine position and put the knee in about 20–30 degrees flexion. The examiner placed one hand's thumb on the tibial tuberosity and other fingers behind the tibia and the other hand on the patient's thigh. While pulling the tibia anteriorly, forward translational movement of the tibia was observed, the amount of translation was compared with the normal knee and the differences were recorded. Interpretation of the Lachman test laxity results is as follows: (-) is normal, 1 (+) is 0 to 5 millimeter more anterior tibial translation compared to the normal side, 2 (+) is 5 to 10 mm more anterior tibial translation compared to the normal side, and 3 (+) is >10 mm more anterior tibial translation compared to the normal side (10).

Study ethics

The study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Uludag University Medical Faculty (approval no. 31.01.2012-3/39).

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the IBM SPSS 21.0 software package. Normal distribution was assessed by the one-sample Kolmogorov-Smirnov test. The descriptive statistics were calculated. The BPTG and HTG groups were compared with the t-test. The pre- and postoperative test result differences within the groups were compared using the paired samples t-test. To compare the pre- and postoperative test result differences between patients with or without meniscus lesions within the groups, the independent samples t-test was used. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

We initially reviewed the records of 257 patients. Of them, only 100 were found to meet the inclusion criteria. Of these 100 patients (93 males, 7 females), 62 formed the BPTG group and the remaining 38 the HTG group. The mean age at the time of operation was 32.1 (21–54) years in the BPTG group and 24.1 (18–38) years in the HTG group. The mean follow-up was 7.7 (6.4–10.4) months. In the BPTG group, 25 patients had meniscopathy with a history of partially resected meniscus, while in the HTG group 12 patients had meniscal tear with a history of partially resected meniscus (Table 1).

No other ligament injury or articular damage of greater than one-half the thickness of the articular cartilage was observed during arthroscopy. The preoperative TLKS scores were <65 (i.e., poor function) in all patients. The mean preoperative IKDC-SKF score was 51.5. The preoperative Lachman test results were 1 (+) in 51% of the patients. All test results improved after surgery (Table 2 and Table 3).

The preoperative and postoperative 6th-month TLKS score, IKDC-SKF score, and Lachman test result differences were compared between the BPTG and HTG groups. The postoperative score improvement was statistically significant in all patients ($p < 0.05$), although there was no statistically significant difference between the BPTG and HTG groups (Table 4).

The preoperative and postoperative 6th-month TLKS score, IKDC-SKF score, and Lachman test result differences were also compared between the patients with or without meniscus lesions in each group. The TLKS and IKDC-SKF score improvements were greater in patients who had no meniscus lesion ($p < 0.05$). However, no such difference was observed in terms of Lachman test result differences ($p > 0.05$) (Table 5).

DISCUSSION AND CONCLUSION

In this study, we found that ACL reconstructions using BPTG and HTG with cross-pin fixation had

similar satisfactory outcomes, and that the presence of meniscus lesions could negatively affect the functional score improvement after ACL reconstruction.

Many types of grafts have been used in ACL reconstructions. The literature contains various studies comparing the results of ACL reconstructions with different types of grafts (11,12). BPTG is widely used for adequate mechanical strength for graft fixation and early recovery. A meta-analysis reported that BPTG was found to be superior to HTG in morphology at second-look arthroscopy, though with no significant difference in clinical outcomes (13). The disadvantages of BPTG are donor site morbidity, especially anterior knee pain, and flexion contracture (14). The disadvantage of HTG is elongation, which usually occurs in the postoperative period. Accordingly, more time is required for graft–bone healing, graft fixation may be less secure, and expansion can occur in the tunnel (15). Previous research has almost exclusively focused on ACL reconstructions with BPTG and HTG and reported no significant difference in the postoperative period in terms of clinical evaluation of knee stability (16,17). A meta-analysis by Freedman et al. of 34 studies evaluated the results of 1976 ACL reconstructions using BPTG and HTG and reported less graft re-rupture, less laxity, greater patient satisfaction, and more anterior knee pain in BPTG use (18). In our study, we compared the preoperative and postoperative 6th-month functional scores of our BPTG and HTG groups, and observed similarly improved scores in both groups.

Measurements of knee instability in clinical trials can be quantitative (e.g., arthrometer testing) or qualitative (pivot shift test, Lachman test). A meta-analysis by Yunes et al. reported greater laxity in HTG than in BPTG, based on arthrometer testing evaluation (19). In our study, one of the factors investigated was laxity, compared using the Lachman test. The postoperative improvement in knee stability was statistically significant in all patients, although there was no significant difference between the two groups.

Many techniques have been developed for femoral graft fixation in ACL reconstruction. Graft fixation with the cross-pin technique has been shown to be superior to the interference screw technique and the suspensory systems in terms of biomechanics (20). In cross-pin fixation, 2 soluble nails are placed in the femoral tunnel, where they are central and perpendicular to the tunnel. Zantop et al. reported that a cross-pin system placed transversely to the tunnel was superior to the interference screw (21). Gorschewsky et al. reported a higher rate of bone-graft healing for cross-pin fixation than for interference screw fixation, especially in BPTG use. This is because of the bone block to be in contact with the tunnel in 360° and less damage to the graft during fixation (22). Marder et al. compared two groups of patients who underwent ACL reconstruction using patellar and hamstring tendon grafts fixed with different suspensory systems and observed no statistically significant difference in the results (23). Aglietti et al. compared ACL reconstructions using HTG and BPTG fixed with a suspensory system. At the end of a 28-month follow-up, they found a statistically significant difference in favor of BPTG in terms of postoperative outcomes (24). In our study, we used the cross-pin method for femoral graft fixation in all patients and did not find any difference in outcomes between the BPTG and HTG groups. The possible disadvantages of cross-pin fixation are biomechanical weakness, high costs, and adverse reactions in some cases. Complications associated with these disadvantages are expansion of the tunnel, breaking of the nail, drifting of broken nail parts into the tunnel, loosening of the graft, and need for revision (25,26). In our study, our patients did not develop any of these complications.

Meniscal and chondral injuries are associated with 36% of ACL tears at the time of reconstruction (27,28). Previous research has reported that patients who present with a focal cartilage injury or have a history of meniscectomy have more rapid progression of osteoarthritis from the baseline examination at the time of primary ACL reconstruction (28,29). Cinque et al. designed a study to determine

the effects of meniscal lesion presence on ACL reconstruction outcomes, and reported that meniscal lesions did not affect the short-term postoperative outcomes (30). In our study, we investigated these effects in two patient groups based on the graft type used and demonstrated in both groups that patients with both ACL injury and meniscal lesions showed less improvement in the postoperative 6th-month TLKS and IKDC-SKF scores compared to those with no meniscus lesion. However, there was no difference between the patients with and without meniscus lesions in terms of knee laxity improvement.

The main strength of our study is that we used the data of patients whose surgeries were performed by the same surgeon and using the same operative technique and whose grafts were fixated with the same material. This allowed us to compare the results in terms of graft type only and avoid the possible confounding of surgeon-related factors.

The major limitations of our study are the small sample size, the disproportionate sex distribution of subjects, and the laxity measurement method used, which was the Lachman test. Arthrometer-based evaluations might be more objective.

In this study, we compared outcomes of treatment with BPTG and HTG as the two most commonly used types of autografts in ACL reconstruction. Our study results showed that ACL reconstructions using BPTG and HTG had similar favorable clinical outcomes, and that femoral cross-pin fixation was a satisfactory and reliable method for graft fixation. However, the presence of meniscus lesions can affect the outcomes negatively. Long-term follow-up studies with larger samples are needed to confirm our results and conclusions about the safety of the cross-pin fixation method.

Conflict-of-Interest and Financial Disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

1. Siegel L, Vandenaeker-Albanese C, Siegel D. Anterior cruciate ligament injuries: anatomy, physiology, biomechanics, and management. *Clin J Sport Med.* 2012;22(4):349–55.
2. Mahapatra P, Horriat S, Anand BS. Anterior cruciate ligament repair—past, present and future. *J Exp Orthop.* 2018;5(1):20.
3. Duchman KR, Lynch TS, Spindler KP. Graft selection in anterior cruciate ligament surgery: who gets what and why? *Clin Sports Med.* 2017;36(1):25–33.
4. Holm I, Øiestad BE, Risberg MA, Gunderson R, Aune AK. No differences in prevalence of osteoarthritis or function after open versus endoscopic technique for anterior cruciate ligament reconstruction: 12-year follow-up report of a randomized controlled trial. *Am J Sports Med.* 2012;40(11):2492–8.
5. Vyas D, Rabuck SJ, Harner CD. Allograft anterior cruciate ligament reconstruction: indications, techniques, and outcomes. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2012;42(3):196–207.
6. Pinczewski L, Roe J, Salmon L. Why autologous hamstring tendon reconstruction should now be considered the gold standard for anterior cruciate ligament reconstruction in athletes. *Br J Sports Med.* 2009;43(5):325–7.
7. Phillips BB, Mihalko MJ. Arthroscopy of the lower extremity. In: *Campbell's Operative Orthopaedics*, 13. ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.
8. Samuelson BT, Webster KE, Johnson NR, Hewett TE, Krych AJ. Hamstring autograft versus patellar tendon autograft for ACL reconstruction: is there a difference in graft failure rate? A meta-analysis of 47,613 patients. *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475(10):2459–68.
9. Gifstad T, Foss OA, Engebretsen L, Lind M, Forssblad M, Albrektsen G, et al. Lower risk of revision with patellar tendon autografts compared with hamstring autografts. *Am J Sports Med.* 2014;42(10):2319–28.
10. Coffey R, Bordoni B. Lachman test. In: *Rheumatology and Immunology Therapy*. Berlin: Springer-Verlag; 2006.
11. Lin KM, Boyle C, Marom N, Marx RG. Graft selection in anterior cruciate ligament reconstruction. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2020;28(2):41–8.
12. Stańczak K, Zielińska M, Synder M, Domżański M, Polgaj M, Sibiński M. Comparison of hamstring and patellar tendon grafts in anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective randomized study. *J Int Med Res.* 2018;46(2):785–91.
13. Xie X, Liu X, Chen Z, Yu Y, Peng S, Li Q. A meta-analysis of bone-patellar tendon-bone autograft versus four-strand hamstring tendon autograft for anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee.* 2015;22(2):100–10.
14. Kovindha K, Ganokroj P, Lertwanich P, Vanadurongwan B. Quantifying anterior knee pain during specific activities after using the bone-patellar tendon-bone graft for arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol.* 2018;15:6–12.
15. Lu H, Chen C, Xie S, Tang Y, Qu J. Tendon healing in bone tunnel after human anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review of histological results. *J Knee Surg.* 2019;32(5):454–62.
16. Webster KE, Feller JA, Hartnett N, Leigh WB, Richmond AK. Comparison of patellar tendon and hamstring tendon anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med.* 2016;44(1):83–90.
17. Rahr-Wagner L, Thillemann TM, Pedersen AB, Lind M. Comparison of hamstring tendon and patellar tendon grafts in anterior cruciate ligament reconstruction in a nationwide population-based cohort study: results from the Danish registry of knee ligament reconstruction. *Am J Sports Med.* 2014;42(2):278–84.
18. Freedman KB, D'Amato MJ, Nedeff DD, Kaz A, Bach BR. Arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a meta-analysis comparing patellar tendon and hamstring tendon autografts. *Am J Sports Med.* 2003;31(1):2–11.
19. Yunes M, Richmond JC, Engels EA, Pinczewski LA. Patellar versus hamstring tendons in anterior cruciate ligament reconstruction: a meta-analysis. *Arthroscopy.* 2001;17(3):248–57.
20. Moré ADO, Pizzolatti ALA, Fancello EA, Roesler CRM. Biomechanical performance of Bio Cross-Pin and Endo-Button for ACL reconstruction at femoral side: a porcine model. *Res Biomed Eng.* 2016;32(1):28–34.
21. Zantop T, Ruemmler M, Welbers B, Langer M, Weimann A, Petersen W. Cyclic loading comparison between biodegradable interference screw fixation and biodegradable double cross-pin fixation of human bone-patellar tendon-bone grafts. *Arthroscopy.* 2005;21(8):934–41.
22. Gorschewsky O, Stapf R, Geiser L, Geitner U, Neumann W. Clinical comparison of fixation methods for patellar bone quadriceps tendon autografts in anterior cruciate ligament reconstruction: absorbable cross-pins versus absorbable screws. *Am J Sports Med.* 2007;35(12):2118–25.
23. Marder RA, Raskind JR, Carroll M. Prospective evaluation of arthroscopically assisted anterior cruciate

- ligament reconstruction. Patellar tendon versus semitendinosus and gracilis tendons. *Am J Sports Med.* 1991;19(5):478–84.
24. Aglietti P, Buzzi R, Zaccherotti G, de Biase P. Patellar tendon versus doubled semitendinosus and gracilis tendons for anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med.* 1994;22(2):211–8.
 25. Lee BI, Yoo JH, Chun DI, Choi HS, Min KD, Jeon YM. Delayed foreign body reaction due to bioabsorbable pins used for femoral fixation in anterior cruciate ligament reconstruction: a case report. *Am J Sports Med.* 2010;38(1):176–80.
 26. Hasan S, Nayyar S, Onyekwelu I, Kalra K, Gyftopoulos S, Jazrawi LM. Complications using bioabsorbable cross-pin femoral fixation: a case report and review of the literature. *Case Rep Radiol.* 2011;2011:349230.
 27. Forkel P, Reuter S, Sprenger F, Achtenich A, Herbst E, Imhoff A, et al. Different patterns of lateral meniscus root tears in ACL injuries: application of a differentiated classification system. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23(1):112–8.
 28. Ichiba A, Kishimoto I. Effects of articular cartilage and meniscus injuries at the time of surgery on osteoarthritic changes after anterior cruciate ligament reconstruction in patients under 40 years old. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009;129(3):409–15.
 29. Williams A, Winalski CS, Chu CR. Early articular cartilage MRI T2 changes after anterior cruciate ligament reconstruction correlate with later changes in T2 and cartilage thickness. *J Orthop Res.* 2017;35(3):699–706.
 30. Cinque ME, Chahla J, Mitchell JJ, Moatshe G, Pogorzelski J, Murphy CP, et al. Influence of meniscal and chondral lesions on patient-reported outcomes after primary anterior cruciate ligament reconstruction at 2-year follow-up. *Orthop J Sports Med.* 2018;6(2):232596711775418.

Long-term Results of the Combined Use of Rotational Atherectomy and Drug-Coated Balloon in Isolated Total Occlusion of the Superficial Femoral Artery

Yüzeyel Femoral Arterin İzole Total Oklüzyonunda Rotasyonel Aterektomi ve İlaç Kaplı Balon Kombine Kullanımının Uzun Dönem Sonuçları

Abstract

Aim: In this study, we aimed to evaluate the long-term results of combined treatment with rotational atherectomy (RA) and drug-coated balloon (DCB) in isolated total occlusion of the superficial femoral artery (SFA).

Materials and Methods: The retrospective study was conducted between February 2016 and January 2018 and included a total of 23 limbs of 20 patients with isolated total occlusion of the SFA. Patient data on demographic and clinical characteristics were obtained from the hospital records. The stage of the disease was classified according to the Rutherford classification. The ankle-brachial index was measured pre- and postoperatively.

Results: Of the patients, 19 (95%) were male and one (5%) was female. The mean patient age was 67.40±7.50 (49–77) years. According to the preoperative Rutherford classification, there were 4 (17.40%) limbs with stage 5 disease, 8 (34.80%) limbs with stage 4 disease, and 11 (47.80%) limbs with stage 3 disease. The rates of one- and two-year freedom from target lesion revascularization were 82.61% and 69.57%, respectively.

Discussion and Conclusion: Our study results showed that combined treatment with RA and DCB was an effective method in SFA lesions with a high calcified plaque burden, providing high rates of primary patency and freedom from target lesion revascularization as well as low rates of complication.

Keywords: angioplasty; atherectomy; peripheral arterial disease

Öz

Amaç: Bu çalışmada yüzeyel femoral arterin (YFA) izole total oklüzyonunda rotasyonel aterektomi (RA) ve ilaç kaplı balon (İKB) ile kombine tedavinin uzun dönem sonuçlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif çalışmamız Şubat 2016–Ocak 2018 döneminde gerçekleştirildi ve izole total YFA oklüzyonu olan 20 hastanın toplam 23 uzvunu içerdi. Demografik ve klinik özelliklere dair hasta verileri hastane kayıtlarından elde edildi. Hastalığın evresi Rutherford sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Ayak bileği–kol indeksi müdahaleden önce ve sonra ölçüldü.

Bulgular: Hastaların 19'u (%95) erkek, 1'i (%5) kadındı. Ortalama hasta yaşı 67,40±7,50 (49–77) yılı idi. Preoperatif Rutherford sınıflamasına göre, 4 (%17,40) uzuvda evre 5, 8 (%34,80) uzuvda evre 4, 11 (%47,80) uzuvda evre 3 hastalık mevcuttu. Bir yıllık ve iki yıllık hedef lezyon revaskülarizasyonundan kurtulma oranları sırasıyla %82,61 ve %69,57 idi.

Tartışma ve Sonuç: Çalışma sonuçlarımız RA ve İKB ile kombine tedavinin kalsifik plak yükü fazla olan YFA lezyonlarında gerek yüksek primer açıklık ve yüksek hedef lezyon revaskülarizasyonundan kurtulma oranları gerekse düşük komplikasyon oranları ile etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: anjiyoplasti; aterektomi; periferik arteriyel hastalık

Fatih Avni Bayraktar¹, Cemal Kocaaslan¹, Mehmet Senel Bademci¹, Emre Selcuk², Ebuzer Aydın¹

¹ Department of Cardiovascular Surgery, Goztepe Education and Research Hospital, Faculty of Medicine, Istanbul Medeniyet University

² Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Bezmialem Vakif University

Received/Geliş : 19.06.2020

Accepted/Kabul: 22.08.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.755247

Corresponding author/Yazışma yazarı
Ebuzer Aydın

Eğitim Mah., Dr. Erkin Cad., Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 34722 İstanbul, Turkey
E-mail: drebuzeraydin@gmail.com

ORCID

Fatih Avni Bayraktar: 0000-0001-6457-2727
Cemal Kocaaslan: 0000-0002-1348-2411
M. Senel Bademci: 0000-0001-9442-889X
Emre Selcuk: 0000-0003-4855-6297
Ebuzer Aydın: 0000-0002-9822-0022

INTRODUCTION

Atherosclerotic peripheral vascular disease is a chronic, progressive disease associated with a high burden on the healthcare system (1). Currently, the main treatment options include surgical and endovascular procedures. Endovascular treatment has been shown to be associated with an increased risk of dissection and need for stenting during balloon angioplasty in lesions with a high calcific burden (2). In such cases, atherectomy reduces the calcified plaque burden, thereby decreasing the need for stenting with a lower dissection risk (3). In addition, the decrease in the calcific burden through atherectomy before drug-coated balloon (DCB) use enables a higher penetration of the drug into the vessel wall (4).

The literature contains a limited number of studies investigating the long-term results of combined treatment with atherectomy and DCB. Accordingly, the present study aimed to evaluate the long-term results of combined use of these two procedures in the treatment of isolated total occlusion of the superficial femoral artery (SFA, <25 cm).

MATERIALS AND METHODS

Study design and study population

The single-center retrospective study was conducted at the Department of Cardiovascular Surgery of the Istanbul Medeniyet University Goztepe Education and Research Hospital between February 2016 and January 2018. A total of 168 patients who underwent endovascular peripheral intervention due to critical lower limb ischemia or claudication limiting daily living activities were screened. From this population, 42 limbs of 36 patients with occlusion or stenosis of the SFA were treated with combined rotational atherectomy (RA) and DCB. We excluded patients with missing postoperative follow-up records (n=4), those undergoing stent implantation due to flow-limiting dissection (n=4), those who underwent prior endovascular or surgical treatment for SFA lesions (n=3), those without partial occlusion (n=4) or in whom intraluminal passing failed (n=2), and those with severe distal peripheral artery disease (n=2). Finally, a total of 23 limbs of 20 patients with isolated total occlusion of the SFA were included in the study. Patient data on demo-

graphic and clinical characteristics were obtained from the hospital records. The stage of the disease was classified according to the Rutherford classification, and the ankle-brachial index (ABI) was measured before and after the intervention in the outpatient setting.

Study ethics

Written informed consent was obtained from each patient. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Istanbul Medeniyet University Goztepe Education and Research Hospital (24.6.2020-0409). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Operative technique

The standard antithrombotic regimen before the procedures consisted of acetylsalicylic acid and ≥ 5 days of clopidogrel use. Patients who were not on clopidogrel received a loading dose of 300 mg before the procedure. Postprocedurally, all patients were prescribed 6 months of clopidogrel treatment and lifelong use of aspirin.

The patients were hydrated preoperatively. All procedures were performed percutaneously and under local anesthesia. Arterial puncture was carried out using a 7-Fr short sheath through the contralateral femoral artery and a 7-Fr long sheath was then introduced. Initially, 70 to 100 IU/kg heparin was given to keep an activated clotting time (ACT) of >250 sec and additional doses were given afterwards. Following diagnostic imaging studies, the lesion was passed through a 0.018" or 0.035" guidewire and a 0.014" guidewire was then used. When atherectomy device was unable to be advanced through the lesion, low-profile balloon angioplasty was performed before atherectomy. All recanalizations were performed using the intraluminal technique. In all lesions, lumen patency was achieved through RA (JetStream™, Boston Scientific Inc., MA, USA). Following RA, plain balloon angioplasty was performed at 12 to 18 atm for 60 sec. The DCB was applied in patients with <30% stenosis as evidenced by postoperative imaging studies (8 to 12 atm, 180 sec). Control imaging studies were carried out. The long sheath was replaced with the short sheath. The sheath was removed 4 hours after the intervention. Manual compression was applied to the entry site.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the 20 patients

Preoperative	n	%	Mean±SD	Min.–max.
Total number of limbs	23	100	-	-
Patient age (years)	-	-	67.40±7.50	49–77
Sex	-	-	-	-
Male limbs	22	95.60	-	-
Female limbs	1	4.40	-	-
Diabetes mellitus	12	52.20	-	-
Hypertension	19	82.70	-	-
Hyperlipidemia	2	8.70	-	-
Coronary artery disease	10	43.50	-	-
Renal dysfunction (GFR<30 ml/min)	5	21.70	-	-
Dialysis	2	8.70	-	-
Smoking	-	-	-	-
Current	9	39.10	-	-
Previous	11	47.80	-	-
Rutherford category	-	-	-	-
(3) Severe claudication	11	47.80	-	-
(4) Rest pain	8	34.80	-	-
(5) Minor ischemic ulceration	4	17.40	-	-
Lesion length (cm)	-	-	17.70±6.90	5–25

GFR: glomerular filtration rate; max.: maximum; min.: minimum; SD: standard deviation

Table 2. Preoperative and postoperative ankle-brachial index

	Mean±SD	Min.–max.
Preoperative (total number of limbs=23)	0.65±0.16	0.40–0.90
1. month (total number of limbs=23)	1.03±0.09	0.90–1.20
1. year (total number of limbs=19)	0.99±0.07	0.90–1.10
2. year (total number of limbs=16)	0.98±0.06	0.90–1.10

max.: maximum; min.: minimum; SD: standard deviation

Follow-ups were scheduled for 30 days and 6, 12 and 24 months after the operations. Arterial color Doppler ultrasonography was planned for the patients with reduced ABI and worsening disease according to the Rutherford classification.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using the SSPS (v. 23.0) software (SPSS, Chicago, IL). Categorical variables were presented as counts and frequencies while continuous variables were expressed in mean±standard deviation or median (interquartile range). Event-free survival curves were shown with Kaplan-Meier graphs and life-tables. Changes in the patient Rutherford class were presented with a box-plot chart. p<0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 23 limbs of 20 patients with isolated total occlusion of the SFA were included in the study. In three patients, both limbs were treated with RA and DCB with one-month interval. Of the patients, 19 (95%) were male and one (5%) was female. The mean patient age was 67.40±7.50 (range: 49–77) years. According to the preoperative Rutherford classification, there were 4 (17.40%) limbs with stage 5 disease, 8 (34.80%) limbs with stage 4 disease, and 11 (47.80%) limbs with stage 3 disease.

The success rate of the procedure (<30% stenosis postoperatively) was 100%. None of the patients had procedure-related bleeding, entry site infection, or pseudoaneurysm. The mean length of treated lesions was 17.70±6.90 (5–25) cm. Symptoms were relieved in the early postoperative period in all patients.

The mean follow-up was 19.78±7.17 (2–24) months. Four patients (17.30%) at one year and three patients (13%) at two years of follow-up developed an increasing number of complaints and underwent ultrasonography and conventional angiography, which

revealed stenosis or occlusion requiring intervention to the target lesion (>70% stenosis). Both limbs were treated in two of these patients at different time points. Endovascular treatment was re-administered in five of the seven patients, while the remaining two underwent femoropopliteal bypass grafting.

During the follow-up period, one patient (4.30%) underwent amputation and two patients (8.60%) underwent minor amputation to accelerate the wound healing. All three of these patients had restenosis. No major complications were observed in any of the patients.

The one- and two-year rates of freedom from target lesion revascularization (fTLR) were 82.61% and 69.57%, respectively (Figure 1). The ABI and disease stage data were excluded from the analysis in patients who required target lesion revascularization (TLR). The patient clinical scores based on the Rutherford classification during the postoperative follow-up visits were recorded (Figure 2). Accordingly, the mean preoperative ABI was 0.65 ± 0.16 (range: 0.40–0.90) while the mean postoperative ABI was 0.99 ± 0.07 (0.90–1.10) at one year and 0.98 ± 0.06 (0.90–1.10) at two years (Table 2).

DISCUSSION AND CONCLUSION

In the present study, our results showed that the combined use of RA and DCB was a feasible approach with a high success rate and low TLR rate in the treatment of isolated total occlusion of the SFA.

Owing to its favorable properties, including reduced proliferation in the vessel wall and acceptable patency rates, DCB has become widely used in recent years. Several studies have demonstrated that DCB increases the primary patency rate and decreases the TLR rate in the treatment of femoropopliteal artery disease (5,6). In the Drug-Coated Balloon versus Standard Percutaneous Transluminal Angioplasty for the Treatment of Superficial Femoral and Popliteal Peripheral Artery Disease trial (IN.PACT SFA), DCB treatment without atherectomy and plain balloon angioplasty were compared (5). In this study, the primary patency rates were 82.20% and 52.40% in the DCB arm and the plain balloon angioplasty arm, respectively ($p < 0.001$). In the Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon

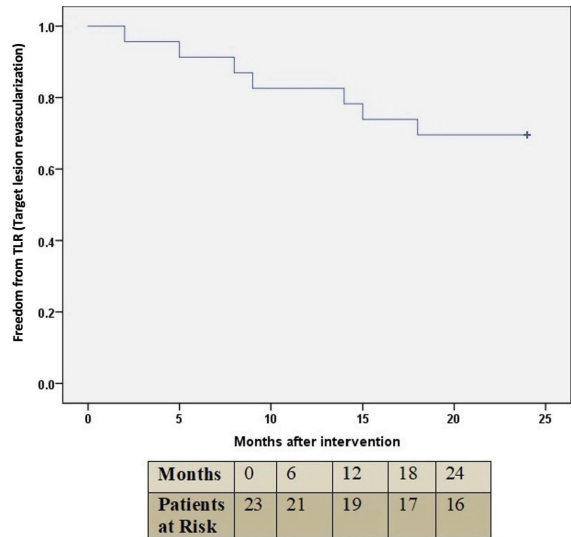


Figure 1. Freedom from target lesion revascularization during follow-up

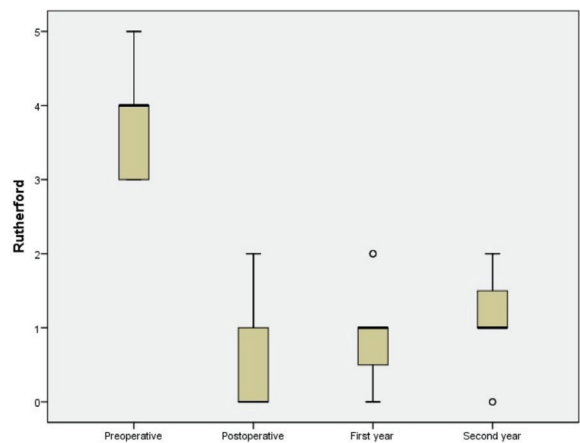


Figure 2. Patient postoperative clinical scores based on the Rutherford classification

for Femoropopliteal Artery Disease (LEVANT II), the primary patency rates were 65.20% and 52.60% in the DCB arm and plain balloon angioplasty arm, respectively ($p = 0.02$) (6). However, in the presence of lesions with a high calcific burden and long lesions or chronic total occlusion, DCB angioplasty increases the dissection and rescue stenting rates (7,8). In addition, some authors have stated that severe calcification in the vessel wall decreases the absorption of paclitaxel, leading to poor DCB results (9,10). In their study, Fanelli et al. (10) reported that the high calcium burden in the SFA was significantly associated with a higher late lumen loss rate and a lower patency rate in patients undergoing DCB treatment. Similarly, Tepe et al. (9) found that

severe calcification was associated with a higher late lumen loss rate in patients treated with DCB at the end of the follow-up.

The utilization of atherectomy prepares the vessel wall for balloon angioplasty and, thus, reduces the calcific burden in patients with a high calcified plaque burden. As a result, the rates of dissection and rescue stenting decrease during balloon angioplasty (11). In a preclinical study, Tzafirri et al. (12) investigated the effects of atherectomy on radiolabeled paclitaxel delivery in cadaveric human peripheral arteries with substantial calcified plaque. In the atherectomy-treated segments, the mean paclitaxel concentration increased by 50%, compared to the non-treated segments. This finding was also supported by further studies showing higher patency rates in patients treated with atherectomy, followed by DCB (10,13–15). Furthermore, in the Directional Atherectomy Followed by a Paclitaxel-coated Balloon to Inhibit Restenosis and Maintain Vessel Patency study, the early procedural success rate was found to be higher in the atherectomy+DCB arm, compared to the DCB use alone (89.60% vs. 64.20%, respectively; $p=0.004$) (10). In addition, the rate of dissection was significantly higher in the DCB alone group (19% vs. 2%, respectively; $p=0.01$). In another study, Cioppa et al. (13) reported that one-year patency and fTLR rates were respectively 90% and 90% in patients with calcified femoropopliteal artery disease treated with combined DCB and atherectomy. In addition, Aydin (14) assessed the results of the combined use of atherectomy and DCB in femoropopliteal artery disease. Thirty-nine patients received additional DCB and six patients underwent stenting due to dissection after atherectomy. The one-year fTLR rate was 86.70%. In another study including 75 patients with femoropopliteal lesions, Shammas et al. (15) compared DCB and plain balloon angioplasty following atherectomy, and observed a significantly higher ABI during one-year follow-up in patients undergoing adjunctive DCB (1.10 vs. 0.80, respectively; $p=0.013$). Furthermore, the fTLR rate was higher in the patients with *de novo* lesions and all patients undergoing combined treatment with atherectomy and DCB, compared to that with atherectomy with adjunctive plain balloon angioplasty. Similarly, in our study the mean postoperative ABI was 0.99 ± 0.07 at one year and 0.98 ± 0.06 at two

years. The one- and two-year fTLR rates were 82.61% and 69.57%, respectively, which is consistent with the previous findings.

Finally, it should be noted that our study has several limitations, the main of which is its single-center, retrospective design with a small sample size. Accordingly, further large-scale, prospective, randomized studies are needed to confirm our findings. In conclusion, our study results indicate that the combined use of RA and DCB is an effective method with high rates of primary patency and fTLR and low rates of complication in the treatment of SFA lesions, particularly those with a high calcified plaque burden.

Conflict-of-Interest and Financial Disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

1. Aldağ M, Öztekin A, Bademci MŞ, Kocaaslan C, Yalvaç EŞD, Aydın E. Surgical results of acute thromboembolic limb ischemia in octogenarians. *Turk J Vasc Surg.* 2018;27(3):111–6.
2. Fanelli F, Cannavale A, Gazzetti M, Lucatelli P, Wladerk A, Cirelli C, et al. Calcium burden assessment and impact on drug-eluting balloons in peripheral arterial disease. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(4):898–907.
3. McKinsey JF, Zeller T, Rocha-Singh KJ, Jaff MR, Garcia LA, DEFINITIVE LE Investigators. Lower extremity revascularization using directional atherectomy: 12-month prospective results of the DEFINITIVE LE study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(8):923–93.
4. Sixt S, Carpio Cancino OG, Treszl A, Beschoner U, Macharzina R, Rastan A, et al. Drug-coated balloon angioplasty after directional atherectomy improves outcome in restenotic femoropopliteal arteries. *J Vasc Surg.* 2013;58(3):682–6.
5. Tepe G, Laird J, Schneider P, Brodmann M, Krishnan P, Micari A, et al. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial. *Circulation.* 2015;131(5):495–502.
6. Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, Rocha-Singh K, Mena-Hurtado C, Metzger DC, et al. Trial of a paclitaxel-coat-

- ed balloon for femoropopliteal artery disease. *N Engl J Med.* 2015;373(2):145–53.
7. Shamma NW, Coiner D, Shamma GA, Dippel EJ, Christensen L, Jerin M. Percutaneous lower-extremity arterial interventions with primary balloon angioplasty versus Silverhawk atherectomy and adjunctive balloon angioplasty: randomized trial. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22(9):1223–8.
 8. Dattilo R, Himmelstein SI, Cuff RF. The COMPLIANCE 360° Trial: a randomized, prospective, multicenter, pilot study comparing acute and long-term results of orbital atherectomy to balloon angioplasty for calcified femoropopliteal disease. *J Invasive Cardiol.* 2014;26(8):355–60.
 9. Tepe G, Beschoner U, Ruether C, Fischer I, Pfaffinger P, Noory E, et al. Drug-eluting balloon therapy for femoropopliteal occlusive disease: predictors of outcome with a special emphasis on calcium. *J Endovasc Ther.* 2015;22(5):727–33.
 10. Zeller T, Langhoff R, Rocha-Singh KJ, Jaff MR, Blessing E, Amann-Vesti B, et al. Directional atherectomy followed by a paclitaxel-coated balloon to inhibit restenosis and maintain vessel patency: twelve-month results of the DEFINITIVE AR Study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(9):e004848.
 11. Kim TH, Katselos M, Dahal K, Azrin M, Lee J. Use of rotational atherectomy for reducing significant dissection in treating de novo femoropopliteal steno-occlusive disease after balloon angioplasty. *J Geriatr Cardiol.* 2018;15(4):254–60.
 12. Tzafiriri AR, Zani B, Stanley J, Markham P, Nikanorov A, Edelman ER. TCT-794 lesion preparation with an orbital atherectomy system enhances paclitaxel deposition in calcified peripheral arteries. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(15 Supplement):B323.
 13. Cioppa A, Stabile E, Popusoi G, Salemm L, Cota L, Pucciarelli A, et al. Combined treatment of heavy calcified femoro-popliteal lesions using directional atherectomy and a paclitaxel coated balloon: one-year single centre clinical results. *Cardiovasc Revasc Med.* 2012;13(4):219–23.
 14. Aydin S. Combined use of atherectomy and drug-coated balloon for endovascular treatment of femoropopliteal artery disease. *Turk J Vasc Surg.* 2019;28(2):84–90.
 15. Shamma NW, Shamma GA, Jones-Miller S, Shamma WJ, Bou-Dargham B, Shamma AN, et al. Long-term outcomes with Jetstream atherectomy with or without drug coated balloons in treating femoropopliteal arteries: a single center experience (JET-SCE). *Cardiovasc Revasc Med.* 2018;19(7):771–7.

Psödo fakik Retina Dekolmanlı Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri ve Bunların Cerrahi Başarıya Etkisi

Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Pseudophakic Retinal Detachment and Their Effects on the Success of Surgery

Öz

Amaç: Bu çalışmada psödo fakik retina dekolmanı (PRD) nedeniyle opere edilen hastaların klinik ve demografik özelliklerini saptamak ve bu özelliklerin cerrahi başarıya etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Şubat 2006—Ocak 2009 döneminde Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Göz Kliniği Retina Birimi'nde PRD tanısı alan 60 hastanın 60 gözü çalışmaya alındı. Hastaların demografik ve ameliyat öncesindeki, sırasındaki ve sonrasındaki klinik verileri kaydedildi.

Bulgular: Yaş ortalaması 58,45±14,91 yıl olan hastaların, 46'sı (%76,7) erkek, 14'ü (%23,3) kadın idi. Hastaların 52'sinde (%86,6) fakomülsifikasyon cerrahisi, 1'inde (%1,6) planlanmış ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu, 1'inde (%1,6) intrakapsüler katarakt ekstraksiyonu, 3'ünde (%5) refraktif şeffaf lens ekstraksiyonu, 3'ünde ise (%5) pediatrik katarakt tanısıyla irigasyon/aspirasyon ile lens ekstraksiyonu gerçekleştirilmişti. Hastaların 22'sinde (%36,6) kapsül içine arka kamara lensi, 32'sinde (%53,3) sulkusa arka kamara lensi, 4'ünde (%6,6) ön kamara lensi, 2'sinde (%3,3) skleral fiksasyonlu lens implante edilmişti. Kırk dört (%73) hastada arka kapsül bütünlüğü bozulmuştu. Hastaların 27'sinde (%45) ameliyat öncesi göz dibi incelemesinde, 18 (%30) hastada ise ameliyat sırasında yırtık tespit edildi. On beş (%25) hastada ise yırtık saptanmadı. Hastalara proliferatif vitreoretinopati (PVR) evresi, lensin ve arka kapsülün durumu, retinal yırtığın yerleşimi gibi faktörlere göre 4 ayrı cerrahi prosedür uygulandı: 360 derece skleral çökertme + lokal çökertme (Grup I); 360 derece skleral çökertme + pars plana vitrektomi + tamponat (Grup II); 360 derece skleral çökertme + pars plana vitrektomi + intraoküler lens çıkarma + tamponat (Grup III); 23G pars plana vitrektomi + tamponat (Grup IV). Ortalama hasta takip süresi 18,3±5,2 (6–32) ay idi. Son kontrollerde 60 hastanın 58'inde (%96,6) anatomik başarı, 17'sinde (%32) fonksiyonel başarı elde edilmişti. PVR evresi C1 ve daha erken evre olan hastalarda fonksiyonel başarı oranı daha yüksekti ($p<0,001$).

Tartışma ve Sonuç: Bulgularımıza göre PRD'de PVR evresi anatomik ve fonksiyonel başarı ile direkt ilişkilidir. PVR'si erken evredeki PRD'li hastalarda cerrahi tedavi daha başarılıdır.

Anahtar Sözcükler: arka kapsül perforasyonu; proliferatif vitreoretinopati; psödo fakik retina dekolmanı; tamponat

Abstract

Aim: In this study, we aimed to determine the demographic and clinical characteristics of patients who underwent surgical treatment for pseudophakic retinal detachment (PRD) and evaluate the effects of these characteristics on the success of the surgery.

Materials and Methods: The study included 60 eyes of 60 patients who were diagnosed with PRD at the Retina Section of the 1st Eye Clinic of the Beyoğlu Eye Training and Research Hospital between February 2006 and January 2009. Demographic and pre-, peri- and postoperative clinical data of the patients were recorded.

Results: The mean patient age was 58.45±14.91 years. Of the patients, 46 (76.7%) were male and 14 (23.3%) were female. Fifty-two (86.6%) patients underwent phacoemulsification surgery, 1 (1.6%) planned extracapsular cataract extraction, 1 (1.6%) intracapsular cataract extraction, 3 (5%) refractive clear lens extraction, and 3 (5%) lens extraction with irrigation/aspiration for diagnosed pediatric cataract. Twenty-two (36.6%) patients underwent posterior chamber lens implantation in the capsule, 32 (53.3%) posterior chamber lens implantation in the sulcus, 4 (6.6%) anterior chamber lens implantation, and 2 (3.3%) scleral-fixed lens implantation. In 44 (73%) patients, the posterior capsule integrity was impaired. A tear was detected in 27 (45%) patients during the preoperative retinal examination and in 18 (30%) patients during the surgery. No tear was detected in 15 (25%) of the patients. To treat the patients, four different surgical procedures were performed depending on factors including the proliferative vitreoretinopathy (PVR) stage, condition of the lens and posterior capsule, and location of the retinal tear: 360-degree scleral encircling band + local explant (Group I), 360-degree scleral encircling band + pars plana vitrectomy + tamponade (Group 2), 360-degree scleral encircling band + pars plana vitrectomy + intraocular lens removal + tamponade (Group III), and 23G pars plana vitrectomy + tamponade (Group IV). The mean follow-up was 18.3±5.2 (6–32) months. At the last follow-up visits, anatomical success was achieved in 58 (96.6%) of the 60 patients while 17 (32%) showed functional success. The functional success rate was higher in patients in the early stages (up to C1) of PVR ($p<0,001$).

Discussion and Conclusion: According to our findings, PVR stage is directly related to anatomical and functional success in PRD. Surgical treatment is more successful in PRD patients with early-stage PVR.

Keywords: posterior capsule perforation; proliferative vitreoretinopathy; pseudophakic retinal detachment; tamponade

Havva Kaldırım¹, Mehmet Çakır²,
Ömer Faruk Yılmaz³

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi

² Özel Türkiye Hastanesi

³ Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi

Geliş/Received : 14.07.2020

Kabul/Accepted: 30.08.2020

DOI: 10.21673/adoloklin.768979

Yazışma yazarı/Corresponding author

Havva Kaldırım

Merkez Mah., Dr. Sadık Ahmet Cad., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: drherdogan@hotmail.com

ORCID

Havva Kaldırım: 0000-0002-9535-1246

Mehmet Çakır: 0000-0002-6304-7426

Ömer Faruk Yılmaz: 0000-0002-6304-7125

GİRİŞ

Katarakt cerrahisini takiben gelişen en ciddi komplikasyonlardan biri retina dekolmanıdır (RD) (1). Çeşitli çalışmalarda psödofovakik retina dekolmanı (PRD) insidansının lens ekstraksiyonunu müteakip birinci yıl içinde %0,6–1,7 aralığında değiştiği bildirilmiştir (1–3). Lens ekstraksiyonunun RD riskini 10 yıl içinde katarakt ameliyatı olmayan hastalara kıyasla 5,5 kat artırdığı saptanmıştır (4). RD'li hastaların yaklaşık %40'ının psödofovakik olduğu bilinmektedir (5). Katarakt cerrahisini müteakip RD gelişimini artıran faktörler; cerrahi işlem ile ilişkisiz olan ameliyat öncesi faktörler (miyopi, latis dejenerasyonu), cerrahi esnasındaki komplikasyonlar (vitreus kaybı, vitreus kaybıyla birlikte olan veya olmayan arka kapsül açılması) ve ameliyat sonrasındaki faktörler (kapsülotomi, vitreus içi kanama) olarak tespit edilmiştir (6–9).

Günümüzde RD vakalarında konvansiyonel ve vitreoretinal cerrahi olmak üzere iki farklı cerrahi yöntem ayrı ayrı veya kombine edilerek uygulanmaktadır. PRD cerrahisinde optik ortamların yetersizliği nedeniyle periferik retina yırtıklarının görülmesi güç olmakta, %29 ila 45 oranda proliferatif vitreoretinopati (PVR) gelişimi de anatomik başarıyı etkilemektedir (10,11). Psödofovakik ve afakik RD'de, fakik RD'den farklı olarak, pars plana vitrektomi gereken durumlarda retinal yırtığın yerleşimi, RD'nin genişliği, makula tutulumu, PVR bulguları ve görüntü sorunları nedeniyle ameliyat sonrası prognoz olumsuz etkilenmektedir.

Çalışmamızda katarakt cerrahisi sonrasında gelişen RD nedeniyle vitreoretinal cerrahi uygulanan hastalar değerlendirilmiştir. PRD'nin klinik bulguları; hastaların demografik özellikleri, oküler risk faktörleri, uygulanan cerrahi yöntemler ve gözlenen prognoz açısından incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma retrospektif olarak planlandı ve Şubat 2006—Ocak 2009 döneminde Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Göz Kliniği Retina Birimi'nde PRD tanısı almış olan 60 hastanın 60 gözünü kapsadı.

Hastaların ameliyat öncesinde ve postoperatif kontrollerinde en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), göz içi basınçları (GİB), biyomikroskopik muayene ve göz dibi inceleme bulguları kaydedildi.

Göz dibi muayenesi, üç aynalı kontak lens ve indirekt oftalmoskop ile değerlendirildi. Tüm hastalarda ameliyat öncesinde ve esnasında retina yırtığı araştırması ve proliferatif vitreoretinopati evrelendirmesi yapıldı.

Ameliyatlarda Zeiss S88 (Zeiss OPMI VISU 210 S88 Surgical Microscope) model ameliyat mikroskobu, Accurus vitrektomi cihazı (Alcon Accurus 800CS Phacoemulsifier Vitrectomy System), diyatermi, halojen ışık kaynağı, silikon ve hava pompası ünitelerini içeren vitrektomi üniti kullanıldı. Endolazer cihazı olarak LightLas 532 (LightMed LightLas 532 Green Laser) kullanıldı. Proliferatif vitreoretinopati evresi, makula tutulumu, intraoküler lens lokalizasyonu ve arka kapsül fibrozisi varlığı gibi durumlar esas alınarak, hastalarda dört ayrı cerrahi cerrahi yöntem başvuruldu: 360 derece skleral çökertme + lokal çökertme, veya 360 derece skleral çökertme + 20G pars plana vitrektomi + tamponat, veya 360 derece skleral çökertme + 20G pars plana vitrektomi + intraoküler lens çıkarma + tamponat, veya 23G pars plana vitrektomi + tamponat. Göz içi tamponat olarak; silikon yağı (1000 cSt veya 5000 cSt) veya C3F8 gazı kullanıldı. Son kontrollerde retinaları yatışık saptanan 19 gözden silikon alma ameliyatı yapıldı. Yedi gözden silikon alınırken 23G tekniği kullanıldı.

Çalışmada hastaların demografik ve klinik özellikleri araştırıldı ve ortalama değerler verildi. İstatistiksel karşılaştırma yapılmadı.

Çalışma etiği

Tüm hastalara cerrahinin riskleri anlatıldı ve cerrahi öncesinde tüm hastalardan Helsinki Bildirgesi'ne uygun bilgilendirilmiş onam formları kullanılarak yazılı onam alındı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS (SPSS 15.0, Microsoft, ABD) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik değişkenler için Fisher'in kesin testi veya Pearson ki-kare testi kullanıldı. Cerrahi öncesi ve sonrası EİDGK ve GİB gibi sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında verilerin normal dağılıma uyup uymamasına göre bağımlı örneklem *t*-testi veya Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Preoperatif dönemde hastaların oküler ve sistemik patolojileri sayı ve yüzde (n, %) üzerinden sunuldu. Preoperatif yırtık tespit edilen hastalarla yır-

Tablo 1. Hastaların preoperatif demografik ve klinik özellikleri

Ortalama yaş (yıl)	58,45±14,91
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	46 (76,7)
Erkek	14 (23,3)
Geçirilmiş cerrahi prosedür, n (%)	
Fakoemülsifikasyon cerrahisi	52 (86,6)
Planlanmış ekstrakapsüler katarakt operasyonu	1 (1,6)
İntrakapsüler katarakt ekstraksiyonu	1 (1,6)
Refraktif şeffaf lens ekstraksiyonu	3 (5)
Pediatrik katarakt ekstraksiyon prosedürü	3 (5)
Dejeneratif miyopi varlığı, n (%)	6 (10)
Göz içi lensin pozisyonu, n (%)	
Kapsül içi arka kamara lensi	22 (36,6)
Siliyer sulkusta arka kamara lensi	32 (53,3)
Ön kamara lensi	4 (6,6)
Skleraya fikse lens	2 (3,3)
Arka kapsül bütünlüğü bozulmuş hastalar, n (%)	44 (73)
Preoperatif	38 (63)
Pediatrik katarakt cerrahisinin bir parçası olarak	3 (5)
Nd:YAG lazer ile kapsülotomi sonrası	3 (5)
Operasyon öncesinde ve esnasında yırtık saptanan hasta sayısı (%)	45 (75)
Yırtık saptanamayan hasta sayısı (%)	15 (25)
Semptomlar ile retina dekolmanı cerrahisi arasında geçen ortalama süre	1,81±0,6 ay (1 hafta–6 ay)
Makula tutulumu olan hasta sayısı (%)	58 (97)

tık saptanamayan hastaların anatomik ve fonksiyonel sonuçlarının ve de preoperatif makula dekolmanı olan ve olmayan hastaların sonuçlarının karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi kullanıldı. Semptomların başlangıcından cerrahi tedaviye kadar geçen süre için 30 gün sınırı kullanıldı. Gerek 30 gün öncesi ve sonrası gruplarının fonksiyonel başarı karşılaştırmasında gerekse PVR evresi C1 ve daha erken evre olan grupla C2 ve daha ileri evre olan grupların ve preoperatif 1000 cSt silikon kullanılan hastalarla 5000 cSt silikon kullanılan hastaların fonksiyonel başarı karşılaştırmasında Mann–Whitney U testi kullanıldı. Tüm testler için $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın yaş ortalaması 58,45±14,91 yıl olup hastaların 46'sı (%76,7) erkek, 14'ü (%23,3) kadındı. Elli iki (%86,6) hastada fakoemülsifikasyon cerrahisi, 1 (%1,6) hastada planlanmış ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu, 1 (%1,6) hastada int-

rakapsüler katarakt ekstraksiyonu, 3 (%5) hastada şeffaf lens ekstraksiyonu, 3 (%5) hastada pediatrik katarakt tanısıyla irigasyon/aspirasyon ile lens ekstraksiyonu yapılmıştı. Hastaların 22'sinde (%36,6) kapsül içine arka kamara göz içi lensi, 32'sinde (%53,3) sulkusa arka kamara lensi, 4'ünde (%6,6) ön kamara göz içi lensi, 2'sinde (%3,3) skleral fiksasyonlu lens implante edilmişti. Hastaların 13'ünde (%21,6) miyopi ve bunların da 6'sında (%10) dejeneratif miyopi olduğu saptandı.

Otuz altı (%60) hastada daha önce yapılmış katarakt cerrahisi sırasında arka kapsül bütünlüğü bozulmuştu ve ön vitrektomi uygulanmıştı. Katarakt cerrahisinden dekolman gelişimine kadar geçen süre arka kapsül bütünlüğü bozulmuş hastalarda 2,2±1,4 ay, kapsül bütünlüğü bozulmamış hastalarda ise 7,2±1,8 ay olarak saptandı. Pediatrik 3 vakada ise planlı arka kapsülöreksis ve ön vitrektomi uygulanmıştı. Pediatrik hastaların 1'inde intraoküler lens sulkusa, 2'sinde kapsül içine implante edilmişti. Arka kapsül bütünlüğü olmayan hastaların 3'üne (%5) ise başka merkezlerde Nd:YAG (*neodymium-doped yttrium aluminum*

Tablo 2. Cerrahi prosedür gruplarındaki hasta sayısı ve her gruptaki hastaların PVR evresine göre dağılımı

Cerrahi Prosedür	Hasta sayısı	PVR evresi (n)
Grup I (360 derece skleral çökertme + lokal çökertme)	2	PVRB (2)
Grup II (360 derece skleral çökertme + PPV + tamponat)	46	PVRC1 (17), PVRC2 (8), PVRC3 (18), PVRD1 (3)
Grup III (360 derece skleral çökertme + PPV + İOL çıkarma + tamponat)	11	PVRC3 (7), PVRD1 (2), PVRD2 (2)
Grup IV (23G PPV + tamponat)	1	PVRC1 (1)

İOL: intraoküler lens; PPV: pars plana vitrektomi; PVR: proliferatif vitreoretinopati; 23G: 23-gauge

Tablo 3. PVR evresi—görme değişimi hasta dağılımı

PVR evresi	Görmesi azalan	Görmesi değişmeyen	Görmesi artan
PVR-B	-	-	2
PVR-C1	-	6	12
PVR-C2	-	2	6
PVR-C3	-	13	12
PVR-D1	1	3	1
PVR-D2	1	1	-
Toplam, n (%)	2 (3,3)	25 (41,6)	33 (55)

PVR: proliferatif vitreoretinopati

Tablo 4. İlk cerrahide anatomik ve(ya) fonksiyonel başarı ile klinik özelliklerin karşılaştırılması

Klinik özellik	Hasta sayı ve oranları	p*
Kullanılan silikon tipine göre nüks (1000 cSt / 5000 cSt)	40 hastanın 6'sında nüks / 12 hastanın 4'ünde nüks (%15/%33)	0,345
Dekolman süresi—anatomik başarı ilişkisi (≤ 30 gün / > 30 gün)	36 hastada 33 (%92) başarı / 24 hastada 17 (%71) başarı	0,02
Makula tutulumu olan ve olmayan hastalarda görme keskinliği $\geq 20/40$ olan hastalar	Tutulmuş olan 58 hastadan 5 hasta (%8,6) / tutulum olmayan 2 hastanın tamamı (%100)	0,002
Operasyon öncesinde ve esnasında yırtık saptanan ve saptanamayan hastalarda anatomik başarı	Yırtık saptanan 45 hastanın 7'sinde nüks / Yırtık saptanamayan 15 hastanın 3'ünde nüks (%15,5/%20)	0,163

* Mann-Whitney U testi

garnet; Tr. neodim katkılı itriyum alüminyum garnet) lazer ile kapsülotomi yapılmış olduğu belirlendi.

Hastaların preoperatif en iyi görme keskinliği ortalamasının (desimal) $0,015 \pm 0,007$ (el hareketi $-0,021$), ortalama göz içi basınçlarının ise $14,00 \pm 3,93$ (8-17) mmHg olduğu saptandı. Yirmi yedi (%45) hastada ameliyat öncesi göz dibi incelemesinde yırtık saptanırken, 18 (%30) hastada ameliyat sırasında yırtık tespit edildi. On beş (%25) hastada ise yırtık saptanmadı. Yırtık yerleşiminin 38 (%85) gözde ekvator önünde, 7 (%15) gözde ise ekvator arkasında olduğu saptandı. Otuz dokuz (%65) hastada yırtıkların üst kadran yerleşimli olduğu saptandı. Dört hastada dev yırtık olduğu görüldü ve bu hastaların tümü yüksek miyoptu. Yalnızca 2 (%3,3) hastada makula tutulumu saptanmazken, 58 (%96,7) hastada makula tutulumu olduğu görüldü. RD bulgularının başlangıcından cerrahi tedavi görene kadar geçen süre ortalama $1,81 \pm 0,6$ ay

(1 hafta ila 6 ay) idi. Çoğu hastanın 1. ayda başvurduğu saptandı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de, PVR evreleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Belirtildiği üzere, hastalarda PVR evresi, makula tutulumu, intraoküler lens lokalizasyonu, arka kapsül fibrozisi esas alınarak 4 ayrı cerrahi prosedür uygulandı (Tablo 2). Primer operasyonlarında pars plana vitrektomi uygulanan hastalarda cerrahi sırasında göz içi tamponat olarak 1000 cSt silikon yağı (n=40), 5000 cSt silikon yağı (n=12) veya C3F8 gazı (n=8) kullanıldı. 1000 cSt'luk ve 5000 cSt'luk gruplar nüks gelişimi ve anatomik başarı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,345).

Hastaların 1. günde, 1. haftada, 1. ayda, 3. ayda, 6. ayda, 1. yılda ve son yapılan kontrollerinde DGK ortalamaları (desimal) sırasıyla $0,009 \pm 0,008$, $0,029 \pm 0,026$, $0,043 \pm 0,024$, $0,048 \pm 0,056$, $0,076 \pm 0,043$, $0,077 \pm 0,051$ ve

0,076±0,051 olarak saptandı. Görme düzeyi preoperatif el hareketleri seviyesinde olan ve görme artışı saptanmayan hasta sayısı 25 (%41,5) olup son kontrollerde hastaların 16'sında (%26,5) bir sıra, 9'unda (%15) iki sıra, 8'inde (%13) üç sıra ve üzeri görme artışı saptandı. İki (%3,3) hastada görme seviyesi düştü. Görme seviyesi düşen hastaların ikisi de yüksek miyoplu hasta olup atrofik retina bulguları mevcuttu. Erken evre PVR'li hastalarda (evre B ve C1), ileri evre PVR'li (evre C2 ve daha ileri) hastalara kıyasla anlamlı biçimde daha fazla görme artışı saptandı ($p<0,001$). PVR evresine göre hastaların postoperatif görme değişimi Tablo 3'te özetlenmiştir. Çalışmamızda yırtık saptanan ve saptanmayan hastalar arasında anatomik başarı açısından anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,163$). Makula tutulumu olmayan 2 hastada görme keskinliği 20/40 ve üzeri saptanırken (%100), makula tutulumu olan grupta yalnızca 5 hastada (%8,6) bu düzeyde bir görme artışı elde edilebildi ($p=0,002$). Hastalar görme kaybının meydana gelmesinden dekolman cerrahisine kadar geçen süre yönünden incelendiğinde, 30 gün içinde opere edilen 36 hastanın 33'ünde (%92) anatomik başarı elde edilirken, ≥ 30 gün içinde opere edilen 24 hastanın 17'sinde (%71) anatomik başarı elde edildi ($p=0,02$).

Primer operasyonlar sonrasında 50 (%83) hastada anatomik başarı elde edildi. Tek operasyon ile anatomik başarı elde edilen hastaların ortalama 8,6±3,6 ayda silikon alma operasyonları yapıldı. On (%17) hastada (kontrollerde 6 hastada 1. ayda, ikişer hastada ise 3. ve 4. ayda) nüks saptandı. Fitizis bulbi saptanan 2 hasta tekrar opere edilmezken 8 hastaya ikinci kez pars plana vitrektomi uygulandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

RD katarakt cerrahisi sonucu görülebilecek en ciddi komplikasyonlardan biridir. Katarakt ekstraksiyonunda sürekli gelişen teknik ve deneyimler, RD insidansını oldukça düşürmüş gibi gözükmekteyse de bu komplikasyon tüm katarakt cerrahisi tekniklerinde gelişebilmektedir. Yapılan birçok çalışmada PRD risk faktörleri araştırılmıştır (12–17). En çok üzerinde durulan faktörler cinsiyet, yaş, miyopi varlığı, operasyon sırasında vitreus kaybı, ve de planlı veya plansız arka kapsülotomi ve Nd:YAG lazer ile arka kapsülotomi uygulanması olmuştur.

Bazı çalışmalarda iki cinsiyetin PRD riskinin eşit olduğu saptanırken (12,13), diğer birçok çalışmada ise erkeklerde PRD riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (14–17). Bizim çalışmamızda incelenen 60 hastanın 46'sı (%76,6) erkek, 14'ü (%23,3) kadındı. Genç yaşın da PRD gelişimi için ilave risk faktörü olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur (18,19). Çalışmamızda 45 yaş altı 6 (%10) hasta vardı. Bunların 3'ü pediyatrik hastalar, 3'ü de yüksek miyopi nedeniyle şeffaf lens ekstraksiyonu uygulanan hastalardı.

Miyopinin PRD riskini artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (20,21). Clayman ve ark. (21) aksiyal uzunluğu ≥ 25 mm olan kişilerde PRD riskinin 6,5 kat daha fazla, Davison ve ark. (18) ise 6 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda 13 (%21,6) hasta miyop olup, bunların 6'sı (%10) dejeneratif miyop hastalardı.

Vitreus bütünlüğünün bozulması ve RD gelişimi arasındaki ilişki literatürde ele alınmıştır (22,23). Çeşitli yazarlar intakt bir arka kapsülün PRD'den korunmak için önemli olduğunu vurgulamaktadır (24,25). Fakat bu bütünlüğün muhafazasının da RD komplikasyonunu önlemeye yetmeyebileceği belirtilmektedir. Troutman ve ark. (26) katarakt ameliyatı sonucu vitreus kaybı olan hastalarda RD insidansının, vitreus kaybı olmayanlara kıyasla 5 kat daha fazla olduğunu tespit etmiştir. Çalışmamızda 44 (%73) hastanın arka kapsül bütünlüğünün geçirilen cerrahiye bağlı olarak bozulduğu saptandı. Böylece çalışmamızda arka kapsül bütünlüğünün bozulması ve vitreus kaybı ile sonuçlanan cerrahinin dekolman gelişiminde rol oynayan önemli bir faktör olduğu teyit edildi.

Nd:YAG lazer ile kapsülotomi sonrası RD insidansı %0–4 aralığındadır (27,28). Krauss ve ark. ise tavşanlar üzerinde Nd:YAG lazer kullanarak yaptıkları bir çalışmada, vitreus içinde minimal bir değişiklik meydana geldiğini ve bu yolla RD gelişme olasılığının düşük olduğunu belirtmiştir (29). Çalışmamızda 3 (%5) hastada katarakt cerrahisinden sonra uygulanan Nd:YAG lazer kapsülotomi sonrası RD geliştiği saptandı.

Günümüzde PRD tedavisinde, skleral çökertme ve pars plana vitrektomi ayrı ayrı veya kombine edilecek uygulanan en yaygın cerrahi tekniklerdir. Skleral çökertme (konvansiyonel cerrahi) tekniğinin uygun RD'li hastalarda tek başına uygulanmasıyla %80 ila 100 oranında anatomik başarı elde edildiğine dair birçok yayın

mevcuttur (30,31). Ancak tek başına skleral çökertme tekniğinin, fakik RD'li hastalarda daha yüksek anatomik başarı sağladığı gösterilmiştir (32). Konvansiyonel cerrahi, yırtık tespitinin zorluğu ve PVR insidansının yüksekliği nedeniyle PRD'li bireylerde genellikle tek başına yetersiz kalmaktadır (32). PRD'de, yırtık tespitinin zorluğu nedeniyle, birçok vitreoretinal cerrah pars plana vitrektomiye tek başına veya skleral çökertme ile kombine ederek uygulamaktadır (33,34). Pars plana vitrektominin konvansiyonel dekolman cerrahisine üstünlüğü, retinal yırtıkların görüntüleme sistemiyle glob içinde araştırılabilmesidir (33). Ameliyat öncesi dikkatli incelemelerle bile tespit edilemeyen yırtıklar pars plana vitrektomi (PPV) sırasında rahatça bulunabilmektedir (35-37). Çalışmamızda yalnızca 2 (%3,3) hastada konvansiyonel cerrahi uygulandı ve bu hastalarda %100 anatomik ve fonksiyonel başarı elde edildi. Her iki hasta da PVR evresi B olan, yırtığı iyi seçilebilen ve makula tutulumu olmayan bireylerdi. PPV uygulanan 1 (%1,6) hastada, skleral çökertmesiz 23G PPV yöntemi tercih edildi. Ancak bu hasta postoperatif 1. ayda dekolman nüksü tespit edilerek tekrar opere edildi. Yapılan bazı çalışmalarda skleral çökertmesiz PPV ile PRD'li hastalarda %86-100 oranında anatomik başarı elde edildiği bildirilmiştir (38,39). Ancak çalışmamızda skleral çökertmesiz vitrektomi uygulanan hasta sayısı az olduğundan literatür ile karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızda PVR evresi C1 ve üzerinde olan 58 hastanın 57'sine standart olarak skleral çökertme ile birlikte 20G PPV yöntemi uygulanmıştı. Bu hastalarda primer cerrahi sonucunda %80, nüks cerrahisi sonrasında ise %88 anatomik başarı elde edildi. PRD tedavisinde en önemli başarısızlık nedenleri; saptanamayan yırtık varlığı, makula tutulumu, PVR varlığı ve evresi, semptomların başlangıcı ile operasyon arasındaki sürenin uzunluğu olarak bildirilmiştir. Literatürde ameliyat öncesinde yırtık yerinin tespit edilememe oranı %7,7-15 aralığındayken (14,23), bizim çalışmamızda bu oran %25 (15 hasta) olarak izlenmiştir. Çalışmamızda yırtık saptanan ve saptanamayan hastalar arasında anatomik ve fonksiyonel başarı açısından fark tespit edilmemiştir.

Retina kliniklerine başvuran PRD hastaların çoğunda makula tutulumu olduğu belirtilmektedir (40,41). Bartz-Schmidt ve ark. %51 oranında makula tutulumu bildirmiştir (34). Bizim çalışmamızda ise

bu oran %97 olarak tespit edilmiştir. Campo ve ark. inceledikleri 275 gözün %65'inde makula tutulumu bulunduğu, makula tutulumu olan hastaların %4'ünde cerrahi sonrası 20/50'nin üzerinde bir görme elde edildiğini, makula tutulumu olmayan (%35) grupta ise bu oranın %79'a yükseldiğini bildirmiştir (12). Bizim çalışmamızda cerrahi sonrası düzeltilmiş görme keskinliği 20/40'ın üzerinde olan hastaların oranı, makula tutulumu olmayan grupta %100, makula tutulumu olan grupta ise %8,6 olarak saptanmıştır.

Katarakt ameliyatı sonucu gelişen RD'de cerrahi sonucunu etkileyen en önemli faktörlerden biri de PVR varlığı ve evresidir. PVR varlığı ve evresi aynı zamanda cerrahi seçimindeki en önemli parametredir. Girard ve ark. (14) cerrahi öncesi saptanan B veya daha üstü evre PVR varlığının, ameliyat sonrası elde edilecek fonksiyonel başarıyı etkilediğini bildirmiştir. PVR patolojisinin daha iyi anlaşılması ve de cerrahi teknik ve aletlerdeki gelişmeler sonucunda günümüzde PVR cerrahisinde anatomik başarının %90'ın üzerinde olduğunu bildiren seriler bulunmaktadır (43,44). Ancak fonksiyonel başarı henüz anatomik başarı kadar iyi değildir. Bizim çalışmamızda anatomik başarı oranı %97 olarak saptandı. Fonksiyonel başarı oranı ise PVR evresine göre değişkenlik gösterdi: PVR evresi C2 ve daha ileri olan hastalarda %3, PVR evresi C1 ve daha iyi olan bireylerde ise %37 olarak tespit edildi. Nüks görülen 8 (%80) hastanın PVR-C3 veya daha ileri evre, 2 (%20) hastanın ise PVR-C1 olduğu saptandı.

PRD'li hastalarda cerrahi başarıyı etkileyen bir diğer faktör dekolman semptomlarının başlangıcı ile cerrahi tedavi arasında geçen süredir. Campo ve ark. (33) fonksiyonel başarı olarak tespit edilen 20/50 görme düzeyi sınırını geçme oranını dekolman oluşumu ile cerrahi arasındaki sürenin ≤ 30 gün olduğu hastalarda %65, >30 gün olduğu hastalarda ise %41 olarak bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise, 30 gün içinde opere edilen 36 hastanın 33'ünde (%92) anatomik başarı elde edilirken, ≥ 30 gün içinde opere edilen 24 hastanın 17'sinde (%71) anatomik başarı elde edildi.

Uzun süreli tamponatın önemi 1990'ların başında Silikon Çalışma Grubu'nun çalışmalarıyla daha iyi anlaşılmıştır. Bu prospektif, randomize, çok merkezli çalışmalarda PVR cerrahisinde internal tamponat olarak uzun süreli gazların (SF6 ve C3F8) etkililik ve güvenliliğini karşılaştırmak amaçlanmıştır. Elde edi-

len sonuçlara göre SF6 (sülfür heksaflorit) gazı silikon tamponata göre başarısız bulunmuştur (45). Silikon ve C3F8 (perfloropropan) tamponatı karşılaştırıldığında ise benzer anatomik ve görsel sonuçlar saptanmıştır. Günümüzde Silikon Çalışma Grubu'nun bulgularına dayanılarak PVR cerrahisinde silikon ya da C3F8 tamponatı genellikle cerrahin tercihinine göre kullanılmakla birlikte, bazı hastalarda hastanın özelliklerine göre seçim yapılabilir. Bizim hasta grubumuzda PRD tanısıyla opere edilen 2 (%3,3) hastada göz içi tamponat uygulanmazken (konvansiyonel cerrahi uygulanan bireyler), 40 (%67) hastada 1000 cSt silikon, 12 (%20) hastada 5000 cSt silikon ve 8 (%13) hastada C3F8 gazı kullanıldı. Nüks saptanan hastaların 6'sı (%15) 1000 cSt silikon uygulanan grupta, 4'ü (%33) 5000 cSt silikon uygulanan gruptaydı. C3F8 gazı uygulanan hastalarda nüks saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda katarakt cerrahisi sırasında arka kapsül perforasyonu ile vitreus kaybının ve ameliyat sonrasında arka kapsül fibrozisi nedeniyle uygulanan Nd:YAG lazer kapsülotomiye bağlı arka kapsül bütünlüğü bozulmasının PRD gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu görüldü. Klinik muayenede tespit edilen C2 ve üzeri evrelerdeki PVR'nin cerrahi sonrası fonksiyonel başarıyı düşürdüğü gözlemlendi. Klinik muayenede tespit edilen makula tutulumunun ise sadece fonksiyonel başarı üzerinde etkili olduğu görüldü. Klinik muayeneler sırasında tespit edilemeyen yırtıkların pars plana vitrektomi sırasında daha kolay saptandığı belirlendi. Preoperatif yırtık tespitinin anatomik başarıya etkisi olmadığı gözlemlendi. Dekolman teşhisi ile cerrahi tedavi arasında geçen sürenin uzun olduğu hasta grubunda anatomik ve fonksiyonel başarının azaldığı, erken tedavi edilen ve erken evre PVR olan hastalarda ise fonksiyonel başarının daha iyi olduğu saptandı. Bu sonuçlara göre, geçirilen katarakt cerrahisine bağlı olarak arka kapsül bütünlüğü bozulan hastalar dekolman riski açısından takip edilmelidir. Erken evrede tanı konan ve uygun cerrahi yöntemlerle tedavi edilen bireylerde fonksiyonel başarının daha iyi olacağı görülmektedir.

Çıkar Çatışması ve Finansman Bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Coogan P, Wayne EF, Webster RG, Allen A, Abbott RL. The incidence following extracapsular cataract extraction. A ten year study. *Ophthalmology*. 1985;92:1098-101.
2. Smith PW, Stark WJ, Maumenee E, Enger CL, Michels RG, Glaser BM, ve ark. Retinal detachment after extracapsular cataract extraction with posterior chamber intraocular lens. *Ophthalmology*. 1987;94:495-503.
3. Kraff MC, Sanders DR. Incidence of retinal detachment following posterior chamber intraocular lens surgery. *J Cataract Refract Surg*. 1990;16:477-80.
4. Rowe JA, Erie JC, Baratz KH, Hodge DO, Gray DT, Butterfield L, ve ark. Retinal detachment in Olmsted County, Minnesota, 1976 through 1995. *Ophthalmology*. 1999;106:154-9.
5. Haimann MH, Burton TC, Brown CK. Epidemiology of retinal detachment. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:289-92.
6. Percival SP, Anand V, Das SK. Prevalence of pseudophakic detachment. *Br J Ophthalmol*. 1983;67:43-5.
7. McHugh D, Wong D, Chignell A, Leaver P, Cooling R. Pseudophakic retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1991;229:521-5.
8. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for idiopathic rhegmatogenous retinal detachment. *Am J Epidemiol*. 1993;137:749-57.
9. Burton TC. The influence of refractive error and lattice degeneration on the incidence of retinal detachment. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1989;87:143-55.
10. Lois N, Wong D. Pseudophakic retinal detachment. *Surv Ophthalmol*. 2003;48:467-87.
11. Hasanreisioğlu B. Proliferatif vitreoretinopati. In: Özçetin H (ed.), *Türk Oftalmoloji Yayınları no. 3: Vitreoretinal Cerrahi*. İstanbul: Scala Yayıncılık; 2005:123-38.
12. Cousins S, Boniuk I, Okun E, Johnston GP, Arribas NP, Escoffery RF, ve ark. Pseudophakic retinal detachments in the presence of various IOL types. *Ophthalmology*. 1986;93:1198-208.
13. Francois J, Verbraeken H. Complication in 1,000 consecutive intracapsular cataract extraction. *Ophthalmologica*. 1980;180:121-8.
14. Girard P, Gaudric A, Lequoy O, Chauvaud D, Chaine G. Pseudophakic retinal detachment. *Ophthalmologica*. 1991;203:30-7.
15. Hunemohr D, Pham DT, Wollensak J. Retinal detachment with posterior chamber lens. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1992;200(2):91-4.
16. Javitt JC, Street DA, Tielsch JM, Wang Q, Kolb MM, Schien O, ve ark. National outcomes of cataract extraction. Retinal detachment and endophthalmitis after outpatient cataract surgery. *Cataract Patient Outcomes Research Team*. *Ophthalmology*. 1994;101:100-6.

17. Kazahaya M. Prophylaxis of retinal detachment. *Semin Ophthalmol.* 1995;10:79–86.
18. Davison JA. Retinal tears and detachments after extracapsular cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 1988;14:624–32.
19. Naeser K, Nielsen NE. Retinal detachment following intracapsular and extracapsular cataract extraction. *J Cataract Refract Surg.* 1995;21:127–31.
20. Armstrong TA, Lichtenstein SB. Intraocular lenses in myopes. *Ophthalmic Surg.* 1984;15:653–7.
21. Clayman HM, Jaffe NS, Light DS, Jaffe MS, Cassady JC, Jaffe MS. Intraocular lenses, axial length, and retinal detachment. *Am J Ophthalmol.* 1981;92:778–80.
22. Fung WE, Coonan P, Ho BT. Incidence of retinal detachments following extracapsular cataract extractions. A prospective study. *Retina.* 1981;1:232–7.
23. Gassmann FA. Aphakic versus pseudophakic retinal detachments. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1988;192:444–7.
24. Hakenova J, Rozsival P. Vitreoretinal complications in cataract surgery, I. Retinal detachment. *Cesk Slov Oftalmol.* 1997;53:363–7.
25. Hurite FG, Sorr EM, Everett WG. The incidence of retinal detachment following phacoemulsification. *Ophthalmology.* 1979;86:2004–6.
26. Troutman RC, Clahane AC, Emery JM. Cataract survey of the cataract–phacoemulsification committee. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1975;79:178–85.
27. Altamirano D, Guex-Crosier Y, Bovey E. Complications of posterior capsulotomy with the Nd:YAG laser. Study of 226 cases. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1994;204:286–7.
28. Ambler JS, Constable IJ. Retinal detachment following Nd:YAG capsulotomy. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1988;16:337–41.
29. Krauss JM, Puliafito CA, Miglior S, Steinert RE, Cheng HM. Vitreous changes after Nd:YAG laser photodisruption. *Arch Ophthalmol.* 1986;104:592–7.
30. Bovey EH, Gonvers M, Sahli O. Surgical treatment of retinal detachment in pseudophakia: comparison between vitrectomy and scleral buckling. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1998;212:314–7.
31. Lincoff H, Kreissig I. Finding the retinal hole in the pseudophakic eye with detachment. *Am J Ophthalmol.* 1994;117:442–6.
32. Tornambe PE, Hilton GF, Brinton DA, Flood TP, Green S, Grizzard WS, ve ark. Pneumatic retinopexy. A two-year follow-up study of the multicenter clinical trial comparing pneumatic retinopexy with scleral buckling. *Ophthalmology.* 1991;98:1115–23.
33. Campo RV, Sipperley JO, Sneed SR, Park DW, Dugel PU, Jacobsen J, ve ark. Pars plana vitrectomy without scleral buckle for pseudophakic retinal detachments. *Ophthalmology.* 1999;106:1811–6.
34. Bartz-Schmidt KU, Kirshhof B, Heimann K. Primary vitrectomy for pseudophakic retinal detachment. *Br J Ophthalmol.* 1996;80:346–9.
35. Devenyi RG, de Carvalho Nakamura H. Combined scleral buckle and pars plana vitrectomy as a primary procedure for pseudophakic retinal detachments. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1999;30:615–8.
36. Garty DS, Chignell AH, Franks WA, Wong D. Pars plana vitrectomy for the treatment of rhegmatogenous retinal detachment uncomplicated by advanced proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol.* 1993;77:199–203.
37. Miniham M, Tanner V, Williamson TH. Primary rhegmatogenous retinal detachment: 20 years of change. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:546–8.
38. Walter P, Hellmich M, Baumgarten S, Schiller P, Limburg E, Agostini H, ve ark. Vitrectomy with and without encircling band for pseudophakic retinal detachment: Viper Study Report no 2—main results. *Br J Ophthalmol.* 2017;101:712–8.
39. Setlur VJ, Rayess N, Garg SJ, Hsu J, Luo CK, Regillo CD, ve ark. Combined 23-gauge PPV and scleral buckle versus 23-gauge PPV alone for primary repair of pseudophakic rhegmatogenous retinal detachment. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2015;46:702–7.
40. Yoon YH, Sheu SJ, Terasaki H. Primary vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment: surgical outcomes. In: Schachat AP, Sadda SR, Hinton DR (ed.), *Ryan's Retina.* Amsterdam: Elsevier; 2018:1937–9.
41. Kassem R, Greenwald Y, Achiron A, Hecht I, Man V, Haim LB, ve ark. Peak occurrence of retinal detachment following cataract surgery: a systematic review and pooled analysis with internal validation. *J Ophthalmol.* 2018;2018:9206418.
42. Yoshida A, Ogasawa H, Jalkh AE, Sanders RJ, McMeel JW, Schepens CL. Retinal detachment after cataract surgery. Surgical results. *Ophthalmology.* 1992;99:460–5.
43. Wong CW, Wong WL, Yeo IY, Loh BK, Wong EYM, Wong DWK, ve ark. Trends and factors related to outcomes for primary rhegmatogenous retinal detachment surgery in a large Asian tertiary eye center. *Retina.* 2014;34:684–92.
44. Jackson TL, Donachie PH, Sallam A, Sparrow JM, Johnston RL. United Kingdom National Ophthalmology Database study of vitreoretinal surgery: report 3, retinal detachment. *Ophthalmology.* 2014;121:643–8.
45. Lean JS, Boone DC, Azen SP, Lai MY, Linton KLP, McCuen BW, ve ark. Vitrectomy with silicone oil or sulfur hexafluoride gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy: results of a randomized clinical trial. *Silicone Study Report 1. Arch Ophthalmol.* 1992;110(6):770–9.

Periodontal Cerrahi Öncesi Bilgisayar Yardımlı Görsel Bilgilendirmenin Dental Korkuya Etkisi*

The Effect of Computer-assisted Visual Information on Dental Fear before Periodontal Surgery

Öz

Amaç: Dental anksiyete, diş hekimliği pratiklerine bağlı özel streslerin hastada oluşturduğu yanittir. Bu çalışmada, operasyon öncesinde periodontal işlemler hakkında yalnızca sözel bilgilendirme veya hem sözel hem bilgisayar yardımıyla ayrıntılı görsel bilgilendirme yapılan hastalarda dental anksiyete düzeyini Dental Korku Skalası (DKS) ve Durumluk-Sürekli Anksiyete Envanteri (DSAE) ile değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda cerrahi işlem planlanan 114 hasta dahil edildi. Sosyodemografik özelliklere, sistemik ve periodontal sağlık durumlarına, diş hekimine gitme sıklığına, geçmiş dental tedavi deneyimlerine ve periodontiste geliş nedenlerine dair hasta verileri kaydedildi. Çalışmaya katılan hastaların dental anksiyetesi DKS ile ölçüldü. DSAE hastaların anksiyete seviyelerinin belirlenmesinde kullanıldı. Kontrol grubu yalnızca sözel olarak bilgilendirilen hastalardan, çalışma grubu ise hem sözel hem bilgisayar yardımıyla ayrıntılı görsel bilgilendirme yapılan hastalardan oluştu.

Bulgular: Kontrol grubu 59 (%51,7), çalışma grubu 55 (%48,2) hastadan oluştu. DKS değerleri 14-19 (n=20) yaş grubunda 20-29 (n=37) yaş grubuna ve 50-59 (n=9) yaş grubuna kıyasla ($p=0,026$; $p<0,05$), ve kadınlarda erkeklere kıyasla ($p=0,036$; $p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek bulundu. Gruplar arasında DSAE-II değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0,01$), çalışma grubunun DSAE-I ve DKS değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksekti ($p<0,01$).

Tartışma ve Sonuç: Bilgilendirme derecesi arttıkça hastaların anksiyete skorlarının da arttığı görülmüştür. Klinisyenler, hastalara verdikleri bilgilerin hastaların kaygı seviyelerini nasıl değiştirebileceğinin farkında olmalıdırlar.

Anahtar Sözcükler: dental anksiyete; Dental Korku Skalası; Durumluk-Sürekli Anksiyete Envanteri; periodontal cerrahi

Abstract

Aim: Dental anxiety is the response of a patient to specific psychological stresses associated with dental practices. By using the Dental Fear Scale (DFS) and the State-Trait Anxiety Inventory (STAI), this study aimed to evaluate the dental anxiety levels in preoperative patients who received only verbal information or both verbal and detailed computer-assisted visual information about periodontal procedures.

Materials and Methods: The study included 114 patients who were scheduled for surgical procedures at the Department of Periodontology of the Inonu University Dentistry Faculty. Patient data on sociodemographic characteristics, systemic and periodontal health conditions, dental visit frequency, past experiences of dental treatment, and reasons for seeing a periodontist were recorded. Dental anxiety was measured with the DFS. The STAI was used to determine the anxiety levels of the patients. The control group consisted of patients who were informed only verbally while the patients who received both verbal and detailed computer-assisted visual information formed the study group.

Results: The control and study groups consisted of 59 (51.7%) and 55 (48.2%) patients, respectively. The DFS scores were found to be statistically significantly higher in patients aged between 14 and 19 years (n=20) than in the 20-29 age group (n=37) and the 50-59 age group (n=9) ($p=0,026$; $p<0,05$), and in female patients than in male patients ($p=0,036$; $p<0,05$). While no statistically significant difference was found between the groups in terms of STAI-II scores ($p>0,01$), the STAI-I and DFS scores were statistically significantly higher in the study group compared to the control group ($p=0,001$; $p<0,01$).

Discussion and Conclusion: We observed that the patient anxiety scores increased with the level of information. Clinicians should be aware of how patient anxiety levels might change depending on the information provided by them.

Keywords: dental anxiety; Dental Fear Scale; periodontal surgery; State-Trait Anxiety Inventory

Mustafa Özyay Uslu¹,
Esra Bozkurt¹

¹ İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği
Fakültesi, Periodontoloji
Anabilim Dalı

Geliş/Received : 20.11.2019
Kabul/Accepted: 27.03.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.648947

Yazışma yazarı/Corresponding author

Mustafa Özyay Uslu

İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji Anabilim Dalı, 44280
Malatya, Türkiye
E-posta: mustafaozyayuslu@hotmail.com

ORCID

Mustafa Özyay Uslu: 0000-0002-9707-1379
Esra Bozkurt: 0000-0002-6131-9061

* Bu çalışma İzmir Diş Hekimleri Odası tarafından düzenlenen 26. Uluslararası Bilimsel Kongre ve Sergisi'nde (Tepekule Kongre Merkezi, İzmir, 8-10 Kasım 2019) sözlü sunum olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Korku ve anksiyete çözümü oldukça zor sorunlardır. Bu iki terim bazen birbirinin yerine kullanılsa da anlamları farklıdır. Korku, bilinen bir duruma karşı gösterilen subjektif bir histir (1). Anksiyete ise bilinmeyen bir tehdide karşı bilinçaltında meydana gelen yoğun bir endişe ve huzursuzluk halidir (2). Dental anksiyete, diş hekimliği pratiğinde klinik işlemlere bağlı olarak gelişen özel streslerin hastada oluşturduğu yanıt olarak tanımlanabilmektedir (3). Modern diş hekimliğindeki teknolojik gelişmelere rağmen, toplumda diş tedavileri ile ilgili endişe ve korkular devam etmektedir (4).

Travmatik dental tecrübeler, kişisel özellikler, cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi, psikolojik ve çevresel etkenler dental anksiyetede rol oynayan faktörlerdendir (5-7). Literatürde yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi ile dental anksiyete seviyesi arasındaki ilişkilerin incelendiği çalışmalar mevcuttur (8-11).

Hastaların anksiyete ve korku düzeyini belirleyerek işlem öncesi gerekli psikolojik desteği sağlamak için bazı testler geliştirilmiştir. Tedavi kaygısını ölçmek için yaygın olarak kullanılan Durumluk-Sürekli Anksiyete Envanteri (DSAE) (İng. *the State-Trait Anxiety Inventory—STAI*), 1970 yılında Spielberger ve ark. tarafından geliştirilmiştir (12). Diş hekimliğinde stres ve anksiyetenin ölçüldüğü çeşitli çalışmalarda günümüze kadar başarıyla kullanılmıştır (13-16). Hastaların duygusal durumları, hasta ve hekimin zamanını boşa harcamadan, bu envanter aracılığıyla hızla skorlanabilmektedir. Yanı sıra, DSAE daha genel bir form olup dental anksiyete ve korkunun değerlendirilmesi için ise daha spesifik olan Dental Anksiyete Skalası (DAS) ve Dental Korku Skalası (DKS) geliştirilmiştir (17,18). DKS, 1973'te Kleinknecht ve ark. tarafından diş hekiminden kaçınma ve korkma oranlarını belirlemek için hazırlanmıştır (19). DKS, DAS'tan farklı olarak hastanın hekim koltuğundayken veya tedavi esnasındaki anksiyetesini de ölçmektedir (20). DAS hastanın genel olarak diş hekimi korkusunu gösterirken, kişinin farklı uyaranlara karşı tepkilerinin ayırt edilebildiği DKS, bir tedavi stratejisi geliştirilmesine de olanak sağlamaktadır (21).

Literatürde operasyonlarla ilişkili komplikasyonları açıklamanın hastaların kaygı düzeyini etkileyebileceği gösterilmiştir. Bir çalışmada, önerilen bakım ve postoperatif iyileşme ile ilgili faktörler de dahil olmak üzere bir cerrahi prosedür hakkında bilgi vermenin, hastanın endişe yönetiminde ve kaygısının azaltılmasında yararlı

olduğu saptanmıştır (22,23). Yine bazı araştırmalar geçirecekleri prosedürleri gösteren videolarla yapılan bilgilendirmenin hastalarda preoperatif kaygıyı azalttığını ve kooperasyonu artırdığını göstermiştir (24,25). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda ise bu etkilerin önemsiz olduğu bildirilmiştir (26,27). Herbertt ve Innes hastalara tedavi prosedürlerine dair farklı seviyelerde bilgilendirme yapmış ve anksiyete ile bilgilendirme arasındaki ilişkinin çan eğrisi gösterdiğini savunmuştur (28).

Bu çalışmada bütün bu verilerden yola çıkılarak, periodontal cerrahi işlem uygulanacak hastalarda yalnızca sözel bilgilendirme veya sözel bilgilendirme ile birlikte bilgisayar yardımıyla ayrıntılı görsel bilgilendirme yapılması halinde görülen dental anksiyete seviyelerini DSAE ve DKS yoluyla karşılaştırmak ve ayrıca dental anksiyetenin ilişkili olabileceği etkenleri değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda periodontal cerrahi işlem planlanan toplam 114 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Psikolojik tedavi görmüş veya görmekte olan, alkolizm veya ilaç/uyuşturucu ajan bağımlılığı hikayesi olan ve okuryazar olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Veri toplama araçları

Katılımcıların sosyodemografik özelliklerine dair bilgiler, araştırmacı tarafından hazırlanan bir demografik kayıt formu (Görsel 1) kullanılarak toplandı. Hastaların dental anksiyetesi DKS, genel anksiyetesi DSAE-I ve DSAE-II ile değerlendirildi.

DKS: Diş hekiminden kaçınma, korku semptomlarını, birçok diş hekimliği uygulamasına duyulan korku seviyesini inceler. Cevapları 1-5 puan arasında skorlanan 5 seçenekli 20 sorudan oluşur. Toplam skorun değerlendirilmesi şu şekildedir (19): >80 puan aşırı yüksek anksiyete, 60-80 puan yüksek anksiyete, 40-60 puan ılımlı anksiyete, <40 puan düşük anksiyete. Literatürde DKS'nin de Türk toplumunda güvenilir ve geçerli olduğu gösterilmiştir (9).

DSAE: Bireylerin durumluk ve sürekli anksiyete seviyelerini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş olan bu envanter, Öner ve LeCompte tarafından Türkçeye

Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik verileri

		n	%
Hasta sayısı	Kontrol grubu	59	51,7
	Çalışma grubu	55	48,2
Cinsiyet	Kadın	64	56,1
	Erkek	50	43,8
Medeni hal	Bekar	53	46,4
	Evli	61	53,5
Eğitim düzeyi	İlkokul mezunu	10	8,7
	Ortaokul mezunu	24	21,1
	Lise mezunu	41	36
	Üniversite-yüksek lisans	39	34,2
Sistemik hastalık	Yok	18	15,7
	Var	96	84,2
Periodontal sağlık	Sağlıklı	7	6,1
	Gingivitis	57	50
	Periodontit	50	43,8
Diş hekimine düzenli gidiyor mu?	Evet	35	30,7
	Hayır	79	69,2
Sigara içme durumu	İçmiyor	92	80,7
	Günder <10 sigara	10	8,7
	Günde ≥10 sigara	6	5,2
	Bırakmış	6	5,2

çevrilmiştir (29). Her biri 20 madde içeren Durumluk Anksiyete Envanteri (DSAE-I) ve Sürekli Anksiyete Envanteri (DSAE-II) olmak üzere iki alt bölümden oluşur ve toplamda 40 madde içerir. Değerlendirmede 20-39 puan düşük, 40-59 puan orta, 60-80 puan ise yüksek anksiyete olarak kabul edilir (29).

Durumluk anksiyete (state anxiety): Bireyler bu buldukları ortam veya durumu tehlike oluşturuca veya tehdit edici olarak gördüklerinde meydana gelir. DSAE-I ani değişiklikler gösteren, heyecan içeren reaksiyonları ölçmede oldukça duyarlıdır (12).

Sürekli anksiyete (trait anxiety): Belirli bir neden olmaksızın ortaya çıkar, durumluk anksiyeteye göre sürekli ve duradığıdır. DSAE'nin ikinci kısmında yer alan DSAE-II, kişinin genellikle yaşama eğiliminde olduğu anksiyetenin sürekliliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Anksiyeteye eğilimli kişilik yapıları, sürekli anksiyete düzeyini etkilemektedir (12).

Verilerin toplanması

Hastalar uygulanacak tedavi hakkında bilgilendirilme şekillerine göre kontrol ve çalışma grubu olarak ikiye ayrıldı. Kontrol grubundaki hastalar sadece sözel olarak bilgilendirildi. Çalışma grubundaki hastalarda ise sözel bilgilendirmenin yanı sıra bilgisayar yardımıyla

ayrıntılı görsel bilgilendirme gerçekleştirildi. Bilgisayar yardımıyla bilgilendirilen hastalarda anestezi den itibaren tüm işlemleri, kullanılacak aletleri ve tedavi sonucunu gösteren videolar kullanıldı.

Tüm hastalarda periodontal tedavi işleminden bir hafta önce DSAE-II uygulandı ve demografik kayıtlar alındı. İşlem günü çalışma grubu hastalarında uygulanacak tedavi hakkında görsel ve sözel bilgilendirme, kontrol grubunda ise sözel bilgilendirme yapıldıktan sonra, tedaviye başlamadan önce DSAE-I ve DKS uygulandı. Tüm bu testler anestezi uygulanmadan önce, hasta ünitede oturur pozisyondayken yapıldı.

Çalışma etiği

Araştırma planı ve yapılacak işlemler anlatılarak, hastalardan imzalı bilgilendirilmiş onam alındı. Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun biçimde tasarlanan çalışma, Malatya Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca onaylandı (protokol no. 2020/144).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, ABD) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans, medyan, oran, maksimi-

Tablo 2. DSAE-I, DSAE-II ve DKS skorlarının diş hekimine geliş nedenine göre karşılaştırılması

	Diş hekimine geliş nedeni	n	ort.±SS	min.-maks. (medyan)	p^b
DSAE-I	Ağrı	6	59,33±4,18	53-64 (60,5)	0,014*
	Ağız kokusu	1	33±0	33-33 (33)	
	Mobilite	8	56,5±13,55	28-73 (58,5)	
	Kanama	4	36±6,63	27-43 (37)	
	Diş eksikliği	30	47,63±14,47	23-73 (48)	
	Rutin kontrol	3	40,33±11,55	27-47 (47)	
	Diş eti çekilmesi	33	49,97±13,45	25-67 (55)	
	Planlama gereği sevk	29	55,24±10,66	36-73 (56)	
DKS	Ağrı	6	45,17±13,67	25-61 (47)	0,016*
	Ağız kokusu	1	22±0	22-22 (22)	
	Mobilite	8	56,13±20,39	20-81 (57,5)	
	Kanama	4	37,75±11,56	29-54 (34)	
	Diş eksikliği	30	39,27±13,48	20-69 (41,5)	
	Rutin kontrol	3	55,67±17,1	36-67 (64)	
	Diş eti çekilmesi	33	47,42±12,93	20-69 (50)	
	Planlama gereği sevk	29	50,79±13,12	22-72 (49)	
				p^a	
DSAE-II	Ağrı	6	46,67±9,4	37-61 (46)	0,140
	Ağız kokusu	1	37±0	37-37 (37)	
	Mobilite	8	50,75±10,2	40-65 (46,5)	
	Kanama	4	39±7,12	33-49 (37)	
	Diş eksikliği	30	45,7±9,09	27-61 (45)	
	Rutin kontrol	3	38,67±5,86	32-43 (41)	
	Diş eti çekilmesi	33	43,58±10,69	21-61 (43)	
	Planlama gereği sevk	29	48,9±9,44	27-63 (50)	

a: tek yönlü varyans analizi; b: Kruskal-Wallis testi; *p<0,05

DKS: Dental Korku Skalası; DSAE-I: Durumluk-Sürekli Anksiyete Envanteri-I; DSAE-II: Durumluk-Sürekli Anksiyete Envanteri-II; maks.: maksimum; min.: minimum; ort.: ortalama; SS: standart sapma

Tablo 3. DSAE-I, DSAE-II ve DKS skorlarının cinsiyete göre karşılaştırılması

		Erkek	Kadın	p^b
DSAE-II	ort.±SS	44,93±9,28	46,12±10,09	0,560
	min.-maks. (medyan)	27-61 (45,5)	21-65 (46)	
DSAE-I	ort.±SS	48,20±13,68	51,67±13,09	0,176
	min.-maks. (medyan)	24-71 (49)	23-73 (55,50)	
DKS	ort.±SS	41,07±14,95	48,14±14,19	0,036*
	min.-maks. (medyan)	20-69 (42,5)	20-81 (48,50)	

b: Kruskal-Wallis testi; *p<0,05

DKS: Dental Korku Skalası; DSAE-I: Durumluk-Sürekli Anksiyete Envanteri-I; DSAE-II: Durumluk-Sürekli Anksiyete Envanteri-II; maks.: maksimum; min.: minimum; ort.: ortalama; SS: standart sapma

mum ve minimum) yanı sıra, verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testiyle değerlendirildi. Niceliksel verileri normal dağılım gösteren ≥3 grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi, 2 grubun karşılaştırılmasında Student t-testi; normal dağılım göstermeyen

≥3 grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, 2 grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 ve p<0,01 düzeylerinde değerlendirildi.

Tablo 4. DSAE-I, DSAE-II ve DKS skorlarının yaşa göre karşılaştırılması

		14-19 yaş (n=20)	20-29 yaş (n=37)	30-39 yaş (n=23)	40-49 yaş (n=22)	50-59 yaş (n=9)	≥59 yaş (n=3)	P ^a
DSAE-II	ort.±SS	45,65±9,88	44,89±11,33	47,74±9,95	48,05±7,12	40,89±9,14	41,67±7,23	0,408
	min.-maks. (medyan)	29-61 (44)	21-63 (45)	27-65 (48)	32-61 (48,50)	32-57 (36)	37-50 (38)	
DSAE-I	ort.±SS	52,8±9,92	49,27±12,66	55,04±14,99	48,82±15,33	48,33±12,85	44±10,54	0,354
	min.-maks. (medyan)	36-67 (54)	25-68 (52)	26-73 (60)	23-69 (55)	24-62 (47)	33-54 (45)	
DKS	ort.±SS	52,3±14,05	43,43±14,03	50,3±15,2	47,59±11,16	34±13,55	37,67±25,42	0,026*
	min.-maks. (medyan)	22-72 (53)	20-69 (44)	28-81 (50)	28-69 (48,5)	20-61 (30)	22-67 (24)	

a: tek yönlü varyans analizi; b: Kruskal-Wallis testi; *p<0,05

DKS: Dental Korku Skalası; DSAE-I: Durumluk-Sürekli Anksiyete Envanteri-I; DSAE-II: Durumluk-Sürekli Anksiyete Envanteri-II; maks.: maksimum; min.: minimum; ort.: ortalama; SS: standart sapma

Tablo 5. DSAE-I, DSAE-II ve DKS skorlarının operasyon türüne göre karşılaştırılması

	Operasyon	n	ort.±SS	min.-maks. (medyan)	P ^a
DKS	Frenektomi	14	46,71±14,02	20-67 (49,5)	0,001**
	Gingivektomi	23	56,74±14,46	22-81 (61)	
	Mukogingival	32	48,13±11,88	27-69 (49,5)	
	Flep	15	41,67±14,56	20-75 (41)	
	İmplant	27	37,26±13,33	20-69 (36)	
	Sinüs cerrahisi	3	48,67±3,79	46-53 (47)	
DSAE-I	Frenektomi	14	48,93±12,61	27-68 (48)	0,057
	Gingivektomi	23	57,09±9,47	38-67 (61)	
	Mukogingival	32	51,66±12,91	25-73 (56)	
	Flep	15	49,53±13,49	27-73 (52)	
	İmplant	27	47,19±14,9	23-73 (48)	
	Sinüs cerrahisi	3	39,33±18,01	27-60 (31)	
DSAE-II	Frenektomi	14	46±9,34	29-61 (44,5)	0,197
	Gingivektomi	23	50,22±7,94	36-63 (50)	
	Mukogingival	32	43,13±11,42	21-61 (42)	
	Flep	15	46,33±9,05	32-65 (45)	
	İmplant	27	44,78±9,81	27-61 (44)	
	Sinüs cerrahisi	3	46,33±6,03	40-52 (47)	

a: tek yönlü varyans analizi; **p<0,01

DKS: Dental Korku Skalası; DSAE-I: Durumluk-Sürekli Anksiyete Envanteri-I; DSAE-II: Durumluk-Sürekli Anksiyete Envanteri-II; maks.: maksimum; min.: minimum; ort.: ortalama; SS: standart sapma

BULGULAR

Kontrol grubunda 59 (%51,7), çalışma grubunda 55 (%48,2) hasta vardı. Hastaların 10'u (%8,7) ilkokul, 24'ü (%21,1) ortaokul, 41'i (%36) lise, 39'u (%34,2) üniversite/yüksek lisans mezunu idi. Periodontal sağlık açısından değerlendirildiğinde, hastaların 7'si (%6,1) sağlıklıken 57'sinde (%50) gingivitis, 50'sinde (%43,8) periodontit mevcuttu (Tablo 1).

Hastaların periodontoloji kliniğine geliş nedenleri incelendiğinde %29'luk oranla ilk sırada "diş eti çekilmesi" yer alırken bunu %26 ile "diş eksikliği, fonksiyon kaybı" ve %25 ile planlama gereği geliş takip etti. Diğer nedenler ise %7 ile mobilite, %5 ile ağrı, %4 ile kanama, %3 ile rutin kontrol ve %1'lik en düşük oran ile ağız kokusu idi. DSAE-II skorları ile diş hekimine gelme nedeni arasında anlamlı ilişki bulunmazken (p>0,05), DSAE-I skorları diş hekimine gelme nedenine göre

Tablo 6. DSAE-I, DSAE-II ve DKS skorlarının gruplara göre karşılaştırılması

		Kontrol grubu (n=59)	Çalışma grubu (n=55)	p ^b
DSAE-II	ort.±SS	50,30±13,46	52,14±12,85	0,635
	min.–maks. (medyan)	21–61 (42)	27–65 (50)	
DSAE-I	ort.±SS	44,37±12,97	57,60±9,78	0,001**
	min.–maks. (medyan)	23–73 (45)	25–73 (61)	
DKS	ort.±SS	39,36±12,67	53,71±13,00	0,001**
	min.–maks. (medyan)	20–67 (41)	20–81 (54)	

b: Student t-testi; **p<0,01

DKS: Dental Korku Skalası; DSAE-I: Durumluk–Sürekli Anksiyete Envanteri-I; DSAE-II: Durumluk–Sürekli Anksiyete Envanteri-II; maks.: maksimum; min.: minimum; ort.: ortalama; SS: standart sapma

istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,014$; $p<0,05$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda diş hekimine gelme nedenlerinden “ağrı” DSAE-I değerinin “kanama”, “diş eksikliği” ve “rutin kontrol” DSAE-I değerlerinden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$; $p<0,05$). “Mobilite” DSAE-I ve DKS değerlerinin kanama ve rutin kontrol değerlerinden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Yine “diş eksikliği” nedeniyle gelenlerin DKS değeri, “diş eti çekilmesi” ve “planlama gereği sevk” nedeniyle gelenlerin değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük bulundu ($p<0,05$) (Tablo 2).

İki cinsiyet karşılaştırıldığında kadınların DKS skorlarının erkeklerinkinden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0,036$; $p<0,05$), DSAE-I ve DSAE-II’de kadınların değerleri yine erkeklerinkinden yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 3).

Hastaların DSAE ve DKS skorlarında yaşa göre farklılık olup olmadığını belirlemek için hastalar 14–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59 ve >59 yaş olmak üzere altı gruba ayrıldı. DSAE-I ve DSAE-II skorları bakımından bu altı yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). DKS değerlendirmelerinde ise 14–19 ve 20–29 yaş gruplarının DKS skorlarının 50–59 yaş grubunununkinden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,026$; $p<0,05$) (Tablo 4).

Yine daha önce görülen tedavilere göre 5 gruba ayrılan hastalarda, DSAE-I, DSAE-II ve DKS değerleri kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). En yüksek DKS skoru daha önce diş çekimi yaptırmış olan hastalarda gözlemlendi.

Hastalar eğitim düzeyine göre kategorize edildiğinde, eğitim düzeyine göre DSAE-I ve DSAE-II skorları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). DKS skorları değerlendirildiğinde ise, en düşük DKS skoru yüksek lisans–doktora mezunu, en yüksek DKS skoru ise ortaokul mezunu gruplarında görüldü.

Hastaların %30,7’si düzenli olarak diş hekimine giderken %69,2’si diş hekimine düzenli gitmiyordu. Diş hekimine düzenli gitmeyenlerin anksiyete skorları düzenli gidenlerinkine göre daha yüksekti; ama fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hastaların 53’ü (%46,4) bekar, 61’i (%53,5) evliydi. Medeni duruma göre DSAE-I, DSAE-II ve DKS değerleri kıyaslandığında hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Periodontal sağlık açısından yapılan değerlendirmelerde, periodontal sağlık ile anksiyete değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

Hastaların 92’si (%80,7) sigara içmezken, 10’u (%8,2) günde <10 sigara, 6’sı (%5,2) ise günde ≥ 10 sigara içiyordu. Altısı (%5,2) sigarayı bırakmıştı. Sigara içme durumu ile anksiyete skorları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0,05$).

Yapılan cerrahi işlem türüne göre DSAE-II skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ($p>0,05$), DKS skorları arasında anlamlı farklılık görüldü ($p=0,001$; $p<0,01$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda frenektomi DKS değerinin implant cerrahisi değerlerinden yüksek olması ile gingivektomi DKS değerinin de mukogingival, flep ve implant cerrahisi değerlerinden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Yine implant DKS değerinin mukogingival DKS değerinden düşük olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$; $p<0,05$). Diğer

Görsel 1. Çalışmada kullanılan demografik kayıt formu

DEMOGRAFİK KAYIT FORMU				
1. İsim / soy ismi				
2. Yaş				
3. Cinsiyet				
4. Medeni hal	Evli	Bekar		
5. Eğitim düzeyi	İlkokul	Ortaokul	Lise	Üniversite
	Yüksek lisans/master / doktora			
6. Sistemik hastalıklar				
7. Periodontal sağlık	Gingivitis	Periodontit	Sağlıklı	
8. Daha önceki dental tedaviler	Diş çekimi	Periodontal tedavi	Cerrahi olmayan diğer restoratif işlemler (dolgu, kanal ted., kron vb.)	
	Ağrı			
	Ağız kokusu			
9. Hastanın periodontiste geliş nedeni	Kanama			
	Mobilite			
	Diş eksikliği (implant tedavisi)			
	Rutin kontrol			
	Diş eti çekilmesi			
	Diğer tedaviler öncesi planlama gereği (bilinçsiz olarak)			
10. Diş hekimine düzenli gidiyor mu?	EVET	HAYIR		
11. Sigara içme durumu	İçmiyor	10'dan az	10 ve üzeri	Brakmış

gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 5).

Çalışma grubu DSAE-I ve DKS skorlarının kontrol grubu skorlarından yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0,001$; $p<0,01$), DSAE-II skorları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,01$) (Tablo 6).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Dental tedavilerin hastalarda stres, korku, kaygı ve heyecana neden olduğu bilinmektedir. Bu kaygı ve korku durumu, hastanın diş hekimine başvurmasına engel olduğu gibi, tedavi süreci, tedavinin gidişatı ve alınan sonuçlar üzerinde de etkili olmaktadır. Dahası, tedaviden kaçışa neden olduğundan, uzun vadede hastaların ağız sağlığının bozulmasına yol açmaktadır (30).

Çalışmamızda kadınların DKS ve DSAE değerlerinin erkeklerinkinden daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, kliniğimize başvuran kadınların perio-

dontal cerrahiden çekindiklerini, işlemle ilgili görsel bilgi vermenin ise bunu körüklediğini ve bu nedenle verilen bilgiyi minimuma indirmek gerektiğini göstermektedir. Çoğu araştırmada da bizim bulgularımıza paralel olarak dental anksiyete düzeyi kadın hastalarda erkeklere kıyasla daha yüksek gözlenmiştir (16,31-33). Bu farklılık sosyal şartlanma, biyolojik köken (34), duygularını daha rahat açıklama (35,36), genel anksiyete düzeyi farklılığı (37) gibi nedenlere bağlanmıştır. Bununla birlikte Endonezya ve Arjantin'de yapılan çalışmalarda ise erkeklerde daha yüksek anksiyete seviyelerine rastlanmıştır (38). Çalışmamızın sonuçları toplumumuzda anksiyete bozukluğunun kadınlarda daha çok gözlendiğini vurgulayan çalışmalarla da uyumludur (39-41). Fakat aksi yönde bulgular yine mevcut olup örneğin Özdemir ve ark. erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek dental anksiyete skorları gözlemlemiştir (42).

Kunzelmann ve ark. (43) yaş ilerledikçe korku seviyesinin stabilize olduğunu bildirmiş ve bunu, tek-

rarlayan diş hekimi ziyaretleri neticesinde duyarlılığın giderek azalması veya gelişen başka sağlık sorunları nedeniyle diş hekimine duyulan korkunun öneminin kaybolması ile açıklamıştır. Çalışmamızda daha genç yaş gruplarının dental anksiyete skorlarının ileri yaş gruplarının skorlarından yüksek bulunması bu açıklama ile uyumlu olsa da, Oktay ve ark. (44), yaş grupları arasında anksiyete skorları bakımından anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Muğlalı ve ark. (16) ile Öcek ve ark.'ın (40) çalışmalarında da yaş bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu farklılığın bu çalışmalardaki yaş gruplandırmasının bizim araştırmamızdakinden farklı olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda diş hekimine gitme sıklığının dental anksiyete skorlarını etkilemediği belirlenmiştir. Bu sonuç, Ay ve ark.'ın (2) çalışması ile uyumludur. Buna karşılık dental anksiyetenin diş hekimine gitme sıklığını etkilediğine dair bulgular da mevcuttur. Düzensiz olarak veya şikayet oluştuğunda diş hekimine giden bireylerde, diş hekimine düzenli giden bireylere göre dental korkunun daha yüksek olabileceği gösterilmiştir (45,46). Bodrumlu ve ark.'ın (47) çalışmasında dental korkusu olan hastaların büyük bir bölümünün ancak şikayet halinde diş hekimine gittiği görülmüştür. Araştırmamızla bu çalışmalar arasındaki farklılık, seçilen hasta popülasyonunun içeriğindeki farklılıklarla ilgili olabilir.

Kaakko ve ark.'ın (48) çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde en yüksek anksiyete değerlerinin daha önce diş çekimi yaptırmış olan hastalarda oral cerrahi öncesinde görüldüğü bildirilmektedir. Rachman ve ark.'ın (49) sonuçları da bu çalışmayla örtüşmektedir. Thomson ve ark. (5), diş hekimine düzenli gidenlerde diş hekimi korkusunun oldukça az olduğunu, en yüksek korku düzeylerinin ise diş hekimine hiç gitmeyen kişilerde gözlendiğini bildirmiştir. Bu sonuca göre, daha önceden periodontal tedavi tecrübesi olan kişilerde sözel ve görsel bilgilendirmenin birlikte yapılması uygulanacak tedaviye yönelik genel anksiyetenin azalmasını sağlayabilir.

Çalışma sonuçlarımız periodontal durum ile dental anksiyete arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir. Kara ve ark. (50) ile Sezer ve ark.'ın (51) bulguları da bizim sonuçlarımızla uyumludur. Periodontal durumun dental anksiyete üzerinde etkili

bir faktör olmamasının nedeni, çoğunlukla kronik ve ağrısız seyreden periodontal hastalıkların belli bir aşamaya gelmeden hastada kaygıya sebep olacak düzeyde bir farkındalık oluşturulmaması olabilir.

Hagglin ve ark. (45), eğitimin korku ve kaygı üzerinde herhangi bir rol oynamadığını belirtmiştir. Muğlalı ve ark.'ın (16) çalışmasında da eğitim seviyesi ile anksiyete skorları arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır. Yine Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar kaydedilmiştir (42,44). Bizim çalışmamızda eğitim seviyesi ile anksiyete arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamış, fakat eğitim seviyesi yüksek kişilerde dental anksiyete skorlarının düşük olduğu tespit edilmiştir. Diğer bir deyişle, eğitim düzeyi yüksek kişilerde detaylı bilgilendirme sayesinde bilinmeyene duyulan korku ve endişeyi gidermiş olabiliriz.

Çalışmamızda, çalışma grubu DKS ve DSAE-I değerlerinin kontrol grubu değerlerinden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, DSAE-II değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu konuda literatürde çelişkili çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada hastaların işlemlerle ilgili şüphelerinin giderilmesinin dental anksiyeteyi olumlu etkilediği bildirilmiştir (52). Herbertt ve ark. (28) ise hastalara tedavi prosedürleriyle ilgili farklı seviyelerde bilgilendirme yapmış, anksiyete ile bilgilendirme arasındaki ilişkinin çan eğrisi gösterdiğini savunmuş, çok fazla ya da çok az bilgilendirmenin anksiyetede artış ile sonuçlandığını belirtmiştir. Bizim bulgularımız da benzer yöndedir.

Çalışmamızda gingivektomi, frenektomi, mukogingival ve sinüs operasyonlarında anksiyete düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, gingivektomi ve frenektomi hastalarının genç yaşta hastalar olması ve sinüs cerrahisi gibi ileri periodontal operasyonların bu hastalarda anksiyeteyi artırması ile açıklanmıştır. Mukogingival cerrahi ve sinüs cerrahisi gibi görsel olarak çok invaziv algılanan ileri periodontal operasyonların hastalara ayrıntılı olarak gösterilmemesinin daha uygun olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda detaylı bilgilendirmenin hastanın endişesini gidermeye ilave bir katkısı olmadığı, üstelik kapsamlı yani sözel ve bilgisayar yardımı ayrıntılı görsel bilgilendirmenin hastaların DKS korku değerlerinde artışa neden olduğu gözlenmiştir.

Hastanın yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi ve davranış şekli hekim tarafından dikkate alınmalı, hasta bilgilendirilmesi ona göre yapılmalıdır. Türkiye’de bu konudaki çalışmalar oldukça sınırlı olup daha geniş örneklemler, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür

İstatistiksel analizler için Hande Emir’e (*SWOT Statistics*, İstanbul) teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması ve Finansman Bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Akarslan Z, Erten H. Diş hekimliği korkusu ve kaygısı. Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Derg. 2009;33(6):62–8.
2. Ay ZY, Erdek Y, Öztürk M, Kılınc G, Bozkurt Y, Yılmaz R, Süleyman Demirel *Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine* başvuran hastalarda dental korku düzeyinin incelenmesi. Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Derg. 2005;8(1):12–8.
3. George C, Economou HBS. Dental anxiety and personality: investigating the relationship between dental anxiety and self-consciousness. J Dent Educ. 2003;67(9):970–80.
4. Freeman R. The psychology of dental patient care: barriers to accessing and accepting dental care. Br Dent J. 1999;187(2):81–4.
5. Thomson WM, Locker D, Poulton R. Incidence of dental anxiety in young adults in relation to dental treatment experience. Community Dent Oral Epidemiol. 2000;28(4):289–94.
6. Locker D, Poulton R, Thomson W. Psychological disorders and dental anxiety in a young adult population. Community Dent Oral Epidemiol. 2001;29(6):456–63.
7. Locker D, Thomson W, Poulton R. Psychological disorder, conditioning experiences, and the onset of dental anxiety in early adulthood. J Dent Res. 2001;80(6):1588–92.
8. Erten H, Akarslan ZZ, Bodrumlu E. Dental fear and anxiety levels of patients attending a dental clinic. Quintessence Int. 2006;37(4):304–10.
9. Firat D, Tunc E, Sar V. Dental anxiety among adults in Turkey. J Contemp Dent Pract. 2006;7(3):75–82.
10. Al-Omari WM, Al-Omari MK. Dental anxiety among university students and its correlation with their field of study. J Appl Oral Sci. 2009;17(3):199–203.
11. Humphris GM, Dyer TA, Robinson PG. The modified dental anxiety scale: UK general public population norms in 2008 with further psychometrics and effects of age. BMC Oral Health. 2009;9(20):1–8.
12. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RD. STAI Manual for the State-trait Anxiety Inventory (“Self-evaluation Questionnaire”). Palo Alto, CA/ABD: Consulting Psychologist Press; 1970.
13. Lago-Méndez L, Diniz-Freitas M, Senra-Rivera C, Seoane-Pesqueira G, Gándara-Rey JM, Garcia-Garcia A. Dental anxiety before removal of a third molar and association with general trait anxiety. J Oral Maxillofac Surg. 2006;64(9):1404–8.
14. Fuentes D, Gorenstein C, Hu L. Dental anxiety and trait anxiety: an investigation of their relationship. Br Dent J. 2009;206(8):E17.
15. Binkley CJ, Beacham A, Neace W, Gregg RG, Liem EB, Sessler DI. Genetic variations associated with red hair color and fear of dental pain, anxiety regarding dental care and avoidance of dental care. J Am Dent Assoc. 2009;140(7):896–905.
16. Muğlalı M, Kömerik N. Ağız cerrahisi ve anksiyete. Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Derg. 2005;8(2):83–8.
17. Corah NL, Gale EN, Illig S. Assessment of a dental anxiety scale. J Am Dent Assoc. 1978;97(5):816–9.
18. Peretz B, Efrat J. Dental anxiety among young adolescent patients in Israel. Int J Paediatr Dent. 2000;10(2):126–32.
19. Kleinknecht RA, Klepac RK, Alexander LD. Origins and characteristics of fear of dentistry. J Am Dent Assoc. 1973;86(4):842–8.
20. Kleinknecht RA, Thorndike RM, McGlynn FD, Harkavy J. Factor analysis of the dental fear survey with cross-validation. J Am Dent Assoc. 1984;108(1):59–62.
21. Corah NL. Development of a dental anxiety scale. J Dent Res. 1969;48(4):596.
22. Ong CK, Seymour RA, Tan JMH. Sedation with midazolam leads to reduced pain after dental surgery. Anesth Analg. 2004;98(5):1289–93.
23. Ong K, Seymour R, Chen F, Ho V. Preoperative ketorolac has a preemptive effect for postoperative third molar surgical pain. Int J Oral Maxillofac Surg. 2004;33(8):771–6.
24. Crowe J, Henderson J. Pre-arthroplasty rehabilitation is effective in reducing hospital stay. Can J Occup Ther. 2003;70(2):88–96.
25. Lee A, Gin T. Educating patients about anaesthesia: effect of various modes on patients’ knowledge, anxiety and satisfaction. Curr Opin Anaesthesiol. 2005;18(2):205–8.
26. Salzwedel C, Petersen C, Blanc I, Koch U, Goetz AE, Schuster M. The effect of detailed, video-assisted anesthesia risk education on patient anxiety and the duration of the pre-anesthetic interview: a randomized controlled trial. Anesth Analg. 2008;106(1):202–9.

27. Done M, Lee A. The use of a video to convey preanesthetic information to patients undergoing ambulatory surgery. *Anesth Analg.* 1998;87(3):531-6.
28. Herbertt R. Familiarization and preparatory information in the reduction of anxiety in child dental patients. *ASDC J Dent Child.* 1979;46(4):319-23.
29. Öner N, LeCompte A. Durumluluk-Süreklilik Kaygı Envanteri El Kitabı. İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınları; 1985.
30. Hakeberg M, Berggren U, Gröndahl HG. A radiographic study of dental health in adult patients with dental anxiety. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1993;21(1):27-30.
31. Bedi R, McGrath C. Factors associated with dental anxiety among older people in Britain. *Gerodontology.* 2000;17(2):97-103.
32. Ekanayake L, Dharmawardena D. Dental anxiety in patients seeking care at the University Dental Hospital in Sri Lanka. *Community Dent Health.* 2003;20(2):112-6.
33. Peretz B, Kaplan R, Stabholtz A. The influence of a patient-management course to dental hygiene students on the dental anxiety of their patients. *J Dent Educ.* 1997;61(4):368-73.
34. Rubin J, Kaplan A, Slovin M. Assessing patients' fears. *Dentistry.* 1986;6(1):14-7,22.
35. Moore R, Birn H, Kirkegaard E, Brødsgaard I, Scheutz F. Prevalence and characteristics of dental anxiety in Danish adults. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1993;21(5):292-6.
36. Schuurs AH, Hoogstraten J. Appraisal of dental anxiety and fear questionnaires: a review. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1993;21(6):329-39.
37. Thomson WM, Stewart JF, Carter KD, Spencer AJ. Dental anxiety among Australians. *Int Dent J.* 1996;46(4):320-4.
38. Udoye CI, Oginni AO, Oginni FO. Dental anxiety among patients undergoing various dental treatments in a Nigerian teaching hospital. *J Contemp Dent Pract.* 2005;6(2):91-8.
39. Marakoğlu İ, Demirel S, Özdemir D, Sezer H. Periodontal tedavi öncesi durumluk ve süreklilik kaygı düzeyi. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Derg.* 2003;6(2):73-9.
40. Öcek Z, Karababa A, Türk M, Çiçeklioğlu M, Kandemir Ş. Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesine başvuran hastalarda dental anksiyete etyolojisinin değerlendirilmesi. *EÜ Dişhek Fak Derg.* 2001;22:121-9.
41. Kvale G, Berg E, Raadal M. The ability of Corah's Dental Anxiety Scale and Spielberger's State Anxiety Inventory to distinguish between fearful and regular Norwegian dental patients. *Acta Odontol Scand.* 1998;56(2):105-9.
42. Özdemir AK, Özdemir HD, Coşkun A, Taşveren S. Dişhekimliği fakültesinde protez kliniği ile diğer kliniklerde hasta anksiyetesinin araştırılması. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Derg.* 2001;4(2):71-4.
43. Kunzelmann K, Dünninger P. The patient--his anxiety and his assessment of the dentist as variables in the compliance model. *Dtsch Zahnärztl Z.* 1989;44(5):356-9.
44. Oktay EA, Koçak MM, Şahinkesen G, Topçu FTJA. The role of age, gender, education and experiences on dental anxiety. *Gülhane Tıp Derg.* 2009;51:145-8.
45. Hägglin C, Hakeberg M, Ahlqvist M, Sullivan M, Berggren U. Factors associated with dental anxiety and attendance in middle-aged and elderly women. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2000;28(6):451-60.
46. Moore R, Brødsgaard I, Mao TK, Kwan HW, Shiao YY, Knudsen R. Fear of injections and report of negative dentist behavior among Caucasian American and Taiwanese adults from dental school clinics. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1996;24(4):292-5.
47. Bodrumlu E, Sümer AP, Sümer M, Köprülü H. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesine başvuran bireylerde dental korkunun değerlendirilmesi. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Derg.* 2006;30(1):51-6.
48. Kaakko T, Murtomaa H. Factors predictive of anxiety before oral surgery: efficacy of various subject screening measures. *Anesth Prog.* 1999;46(1):3-9.
49. Rachman SJ. *Fear and Courage.* New York: Freeman & Co; 1990.
50. Cankat K. Periodontal tedavi esnasındaki anksiyete ile yaş, cinsiyet ve diş hekimine gitme durumu arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg.* 2007;17(1):12-7.
51. Sezer U, Üstün K, Şenyurt S, Çiftçi M, Erciyas K. Periodontoloji kliniğine başvuran hastalarda anksiyetenin değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Dent J.* 2012;15(4):297-306.
52. Sam NK, Chau AW, Leung WK. The effect of pre-operative information in relieving anxiety in oral surgery patients. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2004;32(3):227-35.

Çocuklarda Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit (PFAPA) Sendromu: 82 Hastanın Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi*

The Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis (PFAPA) Syndrome in Children: A Retrospective Evaluation of 82 Patients

Öz

Amaç: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit (PFAPA) sendromu ani yükselen ateş, stomatit, farenjit ve adenit ile karakterize olup çocukluk çağında en yaygın görülen tekrarlayan ateş sendromudur. Bu çalışmada, bu hastalığa dair farkındalığı artırmak amacıyla PFAPA sendromu tanısı almış olan çocuklara dair klinik veriler değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışma 1 Ekim 2017–30 Haziran 2019 döneminde Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Polikliniği'nde PFAPA tanısıyla izlenmiş olan 82 hastayı kapsamıştır. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, gördüğü tedaviler ve tedaviye yanıtları ile ilgili veriler tıbbi kayıtlardan elde edilmiştir.

Bulgular: Hastaların 52'si erkek, 30'u kızdı. Medyan şikayet başlangıç yaşı 18 (1–120) ay, medyan tanı yaşı 53 (12–172) aydı. Seksen iki hastanın hepsinde ateş ve farenjit, 56'sında lenfadenit, 48'inde kriptik tonsilit, 28'inde stomatit mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde lökositoz (%46,38), nötrofil (%59,7) ve lenfopeni (%9,43) tespit edildi. C-reaktif protein hastaların %86,56'sında pozitif olup medyan değer 69,9 (6,19–279) mg/dl idi. Eritrosit sedimentasyon hızı medyan değeri 36 (7–101) ml/saat idi. Otuz dört (%41,46) hastada ateş nedeniyle en az bir kez hastaneye yatırılma hikayesi vardı. Elli sekiz (%71) hastanın birinci derece akrabalarında sık tonsilit atakları mevcuttu ve bunlardan 21'i (%25,6) tonsilektomi geçirmişti. Tüm hastalarda metilprednisolon tedavisine dramatik yanıt alınmıştı.

Tartışma ve Sonuç: PFAPA sendromunda erken tanı gereksiz tetkik, tedavi ve hastaneye yatışları önlemek için önemlidir. Beş yaşından küçük olan ve yineleyen ateş ve tonsilit atakları ile getirilen, özellikle de ailesinde sık tonsilit geçirme veya tonsilektomi hikayesi olan çocuklarda ayırıcı tanıda PFAPA sendromu göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: çocuklar; periyodik ateş; PFAPA

Abstract

Aim: The periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome, characterized by sudden fever, stomatitis, pharyngitis, and adenitis, is the most common periodic fever syndrome in children. In this study, we aimed to increase awareness of the disease by evaluating clinical data of pediatric patients diagnosed with PFAPA syndrome.

Materials and Methods: The retrospective study included 82 patients who had been on follow-up after a diagnosis of PFAPA syndrome at the Pediatric Infectious Diseases Outpatient Clinic of the Diyarbakır Children's Hospital between 1 October 2017 and 30 June 2019. Patient data on demographic characteristics, clinical and laboratory findings, treatments received, and response to treatment were obtained from the medical records.

Results: Of the patients, 52 were male and 30 female. The median age at onset of complaints was 18 (1–120) months while the median age at diagnosis was 53 (12–172) months. Of the 82 patients, all had fever and pharyngitis, 56 lymphadenitis, 48 cryptic tonsillitis, and 28 stomatitis. Laboratory tests revealed leukocytosis (46.38%), neutrophilia (59.7%), and lymphopenia (9.43%). C-reactive protein was positive in 86.56% of all patients, with a median value of 69.9 (6.19–279) mg/dl. The median erythrocyte sedimentation rate was 34 (7–101) ml/hour. Thirty-four (41.46%) patients had a history of at least one hospitalization for fever. Fifty-eight (71%) patients had first-degree relatives with a history of frequent attacks of tonsillitis, of whom 21 (25.6%) underwent tonsillectomy. All patients showed dramatic response to treatment with methylprednisolone.

Discussion and Conclusion: In PFAPA syndrome, early diagnosis is important for preventing unnecessary testing, treatment, and hospitalization. PFAPA syndrome should be considered in the differential diagnosis of children under 5 years of age who present with recurrent fever and tonsillitis episodes, particularly those who have relatives with a history of frequent tonsillitis or tonsillectomy.

Keywords: children; periodic fever; PFAPA

Sevliya Öcal Demir¹

¹ S. B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Geliş/Received : 03.03.2020

Kabul/Accepted: 31.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.698210

Yazışma yazarı/Corresponding author
Sevliya Öcal Demir

Eğitim Mah., Dr. Erkin Cad., S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 34722 İstanbul, Türkiye
E-posta: sevliyademir@gmail.com

ORCID

Sevliya Öcal Demir: 0000-0002-7175-303X

* Bu çalışma 7. Marmara Pediatri Kongresi'nde (İstanbul, 2020) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

PFAPA sendromu, çocukluk çağı tekrarlayan ateş sendromları içinde en sık görülenidir. İlk kez 1987'de Marshall ve ark. (1,2) tarafından tanımlanmış olup daha sonra İngilizce *periodic fever* (Tr. periyodik ateş), *aphthous stomatitis* (aftöz stomatit), *pharyngitis* (farenjit) ve *adenitis* (adenit) sözcüklerinin baş harflerinden türetilen PFAPA akronimiyle anılmaya başlamıştır.

Hastalığın etiolojisi hala aydınlatılmamış olup enfeksiyon ajanları, immünolojik mekanizmalar ve genetik yatkınlık üzerinde durulmuştur. Birkaç çalışmada PFAPA vakalarının bir kısmında hastalığın ailelesel olduğu belirtilse de, bunların genetik analizinde sendromdan sorumlu tek bir gen bulunamamıştır. PFAPA ataklarında steroide alınan çarpıcı cevap, sitokin üretiminin düzenlenmesinde bozulma ile ilgili bir patogeneze işaret etmektedir (3).

Sendromun başlıca özelliği ani başlayan, 38,5–41°C aralığında seyreden, 2 ila 7 gün süren ve 2 ila 8 haftada bir yineleyen ateştir (4). Ataklar arasında hasta sağlıklı olup büyüme ve gelişmesi normaldir. Semptomlar genellikle 5 yaşından önce başlar ve 10 yaş itibarıyla kaybolur; ancak erişkin yaşlarda da semptom rapor edilmiştir (5). Klinik olarak iyi tanımlanmış olmasına rağmen PFAPA sendromunun özgül laboratuvar bulgusu yoktur. Tanı için evrensel kabul görmüş kriterler olmasa da Thomas ve ark. (6) tarafından tanımlanmış olan tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 1).

Hastalar ateş, sık hastalanma, tedaviye rağmen düşmeyen ateş gibi şikayetlerle sıklıkla hastaneye başvurmaktadır. Sendromun yeterince tanınmaması gereksiz ve uzun süreli antibiyotik kullanımına, fuzuli ileri tetkiklerin yapılmasına ve hastane yatışlarına neden olmaktadır. Bu çalışmada hastalığa dair farkındalığı artırmak amacıyla, PFAPA sendromu tanısıyla izlenmiş bir grup hastanın demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilmiş, hastalığın seyri irdelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma 1 Ekim 2017–30 Haziran 2019 döneminde S.B. Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'nde PFAPA tanısıyla izlenmiş olan 82 hastayı kapsamıştır. Veriler hasta dosyalarından ve tıbbi kayıtlardan elde edildi. Hasta-

ların yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, aile hikayesi, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, gördüğü tedavinin şekli ile tedaviye yanıtı ile ilgili veriler çalışma için hazırlanan forma not edildi.

Çalışmaya dahil edilecek hastaların belirlenmesinde Thomas ve ark.'ın PFAPA tanı kriterleri kullanıldı (Tablo 1). Laboratuvar bulguları (tam kan sayımı, C-reaktif protein [CRP], eritrosit sedimantasyon hızı [ESH], biyokimyasal değerler, immünoglobülin değerleri) her hastanın yaşına uygun referans aralığına göre değerlendirildi.

Çalışma etiği

Çalışma SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na onaylandı (24.5.2019-277) ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun biçimde gerçekleştirildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 22 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ve (dağılımın normal olmadığı durumda) medyan (aralık) üzerinden ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı (yüzde) ile ifade edildi.

BULGULAR

Seksen iki hastanın 52'si (%63) erkek, 30'u (%37) kızdı. Ortalama ve medyan şikayet başlangıç yaşı sırasıyla 26,65±26,01 ay ve 18 (1–120) aydı. Ortalama ve medyan tanı yaşı ise sırasıyla 58,28±33,50 ay ve 53 (12–172) aydı. En yaygın başvuru şikayetleri ateş, boğaz ağrısı, ağızda yara, baş ağrısı, karın ağrısı, öksürük, kas ağrısı, eklem ağrısı ve kusma idi. Hastaların hepsinde ateş ve farenjit, 56'sında (%68,29) lenfadenit, 48'inde (%59) kriptik tonsilit, 28'inde (%34,15) stomatit mevcuttu (Tablo 2). Otuz dört (%41,46) hastada ateş nedeniyle en az 1 kez hastaneye yatırılma hikayesi vardı. Elli sekiz (%70,73) hastanın birinci derece akrabalarında sık tonsilit atakları mevcut olup bunlardan 21'i (%25,6) tonsilektomi geçirmişti.

Laboratuvar tetkiklerinde hastaların 32'sinde (%46,38) lökositoz, 40'ında (%59,7) nötrofil, 5'inde (%9,43) lenfopeni tespit edildi. Ortalama beyaz küre sayısı 15,39±5,74 /mm³, ortalama nötrofil sayısı 10,43±5,40 /mm³, ortalama lenfosit sayısı 3,43±1,93

Tablo 1. PFAPA sendromunda tanı kriterleri

1. Genellikle 5 yaşından önce başlayan, düzenli yineleyen ateş ataklarının olması
2. Üst solunum yolu enfeksiyonu olmaksızın şunlardan en az birinin olması: aftöz stomatit, farenjit, servikal lenfadenit
3. Sıklık nötropeninin dışlanması
4. Ataklar arasında hastanın semptomsuz olması
5. Büyüme ve gelişmenin normal olması

/mm³ idi. Altmış yedi hastada CRP incelendi; pozitif 58 (%86,56) hasta için medyan değer 69,9 (16,19–279) mg/dl (normal <5 mg/dl) idi. Yirmi altı hastada ESH incelendi; medyan değer 36 (7–101) ml/saat idi. Boğaz kültürü yapılan 27 hastanın 4'ünde (%14,8) grup A streptokok, diğerlerinde normal boğaz florası elemanları üredi. Yirmi iki hastada immünoglobülin değerleri kontrol edildi; bunların 4'ünde serum immünoglobülin E değerleri yaşına göre yüksek bulundu: 210 IU/L, 277 IU/L, 342 IU/L, 467 IU/L. Hastaların biyokimyasal

değerleri karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri dahil normaldi (Tablo 3).

Atak tedavilerinde 1 mg/kg metilprednisolon kullanıldı. Dokuz (%11) hastada tedavinin 2. gününde ateş tekrarladı, ikinci doz metilprednisolona yanıt alındı. Yirmi altı (%32) hastada steroid tedavisi sonrası atakların sıklığı azaldı. İki hastada tonsilektomi yapıldı, 1 yıl izlenen hastalarda yeni atak olmadı.

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri, klinik bulgu ve belirtileri

Cinsiyet, n (%)	
Erkek	52 (63)
Kız	30 (37)
Şikayet başlangıç yaşı (ay)	
Ortalama±SS	26,65±26,00
Medyan (aralık)	18 (1–120)
Tanı yaşı (ay)	
Ortalama±SS	58,28±33,5
Medyan (aralık)	53 (12–172)
Belirtiler, n (%)	
Ateş	82 (100)
Boğaz ağrısı	82 (100)
Ağızda yara	28 (34,15)
Baş ağrısı	22 (26,83)
Karın ağrısı	21 (25,61)
Öksürük	18 (21,95)
Burun akıntısı	16 (19,51)
Miyalji	16 (19,51)
Artralji	15 (18,29)
Kusma	13 (15,85)
Bulantı	4 (4,88)
İshal	4 (4,88)
Döküntü	1 (1,22)
Bulgular, n (%)	
Ateş	82 (100)
Farenjit	82 (100)
Servikal adenit	56 (68,29)
Kriptik tonsilit	48 (58,54)
Aft	28 (34,15)

SS: standart sapma

TARTIŞMA VE SONUÇ

PFAPA sendromu çocuklarda en sık görülen periyodik ateş nedenidir. Genetik yatkınlık üzerinde durulsa da etiyojisi hala aydınlatılmamıştır (7). Özgün tanısal laboratuvar testlerinin olmaması ve tanının diğer periyodik ateş nedenleri dışlandıktan sonra klinik kriterlere dayanılarak konması, sendromun klinik seyrinin iyi bilinmesini gerektirmektedir.

PFAPA sendromunda cinsiyet baskınlığı tanımlanmamıştır. Bununla beraber bu çalışmada incelenen kısa dönemde erkek hasta başvurusu daha fazla idi. PFAPA'da şikayetler genellikle 5 yaşından önce, 1–4 yaşlarında başlar (8). Bu çalışmada incelenen hastalarda da şikayetler 2 yaş civarında başlamıştı; ancak tanı yaşı 6 yaş civarı idi. Tanıdaki bu gecikme sendromun iyi tanınmamasına ve tanı için özgün laboratuvar testlerinin olmamasına bağlandı. Nitekim hastaların 51'i (%62) sık hastalanma, 23'ü (%28) uzamış ateş ve 8'i (%10) nedeni bilinmeyen ateş ön tanıları ile Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne yönlendirilmişti. Atak sırasında hastaların hepsinde ateş ve farenjit, çoğunda servikal adenit ve kriptik tonsilit vardı. Aftöz stomatit sıklığı ise literatürde %40 ila 80 olarak bildirilirken bizim hastalarımızda belirgin olarak daha düşüktü (8). Bu bulgu PFAPA'da aftın az ağırlı ve küçük olması ve skarsız iyileşmesi gibi nedenlerle gözden kaçmasına veya küçük yaştaki hastaların durumu ifade edememesine bağlı olabilir. Ayrıca PFAPA'nın tanı kriterlerini tam karşılamayan, sadece ateşle sey-

Tablo 3. Hastaların laboratuvar bulguları

	Ortalama±SS	Medyan	Min.-maks.	İncelenen/toplam hasta sayısı
Lökosit (/mm ³)	15,393±5,743	15,24	5,73-31,51	69/82
Nötrofil (/mm ³)	10,436±5,404	9,98	1,90-25,30	67/82
Lenfosit (/mm ³)	3,438±1,936	3,11	0,6-9,95	53/82
Hemoglobin (g/dl)	11,76±1,20	11,9	8,5-16	67/82
Trombosit (/mm ³)	322±91,55	312	122-479	68/82
Alanin aminotransferaz (U/L)	15,75±8,42	12	7-48	32/82
Aspartat aminotransferaz (U/L)	27,87±9,29	26	10-53	30/82
Kreatinin (mg/dl)	0,46±0,08	0,5	0,3-0,7	80/82
C-reaktif protein (mg/dl)	82,28±62,57	69,9	6,19-279	67/82
Sedimentasyon hızı (mm/saat)	40,23±25,86	36	7-101	26/82

maks.: maksimum; min.: minimum; SS: standart sapma

redip tonsilektomiye cevap veren farklı fenotiplerinin de olduğu göz önüne alınırsa (9), hastalarımızın farklı fenotip vakaları olması da mümkündür.

Hastalarımızın tanı sonrası kontrollere düzenli gelmemiş olması atak aralığına dair objektif verileri engelse de, alınan anamnezlerden ortalama ve medyan atak aralığı sırasıyla 30,36±18,07 gün ve 30 (7-90) gün olarak hesaplandı.

Çalışmamızda dikkat çeken bir durum da ailevi kümelenme idi. Hastalarımızın birinci derece akrabalarında sık tonsilit ve/veya tonsilektomi hikayesi vardı. Birçok çalışmada PFAPA vakalarının bir kısmında hastalığın ailesel olduğu ve ailesel vakaların çoğunda otozomal dominant kalıtım görüldüğü belirtilmiştir (4,10-13). Bununla birlikte ailesel vakaların gen analizi tek bir ortak gende, nadir varyantlar ortaya koyamamıştır (13). Yeni çalışmalarda gen analizleri devam etmektedir (7).

Hastalarımızın laboratuvar bulgularında lökositöz, nötrofili ve de daha az oranda olmak kaydıyla lenfopeni mevcuttu. Çalışmamızdaki verilerle de uyumlu şekilde, PFAPA'da enflamasyonun doğal immün sistemin aktivasyonundan kaynaklandığı, ateşli dönemlerde nötrofil-monosit sayılarının arttığı, lenfositlerin ise sıklıkla azaldığı bildirilmiştir (14-16). Dytrych ve ark. periferik lenfopeniyi atak sırasında poliklonal T hücrelerinin hastanın tonsillerinde toplanmasına bağlamıştır (16). Trombositlerin ateşsiz atak aralığında arttığı belirtilse de, bizim hastalarımızda atak sırasında trombosit sayıları normaldi, atak aralığı ise incelenmemiştir. Hastalarda atak döneminde karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri dahil biyokimyasal değerler normaldi.

Bu bulgu, eksüdatif farenjitte genellikle lenfositöz ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklikle seyreden, Epstein-Barr virüsü (EBV) gibi etkenlerden kaynaklı viral hastalıklardan ayırıcı tanıda önemlidir.

Boğaz kültürü 27 hastada çalışıldı; bunların 4'üne ait kültürlerde grup A streptokok (GAS) üredi. Hepsini aminopenisilin veya sefalosporin grubu antibiyotikler kullanılmaktaydı; ancak hiçbirinde ateşte düşme ve klinik tabloda düzelme olmamıştı. GAS'ın penisilin direnci olmadığı bilgisiyle, bu üremelerin toplumda %5-25 oranında görülebilen GAS taşıyıcılığından olduğu düşünüldü (17,18). Hastalara PFAPA'ya yönelik metilprednisolon tedavisi uygulandı; hepsinde ateş düştü ve klinik tablo tamamen düzeldi.

Hastalarımızın hepsinde metilprednisolon tedavisine saatler içinde yanıt alındı. Ancak tedavinin ikinci gününde 9 hastada ateş yineledi, ikinci doz steroid ile yanıt alındı. Feder ve ark. (19) ile Butbul ve ark. (20) çalışmalarında hastaların çoğunda tek doz steroid cevap alındığını, vakaların %20-25'inde özellikle steroidin geciktirilmesi halinde ateşin tekrar ettiğini ve ikinci bir dozun gerekebileceğini belirtmişlerdir. Diğer bir istenmeyen durum ise steroid kullanılan PFAPA hastalarının %19-50'sinde atak aralığının kısalması, bu nedenle daha sık steroid kullanılmasının gerekmesidir (4,19,21). Literatürde PFAPA hastalarında uzun süre güvenle kullanılabilir steroid dozu ile ilgili çalışmalar yoktur; ancak ayda 2 mg/kg/dozun aşılmasına özen gösterilmektedir. Bu düşük dozda, steroidin uygulandığı gün yaşanabilecek huzursuzluk ve ruh hali değişikliği dışında yan etki raporlanmamıştır (8). Bizim hastalarımızın 26'sında (%32) steroid tedavisi

sonrası atakların sıklığı, atak aralığının 7–10 güne kadar düşebildiği görüldü.

Gündemde olan ve hakkında az sayıda çalışma bulunan bir diğer tedavi seçeneği, simetidin ve kolşisin ile profilaktik tedavidir. Yapılan kohort çalışmalarda simetidin belli oranlarda etki göstererek atak şiddetini azaltıp atak aralığını uzattığı (%24–32) ve atakları sonlandırdığı (%24–27) raporlanmaktadır (4,19). Tedaviye cevap alınması durumunda, simetidin 6 ila 12 ay düzenli kullanıldıktan sonra kesilmesi önerilmektedir (8). Diğer bir ajan olan kolşisin ile yapılan çalışmalarda ailevi Akdeniz ateşi (*Mediterranean fever—MEFV*) geni mutasyonu olan ve olmayan hastalarda atak sıklığının azaldığı bildirilmiştir (20,22,23). Burada da atak tedavisinde steroid kullanılmaktadır. Bizim vakalarımızda, steroid ile atak tedavisi sonuçlarının henüz değerlendirilme aşamasında olması ve ailelerin uzun süreli profilaktik ilaç tedavisine sıcak bakmamaları nedeniyle simetidin veya kolşisin tedavisine başlanan bir hasta olmadı.

Takip ettiğimiz 3 hastaya tonsilektomi önerildi ve 2'si kabul etti. Tonsilektomi geçiren bu 2 hastadan 1'i bir yıl izlendi ve bu sürede yeni atak gözlenmedi. *PFAPA* tedavisinde tonsilektominin etkililiği ile ilgili en kapsamlı gözlemsel çalışma Licameli ve ark. tarafından yapılmıştır (24). Bu çalışmada 102 hasta tonsilektomi sonrası ortalama 43 ay boyunca takip edilmiş, bunların 99'unda (%97) *PFAPA* ataklarının tamamen kaybolduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızın temel limitasyonları retrospektif dizaynı ve hastaların izlem sürelerinin kısalığıdır. Tanı için önemli bir öneri olan üç stereotipik atağın izlenmesi, hem çalışmamızın retrospektif olması hem de hastalarımızın bir kısmının çevre illerden olması nedeniyle uygulanamamıştır. Bu sebeple hasta sayımız yüksek olabilir. Takip süremizin kısa olması tonsilektomi yapılan hastalarımızda klinik yanıtı izlememize de imkan vermemiştir.

Özetle, tekrarlayan ateş ve tonsilit atakları ile getirilen, antibiyotik tedavisine rağmen ateşi düşmeyen ve tonsiliti olan 5 yaşından küçük hastalarda ayırıcı tanıda *PFAPA* olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu sayede erken tanı konabilir ve *PFAPA*'da sık karşılaşılan gereksiz tetkik, tedavi ve hospitalizasyonlar engellenebilir.

Çıkar Çatışması ve Finansman Bildirimi

Yazar bildirecek bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder. Yazar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadığını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome (letter). *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:658–9.
2. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987;110:43–6.
3. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, ve ark. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:7148–53.
4. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family history in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20154572.
5. Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J*. 2008;10:358–60.
6. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999;135:15–21.
7. Manthiram K, Lapidus S, Edwards K. Unraveling the pathogenesis of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis through genetic immunologic, and microbiologic discoveries: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29:493–9.
8. Manthiram K. Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA syndrome). Erişim: www.uptodate.com/contents/periodic-fever-with-aphthous-stomatitis-pharyngitis-and-adenitis-pfapa-syndrome (erişildi: 9.11.2019).
9. Lantto U, Kolvunen P, Taplainen T, Renko M. Long-term outcome of classic an incomplete PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome after tonsillectomy. *J Pediatr*. 2016;179:172–7.
10. Adachi M, Watanabe A, Nishiyama A, Oyazata Y, Kamioka I, Murase M, ve ark. Familial cases of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2011;158:155–9.
11. Sampaio IC, Rodrigo MJ, Monterio Margues JG. Two siblings with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:254–5.

12. Antön-Martin P, Movilla RO, Martin SG, Allende LM, Rubio MTC, Gonzalez MFL, ve ark. PFAPA syndrome in siblings. Is there a genetic background? *Eur J Pediatr.* 2011;170:1563–8.
13. Di Gioia SA, Bedoni N, von Scheven-Gete A, Vanoni F, Superti-Furga, Hofer M, ve ark. Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Sci Rep.* 2015;5:10200.
14. Brown KL, Wekel P, Osla V, Sundqvist M, Savman K, Fasth A, ve ark. Profile of blood cells and inflammatory mediators in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. *BMC Pediatr.* 2010;10:65.
15. Long SS. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA)—what it isn't, what is it? *J Pediatr.* 1999;135:1–5.
16. Dytrych P, Krol P, Kotrova M, Kuzilkova D, Hubacek P, Krol L, ve ark. Polyclonal, newly derived T cells with low expression of inhibitory molecule PD-1 in tonsils define the phenotype of lymphocytes in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. *Mol Immunol.* 2015;65:139–47.
17. American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (ed.), *Red Book: 2018–2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 31. ed. Itasca, IL/ABD: American Academy of Pediatrics; 2018:748–62.
18. Toprak D, Demirdal T, Aşçı Z, Orhan S, Çetinkaya Z, Demirtürk N. Sağlıklı okul çocuklarında nazofarinkste A grubu beta hemolitik streptokok taşıyıcılığı. *Düzce Tıp Fakültesi Derg.* 2008;2:26–9.
19. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (periodic fever syndrome). *Acta Paediatr.* 2010;99:178–84.
20. Aviel YB, Tatour S, Baruch RG, Brik R. Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45:471–4.
21. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child.* 2006;91:981–4.
22. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr.* 2008;97:1090–2.
23. Dusser P, Hentgen V, Neven B, Kone-Paut I. Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis cervical (PFAPA) syndrome? *Joint Bone Spine.* 2016;83:46.
24. Licameli G, Lawton M, Kenna M, Dedeoglu F. Long-term surgical outcomes of adenotonsillectomy for PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138:902–6.

SIRT1 Gen Polimorfizmleri ve Parkinson Hastalığı Arasındaki İlişkinin Araştırılması

An Investigation of the Relationship between SIRT1 Gene Polymorphisms and Parkinson's Disease

Öz

Amaç: Parkinson hastalığı, beyinde substansiya nigrada yoğunlaşmış dopaminerjik nöronların kaybı nedeniyle yeterince dopamin üretilmemesi sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon patogeneizde merkezi bir rol oynar. Hücreleri oksidatif strese karşı koruduğu tespit edilen Sirtuin1 (SIRT1) geni Parkinson hastalığına yakınlıkla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada SIRT1 geni rs7895833 ve rs2273773 polimorfizmleri ile Parkinson hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız 40 Parkinson hastası (hasta grubu) ile 49 sağlıklı birey (kontrol grubu) içerdi. rs7895833 polimorfizmi için polimeraz zincir reaksiyonu-*confronting two-pair primers* (PCR-CTPP) yöntemi, rs2273773 polimorfizmi içinse polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi kullanıldı.

Bulgular: rs7895833 polimorfizmi için sırasıyla hasta ve kontrol gruplarındaki genotip dağılımı AA (%62,5-%53,1), AG (%27,5-%40,8), GG (%10,0-%6,1) şeklindeydi. rs2273773 polimorfizmi için ise hasta ve kontrol grubu genotip frekansları şu şekildeydi: TT (%90,0-%98,0), CT (%10,0-%2,0). rs2273773 ve rs7895833 polimorfizmleri bakımından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tartışma ve Sonuç: Bulgularımız incelenen SIRT1 gen polimorfizmlerinin Parkinson hastalığı gelişiminde zemin hazırlayıcı bir rol oynamadığına işaret etmektedir.

Anahtar Sözcükler: oksidatif stres; Parkinson hastalığı; polimorfizm; Sirtuin 1; SIRT1

Abstract

Aim: Parkinson's disease is a disorder caused by insufficient dopamin production due to the loss of dopaminergic neurons concentrated in the substantia nigra of the brain. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction play a central role in the pathogenesis. The Sirtuin1 (SIRT1) gene, shown to protect cells against oxidative stress, has been reported to be associated with predisposition to Parkinson's disease. In this study, we aimed to investigate the relationship between Parkinson's disease and the SIRT1 gene polymorphisms rs7895833 and rs2273773.

Materials and Methods: The study included 40 patients with Parkinson's disease (the patient group) and 50 healthy individuals (the control group). The polymerase chain reaction with confronting two-pair primers (PCR-CTPP) and polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) methods were used for the rs7895833 and rs2273773 polymorphisms, respectively.

Results: For the rs7895833 polymorphism, the genotype distribution for the patient and control groups respectively was as follows: AA (62.5%-53.1%), AG (27.5%-40.8%), GG (10.0%-6.1%). For the rs2273773 polymorphism, the genotype frequencies for the patient and control groups were as follows: TT (90.0%-98.0%), CT (10.0%-2.0%). No statistically significant difference was found between the patient and control groups in terms of rs2273773 and rs7895833 polymorphisms ($p>0.05$).

Discussion and Conclusion: Our findings indicated that the SIRT1 gene polymorphisms investigated did not play a predisposing role in the development of Parkinson's disease.

Keywords: oxidative stress; Parkinson's disease; polymorphism; Sirtuin 1; SIRT1

Meryem Kuşçu¹, Esra Acıman Demirel², Esra Ermiş¹, Sevim Karakaş Çelik³

¹ Bülent Ecevit Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

² Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

³ Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Geliş/Received : 12.03.2020

Kabul/Accepted: 03.07.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.702828

Yazışma yazarı/Corresponding author

Sevim Karakaş Çelik

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye
E-posta: sevimkarakas@hotmail.com

ORCID

Meryem Kuşçu: 0000-0002-1953-4120

Esra Acıman Demirel: 0000-0002-1444-5022

Esra Ermiş: 0000-0001-6233-2420

Sevim Karakaş Çelik: 0000-0003-0505-7850

GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan biridir (1). Başlıca klinik özellikleri arasında tremor, rijidite, bradikinezi ve postural reflekslerin kaybı yer almaktadır. Hastalığın patolojisi, beynin substansiya nigra adlı belli bir bölgesinde Lewy cisimciklerinin birikimi ve dopaminerjik nöronların kaybı ile karakterizedir. PH patogenezinde Lewy cisimciklerinin başlıca bileşeni olan alfa-sinüklein proteininin merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir (2).

NAD⁺-bağımlı deasetilazlar olarak bilinen sirtuin ailesinin bir üyesi olan Sirtuin 1 (SIRT1) geni memelilerde, mayada ve yüksek organizmalarda DNA stabilitesini ve uzun süreli sağkalımı artıran histonları deasetillemektedir (3-5). SIRT1, sitoplazmada ve çekirdekte bulunmaktadır ve kanser, tip 2 diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, iltihaplanma ve nörodejeneratif hastalıklar olmak üzere birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (6,7). SIRT1 geni sayısız fizyolojik süreci kontrol eder ve hücreleri oksidatif strese karşı korur. Etkisi, mitokondrinin elektronik iletimini ve hücrel oksijen ihtiyacını etkileyen NAD⁺a bağlıdır (8). Sirtuin, hücrelerin oksidatif strese karşı dayanıklı olmasını sağlar. Yapılan çalışmalarda sirtuinin bazı hücrelerde *forkhead* transkripsiyon faktörlerini kontrol ederek (9,10), bazı hücrelerde de katalaz aktivitesini artırarak (11) oksidatif strese karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca sinir hücrelerinde SIRT1'in yüksek ifadesinin serbest radikal toksisitesine karşı dayanıklılık sağladığı da ortaya konmuştur (12,13). SIRT1'in aşırı sentezlenmesinin moleküler şaperonları aktive ederek Lewy cisimciklerindeki alfa-sinüklein agregatlarının oluşumunu bastırdığı ise fareler üzerinde yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (14).

Bu çalışmada Türk popülasyonunda PH ile SIRT1 geni rs7895833 ve rs2273773 polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta seçimi

Çalışma gruplarımız, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp

Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniği'nde idiopatik PH tanısı alan (hasta grubu, n=40) ve herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı bireylerden (kontrol grubu, n=49) oluşturulmuştur. İki grubun demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Hastalığın evreleri Hoehn-Yahr evrelemesine göre belirlenmiştir (15).

Genotipleme

rs7895833 polimorfizmi polimeraz zincir reaksiyonu-*confronting two-pair primers* (PCR-CTPP) metoduyla, rs2273773 polimorfizmi ise polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) metoduyla belirlenmiştir. SIRT1 genindeki rs7895833 ve rs2273773 polimorfizmlerinin primerleri ve bant uzunlukları Tablo 1'de gösterilmiştir. PCR işlemi; 50 ng DNA, 100 mM dNTP, 20 pmol primer, 1,5 mM MgCl₂, (NH₄)₂SO₄'lı 1 x PCR Buffer (MBI Fermentas, Vilnius, Litvanya) içeren ve 1U Taq polimeraz (ThermoFisher, Massachusetts, ABD) içerecek şekilde distile su ile 25 ml hacminde gerçekleştirilmiştir. PCR işlemi Bio-Rad T-100 termal döngüleyici ile gerçekleştirilmiş olup rs7895833 polimorfizmi için primer bağlanma (*annealing*) sıcaklığı 64°C'de 1 dk., rs2273773 polimorfizmi için ise 50°C'de 1,5 dk. olarak uygulanmıştır. rs7895833 polimorfizmi PCR ürünleri %3'lük agaroz jelde yürütülerek değerlendirilmiştir. rs2273773 polimorfizminin RFLP işleminde, 10 µL PCR ürünü 10 U BanII (ThermoFisher, Massachusetts, ABD) enzimi ile 16 saat 37°C'lik etüvde inkübe edilmiştir. Enzim kesimi sonrası %3,5'lik agaroz jelde yürütülerek değerlendirilmiştir.

Çalışma etiği

Çalışma, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca onaylanmış (onay no. 2015-98-21-10) ve Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun biçimde gerçekleştirilmiştir. Tüm katılımcılar çalışmaya dair bilgilendirilmiştir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL/ABD) paket programı kullanılarak gerçekleştiril-

miştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanılırken risk hesaplamaları için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Analiz sonuçları %95 güven aralığında değerlendirilmiş, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

PH grubunun 24'ü kadın, 16'sı erkek olup yaş ortalaması $67,93 \pm 10,68$ yıl idi. Kontrol grubunun ise 30'u kadın, 19'u erkek olup yaş ortalaması $62,95 \pm 14,7$ yıldır. Yaş ve cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hoehn–Yahr skalasına göre hastalık evresi hastaların %12,5'i için evre 1, %15'i için evre 1,5, %45'i için evre 2, %10'u için evre 2,5 ve %17,5'i için de evre 3 olarak belirlendi ve ortalama hastalık süresi $7,275 \pm 4,74$ yıl idi (Tablo 2).

SIRT1 rs7895833 polimorfizmi ile PH arasındaki ilişki incelendiğinde AA, AG ve GG genotiplerinin dağılımları kontrol grubunda sırasıyla %53,1, %40,8, %6,1 iken, hasta grubunda %62,5, %27,5,

%10,0 olarak saptandı. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında rs7895833 polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 3).

SIRT1 rs2273773 polimorfizmi ile PH arasındaki ilişki incelendiğinde ise TT ve CT genotip frekansları kontrol grubunda sırasıyla %98,0 ve %2,0 iken, hasta grubunda %90,0 ve %10,0 olarak saptandı. Kontrol ve hasta grupları arasında rs2273773 polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$) (Tablo 3). rs7895833 ve rs2273773 polimorfizimleri için allel dağılımları incelendiğinde hasta ve kontrol grupları arasında yine anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p > 0,05$) (Tablo 4).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, SIRT1 geni rs7895833 ve rs2273773 polimorfizmlerinin PH patogenezindeki rolü araştırılmıştır. Çoğunlukla yaşlı nüfusta ortaya çıkan PH, dünyada Alzheimer hastalığından sonra en sık

Tablo 1. rs7895833 ve rs2273773 polimorfizimleri için primer dizileri ve bant uzunlukları

Polimorfizm	Primer dizisi (5'-3')	Bant uzunlukları
rs7895833	İleri primer 1: CCCAGGGTTCAACAAATCTATGTTG	AA: 320, 241 bç
	İleri primer 2: GGTGGTAAAAGGCCTACAGGAAA	AG: 320, 241, 136 bç
	Geri primer 1: GCTTCCTAATCTCCATTACGTTGAC	GG: 320, 136 bç
	Geri primer 2: CCTCCCAGTCAACGACTTTATC	
rs2273773	İleri primer: CTCTCTGTCACAAATTCAGAGCC	CC: 342, 342 bç
	Geri primer: ATGCAACTGCAGCATCTTTTGA	CT: 365, 342 bç TT: 365 bç

bç: baz çifti

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri

	Kontrol grubu	Hasta grubu	X ² p değeri
Yaş ortalaması, yıl	$62,9512 \pm 14,7$	$67,9355 \pm 10,68$	0,168
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	30 (61,2)	24 (60,0)	1,0
Erkek	19 (38,8)	16 (40,0)	
Hastalık süresi, yıl		$7,2750 \pm 4,74$	
Hoehn–Yahr evresi, n (%)			
Evre 1		5 (12,5)	
Evre 1,5		6 (15,0)	
Evre 2		18 (45,0)	
Evre 2,5		4 (10,0)	
Evre 3		7 (17,5)	

Tablo 3. rs7895833 ve rs2273773 polimorfizmleri hasta ve kontrol grubu genotip dağılımı

Genotip	Kontrol grubu	Hasta grubu	X ² p değeri	OO (%95 GA)
rs7895833, n (%)				
AA	26 (53,1)	25 (62,5)	0,386	Referans
AG	20 (40,8)	11 (27,5)		0,572 (0,228–1,432)
GG	3 (6,1)	4 (10,0)		1,387 (0,282–6,830)
rs2273773, n (%)				
TT	48 (98,0)	36 (90,0)	0,170	5,333 (0,571–49,774)
CT	1 (2,0)	4 (10,0)		

GA: güven aralığı; OO: olasılık oranı

Tablo 4. rs7895833 ve rs2273773 polimorfizmleri hasta ve kontrol grubu allel dağılımı

Genotip	Kontrol grubu	Hasta grubu	X ² p değeri	OO (%95 GA)
rs7895833, n(%)				
A	73 (73,7)	61 (76,3)	0,732	0,875 (0,442–1,730)
G	26 (26,3)	19 (23,8)		
rs2273773, n (%)				
T	97 (99,0)	76 (95,0)	0,176	5,105 (0,559–46,621)
C	1 (1,0)	4 (5,0)		

GA: güven aralığı; OO: olasılık oranı

görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır ve ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde önemini korumaktadır. PH için etkili, önleyici herhangi bir tedavi yoktur (16–18). Mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres PH'nin en belirgin özelliklerindedir. Substansiya nigra dopaminerjik nöronların kademeli ve geri dönüşümsüz dejenerasyonunu ciddi oranlarda (%80–90) dopamin kaybı takip eder ve tüm bunlar hastanın otonomisini etkileyen akinezi/bradikinezi, rijidite ve istirahat tremoru gibi ciddi motor bozukluklarına neden olur (17–21).

Aile öyküsü PH için bir risk faktörüdür ve PH hastalarının birinci derece akrabalarında hastalığa yakalanma riski kontrollere kıyasla 2 ila 3 kat artmaktadır (22). PH vakalarının %5–10'luk kısmında hastanın ailesel kalıtılan nadir mutasyonlardan etkilendiği görülmektedir (23). Fakat hastaların geri kalan büyük bir kısmı DNA sekans varyasyonları, çevresel faktörler, yaşam tarzı, epigenetik faktörler gibi unsurlardan birlikte etkilenerek hastalığı taşımaktadır (24). PH genetiğine dair çalışmalarda, otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtım gösteren gen mutasyonları, risk lokusları ve karşılıklı

mutasyonlar tanımlanmıştır (25). PH'de tespit edilen ve katkısı kanıtlanan başlıca genler arasında Parkin (*PARK2*), lösin açısından zengin tekrar kinaz 2 (*LRRK2/PARK8*), alfa-sinüklein (*SNCA-PARK1/PARK4*), *PTEN* ile indüklenen kinaz 1 (*PINK1/PARK6*), *DJ1 (PARK7)*, ubiquitin C-terminal hidrolaz L1 (*UCH-L1*) ve ATPaz tip 13A2 (*ATP13A2*) bulunmaktadır (26–28). Parkin genindeki mutasyonların otozomal resesif erken başlangıçlı PH'ye neden olduğu gösterilmiştir (29–33). *DJ-1* mutasyonları otozomal resesif Parkinsonizmde görülür ve iyi seyirli, erken başlangıçlı PH semptomlarından sorumludur (34). *LRRK2* (otozomal dominant Parkinsonizm) mutasyonlarının sıklığı ailede PH öyküsü olan hastalarda %5–7'dir ve bunlar genel olarak "ailesel" ve "sporadik" PH'nin en yaygın nedenidir (35). *SNCA* geninin bir nokta mutasyonunun erken PH (otozomal dominant) başlangıcına, bu genin aşırı ifadesinin ise dördüncü veya beşinci on yılda PH semptomlarının gelişmesine sebep olduğu bildirilmiştir (26,27). Bir mitokondriyal kompleksi kodlayan *PINK1* geni, Parkinsonizmin otozomal resesif bir formunun oluşmasında rol oynamaktadır (26).

Ayrıca PINK1 ile Parkin birlikte mitokondri morfolojisi kontrolünde görev alır. PINK1'in mutasyonu mitokondriyal işlev bozukluğuna yol açarak PH'ye neden olmaktadır (36). Bu genlere dair son çalışmalarda, PH'de mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stresin merkezî önemi vurgulanmaktadır (37). Çalışmalarında Cristóvão ve ark., PH ve oksidatif stres ile α -sinüklein arasındaki ilişkiyi bir kez daha göstermiştir (38).

SIRT1, katalaz aktivitesini artırarak veya transkripsiyon faktörlerini kontrol ederek hücreleri oksidatif strese karşı korumaktadır (9–11). Yalnızca yaşlanmanın ve ömrün düzenlenmesinde değil, aynı zamanda obezite, mide kanseri, diyabet, PH, Alzheimer hastalığı ve multipl skleroz gibi yaşa bağlı metabolik hastalıkların gelişiminde veya ilerlemesinde de önemli bir rol oynamaktadır (39–41). Birçok çalışmada SIRT1 gen polimorfizmleri ile çeşitli hastalıklar arasında yakın ilişki saptanmıştır (42–44).

Zhang ve ark. SIRT1 geni rs3740051, rs932658, rs35995735, rs3740053 ve rs2394443 polimorfizmlerinin PH patogenezindeki rolünü araştırmış, ancak bu polimorfizmler ile PH arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır (45). Jesús ve ark. da SIRT1 geni rs12778366, rs10823103 ve rs3818292 gen polimorfizmleri ile PH arasında anlamlı bir ilişki tespit edememiştir (46). Bizim çalışmamızda ise bu araştırmalarda çalışılan SIRT1 geninin farklı polimorfizmlerinin PH ile ilişkisi araştırılmıştır. Bununla birlikte, bu çalışmalara benzer şekilde, incelenen SIRT1 geni rs7895833 ve rs2273773 polimorfizmleri ile PH arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Küçük örneklem ve örnekleme etnik farklılıklar gibi bazı limitasyonları olmakla birlikte, yapılan literatür taramasına göre çalışmamız PH ile SIRT1 geni rs7895833 ve rs2273773 polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma niteliğindedir. Bu bakımdan Türkiye'de rs7895833 ve rs2273773 polimorfizmlerinin PH patogenezinin etkilerinin belirlenmesi konusunda literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Finansman Bildirimi ve Teşekkür

Bu çalışma TÜBİTAK 2209-A—Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı kapsamında 1919B011600036 no.lu proje ile desteklenmiştir.

Çıkar Çatışması Bildirimi

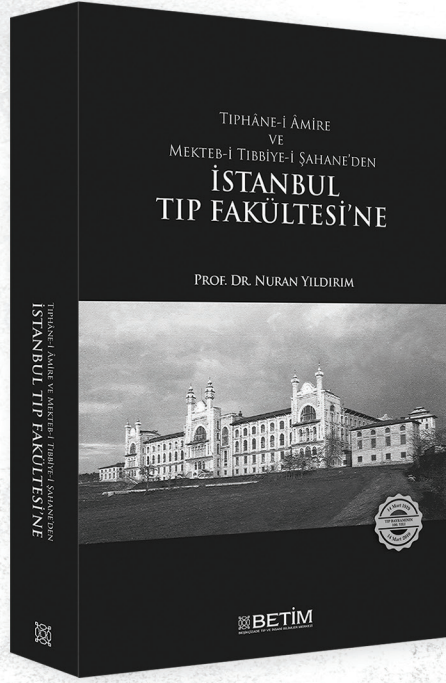
Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Braak H, Tredici KD. Invited article: nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology*. 2008;70:1916–25.
2. Devine MJ, Gwinn K, Singleton A, Hardy J. Parkinson's disease and asynuclein expression. *Mov Disord*. 2011;26:2160–8.
3. Imai S, Armstrong CM, Kaerberlein M, Guarente L. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature*. 2000;403:795–800.
4. Landry J, Sutton A, Tafrov ST, Heller RC, Stebbins J, Pillus L, ve ark. The silencing protein SIR2 and its homologs are NAD-dependent protein deacetylases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:5807–11.
5. Smith JS, Brachmann CB, Celic I, Kenna MA, Muhammad S, Starai VJ, ve ark. A phylogenetically conserved NAD⁺-dependent protein deacetylase activity in the Sir2 protein family. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:6658–63.
6. Nakagawa T, Guarente L. Sirtuins at a glance. *J Cell Sci*. 2011;124:833–8.
7. Morris BJ. Seven sirtuins for seven deadly diseases of aging. *Free Radic Biol Med*. 2013;56:133–71.
8. Luo J, Nikolaev AY, Imai S, Chen D, Su F, Shiloh A, ve ark. Negative control of p53 by Sir2 alpha promotes cell survival under stress. *Cell*. 2001;137:137–48.
9. Maiese K, Chong ZZ, Shang YC. OutFOXOing disease and disability: the therapeutic potential of targeting FOXO proteins. *Trends Mol Med*. 2008;14:219–27.
10. Maiese K, Chong ZZ, Shang YC, Hou J. A "FOXO" in sight: targeting Foxo proteins from conception to cancer. *Med Res Rev*. 2009;29:395–418.
11. Hasegawa K, Wakino S, Yoshioka K, Tatematsu S, Hara Y, Minakuchi H, ve ark. Sirt1 protects against oxidative

- stress-induced renal tubular cell apoptosis by the bidirectional regulation of catalase expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;372:51–6.
12. Chong ZZ, Lin SH, Li F, Maiese K. The sirtuin inhibitor nicotinamide enhances neuronal cell survival during acute anoxic injury through AKT, BAD, PARP, and mitochondrial associated “anti-apoptotic” pathways. *Curr Neurovasc Res.* 2005;2:271–85.
 13. Chong ZZ, Maiese K. Enhanced tolerance against early and late apoptotic oxidative stress in mammalian neurons through nicotinamide and sirtuin mediated pathways. *Curr Neurovasc Res.* 2008;5:159–70.
 14. Donmez G, Arun A, Chung CY, McLean PJ, Lindquist S, Guarente L. SIRT1 protects against a-synuclein aggregation by activating molecular chaperones. *J Neurosci.* 2012;32:124–32.
 15. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17:427–42.
 16. Donmez G, Outeiro T. SIRT1 and SIRT2: emerging targets in neurodegeneration. *EMBO Mol Med.* 2013;5(3):344–52.
 17. Duty S, Jenner P. Animal models of Parkinson’s disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. *Br J Pharmacol.* 2011;164(4):1357–91.
 18. Jagmag SA, Tripathi N, Shukla SD, Maiti S, Khurana S. Evaluation of models of Parkinson’s disease. *Front Neurosci.* 2015;9:503.
 19. Yan MH, Wang X, Zhu X. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease and Parkinson disease. *Free Radic Biol Med.* 2013;62:90–101.
 20. Lang AE, Obeso JA. Challenges in Parkinson’s disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet Neurol.* 2004;3:309–16.
 21. De Virgilio A, Greco A, Fabbrini G, Inghilleri M, Rizzo MI, Gallo A, ve ark. Parkinson’s disease: autoimmunity and neuroinflammation. *Autoimmun Rev.* 2016;15:1005–11.
 22. Gasser T. Genetics of Parkinson’s disease. *Ann Neurol.* 1998;44:53–7.
 23. Lill CM. Genetics of Parkinson’s disease. *Mol Cell Probes.* 2016;30(6):386–96.
 24. Balestrino R, Schapira AH. Parkinson disease. *Eur J Neurol.* 2020;27(1):27–42.
 25. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson’s disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;1:1–15.
 26. Warner TT, Schapira AH. Genetic and environmental factors in the cause of Parkinson’s disease. *Ann Neurol.* 2003;53(ek 3):S16–S25.
 27. Cookson MR, Xiromerisiou G, Singleton A. How genetics research in Parkinson’s disease is enhancing understanding of the common idiopathic forms of the disease. *Curr Opin Neurol.* 2005;18:706–11.
 28. Lesage S, Brice A. Parkinson’s disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum Mol Genet.* 2009;18(R1):R48–R59.
 29. Madegowda RH, Kishore A, Anand A. Mutational screening of the Parkin gene among South Indians with early onset Parkinson’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:1588–90.
 30. Chaudhary S, Behari M, Dihana M, Swaminath PV, Govindappa ST, Jayaram S, ve ark. Parkin mutations in familial and sporadic Parkinson’s disease among Indians. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006;12:239–45.
 31. Biswas A, Gupta A, Naiya T, Das G, Neogi R, Datta S, ve ark. Molecular pathogenesis of Parkinson’s disease: identification of mutations in the Parkin gene in Indian patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006;12:420–6.
 32. Vinish M, Prabhakar S, Khullar M, Verma I, Anand A. Genetic screening reveals high frequency of PARK2 mutations and reduced Parkin expression conferring risk for Parkinsonism in North West India. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:166–70.
 33. Padmaja MV, Jayaraman M, Srinivasan AV, Srisailapathy CR, Ramesh A. PARK2 gene mutations in early onset Parkinson’s disease patients of South India. *Neurosci Lett.* 2012;523:145–7.
 34. Abbas MM, Govindappa ST, Sudhaman S, Thelma BK, Juyal RC, Behari M, ve ark. Early onset Parkinson’s disease due to DJ1 mutations: an Indian study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;32:20–4.
 35. Gilks WP, Abou-Sleiman PM, Gandhi S, Jain S, Singleton A, Lees AJ, ve ark. A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson’s disease. *Lancet.* 2005;365:415–6.
 36. Chu CT. A pivotal role for PINK 1 and autophagy in mitochondrial quality control: implications for Parkinson disease. *Hum Mol Genet.* 2010;19:28–37.
 37. Dodson MW, Guo M. Pink1, Parkin, DJ-1 and mitochondrial dysfunction in Parkinson’s disease. *Curr Opin Neurobiol.* 2007;17(3):331–7.
 38. Cristóvão AC, Guhathakurta S, Bok E, Je G, Yoo SD, Choi DH, ve ark. NADPH oxidase 1 mediates α -synucleinopathy in Parkinson’s disease. *J Neurosci.* 2012;32(42):14465–77.
 39. Shimoyama Y, Mitsuda Y, Tsuruta Y, Suzuki K, Hamajima N, Niwa T. SIRTUIN 1 gene polymorphisms are associated with cholesterol metabolism and coronary artery calcification in Japanese hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2012;22:114–9.

40. Maeda S, Koya D, Araki SI, Babazono T, Umezono T, Toyoda M, ve ark. Association between single nucleotide polymorphisms within genes encoding sirtuin families and diabetic nephropathy in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15(3):381–90.
41. Kim YR, Kim SS, Yoo NJ, Lee SH. Frameshift mutation of SIRT1 gene in gastric and colorectal carcinomas with microsatellite instability. *APMIS*. 2010;118:81–2.
42. Edgunlu TG, Celik SK, Emre U, Unal AE, Dursun A. Variant analysis of the sirtuin (SIRT1) gene in multiple sclerosis. *Kuwait Med J*. 2013;45:313–8.
43. Dong Y, Guo T, Traurig M, Mason CC, Kobes S, Perez J, ve ark. SIRT1 is associated with a decrease in acute insulin secretion and a sex specific increase in risk for type 2 diabetes in Pima Indians. *Mol Genet Metab*. 2011;104(4):661–5.
44. Kalemci S, Edgunlu TG, Kara M, Turkcu UO, Cetin ES, Zeybek A. Sirtuin gene polymorphisms are associated with chronic obstructive pulmonary disease in patients in Muğla province. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2014;11(3):306–10.
45. Zhang A, Wang H, Qin X, Pang S, Yan B. Genetic analysis of SIRT1 gene promoter in sporadic Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;422(4):693–6.
46. Jesús S, Gómez-Garre P, Carrillo F, Cáceres-Redondo MT, Huertas-Fernández I, Bernal-Bernal I, ve ark. Genetic association of sirtuin genes and Parkinson's disease. *J Neurol*. 2013;260:2237–41.



TIPHÂNE-İ ÂMİRE
VE
MEKTEB-İ TIBBİYE-İ ŞAHANE'DEN
**İSTANBUL
TIP FAKÜLTESİ'NE**

PROF. DR. NURAN YILDIRIM

Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane'nin ilk mezunlarını verdiği 1843 yılından 1909'a kadar diploma metinleri Türkçe ve Fransızca olarak düzenlenmiştir. Metinleri de ufak tefek farklar olmasına rağmen aynıdır. Hekimbaşı Salih Efendi'nin 1843 yılında aldığı Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane'nin 1 numaralı diplomasında; bir kalp içinde yer alan Sultan Abdülmecid'in tuğrası, iki yılan iki Asklepion asası ile güneş ve bitki dallarıyla sarılmıştır. İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Tarihi Koleksiyonu'nda bulunan, iç hastalıkları hocası Zeros Paşa'nın 17 Şubat 1863 tarihli diploması da aynı formdadır.

II. Abdülhamid döneminde verilen diplomalarda metin değişmemiştir. Diplomaların üstünde padişahın tuğrası bulunmaktadır. Türkçe bölümleri izleyen Fransızca metinlerde Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane adı, "Faculté de Médecine de Constantinople" yani "İstanbul Tıp Fakültesi" olarak yer almaktadır. Diploma sahiplerine, "diplôme de docteur en médecine et en chirurgie" (tıp ve cerrahi doktoru) unvanı verilmiştir.

BETİM KİTAPLIĞI

“Meme İçinde Meme” mi Var? Meme Hamartomlarının Radyolojik Özellikleri

Is There a “Breast within the Breast”? Radiological Features of Breast Hamartomas

Öz

Amaç: Bu çalışmada benign lezyonlar olan meme hamartomlarının (MH) radyolojik görüntüleme özelliklerini ele almak ve hamartom lezyonlarının tanınabilirliğini vurgulayarak gereksiz tetkik ve biyopsilerin azaltılmasına katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2014–Temmuz 2019 döneminde Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi radyoloji kliniğimizde MH tanısı almış olan toplam 33 (32 kadın, 1 erkek) hastanın mamografi (MG), ultrason (US) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Altı hastanın MG, US ve MRG, 21 hastanın MG ve US, 6 hastanın ise sadece MRG görüntüleri mevcuttu. Erkek hasta için MG ve US görüntüleri mevcuttu.

Bulgular: Ortalama hasta yaşı 48,5 (28–74) yılıdır. Ortalama kitle boyutu 3,4 (1,5–12) cm idi. En büyük kitle jinekomaşi ön tanısı ile başvuran erkek hastada olup sağ memeyi tamamen kaplamıştı. Lezyonlar 20 hastada sağ, diğer 13 hastada sol meme yerleşimliydi. MRG görüntüleri incelendiğinde postkontrast görüntülerde lezyonların tamamında periferik ağırlıklı heterojen kontrastlanma mevcutken kontrastlı serilerde 10 hastada tip 1, 2 hastada tip 2 kinetik eğri mevcuttu. Hiçbir hastada tip 3 kinetik eğri saptanmadı. Difüzyon MRG’de normal meme dokusu görünür difüzyon katsayısı (GDK) değeri ile hamartom GDK değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,5$).

Tartışma ve Sonuç: Benign lezyonlar olan MH’ler radyolojik incelemelerde memeye benzer özellikte küçük nodüler lezyonlar şeklinde izlenirler ve bu özellikleriyle “meme içinde meme” görünümü verdiklerinden kolaylıkla tanınabilirler.

Anahtar Sözcükler: hamartom; mamografi; manyetik rezonans görüntüleme; meme içinde meme; ultrasonografi

Abstract

Aim: In this study, we aimed to discuss radiological imaging features of breast hamartomas (BHs), which are benign lesions, and contribute to reducing unnecessary examinations and biopsies by emphasizing the recognizability of hamartoma lesions based on those features.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the mammography (MG), ultrasound (US), and magnetic resonance imaging (MRI) images of a total of 33 (32 females, 1 male) patients who were diagnosed with BH at our radiology clinic in the Dicle University Medical Faculty between January 2014 and July 2019. Six patients had MG, US, and MRI images, 21 had MG and US images, and 6 had only MRI images. For the male patient, MG and US images were available.

Results: The mean patient age was 48.5 (28–74) years. The mean mass size was 3.4 (1.5–12) cm. The male patient admitted with a pre-diagnosis of gynecomastia had the largest mass, which occupied the entire right breast. The lesions were located in the right breast in 20 patients and in the left breast in the remaining 13. When the MRI images were reviewed, post-contrast images showed peripheral heterogeneous contrast enhancement in all lesions while contrast-enhanced series showed type 1 and 2 kinetic curves in 10 and 2 patients, respectively. No type 3 kinetic curve was identified in any of the cases. No statistically significant difference was found between the normal breast tissue apparent diffusion coefficient (ADC) and hamartoma ADC values on diffusion MRI ($p>0,5$).

Discussion and Conclusion: BHs as benign lesions are seen in radiological examinations as small nodular lesions characteristically similar to the breast tissue, with the easily recognizable “breast within breast” appearance.

Keywords: breast within breast; hamartoma; magnetic resonance imaging; mammography; ultrasonography

Muhammed Akif Deniz¹, Zelal Taş Deniz², Aydın Aslan², Mehmet Turmak³, Çağlayan Çakır⁴

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sadı Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği

Geliş/Received : 13.05.2020

Kabul/Accepted: 03.07.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.718437

Yazışma yazarı/Corresponding author

Muhammed Akif Deniz

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, 21280 Diyarbakır, Türkiye
E-posta: makifdeniz@yahoo.com

ORCID

M. Akif Deniz: 0000-0002-9586-2425

Zelal Taş Deniz: 0000-0001-5986-5293

Aydın Aslan: 0000-0001-6313-4266

Mehmet Turmak: 0000-0002-2278-4729

Çağlayan Çakır: 0000-0001-8030-6795

GİRİŞ

Meme hamartomları (MH) sık görülmeyen benign lezyonlardır. Değişik derecelerde yağ, glandüler ve fibröz doku içerdikleri için çoğu kez fibroadenolipom, lipofibroadenom şeklinde de tanımlanmaktadır (1,2). Histopatolojik olarak içlerinde (süt kanalları, lobüller, yağ, fibröz doku, düz kas, hiyalin kıkırdak gibi) meme parankimini oluşturan stromal ve glandüler elemanlar bulunur. Ağrısız iyi sınırlı lezyonlar olup malign dönüşüm riski oldukça düşüktür (3).

Hamartomlar içerdikleri doku komponentlerine bağlı olarak mamografik görüntüleme çok çeşitli bulgularla izlenebilmekle birlikte en sık mikst dansitede izlenirler. Mamografik olarak çevresel psödokapsüle sekonder halo gözlenir ve lezyon içinde yağ dansitesinde komponentler bulunur. Mikst dansitedeki alanların iyi sınırlı kitle içinde görülmesine “meme içinde meme” ya da “salam dilimi” görünümü adı verilir. Hamartom tanısı açısından bu görünüm MG’de oldukça önemli bir bulgudur. Bununla birlikte yağ komponenti yüksek lezyonlar lipom, fibroglandüler komponenti yüksek lezyonlar ise fibroadenom ile karışabilir (4).

Ultrasonografi kuşkulu durumlarda, özellikle yoğun meme dansitesi arasında net olarak değerlendirilemeyen lezyonların görüntülenmesinde faydalıdır. Hamartomlar ultrasonografik incelemede hipoeoik, iyi sınırlı ve iç yapısında yağ lobülleri olan ve periferik halosu bulunan lezyonlar olarak izlenirler (5). Manyetik rezonans görüntülemenin hamartom tanısında yeri sınırlıdır; hamartomlar içerisinde yağ komponenti bulunan, oval, düzgün sınırlı, meme ile benzer intensitede ve heterojen kontrast tutulumu gösteren lezyonlar olarak görülürler (5,6). T2-ağırlıklı (T2A) görüntülerde iyi sınırlı, yuvarlak, psödokapsülü bulunan oval, lobüle lezyon şeklindedirler. İçerdikleri doku yoğunluğuna bağlı olarak heterojen sinyal intensitesinde izlenebilirler. Kontrast madde enjeksiyonu sonrası yağ ve kist komponentleri kontrast tutmaz. Fibröz parankimal kısım gittikçe artan tip 1 kontrastlanma eğrisi gösterir. MH’de tanı, klinik olarak zor olmakla beraber, radyolojik ve histopatolojik kombine değerlendirmeye konabilir (7,8).

Bu çalışmada, benign lezyonlar olan MH’lerin radyolojik görüntüleme özelliklerini ele almak ve hamartom lezyonlarının bu özellikler temelinde tanınabilirliğini vurgulayarak gereksiz tetkik ve biyopsilerin azaltılmasına katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

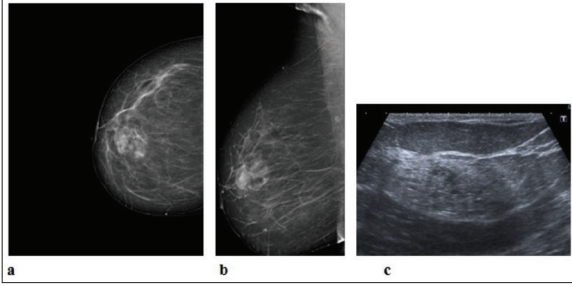
Ocak 2014—Temmuz 2019 döneminde radyoloji kliniğimize başvurmuş ve yapılan tetkiklerin ardından MH tanısı almış olan toplam 33 hastanın mamografi (MG), ultrasonografi (US) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi. US incelemeler (*Toshiba Aplio XG*) ultrason cihazlarında 7,5 MHz ve 12 MHz lineer probalar kullanılarak yapıldı. (*IMS Giotto Class* [2016] cihazla gerçekleştirilmiş olan) MG çekimlerinde her hastanın kraniokaudal (KK) ve mediolateral oblik (MLO) görüntüleri değerlendirildi. MRG incelemesi; 4 kanallı çift yüzeyel meme sargısı kullanılarak, tüm memeyi içine alacak şekilde 3 tesla MRG cihazı (*Philips Achieva 3.0 ID:781277, software release: 2.6.3.9*) ile yapıldı. MRG çekimi premenopozal olgularda menstrüel siklusun 7 ila 14. günlerinde yapıldı. Dinamik kontrastlı görüntüler salin enjeksiyonundan hemen sonra elde edildi. Bu sekans 7 kez tekrar edildi. Her bir sekans yaklaşık 1 dakika sürdü. Dinamik sekanslardaki kontrastsız görüntülerden kontrastlı görüntüler çıkarılarak çıkarılması ve MİP (maksimum intensite projeksiyonu) görüntüler elde edildi. Alınan görüntüler, iş istasyonunda (*Philips Extended Brilliance Workspace, Philips Medical Systems, Best, Hollanda*) konusunda deneyimli en az iki radyolog tarafından değerlendirildi. Sadece US verileri olan hastalar, artefaktlı çekimler, ön tanıda hamartom düşünülüp patolojik tanısı hamartom ile uyumlu olmayan hastalar, ve hamartom tanısı bulunan ancak sistemimizde görüntülerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma etiği

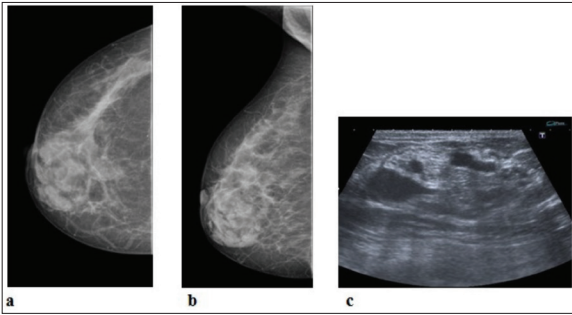
Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan onay alındı (28.10.2018-200).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak, yaş ve kitle boyutu parametreleri için ortalama±standart sapma, diğer tüm parametreler için sayı (yüzde) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı kontrol edildi ve normal dağılıma uyanlar için ikili karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t-testi, normal dağılıma uymayanlarda Mann–Whitney U testi kullanıldı. %95 güven aralığı kullanılarak, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Örnek vaka 1. Kırk üç yaşındaki kadın hastada a) KK mamografi ve b) MLO mamografi görüntülerinde sağ meme retroareolar bölgede düzgün konturlu, içerisinde radyolüsen alanların bulunduğu heterojen dansitede kitlesel lezyon. c) US'de bu alanda ince kapsülü bulunan, düzgün sınırlı, yağdan zengin nodüler lezyon şeklinde izlenen hamartom.



Örnek vaka 2. Kırk bir yaşındaki kadın hastada a) KK mamografi ve b) MLO mamografi görüntülerinde sağ meme retroareolar-alt iç kadrana uyan bölgede içerisinde yer yer radyolüsen alanların bulunduğu heterojen dansitede lezyon. c) US'de içerisinde heterojen ekojenitede alanların ve kistlerin bulunduğu düzgün sınırlı nodüler lezyon şeklinde izlenen hamartom.

BULGULAR

Çalışma 32'si kadın, 1'i erkek olmak üzere, toplam 33 hasta içerdi. Ortalama hasta yaşı 48,5 (aralık: 28–74) yıl idi. Meme tipine göre dağılım incelendiğinde, 2 (%6) hasta tip A (≤ 25 fibroglandüler doku), 12 (%36) hasta tip B (%25–50 fibroglandüler doku), 13 (%39) hasta tip C (%50–75 fibroglandüler doku) ve 5 (%15) hasta tip D (≥ 75 fibroglandüler doku) ile uyumluydu. Ortalama kitle boyutu 3,4 (1,5–12) cm idi. En büyük kitle kliniğimize jinekomasti ön tanısıyla başvuran erkek hastada olup sol memeyi tamamen kaplamıştı. Altı hastanın MG, US ve MRG, 21 hastanın MG ve US, 6 hastanın ise sadece MRG görüntüleri mevcuttu. Erkek hastanın MG ve US görüntüleri mevcuttu.

Lezyonlar 20 (%60) hastada sağ, 13 (%40) hastada sol meme yerleşimliydi. Yine lezyonlar 10 (%30) hastada üst dış kadranda, 6 (%18) hastada alt iç kadranda, 5 (%15) hastada üst iç kadranda, 5 (%15) hastada alt dış kadranda, 5 (%15) hastada retroareolar alan ve 1 (%3) hastada periareolar alan yerleşimliydi.

Lezyonların tamamı yağ dokusu içermekteydi. İki hastada ek olarak milimetrik boyutlu kistler ve 1'i erkek hasta olmak üzere 2 hastada ek olarak makrokalsifikasyon mevcuttu.

Renkli Doppler US'de lezyonlarda belirgin kan akımı saptanmadı.

Tüm hastalarda biyopsi yapılmış olup lezyonların tamamı patolojik olarak hamartom ile uyumluydu. Bir hastada ek olarak basit adenozis saptandı. Lezyonların tamamı psödokapsül içermekte olup 32 hastamızda lezyon şekli cilde paralel ve fusiform şekilliydi. Bir hastada (erkek hastada) lezyon hafif yuvarlak şekilliydi.

Hastaların MRG verileri incelendiğinde, kitlelerin tamamında içerdikleri yağlı dokuya bağlı olarak yağ baskılı sekanslarda yağlı dokularda baskılanma mevcuttu. Bu bulgu hamartom tanısı koymayı kolaylaştırdı. Postkontrast görüntülerde periferik ağırlıklı heterojen kontrastlanma mevcutken kontrastlı serilerde 10 hastada tip 1, 2 hastada tip 2 kinetik eğri mevcuttu. Hiçbir hastada tip 3 kinetik eğri saptanmadı.

Normal meme dokusu görünür difüzyon katsayısı (GDK; İng. *apparent diffusion coefficient—ADC*) değeri ile hamartom GDK değeri karşılaştırıldı. Anatomik detayı diğer haritalara göre daha iyi olan b değeri 0 ve 600 sn \backslash mm 2 olan difüzyon gradyanı uygulandı. Lezyon boyutunun en az %50'si kapsanacak şekilde, ROI (*Region of Interest*) oval veya yuvarlak olacak biçimde manuel yerleştirildi. GDK haritaları iş istasyonlarında otomatik olarak oluşturuldu. Normal meme dokusunda ortalama GDK değeri 1,659 (1,23–2,11) $\times 10^{-3}$ mm 2 /sn olarak ölçüldü. Hamartom saptanan hastalarda kitleye yönelik alınan ortalama GDK değeri 1,498 (1,18–1,87) $\times 10^{-3}$ mm 2 /sn olarak ölçüldü. Normal meme dokusu ve hamartom GDK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,623$).

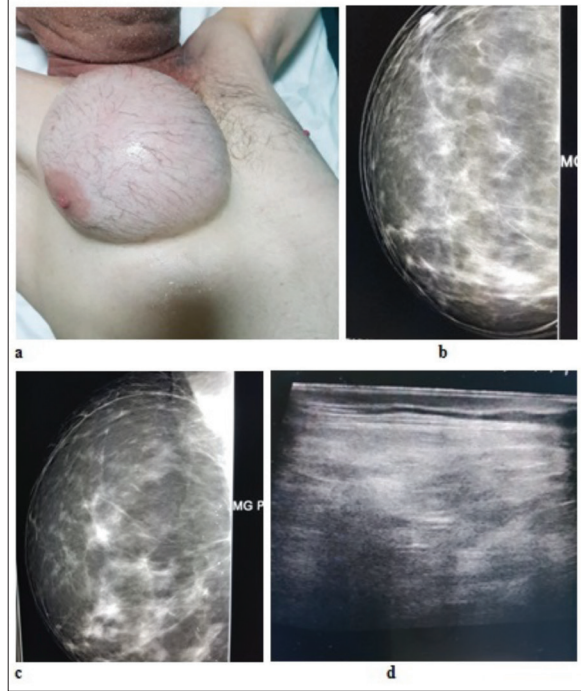
TARTIŞMA VE SONUÇ

İlk kez Arrigoni ve ark. tarafından 1971 yılında tanımlanan MH, memenin nadir görülen, benign ve yavaş büyüyen lezyonudur. Spesifik histolojik özelliklerinin bulunmaması ve çoğunlukla muayenede ele gelmemesi nedeniyle, kadınlarda gerçek insidansı bilinmemekte ancak %0,04–1,15 aralığında tahmin edilmektedir. MH'lerin benign meme lezyonlarının %4,8'ini oluşturduğu, bu oranın günümüzde meme görüntüleme ve biyopsi uygulamalarının artmasıyla yükseldiği düşünülmektedir (9–11).

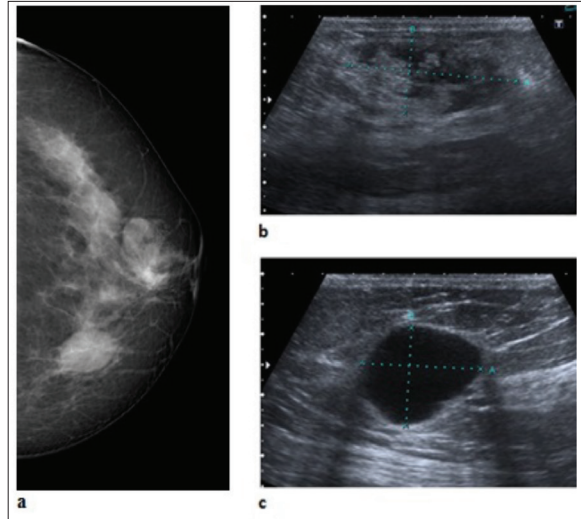
Literatürde bildirilen MH boyutları farklılık göstermekte, ortalama çap 1–4 cm aralığında değişmektedir (12). Bizim çalışmamızda lezyon boyutu 1,5–12 cm aralığında değişmiş, ortalama lezyon boyutu 3,4 cm olarak hesaplanmıştır. Ayrıca 1,5 cm'nin altında lezyon saptanmamıştır. Bu durum MH'lerin klinik bulgu vermemesinden ve tetkiklerde meme parankimine yakın özellik göstermeleri nedeniyle ayırt edilememesinden kaynaklanmış olabilir. Çalışmamızdaki en büyük kitle (12 cm) erkek hastada saptanmıştır. Yine çalışmamızda kitleler daha çok (%60) sağ meme yerleşimli olup en sık (%30) lokalizasyon üst dış kadran olmuştur.

Puberteden itibaren her yaşta MH görülebilmektedir. Literatürde 16–76 yaş aralığında tipik olarak MH görülebileceği, ortalama görülme yaşının 35 olduğu bildirilmiştir (13–16). Bizim çalışmamızdaki hastalar 28–74 yaş aralığındaydı ve ortalama hasta yaşı 48,5 yıldır. Hamartom konusunda yayımlanan ilk çalışmalarda hamartomun laktasyonla ilişkili olabileceği öne sürülmüşse de (17–18), sonraki çalışmalarda laktasyonla belirgin ilişki saptanmamıştır (19,20). Çalışmamızda laktasyon döneminde olan hasta bulunmadığından MH—laktasyon ilişkisi değerlendirilmemiştir.

Benign lezyonlar olmalarına karşın, hamartomların içerdiği glandüler dokudan malignite gelişebilir. Literatürde MG'de düzensizlik, mikrokalsifikasyon ve heterojenite bulgularıyla malignite şüphesi uyandıran vakalarda lobüler karsinoma *in situ* ve invaziv karsinomlar bildirilmiştir. Yine bir çalışmada MG'de şüpheli bir lezyon olmasına rağmen eksizyonel biyopsi sonucu malign olan üç vaka bildirilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda da %5 oranında belirgin hiperplaziye rastlandığı belirtilmiştir (13,14). Bizim çalışmamızda ise hastaların MG görüntülerinde belirgin mikrokalsifikasyon saptanmadı ve sadece 2 hastada makrokalsifikasyon mevcuttu. Hamartomlar görüntüleme yöntemleriyle kolaylıkla tanınabilmekle birlikte, çalışmamızda lezyonların kesin tanısının konması, altta yatabilecek malign oluşumların ekarte edilmesi ve görüntülemeye hamartom açısından şüphede kalınan lezyonlarda tanının doğrulanması amacıyla biyopsi yapılmıştır. Tüm hastalarda patolojik tanı hamartom ile uyumlu olup sadece 1 hastada hamartoma ek olarak patolojik tanı basit adenozis raporlanmıştır. Tüm hastalar için uzun dönem takip söz konusu olmamakla birlikte, takip edilen hastalarda belirgin hiperplazi ve malign transformasyon saptanmamıştır.

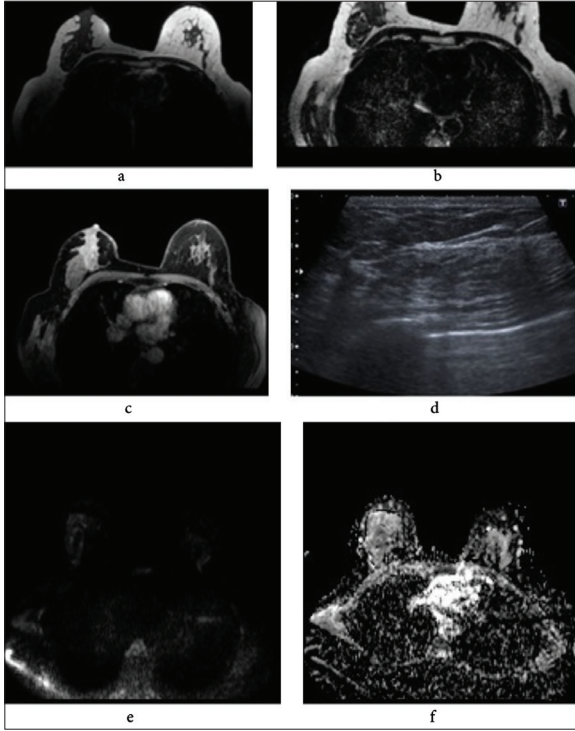


Örnek vaka 3. Elli yedi yaşındaki erkek hastada sağ memede a) belirgin asimetri ve şişliğe neden olmuş b) KK mamografi ve c) MLO mamografi görüntülerinde ince kapsülü seçilen ve mediyalinde kaba kalsifikasyonların bulunduğu heterojen düzgün sınırlı lezyon. d) US'de hiper- ve hipokoik alanların bulunduğu heterojen içyapıda nodüler lezyon şeklinde izlenen hamartom.



Örnek vaka 4. Kırk altı yaşındaki kadın hastada sol memede periareolar alanda yerleşik hamartom ve inferiyorda yerleşik kist olgusu. a) KK mamografi görüntüsünde periareolar alandaki heterojen lezyon (b) US'de hamartom ile uyumlu saptandı. İnferyor yerleşimli düzgün sınırlı lezyon (c) US'de kist ile uyumlu oldu.

MH'de klinik tanı zor olmakla birlikte radyolojik görüntülemeye görünüm çoğu zaman tipiktir ve MH'ler bu sayede kolayca tanınabilir. Özellikle 40 yaş altında en yay-



Örnek vaka 5. Elli yedi yaşındaki kadın hastada düzgün konturlu, a) T1 ve b) T2A görüntülerde yağ içeriği bulunan, (c) postkontrast serilerde belirgin kontrast tutulumu göstermeyen ve (d) US'de içerisinde hiper- ve hipoeoik alanların bulunduğu düzgün sınırlı nodüler lezyon şeklinde izlenen hamartom. (e) Difüzyon ve (f) GDK görüntülerinde lezyon çevre parankiminden güçlükle ayırt edilebilmekte.

gın kullanılan görüntüleme modalitesi olması nedeniyle, US'de hamartomların özelliklerinin bilinmesi son derece önemlidir. Hamartomlar US'de çoğunlukla solid, iyi sınırlı, cilde paralel uzanımlı ve oval şekilli lezyonlar olarak izlenirler. İçerdikleri yağ, epitelyum ve fibröz doku nedeniyle heterojen ekojenitededirler. Renkli Doppler US'de belirgin kanlanma saptanmamaktadır. Etrafındaki ince psödokapsül çoğu zaman lezyonun çevre dokudan ayırt edilmesini sağlar (11,21). Çalışmamızdaki lezyonların US özellikleri içerdikleri yağ ve glandüler dokuya sekonder heterojen olup renkli Doppler US'de literatür ile uyumlu olarak kan akımı saptanmamıştır.

MG ise özellikle 40 yaş üstü kadınlarda meme lezyonlarının ve mikrokalsifikasyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. MH'lerin MG görünümüleri tipik olup çoğu zaman bu özellikleri nedeniyle ayırıcı tanıda hamartom düşünülür. İnce kapsülü seçilen, oval veya yuvarlak, düzgün sınırlı, içerdikleri yağ ve glandüler doku nedeniyle heterojen dansitede lezyonlar olarak izlenirler. Bu özellikleriyle çoğu zaman "meme içinde meme" görünümü verirler. Meme Görüntüleme Raporlama ve

Veri Sistemi (İng. *the Breast Imaging Reporting and Data System—BI-RADS*) kategorizasyonunda kategori 2 (*BI-RADS 2*) lezyon olarak kabul edilmektedirler. İçerdikleri glandüler yapı nedeniyle fibroadenomla, içerdikleri yağ dokusu nedeniyle lipom, intramamaryan lenf nodu, yağ nekrozu veya yağ kisti ile karışabilirler (21). Çalışmamızda saptanan lezyonların tamamı MG'de düzgün sınırlı olarak ve de yağ ve glandüler dokuya bağlı heterojen dansitede izlenmiştir. "Meme içinde meme" görünümü büyük lezyonlarda ($\geq 2,5$ cm) nispeten daha kolay seçilmiştir.

Sadece hamartom lezyonları için MRG çoğu zaman gerekmemektedir. Ancak US ve MG'de hamartom ayırıcı tanısı net yapılamadığında ve vakada (ailesel meme kanseri hikayesi vb.) risk faktörleri söz konusu olduğunda MRG yapılabilir. MH'ler içerdikleri yağ ve glandüler doku nedeniyle MGR'de T1- ve T2-ağırlıklı sekanslarda heterojen intensitede izlenirler. Yağ baskılı sekanslarda yağ içerikleri baskılandığı için çoğu zaman bu özellikleriyle tanınırlar. Postkontrast görüntülerde glandüler dokuya bağlı olarak çoğu zaman progresif tarzda heterojen kontrastlanırlar. Kontrastlanma paternleri tipik olarak tip 1 eğri ile uyumludur (22,23). Çalışmamızda toplam 12 hastanın MRG görüntülerine ulaşılabilmiş olup T1 ve T2 görüntülerde lezyonlar meme intensitesine yakın heterojen izlenmiştir. Postkontrast serilerde glandüler dokulara bağlı heterojen kontrastlanma izlenmiş olup 10 hastada tip 1 kinetik eğri, 2 hastada tip 2 kinetik eğri izlenmiştir. Yine çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak çoğu (%83) lezyonda tip 1 kinetik eğri mevcuttu.

MH'lerin difüzyon ağırlıklı MRG'de spesifik bir görünümü yoktur. Literatürde meme dokusu—meme kitleleri GDK değeri karşılaştırmaları yapılmış olmakla birlikte, MH'li hastalara dair karşılaştırmalı çalışmalar oldukça azdır. Bir çalışmada (23) normal meme dokusu GDK değeri ile hamartom GDK değeri karşılaştırılmış fakat anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda normal parankim ortalama GDK değeri $1,659 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, hastalarda kitleye yönelik alınan ortalama GDK değeri ise $1,498 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak ölçülmüş olup normal meme dokusu GDK değeri ile hamartom GDK değeri arasında literatür ile uyumlu olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

MH'ler sıklıkla pre- ve postmenopozal kadınlarda görülen benign lezyonlardır. Literatürde erkeklerde görülen MH'ler oldukça az olup bunların jinekomasti ile karışabildiği ve yavaş büyüdüğü bildirilmiştir (24–26). Bizim çalışmamızdaki tek erkek hasta 57 yaşındaydı. Son

zamanlarda büyüyen ağrısız meme kitlesi şikayeti ve jinekomasti ön tanısı ile kliniğimize başvurmuştu. US ve MG'de sağ memenin büyük kısmını kaplayan psödokapsülü ve yer yer birkaç adet kaba kalsifikasyonları bulunan lezyon mevcuttu. Retroareolar alan doğal görünümde olup tanıda bu özelliği ile jinekomastiden ayrıldı. Literatürde erkek MH vakalarına dair az sayıdaki çalışmada MG ve US görüntülerinin birlikte verilmemiş olması nedeniyle, çalışmamızın bu yönüyle literatüre katkı sağladığı kanısındayız.

İncelenen hasta sayısının az olması, uzun dönem hasta takibi yapılmamış olması ve de tüm hastalar için US, MG ve MRG görüntülerinin üçünün birden bulunmaması ise çalışmamızın başlıca limitasyonlarıdır.

Sonuç olarak, MH'ler meme parankimine yakın özellikte benign kitlelerdir. Radyolojik incelemelerde memeye benzer özellikte küçük nodüler lezyonlar şeklinde izlenirler ve bu özellikleriyle "meme içinde meme" görünümü verirler. Görülme sıklığı her ne kadar kadınlarda daha yüksek olsa da, bu özellikteki lezyonlar erkek hastalarda da hamartomu düşündürmelidir.

Çıkar Çatışması ve Finansman Bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

- Gatti G, Mazzarol G, Simsek S, Viale G, Peradze N, Luini A. Breast hamartoma: a case report. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;89:145-7.
- Herbert M, Sandbank J, Liokumovich P, Yanai O, Pappo I, Karni T, ve ark. Breast hamartomas: clinicopathological and immunohistochemical studies of 24 cases. *Histopathology.* 2002;41:30-4.
- Dahnert W. *Radiology Review Manual*, 5. ed. Philadelphia: Lippincott; 2003:537-66.
- Siegelman ES, Rosen MA. Tüm Vücut MRG, çev. Olgun DÇ. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2008:425-73.
- Ortiz BM, Hernandez DB, Mateos CR, Garcia FJR. Benign breast diseases: clinical, radiological and pathological correlation. *Ginecol Obstet Mex.* 2002;70:613-8.
- Watson L. Breast hamartoma. *Radiol Technol.* 2001;72:611-3.
- Brinck U, Fischer U, Korabiowska M, Jutrowski M, Schauer A, Grabbe E. The variability of fibroadenoma in contrast-enhanced dynamic MR mammography. *Am J Roentgenol.* 1997;168:1331-4.
- Temiz M, Aslan A, Bozkurtoglu H, Atik E, Beyaz F, Canbolant E, ve ark. Fibroadenom ile karışabilen büyük meme hamartomu olgusu. *Meme Sağlığı Derg.* 2008;4:3.
- Arrigoni MG, Dockerty MB, Judd ES. The identification and treatment of mammary hamartoma. *Surg Gynecol Obstet.* 1971;133:577-82.
- Magdalene KF, Robin G, Sapna M. Mammary hamartoma—a clinical dilemma. *Gulf J Oncolog.* 2014;1:87-90.
- Farrokh D, Hashemi J, Ansari-pour E. Breast hamartoma: mammographic findings. *Iran J Radiol.* 2011;8:258-60.
- Weinzweig N, Botts J, Marcus E. Giant hamartoma of the breast. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107(5):1216-20.
- Silva B, Rodrigues JS, Borges US. Large mammary hamartoma of axillary supernumerary breast tissue. *Breast.* 2006;15:135-6.
- Latifoğlu O, Ayhan S, Cömert M, Yenidünya S, Çenetoğlu S, Atabay K. Asimetrik meme nedeni olarak hamartom: iki olgu sunumu. *Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derg.* 1997;5(3):87-93.
- Tse GMK, Law BKB, Ma TKF, Chan ABW, Pang LM, Chu WCW, ve ark. Hamartoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol.* 2002;55:951-4.
- Oueslati S, Salem A, Chebbi A, Mhiri S, Kribi L, Rombhane BK, ve ark. Hamartome du sein. *Imagerie de la Femme.* 2007;17:19-25.
- Fsiher JC, Hanby AM, Robinson L, Millis RR. Mammary hamartoma. A review of 35 cases. *Histopathology.* 1992;20:99-106.
- Hogeman KE, Ostberg G. Three cases of postlactational breast tumor of peculiar type. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1968;73:169-76.
- Linell F, Ostberg G, Soderstrom J, Andersson I, Hildell J, Ljungvist U. Breast hamartomas: an important entity in mammary pathology. *Virchows Arch Path Anat and Histol.* 1979;383:253-64.
- Hesler C, Schnyder P, Ozello L. Hamartoma of the breast. Diagnostic observation of 16 cases. *Radiology.* 1978;126:95-8.
- Masciadri N, Ferranti C. Benign breast lesions: ultrasound. *J Ultrasound.* 2011;14(2):55-65.
- Cucci E, Santoro A, Di Gesu C, Ciuffreda M, Maselli G, Piro A, ve ark. Integrated imaging of breast hamartoma: two case reports. *Breast Dis.* 2015;35(1):53-7.
- Erdem G, Karakas HM, Işık B, Fırat AK. Advanced MRI findings in patients with breast hamartomas. *Diagn Interv Radiol.* 2011;17(1):33-7.
- Ravakhah K, Javadi N, Simms R. Hamartoma of the breast in a man: first case report. *Breast J.* 2001;7:266-8.
- Deshpande A, Munshi M. Mammary hamartoma: report of two cases including one in a male breast, and review of the literature. *Indian J Pathol Microbiol.* 2004;47:511-5.
- Khadiolkar V, Jehagirdar R. Breast hamartoma presenting as prepubertal gynecomastia. *Indian Pediatr.* 2009;46:446-7.

Effects of Amputation Level on Hospital Costs and Length of Hospital Stay in Diabetic Foot Disease*

Diyabetik Ayak Hastalığında Ampütasyon Seviyesinin Hastane Maliyetleri ve Hastanede Kalış Süresi Üzerindeki Etkileri

Abstract

Aim: Diabetic foot disease (DFD) is a serious complication of diabetes mellitus and also represents a considerable financial burden to society. In this study, we aimed to evaluate the effects of amputation level on hospital costs and length of hospital stay in patients with DFD who were treated with major amputations.

Materials and Methods: Data of 72 patients who were hospitalized and underwent major amputations after a DFD diagnosis at our hospital between 2010 and 2017 were reviewed retrospectively. According to the level of amputation performed, three patient groups were identified: below-knee amputation (BKA) group, above-knee amputation (AKA) group, and two-stage (first BKA and then AKA) amputation (TSA) group. Data on hospital costs and length of hospital stay were reviewed. Hospital costs were evaluated under four categories: drug costs, resource/material costs, examination/treatment costs, and total costs. Results were compared with Kruskal–Wallis one-way analysis of variance.

Results: The BKA, AKA, and TSA groups consisted of 50 (25 males, 25 females), 11 (10, 1), and 11 (9, 2) patients, with a median patient age of 66, 64, and 66 years, respectively. For the BKA, AKA, and TSA groups, the median drug cost was \$1,058, \$1,072, and \$2,240, the median resource/material cost was \$223, \$405, and \$1,349, the median examination/treatment cost was \$2,628, \$2,405, and \$3,587, the median total cost was \$4,612, \$5,832, and \$6,848, and the median length of hospital stay was 35 days, 33 days, and 63 days, respectively. In terms of all cost categories and length of hospital stay, no statistically significant difference was found between the three groups ($p>0.05$).

Discussion and Conclusion: In DFD patients treated with major amputations, amputation level does not appear to make a significant difference in the amount of hospital costs and length of hospital stay.

Keywords: amputation; diabetes mellitus; diabetic foot disease, diabetic foot ulcer

Öz

Amaç: Diyabetik ayak hastalığı (DAH), ciddi diyabet (mellitus) komplikasyonlarından biridir ve toplum için önemli bir finansal yük teşkil etmektedir. Bu çalışmada tedavisinde majör ampütasyon uygulanan DAH hastalarında ampütasyon seviyesinin hastane maliyetleri ve hastanede kalış süresi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 2010–2017 yıllarında DAH tanısıyla hastanemize yatırılan ve majör ampütasyon uygulanan 72 hastaya dair veriler retrospektif olarak incelendi. Ampütasyonun uygulandığı seviyeye göre üç grup hasta tanımlandı: diz-altı ampütasyon (DAA) grubu, diz-üstü ampütasyon (DÜA) grubu, ve iki aşamalı (önce DAA sonra DÜA) ampütasyon (İAA) grubu. Hastane maliyetlerine ve hastanede kalış süresine dair veriler incelendi. Hastane maliyetleri dört kategoride değerlendirildi: ilaç maliyetleri, kaynak/malzeme maliyetleri, tetkik/edavi maliyetleri, toplam maliyet. Sonuçlar Kruskal–Wallis tek yönlü varyans analiziyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Sırasıyla, DAA, DÜA ve İAA grupları 50 (25 erkek, 25 kadın), 11 (10, 1) ve 11 (9, 2) hastadan oluşmakta olup ortalama hasta yaşı 66, 64 ve 66 yılı idi. Sırasıyla, DAA, DÜA ve İAA grupları için ortalama ilaç maliyeti 1.058\$, 1.072\$, 2.240\$, ortalama kaynak/malzeme maliyeti 223\$, 405\$, 1.349\$, ortalama tetkik/edavi maliyeti 2.628\$, 2.405\$, 3.587\$, ortalama toplam maliyet 4.612\$, 5.832\$, 6.848\$ olup ortalama yatış süresi ise 35 gün, 33 gün, 63 gün idi. Tüm maliyet kategorileri ve hastanede kalış süresi bakımından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tartışma ve Sonuç: DAH tedavisinde majör ampütasyon uygulanan hastalarda ampütasyon seviyesi hastanede kalış süreleri ve hastane maliyetleri açısından anlamlı bir fark oluşturur görünmemektedir.

Anahtar Sözcükler: ampütasyon; diabetes mellitus; diyabetik ayak hastalığı; diyabetik ayak ülseri

Omer Naci Ergin¹, Koray Sahin¹, Emre Kocazeybek¹, Ahmet Mucteba Yildirim¹, Irfan Ozturk²

¹ Department of Orthopedics and Traumatology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University

² Department of Orthopedics and Traumatology, Istanbul Florence Nightingale Hospital

Received/Geliş : 27.07.2020

Accepted/Kabul: 08.08.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.774704

Corresponding author/Yazışma yazarı

Koray Sahin

Turgut Özal Millet Cad., İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 34093 İstanbul, Turkey

E-mail: drkoraysahin@gmail.com

ORCID

Omer Naci Ergin: 0000-0001-6848-6930

Koray Sahin: 0000-0002-4759-4729

Emre Kocazeybek: 0000-0001-5861-8653

A. Mucteba Yildirim: 0000-0003-4460-815X

Irfan Ozturk: 0000-0001-7845-6794

* This paper was presented at the 28th Turkish National Orthopedics and Traumatology Congress (2018, Antalya).

INTRODUCTION

Globally, diabetes mellitus (DM) has become a serious health concern due to the increasing rates of sedentary lifestyle, obesity, unhealthy dietary habits, and tobacco use. The global prevalence of DM, which was 4.7% in 1980, reached 8.5% in 2014 and has since been rapidly increasing (1). Besides serious complications including cardiovascular and cerebrovascular diseases and renal failure, DM can also lead to diabetic foot disease (DFD), which is accompanied by high morbidity and mortality, causing important public health and social problems.

Basically, DFD is caused by impaired peripheral vascular circulation. The peripheral neuropathy can present with a wide range of symptoms. It can cause ulceration that may progress to wound infection, abscess formation, and osteomyelitis. The DFD incidence is expected to rise due to the increasing average life expectancy and DM prevalence. It has been reported that 15–25% of all DM patients worldwide will develop foot ulcer at least one time during their lifetime (2,3). Furthermore, DFD is a chronic pathology, with no definitive treatment in most cases. It is associated with recurrent hospitalizations for long periods of time, during which the treatment may eventually require an amputation of the affected foot (4). Given the related psychological and social problems, clinicians and patients often have great difficulty making the amputation decision and determining the amputation level. Also, DFD imposes a serious financial burden on the society and health-care system. Accordingly, in this study we aimed to evaluate the effects of amputation level on hospital costs and length of hospital stay in patients with DFD who underwent major amputations.

MATERIALS AND METHODS

Data of patients who visited the hospital of the Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine between January 2010 and December 2017 and were diagnosed with DM and DM-related complications (according to the International Classification of Diseases-9 and -10, codes 250.00-03 and E10-14, respectively) were reviewed retrospectively. Patients who underwent a below-knee amputation (BKA) or above-knee am-

putation (AKA) during their DFD treatment were identified. Medical records of the patients revealed that some patients who underwent BKA needed a second amputation, undergoing AKA procedures during the follow-up. These patients were categorized into a third group, the “two-stage amputation” (TSA) group. Hospitalizations of all patients, during which the amputations were performed at affiliated clinics (orthopedics and traumatology, cardiovascular surgery, plastic and reconstructive surgery, undersea and hyperbaric medicine, infectious diseases), were included. Costs recorded during the included hospitalizations were calculated by reviewing the registry and billing system of our institute and classified under four categories (drug costs, resource/material cost, examination/treatment cost, and total cost). All costs were first calculated in Turkish liras (TRY) and then converted into US dollars (USD) using the average currency rates in the corresponding years. Data on length of hospital stay were also noted. Previous hospitalizations and previous minor amputations, hospitalizations at other clinics, and costs related to care at outpatient clinics were excluded.

Study ethics

Prior to the study, the study protocol was approved by the Ethics Committee of the Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine (approval no. 3.7.2020-918).

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the NCSS 10 software (2015 Kaysville, Utah, USA). The normality of the distributions was tested by the Shapiro–Wilk test and checked graphically by histograms, Q-Q plot and box-plot graphs. Qualitative variables were described by percentages and frequencies while quantitative variables were described by median, minimum and maximum values. The groups were compared with Kruskal–Wallis one-way analysis of variance. No *post hoc* analysis was performed as no difference was found between the groups after statistical analysis. The groups were also assessed in terms of sex-related differences by Fisher’s exact probability test. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Table 1. Demographic and clinical data of the patients

	Below-knee amputation	Above-knee amputation	Two-stage amputation	<i>p</i>
Sex (female percentage)	25 males / 25 females (50)	10M / 1F (9.1)	9M / 2F (18.2)	0.016*
Median age, yr, (min.–max.)	66 (46–92)	64 (44–99)	66 (57–84)	0.897**
Patient number	50	11	11	
Number of amputated extremities	53	11	11	

max.: maximum; min.: minimum; yr: years

* Fisher's exact probability test

** Kruskal–Wallis one-way analysis of variance

Table 2. Study results given as median (minimum–maximum) values

	Below-knee amputation	Above-knee amputation	Two-staged amputation	<i>p</i>
Drug costs, \$	1,058 (36–22,200)	1,072 (70–5,494)	2,240 (504–6,159)	0.109*
Resource/material costs, \$	223 (19–10,139)	405 (27–2,543)	1,349 (175–8,115)	0.086*
Examination/treatment costs, \$	2,628 (626–17,802)	2,405 (670–9,288)	3,587 (1,714–13,000)	0.231*
Total costs, \$	4,612 (871–43,572)	5,832 (1,205–21,556)	6,848 (2,965–21,129)	0.162*
Length of hospital stay, days	35 (6–450)	33 (5–152)	63 (24–204)	0.186*

* Kruskal–Wallis one-way analysis of variance

RESULTS

After the evaluation of medical records, a total of 72 patients were found to meet the inclusion criteria. The BKA, AKA, and TSA groups consisted of 50 (25 males, 25 females), 11 (10, 1) and 11 (9, 2) patients ($p=0.016$), with a median patient age of 66, (range: 46–92), 64 (44–99), and 66 (57–84) years ($p=0.897$), respectively. Medical records of 3 patients who underwent BKA revealed that a second BKA was performed on the contralateral extremities during the follow-up. Therefore, the BKA group analyses of hospital costs and hospital stay were performed considering 53 extremities of 50 patients (Table 1).

For the BKA group, the median drug cost was \$1,058 (range: \$36–22,200), the median resource/material cost was \$223 (\$19–10,139), the median examination/treatment cost was \$2,628 (\$626–17,802), the median total cost was \$4,612 (\$871–43,572), and the median length of hospital stay was 35 (6–450) days.

For the AKA group, the median drug cost was \$1,072 (\$70–5,494), the median resource/material cost was \$405 (\$27–2,543), the median examination/treatment cost was \$2,405 (\$670–9,288), the median total cost was \$5,832 (\$1,205–21,556), and the median length of hospital stay was 33 (5–152) days.

For the TSA group, the median drug cost was \$2,240 (\$504–6,159), the median resource/material

cost was \$1,349 (\$175–8,115), the median examination/treatment cost was \$3,587 (\$1,714–13,000), the median total cost was \$6,848 (\$2,965–21,129), and the median length of hospital stay was 63 (24–204) days (Table 2).

No statistically significant difference was found between the three groups in terms of all cost categories and length of hospital stay ($p>0.05$) (Table 2).

DISCUSSION AND CONCLUSION

Awareness about DM and its complications has been on the rise in recent years as DM is considered the epidemic of the 21st century due to its high prevalence (5). However, DFD, one of the most serious complications of DM, has been a common study subject for its social and financial implications as well. Although findings reported in those studies can vary according to the socioeconomic facts of the country focused on, one common result is that DFD imposes a major financial burden on the society and national health-care system.

In the United States, at least 33% of all DM-related costs were reported to be associated with DFD treatment (6). The mean per-admission cost of DFD, which was around \$9,397 between 2005 and 2010, was reported to be significantly higher in patients with infection. It was also stated that 83% of all major

and 96% of all minor amputations were performed due to DFD, and that the presence of DM could increase the foot ulcer treatment costs by 10-fold (7). A systematic review found that the mean per-hospitalization cost of DFD was around \$14,922 and could reach up to \$81,364 in the case of an amputation (8). In the United Kingdom, the mean per-patient total annual DFD cost to the National Health Service was estimated at £7,800. During the years 2015 and 2016, the mean annual costs per healed, unhealed, and amputated foot were reported to be £2,140, £8,800, and £16,900, respectively (9). A Canadian study estimated that the total annual DFD cost to the national health-care system was \$547 million or \$21,371 per case in 2011. The authors stated that the average cost of DFD treatment increased beyond inflation, attributing this increase to the use of new treatment options including bioactive gauzes and the recent focus on peripheral vascular surgery for preventing amputations (10). In Europe, the 2008 Eurodiale study showed that mean per-patient cost of DFD varied from €7,147 to €18,790 and could increase up to €24,540 if an amputation was performed (11).

In developing countries, even though the total costs of DFD care appear to be lower than those observed in developed countries, DFD still causes large costs when compared to other national health expenditures. A study carried out in Turkey estimated the mean per-patient direct total cost of DFD at \$14,287, and attributed 51.5% of this cost to inpatient treatment (12). In India, it was reported that the mean per-patient total and in-hospital costs of DFD care were \$3,526 and \$2,547, respectively (13).

The cost of DFD care increases if the wound is complicated, and the highest costs are observed in the case of a major amputation. In this study, we focused on this fact and aimed to compare the hospital costs of DFD patients who underwent major amputations. To our knowledge, it is a first study to compare the effects of amputation level on hospital costs in this patient population. Moreover, a detailed evaluation was made by analyzing the cost data under certain categories. Our results showed that patients who underwent two-stage amputations caused higher health-care expenditures and experienced longer hospital stays,

compared to patients treated with single-stage BKAs or AKAs. However, the differences between the three groups were not found to be statistically significant.

It is known that hospital costs do not constitute the most important factor while determining the amputation level in patients with DFD. Instead, the condition of the affected limb, comorbidities in the case, expectations of the patient and his family are and should be the primary considerations during the treatment. The amputation should be followed by adequate orthosis-based patient mobilization, with minimum risk of re-operation. However, it is also true that the financial burden of DFD treatment on health-care systems is unignorable. Therefore, in this study we presented data on direct hospital costs associated with DFD. However, the actual costs are greater when indirect costs caused by disability and losses of work capacity are also taken into account. Accordingly, recent studies have put emphasis on the importance of preventive medicine and limb salvage procedures, reporting that multidisciplinary approach is the mainstay of the management of DFD, providing better outcomes and lower amputation rates (14–17).

Finally, other limitations of our study should also be noted, the main of which are its retrospective design, use of a small number of patients from a single center, and lack of outpatient follow-up and home-care cost data. Also, despite our meticulous efforts, we obtained our study data from the registry system of our institute by using the ICD codes and errors due to coding mismatches are possible. As a result, it is possible that our findings might not represent the actual costs with sufficiently high accuracy.

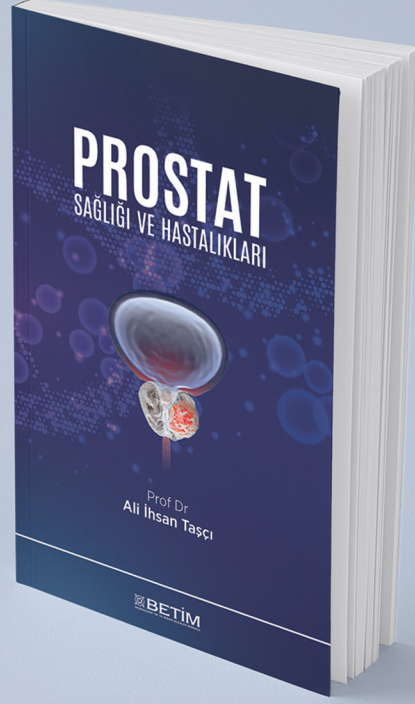
In conclusion, our results suggest that amputation level in DFD treatment with major amputations does not make a significant difference in hospital costs and length of hospital stay. However, further larger-scale studies are needed to better reflect and estimate the actual financial costs of DFD.

Conflict-of-Interest and Financial Disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

1. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215–22.
2. Bild DE, Selby JV, Sincock P, Browner WS, Braveman P, Showstack JA. Lower-extremity amputation in people with diabetes. *Epidemiology and prevention. Diabetes Care*. 1989;12(1):24–31.
3. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293(2):217–28.
4. Hobizal KB, Wukich DK. Diabetic foot infections: current concept review. *Diabet Foot Ankle*. 2012;3:10.3402/dfa.v3i0.18409.
5. Jaacks LM, Siegel KR, Gujral UP, Narayan KM. Type 2 diabetes: a 21st century epidemic. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(3):331–43.
6. Driver VR, Fabbi M, Lavery LA, Gibbons G. The costs of diabetic foot: the economic case for the limb salvage team. *J Vasc Surg*. 2010;52(Suppl. 3):17S–22S. [with correction in *J Vasc Surg*. 2010;52(6):1751].
7. Hicks CW, Selvarajah S, Mathioudakis N, Sherman RL, Hines KE, Black JH, et al. Burden of infected diabetic foot ulcers on hospital admissions and costs. *Ann Vasc Surg*. 2016;33:149–58.
8. Petrakis I, Kyriopoulos JJ, Ginis A, Athanasakis K. Losing a foot versus losing a dollar; a systematic review of cost studies in diabetic foot complications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017;17(2):165–80.
9. Guest JF, Fuller GW, Vowden P. Diabetic foot ulcer management in clinical practice in the UK: costs and outcomes. *Int Wound J*. 2018;15(1):43–52.
10. Hopkins RB, Burke N, Harlock J, Jegathisawaran J, Goeree R. Economic burden of illness associated with diabetic foot ulcers in Canada. *BMC Health Serv Res*. 2015;15:13.
11. Prompers L, Huijberts M, Schaper N, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, et al. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia*. 2008;51(10):1826–34.
12. Oksuz E, Malhan S, Sonmez B, Numanoglu Tekin R. Cost of illness among patients with diabetic foot ulcer in Turkey. *World J Diabetes*. 2016;7(18):462–9.
13. Shobhana R, Rao PR, Lavanya A, Vijay V, Ramachandran A. Foot care economics--cost burden to diabetic patients with foot complications: a study from southern India. *J Assoc Physicians India*. 2001;49:530–3.
14. Driver VR, Goodman RA, Fabbi M, French MA, Andersen CA. The impact of a podiatric lead limb preservation team on disease outcomes and risk prediction in the diabetic lower extremity: a retrospective cohort study. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2010;100(4):235–41.
15. Driver VR, Madsen J, Goodman RA. Reducing amputation rates in patients with diabetes at a military medical center: the limb preservation service model. *Diabetes Care*. 2005;28(2):248–53.
16. Zayed H, Halawa M, Maillardet L, Sidhu PS, Edmonds M, Rashid H. Improving limb salvage rate in diabetic patients with critical leg ischaemia using a multidisciplinary approach. *Int J Clin Pract*. 2009;63(6):855–8.
17. Hartemann-Heurtier A, Ha Van G, Danan JP, Koskas F, Jacqueminet S, Golmard JL, et al. Outcome of severe diabetic foot ulcers after standardised management in a specialised unit. *Diabetes Metab*. 2002;28(6 Pt 1):477–84.



PROSTAT

SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

Prof Dr
Ali İhsan Taşçı

Bazen gençlerde, daha sıklıkla da yaşlanma ile birlikte, erkeklerin birçoğunda prostat ve idrar yolları ile ilgili hastalıklar görülebilmektedir. Prostat konusunda doğru bilgiye ulaşmak isteyenler için hazırlanmış bu kitapta; prostatın yapısı, fonksiyonları, hastalıkları, hastalıklardan korunma, alternatif ve tamamlayıcı tıp uygulamaları sade bir dille anlatılmaya çalışılmıştır.

BETİM KİTAPLIĞI

Modifiye Görsel Manyetik Rezonans Derecelendirme Skalası'nın Alzheimer Hastalığında Kullanımı ve Kognitif Gerileme ile İlişkisi

Use of the Modified Visual Magnetic Resonance Rating Scale in Alzheimer's Disease and Its Correlation with Cognitive Decline

Öz

Amaç: Alzheimer hastalığı (AH) araştırmaları için daha ileri nörogörüntüleme teknikleri geliştirilmiş olsa da, yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) AH'nin klinik tanısında önemini korumaktadır. Birçok parametreyi değerlendiren kapsamlı görsel MRG derecelendirme ölçeklerinin, hastalığın kognitif ve davranışsal görünümüyle ilişkisi yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmada, Modifiye Görsel Manyetik Rezonans Derecelendirme Skalası'nın (MGMRDS) 7 alt bölümünün, AH tanısı almış hastaların demografik, kognitif ve davranışsal verileri ile korelasyonunu değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif çalışmamıza beyin MRG ve nöropsikometrik test (NPT) verileri olan, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (DSM-IV-TR) ölçütleri ile Ulusal Nörolojik ve İletişimsel Bozukluklar ve İnme Enstitüsü & Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Bozukluklar Derneği (NINCDS-ADRDA) kriterleri temelinde AH tanısı almış, 50 yaş ve üzeri toplam 42 hasta dahil edildi. Beyin MRG verileri, hasta yaş, cinsiyet ve tanı verilerine kör bir nöroradyolog tarafından MGMRDS kullanılarak değerlendirildi. MGMRDS verilerinin kognitif ve davranışsal test sonuçlarıyla korelasyonu incelendi.

Bulgular: Hastaların %61,9'u kadın, yaş ortalaması 75,19±9,26 (53-92) yıl idi. Ortalama eğitim süresi 5,02±4,84 (0-15) yıl, ortalama hastalık süresi 4,52±2,94 yıldır. Ortalama Mini Mental Durum Testi skoru 18,51±5,43 (4-30) iken, ortalama Klinik Demans Derecelendirmesi (KDD) skoru 1,07±0,42 (0,5-2,0) idi. Sulkal atrofi puanları uzun süreli hatırlama ve yüz tanıma ile negatif korele idi; ventriküler atrofi skorları ise öğrenme puanları, meyve-insan ve yüz tanıma değişkenleri ile ters korelasyon gösterdi. Anlık hatırlama, öğrenme puanı, kendiliğinden hatırlama, meyve-insan ve KDD değişkenleri ile mediyal temporal atrofi değişkeni arasında anlamlı ilişki gözlemlendi.

Tartışma ve Sonuç: Beyin MRG'ye dayalı görsel derecelendirme skalaları kullanmak, demans değerlendirmelerinde tanıyı doğrulayıcı, ucuz ve pratik bir yaklaşımdır. MGMRDS, kognitif (yürütücü işlevler, bellek, dikkat, dil) verileri de anlamlı korelasyon göstermektedir. Bu ölçeği daha geniş hasta gruplarında değişik kognitif bozukluklarda değerlendirecek çalışmalar klinik açıdan faydalı olacaktır.

Anahtar Sözcükler: demans; nörogörüntüleme skalası; nörokognitif testler

Burcu Polat¹, Nesrin Helvacı Yılmaz¹, Sabriye Şennur Bilgin², Lütfü Hanoğlu¹

¹ İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

² İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Geliş/Received : 13.05.2020

Kabul/Accepted: 03.07.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.737253

Yazışma yazarı/Corresponding author

Burcu Polat

Kazım Karabekir Cad., Metin Sok., Medipol Mega Hastanesi, 34214 İstanbul, Türkiye
E-posta: burcupolat@medipol.edu.tr

ORCID

Burcu Polat: 0000-0002-4104-8508
Nesrin Helvacı Yılmaz: 0000-0001-7566-1063
Sabriye Şennur Bilgin: 0000-0003-1795-2596
Lütfü Hanoğlu: 0000-0003-4292-5717

Abstract

Aim: Although more advanced neuroimaging techniques have been developed for research on Alzheimer's disease (AD), structural magnetic resonance imaging (MRI) remains important in the clinical diagnosis of AD. The relationship between comprehensive MRI visual rating scales evaluating many parameters and cognitive and behavioral appearances of the disease has not been adequately investigated. In this study, we aimed to evaluate the correlation of the 7 sub-sections of the Modified Visual Magnetic Resonance Rating Scale (MVMRRS) with demographic, cognitive, and behavioral characteristics of patients diagnosed with AD.

Materials and Methods: The retrospective study included a total of 42 patients aged 50 years and older whose brain MRI and neuropsychometric test results were available and who were diagnosed with AD according to the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) and of the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke & the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA). By use of the Modified Visual Magnetic Resonance Rating Scale (MVMRRS), the brain MRI data were evaluated by a neuroradiologist blinded to the patient age, sex, and diagnosis data. Correlation of MVMRRS data with cognitive and behavioral test results was analyzed.

Results: The mean patient age was 75.19±9.26 (53-92) years and 61.9% of all patients were female. The mean education level was 5.02±4.84 (0-15) years and the mean illness duration was 4.52±2.94 years. The mean Mini-Mental State Examination score was 18.51±5.43 (4-30) while the mean Clinical Dementia Rating (CDR) score was 1.07±0.42 (0.5-2.0). Sulcal atrophy scores were negatively correlated with long-term recall and facial recognition while ventricular atrophy scores were inversely correlated with the learning scores and fruit-human and facial recognition parameters. A significant relationship was observed between the immediate recall, learning score, spontaneous recall, fruit-human, and CDR variables and the medial temporal atrophy variable.

Discussion and Conclusion: In dementia assessment, the use of MRI-based visual rating scales is an inexpensive and practical approach that also improves the diagnostic accuracy. Furthermore, the MVMRRS shows significant correlation with cognitive (executive functions, memory, attention, and language) data. Further studies to evaluate this scale in larger groups of patients with different patterns of cognitive impairment would be of clinical benefit.

Keywords: dementia; neurocognitive assessment; neuroimaging scale

GİRİŞ

Alzheimer Hastalığı (AH), mediyal temporal lob ve asosiyatif neokortikal yapıları da etkileyen kronik nörodegeneratif bir hastalıktır. Yapısal beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları, AH'de klinik değerlendirme için önem arz ederken ayırıcı tanıda kafa içi yer kaplayan kitle, subdural kanama, vasküler malformasyon ve normal basınçlı hidrosefali bulgularını da göstermeye yardımcı olmaktadır (1,2).

AH'de beyin MRG; hipokampal ve entorinal korteks hacmi, gri madde ve kortikal kalınlıkta azalma ve de ventriküler ve sulkal hacimde artma gösterir (3,4). Hipokampal ve entorinal korteks atrofisinin hastalığın progresyon takibi için belirteç olduğu bilinmektedir (5,6). Atrofiye ek olarak, bilateral frontal, pariyetal, temporal ve oksipital loblarda kortikal kalınlık artışı bildirilmiştir (7). Ayrıca AH'de sadece kortikal atrofi değil vasküler patolojileri düşündüren, T2 ve FLAIR sekanslarda görülen ak madde değişiklikleri de önemlidir (8). Capizzano ve ark. özellikle frontal (%70) lobdaki ak madde hiperintensite hacminin global kortikal atrofi derecesi ile korele olduğunu belirtmiştir (9).

Difüzyon tensör görüntüleme, manyetik rezonans spektroskopisi ve fonksiyonel MRG (fMRG) gibi daha ileri MRG teknikleri geliştirilmiş bulunsu da, yapısal MRG

AH tanısında ve klinik uygulamada önemini korumaktadır (10). Beyin MRG'de gözlenen AH'ye bağlı atrofi ve ak madde değişikliklerini incelemeye yönelik görsel skalalar geliştirilmiştir (11-13). Görsel skalalar, çoğu hastada zaten gerçekleştirilmiş olan yapısal görüntüleme üzerinden ilave maliyet ortaya çıkmaksızın ek değerlendirmeler yapma ve tanının güvenilirliğini artırma imkanı sağlamaktadır (14,15). Yapılan çalışmalarda kortikal atrofiyi, ak madde değişikliklerini ve temporal lob atrofisini değerlendirebilen farklı skalaların birlikte kullanılması önerilmektedir (16,17). Bu şekilde 6 ölçeğin birlikte kullanımına dayanan otomatik sınıflandırma ile herhangi bir ölçeğin tek başına kullanımına kıyasla farklı demans türleri normal kontrollerden daha iyi ve doğru ayırt edilebilmektedir. Ölçeklerin kombine kullanımıyla elde edilen sonuçlar, uzman değerlendirmesi ve moleküler biyobelirteçlerin kullanıldığı çalışmalarda elde edilen sonuçlarla karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur (15). Jang ve ark. hipokampal atrofi, kortikal atrofi, ventriküler genişleme ve küçük damar hastalığı ölçekleri gibi önceden var olan görsel derecelendirme ölçeklerini entegre ederek oluşturdukları bir "kapsamlı görsel derecelendirme ölçeği" (İng. *comprehensive visual rating scale*) kullanarak AH'li, hafif bilişsel bozukluklu (HBB) ve normal yaşlı bireyleri volumetrik ölçümlere kıyasla daha yüksek sensitiviteyle ayırt

edebildiklerini ve HBB'nin AH'ye dönüşümünü öngörebildiklerini bildirmiştir (18,19).

Yalçın ve ark. tarafından geliştirilen ve atrofi, ak madde hasarı, bazal gangliyon ve infratentoryal bölgedeki infarktların görsel olarak değerlendirilmesine dayanan "Modifiye Görsel Manyetik Rezonans Derecelendirme Skalası" (MGMRDS), yukarıda değinilen pek çok farklı skalanın ve ayrıca demans tanısında kullanılan görsel skalaların kombinasyonundan oluşmaktadır (20). Yukarıdaki tüm önerileri karşılayan bu skalanın Mini Mental Durum Testi (MMDT) (*the Mini-Mental State Examination—MMSE*) ile dejeneratif ve non-dejeneratif süreçleri birbirinden ayırmada etkili olduğu gösterilmiştir (20).

Beyin MRG'deki değişikliklerin nöropsikometrik testler (NPT) ile ilişkisini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. NPT bataryası, demans tanı ve sınıflamasında kullanılan, oldukça faydalı bir dizi testtir. NPT, klinik ve nöroradyolojik verileri destekler (21). Mediyal temporal lob atrofi MMDT ile en korele bulgu (3) iken, hipokampal atrofi ve ventriküler genişleme Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Kognitif Altölçeği (AHDÖ-Kog) (*the Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale—ADAS-Cog*) skorları ile en iyi korelasyon gösteren beyin MRG bulgusudur (22). Hem AHDÖ-Kog hem de MMDT özellikle sol temporal lobdaki gri madde dejenerasyonunu yansıtırken, MMDT skorları daha çok frontotemporaldeki ak madde değişiklikleri ile ilintilidir (23). Ancak AH, görülen bilişsel bozukluklar ve davranışsal semptomlar açısından heterojendir ve hem kognitif bozulma hem de davranış patolojilerinin beyin görüntüleme ile ilişkisi komplekstir. Bizim kullandığımız tarzda pek çok parametreyi değerlendiren kapsamlı görsel ölçeklerin, hastalığın kognitif ve davranışsal görünümüyle ilişkileri yeterince araştırılmamıştır. Dolayısıyla bu çalışmada, AH tanısı almış hastalarda MGMRDS'nin 7 alt bölümünün, hastaların demografik, kognitif ve davranışsal özellikleri ile korelasyonunu değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, 2014—2019 döneminde İstanbul Medipol Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı veri bankasında beyin MRG ve NPT kayıtları bulunan ve de Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (*DSM-IV-TR*) ölçütlerine ve Ulusal Nörolojik ve İletişimsel Bozukluklar ve

İnme Enstitüsü & Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Bozukluklar Derneği (*the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke & the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association—NINCDS-ADRDA*) kriterlerine göre AH tanısı konmuş olan 50 yaş ve üzeri toplam 42 hasta dahil edildi. Frontotemporal ve mikst tip demans tanısı almış hastalar ile beyin MRG'de tümör, akut iskemi ve hemoraji tespit edilen hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmada radyolojik ve nöropsikometrik verilere odaklanıldığı için komorbiditeler dikkate alınmadı. NPT değerlendirmeleri esnasında hastaların vitamin B12 ve 25 (OH) D düzeyleri ile karaciğer, böbrek ve tiroit fonksiyon test sonuçları normal sınırlar içindeydi. Tüm hastaların verileri, aynı MRG cihazı (*Achieva 3.0 T Philips Healthcare*, Hollanda) kullanılarak elde edildi. Üç boyutlu T-1 ağırlıklı sagittal imajlar 3D-SPGR sekansı ($TR=6,6\text{ ms}$, $TE=3,0\text{ ms}$, $matriks=224\times 224$), 190 kesit ve 1 mm kalınlık ile *gap'siz* elde edildi. Ak madde lezyonları 3D-FLAIR imajlar ($TR=4800\text{ ms}$, $TE=340\text{ ms}$, $matriks=224\times 224$) ve 340 kesit ve 1 mm kalınlık ile *gap'siz* elde edilen kesitlerle değerlendirildi. Hastaların beyin MRG verileri, yine hastaların yaş, cinsiyet ve tanı verilerine kör bir nöroradyolog tarafından, MGMRDS ile değerlendirildi (20). Mediyal temporal atrofi (MTA), periventriküler ak madde lezyonları (PAML) (*periventricular white matter hyperintensity—PWMH*), subkortikal ak madde lezyonları (SAML) (*subcortical white matter hyperintensity—SWMH*), sulkal atrofi (SA), ventriküler atrofi (VA), bazal gangliya infarktları (BGİ) ve infratentoryal infarktlar (İTİ) görsel derecelendirme ile skorlandı (Tablo 1).

MGMRDS farklı görüntüleme çalışmalarındaki birçok kriter göz önüne alınarak oluşturulmuştur. Özellikle Yue ve ark.'ın (13) çalışmasına göre sulkal ve ventriküler atrofi değerlendirilirken, Scheltens ve ark.'ın (3) çalışmasına göre mediyal temporal atrofi, Fazekas ve ark. (11), Scheltens ve ark. (3), ve Erkinjuntti ve ark.'ın (24) çalışmalarına göre de periventriküler, subkortikal ve derin ak madde, bazal gangliya ve infratentoryal lezyon değerlendirmeleri yapılmıştır.

Sulkal atrofi; santral sulkusun, interhemisferik sulkusun ve diğer kortikal sulkusun genişliğine göre 0'dan 9'a kadar derecelendirilmiştir. Aksiyal rekonstrüksiyon T1 görüntülerinden ($TR=6,6\text{ ms}$, $TE=3\text{ ms}$, 1 mm kesit kalınlığı) santral sulkusun en iyi görüldüğü kesit seviyesinden (ters omega işaretinin bulunduğu kesitler) değerlendirme yapılmıştır.

Ventriküler atrofi 0'dan 9'a kadar derecelendirilmiştir. Aksiyal rekonstrüksiyon T1 görüntülerinden (TR=6,6 ms, TE=3 ms, 1 mm kesit kalınlığı) üçüncü ventrikül ile frontal ve oksipital hornların aynı kesitte bulunduğu rekonstrüksiyondan değerlendirme yapılmıştır.

Mediyal temporal atrofi 0'dan 4'e kadar derecelendirilmiştir. Koronal rekonstrüksiyon FLAIR görüntülerinden (TR=4800 ms, TE=340 ms, 1 mm kesit kalınlığı) koroid fissür genişliği, temporal horn ve hipokampus korpus yüksekliği anterior pons seviyesinden değerlendirilmiştir.

Periventriküler ak madde lezyonları, aksiyal rekonstrüksiyon FLAIR görüntülerinden (TR=4800 ms, TE=340 ms, 1 mm kesit kalınlığı) 0'dan 4'e kadar derecelendirilmiştir. Ventriküler sistem boyunca anterior ve posterior hornlar boyunca ak madde lezyonları ve birbirleriyle birleşme eğilimi gösteren yüksek sinyalli alanlar değerlendirilmiştir.

Subkortikal ak madde lezyonları, aksiyal rekonstrüksiyon FLAIR görüntülerinden (TR=4800 ms, TE=340 ms, 1 mm kesit kalınlığı) 0'dan 4'e kadar derecelendirilmiştir. Ak madde içinde bulunan ancak periventriküler alana ulaşmayan ak madde lezyonları değerlendirilmiştir.

Bazal gangliya infarktları 0'dan 2'ye kadar derecelendirilmiştir. Aksiyal rekonstrüksiyon FLAIR görüntülerinden (TR=4800 ms, TE=340 ms, 1 mm kesit kalınlığı) kaudat nükleus, putamen, globus pallidus ve talamus lezyonları değerlendirilmiştir.

Infratentoryal infarktlar 0'dan 2'ye kadar derecelendirilmiştir. Aksiyal rekonstrüksiyon FLAIR görüntülerinden (TR=4800 ms, TE=340 ms, 1 mm kesit kalınlığı) beyin sapı ve serebellum lezyonları değerlendirilmiştir.

Skalanın detayları Tablo 1'de verilmiş, Görsel 1 ile 4'te değerlendirilen MRG görüntülerinden örnekler sunulmuştur.

Kognitif ve Davranışsal Değerlendirme

Hastaların genel bilişsel durumu MMDT (25) ile değerlendirildi. Demans düzeyinin belirlenmesinde Klinik Demans Derecelendirmesi'nden (KDD) (*Clinical Dementia Rating—CDR*) (26) yararlanıldı. Hastaların davranışsal semptomlarının değerlendirilmesinde Nöropsikiyatrik Envanter (NPE) (27) ve Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ) (28) kullanıldı. Nöropsikomatrik değerlendirme dil, bellek, dikkat ve yürütücü işlevler ve görsel algısal işlevsellik alanları için kullanılan bir batarya ile yapıldı. Dil için Boston Adlandırma Testi kısa formu (29); bellek için Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) (Türkçe sözlü

bellek testi) (30); Wechsler Bellek Ölçeği (WBÖ) görsel bellek alt testi; dikkat ve yürütücü işlevler için İleri ve Geri Sayı Menzili Testi (31), Sözel Akıcılık Testi (32), Saat Çizim Testi (33) uygulandı. Benton Yüz Tanıma Testi kısa formu ve Çizgi Yönü Belirleme Testi görsel algısal işlevleri değerlendirmek için kullanıldı (31,34). Meyve-insan ve de K, A ve S harfleri ile başlayan kelime (KAS) testleri sözel akıcılığı değerlendirmede kullanıldı (35).

Çalışma etiği

Çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurulu tarafından retrospektif bir çalışma olarak onaylanmıştır (27/02/2019, 10840098-604.01.01-E.8226).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS (v. 22.0) programı kullanılarak gerçekleştirildi. G*POWER programıyla korelasyon analizi için minimum örneklem büyüklüğü 29 olarak belirlendi. Korelasyon analizi için Cohen etki büyüklüğü 0,5, α 0,05 ve tahmini güç 0,80 olarak alındı. Tanımlayıcı istatistikler olarak sayı, yüzde, ortalama±standart sapma ve ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanıldı. Sürekli verilerin karşılaştırmasında ise Shapiro-Wilk testi kullanıldı; normallik testi sonucunda normal dağılım görülmediğinden kategorik grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, sürekli verilerin karşılaştırılmasında Spearman korelasyon analizi kullanıldı. $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kırk iki hastanın 26'sı (%61,9) kadın, 16'sı (%38,1) erkek, yaş ortalaması 75,19±9,26 (53-92) yıl idi. Ortalama eğitim süresi 5,02±4,84 (0-15) yıl iken, ortalama hastalık süresi 4,52±2,94 yıldır. Ortalama MMDT skoru 18,51±5,43 (4-30) iken, KDD ortalaması 1,07±0,42 (0,5-2,0) idi.

Hastaların beyin MRG görüntüleri, yukarıda sayılan 7 parametre üzerinden MGMRDS ile değerlendirildi. MGMRDS skorları cinsiyete göre karşılaştırıldı; VA skorları erkeklerde daha yüksek seyrederken, diğer skorlar ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 2).

SA, VA, MTA ve İTİ skorları yaşla birlikte artarken PAML, SAML ve BGİ skorları ile yaş arasında ilişki yoktu. Eğitim ve hastalık süreleri ile MGMRDS skorları arasında da ilişki gözlenmedi (Tablo 3).

Tablo 4'te hastaların MGMRDS skorları ile NPT verilerinin korelasyonu sunulmuştur. SA skorları, WBÖuzsürhat (görsel bellek uzun süreli hatırlama) ve yüz tanıma

Tablo 1. Modifiye Görsel Manyetik Rezonans Derecelendirme Skalası (MGMRDS)

Atrofi	Sulkal	0-9	
	Ventriküler	0-9	
MTA*	Koroid fissür genişliği	Temporal horn genişliği	Hipokampal formasyon yüksekliği
0	Normal	Normal	Normal
1	↑	Normal	Normal
2	↑↑	↑	↓
3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓
AML**	Periventriküler	Subkortikal	
	0 - Lezyon yok 1 - Odak 2 - İnce çizgiler 3 - Halo 4 - Düzensiz, derin ak maddede yaygın	0 - Lezyon yok 1 - < 5 küçük fokal ve/veya <2 büyük fokal lezyon 2 - 5-12 küçük fokal ve /veya 2-4 büyük fokal lezyon 3 - >12 küçük fokal ve/veya >4 büyük fokal veya konflüen lezyon 4 - Konflüen lezyon hakimiyeti	
İnfarktlar	Bazal gangliya	İnfratentoryal	
	0 - Lezyon yok 1 - Birkaç lezyon (1-3) 2 - Birçok lezyon (>4)	0 - Lezyon yok 1 - Birkaç lezyon (1-3) 2 - Birçok lezyon (>4)	
Diğer	Tümör vb.		

* MTA: mediyal temporal atrofi

** AML: ak madde lezyonları

ile ters korele iken, VA, SBSTögrpuan (sözel bellek toplam öğrenme puanı), meyve-insan ve yüz tanıma değişkenleri ile ters korele idi. SBSTanlık (sözel bellek anlık hatırlama), SBSTögrpuan, SBSTkenhat (sözel bellek kendiliğinden hatırlama), meyve-insan ve KDD değişkenleri ile MTA arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut idi. Son olarak PAML skorları yüksek olanların, yüz tanıma skorları negatif yönde etkilenmişti. SAML, BGİ ve İTİ ile NPT verileri arasında ilişki tespit edilmedi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Demans tanısında klinik, nöropsikometrik testler ve beyin görüntüleme verileri birlikte değerlendirilir (21). Klinikte değerlendirilen hastaların, demans tip ve derecesini analiz etmek amacıyla beyin görüntüleme bulgularını kullanmaya yönelik çalışmalarda, kortikal/subkortikal atrofi ve ak madde lezyonları gibi özelliklere odaklanılmıştır (36). Bu bulguların değerlendirilmesi genelde görsel derecelendirmelerle yapılır (3,37). Bizim çalışmamızda da, Yalçiner ve

ark. (20) tarafından önerilen ve beyin MRG sonuçlarını görsel derecelendirme esasına göre skorlayan MGMRDS, Alzheimer tipi demans hastalarımızın nörogörüntülemelerine uygulanmış ve elde edilen verilerin nöropsikometrik verilerle korelasyonu araştırılmıştır.

Çalışmamızda ak madde lezyonları ile yaş arasında anlamlı bir ilişki görülmezken, atrofi ile yaş arasında literatürle uyumlu şekilde pozitif korelasyon saptandı (38). Sulkal atrofi, WBÖ uzun süreli hatırlama ve yüz tanıma skorlarındaki artış ile ters korele iken, ventriküler atrofi, SBST öğrenme puanı, meyve-insan ve yüz tanıma puanları ile ters korele idi. Bu durum, sulkal ve ventriküler atrofiyle birlikte epizodik bellek, yürütücü işlevler ve sözel akıcılığın negatif yönde etkilendiğini göstermektedir. AH'nin erken dönemlerinde atrofi daha nadir iken hastalıklar ilerledikçe belirginleşir. Yaşa bağlı normal beyin atrofisinden bağımsız olarak AH patolojisi, T1 ağırlıklı görüntülerde gözlemlendiği gibi tüm beyin ve hipokampal atrofi ve ventriküler genişleme ile ilişkilidir (8). Hipokampal atrofi bellek kaybının primer belirleyicisidir. Yürütücü işlev

Tablo 2. MGMRDS skorlarının cinsiyete göre karşılaştırılması

MGMRDS skorları	Erkek	Kadın	p
	Medyan (min.–maks.)	Medyan (min.–maks.)	
SA	6,00 (1,00–8,00)	6,00 (2,00–8,00)	0,937
VA	7,00 (3,00–8,00)	6,00 (2,00–8,00)	0,030
MTA	3,50 (2,00–4,00)	3,00 (0,00–4,00)	0,252
PAML	3,00 (1,00–4,00)	2,00 (0,00–4,00)	0,204
SAML	3,00 (0,00–4,00)	3,00 (0,00–4,00)	0,882
BGİ	1,00 (0,00–2,00)	0,00 (0,00–2,00)	0,197
İTİ	1,00 (0,00–2,00)	0,00 (0,00–2,00)	0,111

BGİ: bazal gangliya infarktları; İTİ: infratentoryal infarktlar; maks.: maksimum; MGMRDS: Modifiye Görsel Manyetik Rezonans Derecelendirme Skalası; min.: minimum; MTA: mediyal temporal atrofi; PAML: periventriküler ak madde lezyonları; SA: sulkal atrofi; SAML: subkortikal ak madde lezyonları; VA: ventriküler atrofi

Tablo 3. MGMRDS skorlarının yaş, eğitim süresi ve hastalık süresi ile korelasyonu

		SA	VA	MTA	PAML	SAML	BGİ	İTİ
Yaş	r ^s	0,440	0,399	0,381	0,240	0,032	0,289	0,330
	p	0,004	0,009	0,013	0,126	0,839	0,063	0,033
Eğitim süresi	r ^s	-0,209	0,137	0,125	-0,018	-0,168	-0,235	-0,062
	p	0,185	0,388	0,429	0,909	0,288	0,133	0,696
Hastalık süresi	r ^s	0,139	-0,114	0,121	0,136	-0,030	0,034	-0,138
	p	0,380	0,471	0,445	0,389	0,849	0,830	0,385

BGİ: bazal gangliya infarktları; İTİ: infratentoryal infarktlar; MGMRDS: Modifiye Görsel Manyetik Rezonans Derecelendirme Skalası; MTA: mediyal temporal atrofi; PAML: periventriküler ak madde lezyonları; SA: sulkal atrofi; SAML: subkortikal ak madde lezyonları; VA: ventriküler atrofi

kayıbı ise multipl beyin bölgesi ile ilişkilendirilir. Kortikal gri madde atrofisi de daha düşük NPT skorları ile ilişkilendirilmiştir (39,40). Beyin ve ventriküler atrofi oranları, AH'de kontrol ve HBB gruplarına göre daha belirgindir ve bu durum nöropsikolojik değerlendirme skorlarında da gözlenir (41). Volümetrik incelemelerde yıllık total beyin atrofisi AH'de %1,4 ila 2,2 iken, normal yaşlanmada (>70 yaş) %0,7'yi aşmaz. Bir çalışmada yıllık hipokampal atrofi AH'li hastalarda %4,7, kontrol grubunda ise %1,4 olarak tespit edilmiştir (42). Atrofi bu hastalığın monitörizasyonunda kullanılır.

Çalışmamızda eğitim ve hastalık süreleri ile MGMRDS skorları arasında bir ilişki gözlenmedi. NPT verilerine göre erkek hastalarımız WBÖ görsel bellek uzun süreli hatırlamada kötü performans sergilediler. Özellikle diyabetik olanlarda bu durum daha da belirgindi. Morfolojik olarak diyabet, hipokampus dahil frontal ve temporal loblarda nöron kaybı ve de posteriyor singulat korteks ve mediyal frontal/temporal girusun anormal fonksiyonel bağlantılılığı ile ilişkilidir. Klinik olarak diyabetik hastalarda yürütücü işlev, bilgi işleme, planlama, görsel–uzamsal yapı ve görsel bellekte gerileme görülür. Bu nedenle diyabetik demansta bilişsel işlevler sadece basit AH patolojisine bağlı mekanizmalarla değil, aynı zamanda bağimsız başka mekanizmalarla da etkilenmektedir (43).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu bir biçimde (41), MMDT, SBST tanıma testi, WBÖ anlık bellek, KAS, saat çizme ve yüz tanıma test performanslarında hastalık süresine paralel bozulmalar görüldü (41). Ayrıca SBST anlık, SBST öğrenme puanları, SBST kendiliğinden hatırlama, meyve–insan ve KDD değişkenleri ile MTA arasında anlamlı ilişki gözlemlendi. AH'li hastalarda kontrollere kıyasla anlamlı biçimde yüksek derecede MTA'ya rastlanmaktadır (3). Bizim hastalarımızdaki atrofi de, KDD skorları (hafif–orta düzeyde kognitif kayıp) ile uyumluydu. Hastalarımızdan periventriküler ak madde hiperintensitesi (PAML) yoğun olanlarda yüz tanıma fonksiyonundaki bozulma ön plandaydı. Vizyospasyal fonksiyonlar ve frontal yürütücü işlevler gibi kognitif performans alanları etkilendiğinden, bellek hastalarında total PAML yükünün klinik önemi vardır. Ölçülen yüksek PAML yükünün (i) frontal ve vizyospasyal bilişsel fonksiyonlarda azalma, (ii) özellikle frontal ve süperiyor temporal bölgelerde olmak üzere birçok kortikal bölgede kalınlığın azalması, ve (iii) artmış segregasyon ve azalmış entegrasyon nedeniyle değişmiş beyin ağı organizasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (44). Çalışmamızda SAML, BGİ ve İTİ ile nöropsikometrik veriler arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tablo 4. NPT verileri ile MGMRDS skorlarının korelasyonu

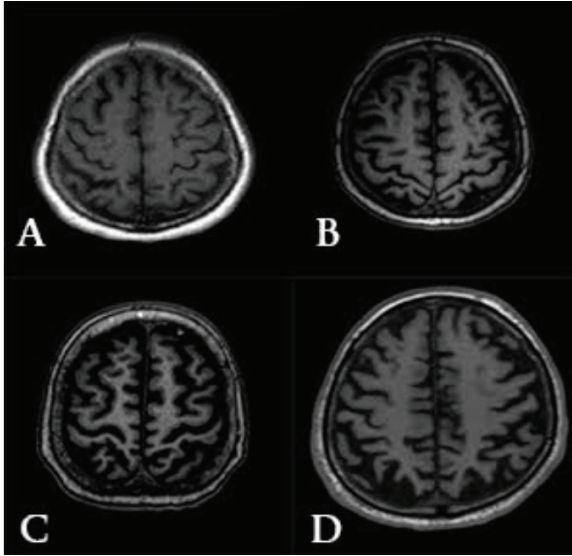
	SA	VA	MTA	PAML	SAML	BĞİ	İTİ
MMDT	-0,035	-0,150	-0,342	-0,214	-0,326	-0,261	-0,122
	0,851	0,422	0,060	0,247	0,073	0,155	0,513
SBSTanlık	-0,034	-0,269	-0,421	-0,195	-0,094	-0,149	-0,239
	0,835	0,093	0,007	0,228	0,563	0,360	0,137
SBSTögrpuan	-0,097	-0,438	-0,381	-0,191	-0,071	-0,143	-0,175
	0,556	0,005	0,017	0,244	0,665	0,386	0,286
SBSTkenhat	0,000	-0,244	-0,340	-0,164	-0,006	0,013	-0,078
	0,999	0,134	0,034	0,319	0,970	0,939	0,635
SBSTtanıma	0,077	0,084	0,072	0,137	-0,021	-0,026	0,100
	0,645	0,615	0,668	0,412	0,901	0,875	0,550
WBÖgöranhat	-0,261	-0,267	-0,255	-0,289	-0,170	-0,130	-0,202
	0,095	0,088	0,103	0,064	0,283	0,411	0,199
WBÖuzsürhat	-0,378	-0,217	-0,287	-0,136	0,018	0,038	-0,060
	0,014	0,167	0,065	0,392	0,912	0,812	0,708
KAS	-0,062	-0,233	0,022	0,010	0,056	-0,263	-0,109
	0,702	0,148	0,894	0,949	0,733	0,101	0,505
Meyve-insan	-0,158	-0,418	-0,485	-0,253	-0,238	-0,113	-0,229
	0,318	0,006	0,001	0,106	0,129	0,477	0,144
Saat çizme	-0,196	-0,238	-0,158	-0,228	-0,018	-0,226	-0,063
	0,245	0,155	0,350	0,174	0,917	0,180	0,713
Çizgi yönü	-0,298	-0,097	-0,290	-0,100	0,309	0,138	0,179
	0,167	0,661	0,180	0,650	0,151	0,531	0,414
Yüz tanıma	-0,461	-0,408	-0,134	-0,390	-0,083	-0,134	-0,147
	0,002	0,007	0,397	0,011	0,600	0,397	0,353
GDÖ	-0,189	-0,057	-0,032	-0,232	0,139	0,273	0,075
	0,278	0,744	0,856	0,179	0,427	0,113	0,667
NPE	0,002	-0,085	0,070	0,003	0,276	0,228	-0,153
	0,993	0,738	0,782	0,992	0,268	0,362	0,545
KDD	0,278	0,372	0,470	0,170	-0,182	-0,040	-0,029
	0,222	0,097	0,032	0,462	0,430	0,862	0,899

GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği; KAS: K, A ve S harfleri ile başlayan kelime testi; KDD: Klinik Demans Derecelendirmesi; MMDT: Mini Mental Durum Testi; NPE: Nöropsikiyatrik Envanter; SBSTanlık: Sözel Bellek Süreçleri Testi anlık hatırlama; SBSTkenhat: Sözel Bellek Süreçleri Testi kendiliğinden hatırlama; SBSTögrpuan: Sözel Bellek Süreçleri Testi toplam öğrenme puanı; SBSTtanıma: Sözel Bellek Süreçleri Testi tanıma; WBÖgöranhat: Wechsler Bellek Ölçeği görsel anlık hatırlama; WBÖuzsürhat: Wechsler Bellek Ölçeği uzun süreli hatırlama

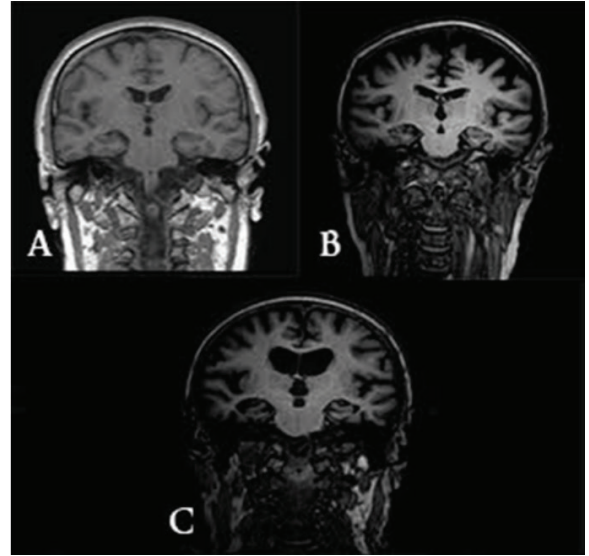
BĞİ: bazal gangliya infarktları; İTİ: infratentoryal infarktlar; MGMRDS: Modifiye Görsel Manyetik Rezonans Derecelendirme Skalası; MTA: mediyal temporal atrofi; PAML: periventriküler ak madde lezyonları; SA: sulkal atrofi; SAML: subkortikal ak madde lezyonları; VA: ventriküler atrofi

Örnekleminin küçüklüğü çalışmamızın limitasyonlarından biridir. Ayrıca bu çalışmadaki sonuçlara göre, MRG'yi sadece görsel olarak derecelendirmenin özellikle düşük dereceli atrofiyi yakalayacak kadar duyarlı olmadığı düşünülebilir; ancak otomatik MRG ölçüm yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalarda araştırmacılar, minimal atrofi olan hastalarda atrofiyi saptayamadıklarını konfirm etmişlerdir (45).

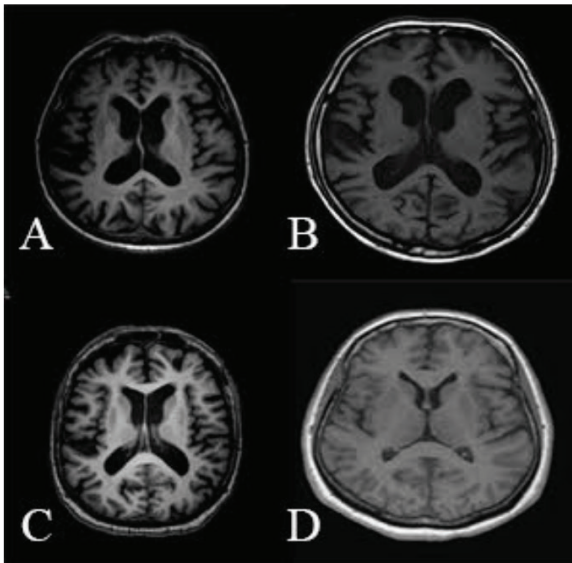
Kantitatif volümetrik ölçümlerin (manuel ya da otomatik) aksine, görsel derecelendirme skalaları herhangi bir yazılım programı ya da uzmanlık gerektirmez ve rutin MRG'de kullanılmak üzere dizayn edilmişlerdir. Ayrıca demans ön tanısı ile araştırılmakta olan tüm hastalarda MRG istendiğinden, birçok testin aksine ek maliyetlere de yol açmazlar (16). MGMRDS demans hastalarında, subjektif görsel değerlendirme yapılarak kullanılan, tanı-



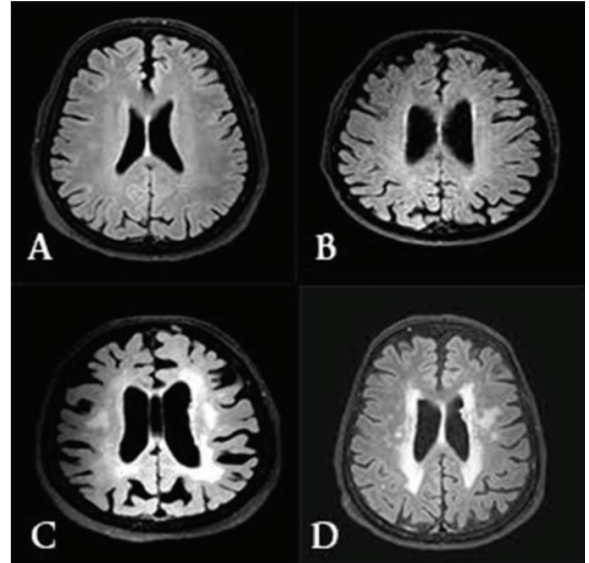
Görsel 1. Sulkal atrofi görsel puanlama örnekleri: A) 3, B) 4, C) 6, D) 8.



Görsel 3. Mediyal temporal atrofi görsel puanlama örnekleri: A) 1, B) 2, C) 4.



Görsel 2. Ventriküler atrofi görsel puanlama örnekleri: A) 8, B) 8, C) 6, D) 2.



Görsel 4. Periventriküler/subkortikal ak madde lezyonları (PAML/SAML) puanlama örnekleri: A) PAML:1, SAML:1; B) PAML:1, SAML:1; C) PAML:4, SAML:4; D) PAML:4, SAML:4.

yı doğrulayıcı, ucuz, kolay ve hızlı bir değerlendirme yöntemidir ve ayrıca bilgisayar destekli/volümetrik ölçümler ile iyi korelasyon göstermektedir (46).

Sonuç olarak, günümüzde AH'nin klinik tanısında konvansiyonel beyin MRG halen önerilmektedir ve daha ileri MRG yöntemlerinin AH tanı kriterlerine dahil olabilmesi için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. MGMRDS kendi içinde hem atrofiyi hem de ak madde hasarını, mediyal temporal atrofiyi, bazal ganglionlardaki ve infratentoryal bölgelerdeki enfarktüsleri skorlayarak

değerlendirmektedir. MGMRDS skorları, kognitif verilerle de (yürütücü işlevler, bellek, dikkat ve dil) anlamlı korelasyon göstermektedir. Bu ölçeğin daha geniş hasta gruplarında, değişik kognitif bozukluklarda çalışılmasının klinik ve mali faydaları olacaktır.

Çıkar Çatışması ve Finansman Bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(2):67–77.
2. Harper L, Barkhof F, Scheltens P, Schott JM, Fox NC. An algorithmic approach to structural imaging in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(6):692–8.
3. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, ve ark. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer’s disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(10):967–72.
4. Reiman EM, Brinton RD, Katz R, Petersen RC, Negash S, Mungas D, ve ark. Considerations in the design of clinical trials for cognitive aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(7):766–72.
5. Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP, Forchetti C, Wilson RS, Bennett DA, ve ark. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging*. 2001;22(5):747–54.
6. de Toledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M, Wilson RS, Bennett DA, Leurgans S, ve ark. MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiol Aging*. 2004;25(9):1197–203.
7. Du AT, Schuff N, Kramer JH, Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Rankin K, ve ark. Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer’s disease and frontotemporal dementia. *Brain*. 2007;130(4):1159–66.
8. Dallaire-Théroux C, Callahan BL, Potvin O, Saikali S, Duchesne S. Radiological–pathological correlation in Alzheimer’s disease: systematic review of antemortem magnetic resonance imaging findings. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(2):575–601.
9. Capizzano AA, Ación L, Bekinschtein T, Furman M, Gomila H, Martínez A, ve ark. White matter hyperintensities are significantly associated with cortical atrophy in Alzheimer’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(6):822–7.
10. Chandra A, Dervenoulas G, Politis M, Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Magnetic resonance imaging in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *J Neurol*. 2019;266(6):1293–302.
11. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer’s dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149(2):351–6.
12. Scheltens P, Weinstein HC, Leys D. Neuro-imaging in the diagnosis of Alzheimer’s disease. I. Computer tomography and magnetic resonance imaging. *Clin Neurol Neurosurg*. 1992;94(4):277–89.
13. Yue NC, Arnold AM, Longstreth WT Jr, Elster AD, Jungreis CA, O’Leary DH, ve ark. Sulcal, ventricular, and white matter changes at MR imaging in the aging brain: data from the cardiovascular health study. *Radiology*. 1997;202(1):33–9.
14. Verhagen MV, Guit GL, Hafkamp GJ, Kalisvaart K. The impact of MRI combined with visual rating scales on the clinical diagnosis of dementia: a prospective study. *Eur Radiol*. 2016;26(6):1716–22.
15. Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F, Scheltens P, O’Brien JT, Bouwman F, ve ark. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain*. 2016;139(4):1211–25.
16. Harper L, Barkhof F, Fox NC, Schott JM. Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:1225–33.
17. Wahlund LO, Westman E, van Westen D, Wallin A, Shams S, Cavallin L, ve ark. Imaging biomarkers of dementia: recommended visual rating scales with teaching cases. *Insights Imaging*. 2017;8(1):79–90.
18. Jang JW, Park SY, Park YH, Baek MJ, Lim JS, Youn YC, ve ark. A comprehensive visual rating scale of brain magnetic resonance imaging: application in elderly subjects with Alzheimer’s disease, mild cognitive impairment, and normal cognition. *J Alzheimers Dis*. 2015;44(3):1023–34.
19. Jang JW, Park JH, Kim S, Park YH, Pyun JM, Lim JS, ve ark. A “Comprehensive Visual Rating Scale” for predicting progression to dementia in patients with mild cognitive impairment. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201852.
20. Yalciner BZ, Kandemir M, Taskale S, Tepe SM, Unay D. Modified visual magnetic resonance rating scale for evaluation of patients with forgetfulness. *Can J Neurol Sci*. 2019;46(1):71–8.
21. Fillenbaum GG, Unverzagt FW, Ganguli M, Welsh-Bohmer KA, Heyman A. The CERAD Neuropsychological Battery: performance of representative community and tertiary care samples of African American and European American elderly. In: Ferraro FR (ed.), *Minority and Cross-cultural Aspects of Neuropsychological Assessment*. Lisse, Hollanda: Swets & Zeitlinger; 2002:45–62.
22. Samtani MN, Farnum M, Lobanov V, Yang E, Raghavan N, Dibernardo A, ve ark. An improved model for disease progression in patients from the Alzheimer’s

- disease neuroimaging initiative. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(5):629–44.
23. Baxter LC, Sparks DL, Johnson SC, Lenoski B, Lopez JE, Connor DJ, ve ark. Relationship of cognitive measures and gray and white matter in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2006;9(3):253–60.
 24. Erkinjuntti T, Sipponen JT, Iivanainen M, Ketonen L, Sulkava R, Sepponen RE. Cerebral NMR and CT imaging in dementia. *J Comput Assist Tomogr*. 1984;8(4):614–8.
 25. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg*. 2002;13(4):273–81.
 26. Morris J. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43:2412–4.
 27. Akça-Kalem Ş, Hanağası H, Cummings CL, Gurvit H. Validation study of the Turkish translation of the Neuropsychiatric Inventory (NPI). In: *The 21st International Conference of Alzheimer's Disease International Bildiri Kitabı*. İstanbul: 2005:58.
 28. Ertan T, Eker E, Şar V. Geriatrik Depresyon Ölçeği'nin Türk yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 1997;33(2):62–71.
 29. Soylu AE, Cangoz B. Adaptation and norm determination study of the Boston Naming Test for healthy Turkish elderly. *Arch Neuropsychiatry*. 2018;55(4):341–8.
 30. Tanör ÖÖ. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (Öktem-SBST) El Kitabı, 2. ed. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları; 2016.
 31. Karakaş S, Eski R, Başar E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. In: *32. Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı*. İstanbul: 1996:43–70.
 32. İcellioğlu S, Bingol A, Kurt E, Yeni SN. The effects of computer-based rehabilitation on the cognitive functions of epilepsy patients. *Dusunen Adam*. 2017;30:354–63.
 33. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. Saat çizme testinin 50 yaş üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örnekleme üzerindeki norm belirleme ve geçerlilik-güvenilirlik çalışmaları. *Türk Geriatri Derg*. 2006;9(3):136–42.
 34. Keskinlik C. Benton Yüz Tanıma Testi'nin Türk toplumu normal yetişkinler üzerindeki standardizasyonu. *Türk Nöroloji Derg*. 2008;14(3):179–90.
 35. Bingol A, Yıldız S, Topcular B, Tutuncu M, Demirci NO. Brief Repeatable Battery (BRB)–Turkish normative data. *Eur J Neurol*. 2012;19(ek 1):558.
 36. Başkaya O, Kandemir M, Tepe MS, Acar M, Ünal G, Yalçın ZB, ve ark. Inter-hemispheric atrophy better correlates with expert ratings than hemispheric cortical atrophy. In: *The 2012 20th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU) Bildiri Kitabı*. Muğla: 2012:1–4.
 37. Nestor SM, Rupsingh R, Borrie M, Smith M, Accomazzi V, Wells JL, ve ark. Ventricular enlargement as a possible measure of Alzheimer's disease progression validated using the Alzheimer's disease neuroimaging initiative database. *Brain*. 2008;131(9):2443–54.
 38. Ezekiel F, Chao L, Kornak J. Comparisons between global and focal brain atrophy rates in normal aging and Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004;18:196–201.
 39. Stout JC, Bondi MW, Jernigan TL, Archibald SL, Delis DC. Regional cerebral volume loss associated with verbal learning and memory in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*. 1999;(13)2:188–97.
 40. Mungas D, Reed BR, Haan MN, González H. Spanish and English neuropsychological assessment scales: relationship to demographics, language, cognition, and independent function. *Neuropsychology*. 2005;19(4):466–75.
 41. Evans MC, Barnes J, Nielsen C, Kim LG, Clegg SL, Blair M, ve ark. Volume changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: cognitive associations. *Eur Radiol*. 2010;20(3):674–82.
 42. Murray AD. Imaging approaches for dementia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(10):1836–44.
 43. Sato N, Morishita R. Brain alterations and clinical symptoms of dementia in diabetes: A β /Tau-dependent and independent mechanisms. *Front Endocrinol*. 2014;5:143.
 44. Banerjee G, Jang H, Kim HJ, Kim ST, Kim JS, Lee JH, ve ark. Total MRI small vessel disease burden correlates with cognitive performance, cortical atrophy, and network measures in a memory clinic population. *J Alzheimers Dis*. 2018;63:1485–97.
 45. Ferreira D, Verhagen C, Hernandez-Cabrera JA, Cavallin L, Guo CJ, Ekman U, ve ark. Distinct subtypes of Alzheimer's disease based on patterns of brain atrophy: longitudinal trajectories and clinical applications. *Sci Rep*. 2017;7:46263.
 46. Persson K, Barca ML, Cavallin L, Brækhus A, Knapskog AB, Selbæk G, ve ark. Comparison of automated volumetry of the hippocampus using NeuroQuant® and visual assessment of the medial temporal lobe in Alzheimer's disease. *Acta Radiol*. 2018;59(8):997–1001.

Gebelerin Mevsimsel İnfluenza Aşısı ile İlgili Bilgi, Tutum ve Davranışları

Seasonal Influenza Vaccination-related Knowledge, Attitudes, and Behaviors of Pregnant Women

Öz

Amaç: Gebelikte influenza enfeksiyonu, daha yüksek morbidite/mortalite ve de maternal, fetal ve neonatal risklerde artışla seyretmektedir. İnfluenzayı önlemede en etkili strateji aşılamadır. Bu çalışmada bir grup gebenin mevsimsel influenza aşısı ile ilgili bilgi, tutum ve davranışlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız bir kesitsel anket çalışması olarak, Ocak 2019–Temmuz 2019 döneminde kadın hastalıkları ve doğum polikliniğimize başvuran birinci, ikinci ve üçüncü trimesterdeki erişkin gebelerle gerçekleştirildi. Araştırmacılar tarafından ilgili literatür incelenerek, 17 sorudan oluşan bir anket hazırlandı ve ardından yüz yüze görüşme yoluyla uygulandı. Anketteki sorularla katılımcıların obstetrik, demografik ve sosyoekonomik özellikleri, gebelikte influenza aşısı olma öyküsü ve de gebelikte influenza aşısı ile ilgili bilgi, tutum ve davranışları sorgulandı.

Bulgular: Çalışma toplam 227 gebe içerdi. İnfluenza aşısının gebelikte güvenli olduğunu düşünenler çoğunlukla üniversite mezunu katılımcılardı. Yalnızca 19 (%8,3) katılımcı gebeyken influenza aşısı yaptığını belirtti. Katılımcıların aşılanmama gerekçeleri sorgulandığında, başlıca (%71,7) gerekçe “aşının bebeğe yan etki oluşturmaması endişesi” iken bunu “aşının gereksiz ve gebelerde yeterince denenmemiş olması” (%8,3) izledi. Gebelikte influenza aşısı yaptıran katılımcılar aşı yaptırmaları gerektiğini çoğunlukla (%80) aile hekiminden öğrenmişti.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda katılımcılarımızın genel olarak influenza aşısı hakkında yeterince bilgi sahibi olmadığı ve sağlık çalışanlarının, özellikle de hekimlerin aşığı yeterince önermediği görülmüştür. Aile hekimleri ile kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının rutin takiplerde influenza aşısını önermeleri, yüksek risk gruplarından olan gebe kadınların bilgilendirilmesinde büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: aşılama; gebelik; influenza

Abstract

Aim: In pregnancy, influenza infection is associated with higher morbidity/mortality and an increase in maternal, fetal, and neonatal risks. Vaccination is the most effective strategy in the prevention of influenza. In this study, we aimed to evaluate the seasonal influenza vaccination-related knowledge, attitudes, and behaviors of a group of pregnant women.

Materials and Methods: The study was a cross-sectional survey study and included adult pregnant women in the first, second, and third trimesters who visited our outpatient obstetric clinic between January and July 2019. Based on the literature review performed, a 17-item questionnaire was prepared by the researchers, which was then administered by face-to-face interview. The questionnaire inquired about the participants' obstetric, demographic and socioeconomic characteristics, history of influenza vaccination during pregnancy, and knowledge, attitudes and behaviors in the context of influenza vaccination during pregnancy.

Results: The study included a total of 227 pregnant women. Those who thought that influenza vaccines were safe during pregnancy were mostly university graduates. Only 19 (8.3%) reported having an influenza vaccination while they were pregnant. When the participants' reasons for not being vaccinated were inquired, the main (71%) reason was “concern about the vaccine's adverse effects on babies”, followed by “the vaccine being unnecessary and not adequately tested in pregnant women” (8.3%). Most (80%) of the participants who had an influenza vaccination during pregnancy received the information that they should be vaccinated from their family doctors.

Discussion and Conclusion: We found that our participants' knowledge about the influenza vaccine was generally insufficient, and that influenza vaccination was not adequately promoted by health-care workers, particularly physicians. Recommendations by family doctors, gynecologists, and obstetricians for influenza vaccination during routine follow-up visits play a central role in the information of pregnant women as a high-risk group.

Keywords: influenza; pregnancy; vaccination

Gülnur Kul¹, Nail Erdoğan²

¹ Kırıkhan Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

² Kırıkhan Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği

Geliş/Received : 04.06.2020
Kabul/Accepted: 23.08.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.747921

Yazışma yazarı/Corresponding author
Gülnur Kul

Kırıkhan Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Kırıkhan, Hatay, Türkiye
E-posta: gkul2004@gmail.com

ORCID

Gülnur Kul: 0000-0001-7317-3461
Nail Erdoğan: 0000-0001-6450-0539

GİRİŞ

Gebelik dönemi aşılama erişkin bağışıklama uygulamalarının önemli bir parçasıdır. Gebelikteki fizyolojik değişiklikler nedeniyle, gebeler normal popülasyona kıyasla aşıyla önlenemez bazı enfeksiyon hastalıklarına ve bunlara bağlı komplikasyonlara daha yatkındırlar (1). Maternal bağışıklama ile erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve intrauterin gelişme geriliği riski azalmaktadır (2). Çalışmalar bunun aşının direkt koruyucu etkisinden çok, anne adayının ateşli hastalıktan korunmasından ileri geldiğini düşündürmektedir (3,4). Mevsimsel influenza epidemilerinde ve influenza pandemilerinde gebelerde genel popülasyona kıyasla ciddi komplikasyon görülme sıklığı daha yüksektir (5). Yapılan çalışmalar gebelerde hastaneye yatma oranlarının trimester ilerledikçe ve komorbidite olması halinde arttığını ortaya koymaktadır (6–8). İnfluenza enfeksiyonlarının ve epidemilerinin önlenmesinde mevsimsel influenza aşısı etkili bir yöntemdir (9).

Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Bağışıklama Danışma Kurulu, gebeleri mevsimsel influenza aşısı yaptırmayı gereken en önemli risk grubu olarak tanımlamıştır (10). İnfluenza aşısı T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından da 65 ve üzeri yaşta bireyler, kronik hastalıkları olanlar ve sağlık çalışanları için önerilmekte, aşı ücreti karşılanmaktadır. Yakın geçmişte 2. ve 3. trimesterdeki gebeler de bu listeye dahil edilmiştir (11).

Yapılan birçok çalışmada gebelik sırasında influenza aşısının güvenli olduğu kanıtlanmış ve aşının spontan düşük, ölü doğum veya konjenital anomali gibi olumsuz sonuçlara neden olmadığı gösterilmiştir (12). Hem gebeler hem de anne karnındaki bebekler için güvenli ve etkili bir influenza aşısı olmasına rağmen, hamile kadınlarda aşılama oranının düşüklüğü hayal kırıklığına uğratmaktadır (13). Çoğu gebenin aşı olmama nedeninin, kendisinin ve bebeğinin güvenliğine dair endişeler ve farkındalık eksikliği olduğu bilinmektedir. Çalışmalarda, aşılamanın yararlarına dair daha fazla bilgiye sahip kadınların hamilelik sırasında aşı olmaya daha istekli olduğu görülmüştür (14,15). Buna göre, bu çalışmada da gebelerin mevsimsel influenza aşısı ile ilgili bilgi, tutum ve davranışlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma bir kesitsel anket çalışması olarak, Ocak 2019—Temmuz 2019 döneminde Kırıkhan Devlet Hastanesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran birinci, ikinci ve üçüncü trimesterdeki erişkin gebelerle gerçekleştirildi. Çalışmaya katılmak istemeyen gebeler ve 18 yaşından küçük gebeler çalışma dışı bırakıldı. Araştırmacılar tarafından ilgili literatür incelenerek, katılımcılara uygulamak üzere 17 sorudan oluşan bir anket hazırlandı. Bu anket yüz yüze görüşme yoluyla uygulandı.

Ankette gebelerin obstetrik, demografik ve sosyoekonomik özellikleri (yaş, eğitim durumu, meslek, gebelik öyküsü, mevcut gebelik haftası, ek hastalıklar ve aylık net gelir) sorgulandı. Ayrıca mevcut ve önceki gebeliklerdeki influenza aşısı öyküsü ve gebelikte influenza aşısına nasıl bakıldığı (aşının yararlılığına, güvenliliğine, yaptırılmasına/yaptırılmamasına dair fikirler) araştırıldı; cevaplar içinden birden fazla seçeneğin seçilebileceği belirtildi. İnfluenza aşısıyla ilgili sorulara (ör. “Grip aşısı etkili ve güvenli midir?”) verilen cevaplar ise “Evet”, “Hayır”, “Bilmiyorum” şeklinde alındı (Tablo 2).

Çalışma etiği

Görüşme öncesinde katılımcılara çalışma hakkında bilgi verilerek, tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı. Görüşmeler sırasında hasta mahremiyeti gözetildi. Çalışma protokolü Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na (2019/01) onaylandı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS 24.0 (*Statistical Package for the Social Sciences, Inc., Chicago, IL, ABD*) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Veriler ortalama±standart sapma ve yüzde üzerinden ifade edildi.

BULGULAR

Ocak 2019—Temmuz 2019 döneminde Kırıkhan Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran birinci, ikinci ve üçüncü trimesterdeki 312 gebeden 79'u Türkçe konuşmadığı/anlaymadığı, 6'sı ise ankete katılmayı kabul etmediği için kapsam dışı bırakıldı ve böylece çalışma toplam 227 katılımcı içerdi. Ortalama katılımcı yaşı 29,5±6,12 yıl, ortalama gebelik haftası 30,79±7,49 hafta olarak hesaplandı. Katılımcıların 212'si (%93,8) ev hanımı, 139'u (%61,2) ilk- veya or-

Tablo 1. Gebelerin obstetrik, demografik ve sosyoekonomik özellikleri

Özellik	n (%)	ort.±SS	Medyan	min.-maks.
Gravidite		1,79±1,17	2	0-8
Parite		0,89±0,91	1 (1)	0-4
Gebelik haftası		30,79±7,49	32	5-41
Yaş (yıl)	19-29	159 (70)		
	30-39	65 (28,6)	29,5±6,12	
	40-49	3 (1,4)		
Eğitim düzeyi	Okuryazar olmayan	11 (4,8)		
	İlkokul/ortaokul	139 (61,2)		
	Lise	55 (24,2)		
Meslek	Üniversite	22 (9,7)		
	Ev hanımı	212 (93,8)		
	İşçi	11 (4,8)		
	Esnaf	2 (0,7)		
Gelir (TL)	Diğer	2 (0,7)		
	Düşük (<1600)	144 (64)		
	Orta (1600-2500)	52 (22,9)		
	Yüksek (>2500)	31 (13,6)		

maks.: maksimum; min.: minimum; ort.: ortalama; SS: standart sapma

Tablo 2. Katılımcıların influenza aşısıyla ilgili sorulara verdikleri cevaplar

	Cevap	n (%)
Grip aşısı etkili ve güvenli midir?	Evet	35 (15,5)
	Hayır	28 (12,3)
	Bilmiyorum	164 (72,2)
Gebe kalmadan önce grip aşısı oldunuz mu?	Evet	18 (7,9)
	Hayır	209 (92,1)
	Bilmiyorum	-
Gebe iken grip aşısı olmak zararlı mıdır?	Evet	51 (23,1)
	Hayır	16 (7,2)
	Bilmiyorum	154 (69,7)

taokul mezunu idi. Yüz kırk dört (%64) katılımcı düşük gelir (<1600TL) grubundandı. Katılımcıların obstetrik, demografik ve sosyoekonomik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Katılımcıların 159'u (%70) 19-29, 65'i (%28,6) 30-39, 3'ü (%1,4) ise 40-49 yaş aralığındaydı. Çoğunluğu 30 yaş altı gebelerin oluşturduğu çalışma örnekleminde influenza aşısının etkililik ve güvenliliğine dair düşüncelerin, gebelikte influenza aşısı yaptırma durumunun ve gebelikte influenza aşısının tehlikeli olduğu kanaatinin yaştan anlamlı biçimde etkilenmediği görüldü. Yine

çoğunluğu ev hanımlarının oluşturduğu (n=212, %93,8) örnekleme katılımcıların 162'si (%76,4) influenza aşısı hakkında bilgi sahibi olmadığını, 26'sı (%12,3) aşının güvenli ve etkili olduğunu, 24'ü (%11,3) ise güvenli ve etkili olmadığını belirtti. İşçi olan 11 gebenin 6'sı da aşının etkili ve güvenli olduğu bildiriminde bulundu. Ev hanımı olan gebelerin, aşı hakkında istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha az bilgi sahibi olduğu görüldü (p<0,001) ve bu orana paralel olarak, ev hanımlarının diğer meslek gruplarına kıyasla gebelik öncesinde daha düşük oranda (%4,7) influenza aşısı yaptırdığı belirlendi (p<0,001).

Katılımcıların 144'ünün (%64) aylık gelir düzeyi 1600 TL'nin altında, 83'ünün (%36) aylık gelir düzeyi ise 1600 TL'nin üzerinde idi. Geliri 1600 TL'nin altında olan katılımcıların %81,3'ü aşının güvenliliğine ve etkililiğine dair bir fikri olmadığını belirtirken, geliri 1600 TL'nin üstünde olanların fikir sahibi olmama oranı %64,5 idi. Bu orana paralel olarak, geliri 1600 TL'den düşük olanların gebelik öncesinde daha düşük oranda (%97'ye karşılık %85) influenza aşısı yaptırdığı görüldü (p=0,02). Gelir düzeyi daha yüksek olanlarda gebelikte influenza aşısının zararlı olduğu yönündeki kanaatin anlamlı şekilde daha yaygın olduğu belirlendi (p=0,022). İnfluenza aşısına dair sorulara verilen yanıtların dağılımı Tablo 2'de özetlenmiştir.

Katılımcılardan yalnızca 19'u (%8,3) gebe iken influenza aşısı yaptırdığını belirtti. Katılımcılara gebelikte influenza aşısı olmama gerekçeleri sorulduğunda %71,7'si "aşının bebeğe yan etki oluşturması endişesi" ile, %8,3'ü ise "aşının gereksiz olması" ve "gebelerde yeterince denenmemiş olması" nedeniyle aşı yaptırmadığını belirtti.

"Gripten korunma yollarınız nelerdir?" sorusuna verilen yanıtlar genelde bol meyve tüketerek C vitamini almak ve grip olanlardan uzak durmak olmaktadır. Gebeliği sırasında influenza aşısı yaptıran katılımcılarımızın %80'i aşının gerekliliği hakkındaki bilgiyi aile hekiminden edindiğini belirtti. Ayrıca gebelere influenza aşısının ücretsiz olarak uygulandığını sadece 36 (%15,9) katılımcı bilmekteydi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Mevsimsel ve pandemik influenzada gebe ve lohusalarda ciddi komplikasyon gelişme ihtimali yüksektir. Antepartum ve postpartum dönemde pnömöni gibi kritik hastalıklara yol açabilen influenzaya karşı gebelik öncesinde/sırasında/sonrasında aşılama çok önemlidir (16).

Gebelerin influenza aşısının yarar ve etkilerine dair farkındalığı sınırlıdır. İnflenzaya ve influenza aşısının gebelikte uygulanabilirliğine dair bilgilerin ölçüldüğü bir çalışmada, gebelikte influenza aşısı 58 katılımcıdan 32'si tarafından güvenilir bulunmuştur (17); bizim çalışmamızda ise aşının etkili ve güvenilir olduğunu düşünenlerin oranı %15,4 idi. Benzer biçimde İtalya'da yapılan bir çalışmada orta düzeyde eğitilmiş gebelerin lisans mezunu gebelere kıyasla influenza aşısı hakkında daha az bilgili olduğu saptanmıştır (18). Gebelerin influenza aşısına yaklaşımına dair bir başka çalışmada ise eğitim süresi ≥ 12 yıl olanlarda aşılama oranları diğer gruplara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (19). Bu konudaki benzer çalışmalar da göstermiştir ki eğitim düzeyi yükseldikçe aşılamanın yararına dair farkındalık artmaktadır.

Çalışmamıza katılan 227 gebeden 209'u daha önce hiç influenza aşısı yaptırmadığını belirtmiştir. Aşı yaptırmayanların yaşları incelendiğinde %98,5'inin 19-40 yaş aralığında olduğu görülmüştür. 2009-2010 influenza -A(H1N1)- pandemisinin Türkiye'deki epidemiyolojisine dair bir derlemede pandemik influenza

vakalarının %52,4'ünün 19-34 yaş grubunda kaydedildiği, ölümlerle sonuçlanan vakaların ise %19,7'sinin 5-24, %37,1'inin 25-44 yaş grubunda gerçekleştiği bildirilmiştir (20). Söz konusu yaş dilimlerinin ülkemizde öğrencileri, çalışanları ve doğurganlık çağındaki kadınları kapsadığı görülmektedir. Bu kişilerin influenzaya yakalanması halinde hizmet ve üretim sektörlerinde önemli aksaklıkların yaşanabileceği, yanı sıra hastalığın gebelerde daha şiddetli seyretmesi nedeniyle, anne ölüm oranlarının yükselebileceği düşünülmektedir.

DSÖ verilerine göre 2009-2010 influenza pandemisinde 23 Mayıs 2010 tarihine kadar dünya çapında 18.449 ölüm bildirilmiş ve bunların %4 ila 13'ünü hamile kadınlar oluşturmuştur (21). Ülkemizde ise Aralık 2009 itibarıyla 12.878 laboratuvar teyitli vaka kaydedilmiştir. Ocak 2010 itibarıyla kaybedilen kişi sayısı 627 olarak açıklanmıştır (22). Ölenler arasında, 32'si antepartum 4'ü postpartum dönemde olmak üzere, 36 gebe/lohusa da bulunmaktadır (23). Pandemik influenza gebelerde genel popülasyona göre daha yüksek fatalite hızı göstermiştir. Herhangi bir zamanda gebelerin genel nüfusa oranı %1 ila 2 iken, söz konusu pandemide ölenlerin %6 ila 10'unu gebeler oluşturmuştur. Nisan 2009-Ağustos 2009 döneminde ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'ne bildirilen 788 gebe hastadan 509'u hastaneye yatırılmış, bunların 115'i (%23) yoğun bakıma alınmış ve 30'u kaybedilmiştir (24). T.C. Sağlık Bakanlığı Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü ve Ulusal Pandemi Koordinasyon Merkezi tarafından yayımlanan rapora göre, gebe ve lohusa kadınlarda pandemik influenza ilişkili fatalite hızı diğer popülasyona kıyasla yaklaşık dört kat daha yüksektir (23).

ABD'de beş influenza mevsimindeki verilerin analiz edildiği retrospektif bir çalışmada influenzaya karşı aşılanmış 225 sağlıklı gebe ile aşılanmamış 826 sağlıklı gebe karşılaştırılmış, aşılanmadan sonraki 42 gün içinde hiçbir ciddi yan etki görülmediği ve gruplar arasında sezaryen, prematüre doğum ve bebeklerin doğumdan sonraki 6 aylık tıbbi durumları bakımından fark olmadığı saptanmıştır (25). Ayrıca, kord kanı antikor ölçümleri sonucunda influenzaya karşı aşılanan gebelerde aşılanmamış gebelere kıyasla daha fazla koruyucu antikor saptanmış ve influenza nedenli hastane başvurularında azalma olduğu gözlenmiştir (26).

Çalışmamızda katılımcıların %8,3'ü gebelikte influenza aşısı olduğunu/olacağını belirtmiştir. D'Alessandro

ve ark.'ın çalışmasında ise katılımcıların hiçbirinin tetanos aşılmasını kabul etmediği ve sadece %1,4'ünün gebelikte influenza aşılmasını kabul ettiği bildirilmiştir (18). Ülkemizde 2009 influenza pandemisini takiben yapılan 198 gebenin katıldığı bir çalışmada, katılımcıların sırasıyla yalnızca %3'ünün ve %9,1'inin mevsimsel influenza ve pandemik suş olan İnfluenza A(H1N1) suşuna karşı aşı olduğu belirtilmiştir (27). Boğmaca ve influenza aşılarının gebelere kabul edilme oranının araştırıldığı bir başka çalışmada ise, bu oran boğmaca aşısı için %11,2, influenza aşısı için %19,8 olarak tespit edilmiştir (28). Bu düşük aşılama oranlarının nedenlerini belirlemek ve bu konuda daha iyi stratejiler geliştirerek gebelikte aşılama oranlarını artırmak gerekmektedir.

Katılımcılarımızın aşı olmama nedenleri incelendiğinde başlıca (%71,7) neden aşının bebeğe yönelik yan etkilerine dair endişeydi. Yudin ve ark.'ın çalışmasında aşının doğumsal defektlere yol açtığını düşünenlerin oranı %21 olarak tespit edilmiştir (17). Bu oranın %22,7 olarak saptandığı bir diğer çalışmada ise en yaygın (%48) aşılama nedeni doktor önerisinin olmamasıdır (27). Fransa'da 11.712 gebenin influenzaya karşı aşılama durumlarının incelendiği bir çalışmada, 10.847 (%90,6) gebenin aşılama olmadığı ve bu gebelerin 8.172'sine influenza aşısının önerilmemiş olduğu belirlenmiştir (29). Bizim çalışmamızda ise aşılama oranları yalnızca 2'si aşığı doktor önerisi üzerine yaptırdığını ifade etti. İtalya'da yapılan başka bir çalışmada katılımcıların yalnızca %13,4'ü gebelikte aşılama hakkında bilgi aldığını belirtirken bu bilginin en çok (%70,8) aile hekiminden ve/veya kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarından alındığı belirlenmiştir (18). Bizim çalışmamızda kendisine gebelikte influenza aşısı önerilen katılımcıların 16'sına bu öneri bir aile hekimi ve yalnızca 1'ine bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından yapılmıştı. Aşı kabul oranlarını artırmaya yönelik çalışmalarda sağlık personeli tarafından eğitim materyalleri aracılığıyla tatmin edici bilgiler verilmesinin etkili olduğu görülmüştür (27,28,30).

Son olarak, çalışmamızın birtakım limitasyonları olduğu belirtilmelidir. Birincisi, tek merkezli olmasından ve ikinci basamak bir hastanede gerçekleştirilmesinden dolayı vardığımız sonuçlarla bir genelleme yapılamaz. İkincisi, hastaların eğitim, meslek ve sosyoekonomik özellikleri itibarıyla homojen bir örneklem elde edilememiştir. Bu durum da anketteki bazı

sorulara verilen cevapların değerlendirmesinde engel teşkil etmiştir.

Sonuç olarak gebelikte influenzaya karşı aşılama hem annenin hem bebeğin korunmasında önemli bir yer teşkil etmektedir. Gerek literatürde gerekse bizim çalışmamızda görüldüğü üzere, gebelikte aşılama olmadan çekenmenin başlıca nedeni aşının bebeğe yan etkileri olacaktır. Katılımcılarımızın yalnızca 17'sine bir hekim tarafından influenza aşısı önerilmiştir. Aşı kabul oranlarını artırma konusunda sağlık çalışanlarına büyük bir görev düşmektedir. Özellikle gebe takibi yapan kadın hastalıkları ve doğum uzmanları ile aile hekimleri ve aile sağlığı merkezlerinde bulunan ebe ve hemşirelerin aşılama konusunda yeterince bilgilendirme yapılmasıyla bu oranlar yükseltilebilir. Gebelikte aşı reddinin nedenlerinin incelenmesi ve bu hedefe yönelik eğitim materyallerinin hazırlanması gerekmektedir.

Çıkar Çatışması ve Finansman Bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(3):S3-S8.
2. Healy CM, Baker CJ. Prospects for prevention of childhood infections by maternal immunization. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19(3):271-6.
3. Fell DB, Sprague AE, Liu N, Yasseen AS III, Wen SW, Smith G, ve ark. H1N1 influenza vaccination during pregnancy and fetal and neonatal outcomes. *Am J Public Health Nations Health.* 2012;102(6):e33-e40.
4. Richards JL, Hansen C, Bredfeldt C, Bednarczyk RA, Steinhoff MC, Adjaye-Gbewonyo D, ve ark. Neonatal outcomes after antenatal influenza immunization during the 2009 H1N1 influenza pandemic: impact on preterm birth, birth weight, and small for gestational age birth. *Clin Infect Dis.* 2013;56(9):1216-22.
5. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(1):95.
6. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol.*

- 1998;148(11):1094–102.
7. Cox S, Posner SE, McPheeters M, Jamieson DJ, Kourtis AP, Meikle S. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet Gynecol.* 2006;107(6):1315–22.
 8. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, Allen VM, Coombs A, Scott J, ve ark. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ.* 2007;176(4):463–8.
 9. Fell DB, Azziz-Baumgartner E, Baker MG, Batra M, Beauté J, Beutels P, ve ark. Influenza epidemiology and immunization during pregnancy: final report of a World Health Organization working group. *Vaccine.* 2017;35(43):5738–50.
 10. Dünya Sağlık Örgütü. Vaccines against influenza, WHO position paper—November 2012. Erişim: www.who.int/wer/2012/wer8747/en (erişildi: 20.5.2020).
 11. T.C. Resmi Gazete (26.11.2016-29900). Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ.
 12. Fell D, Platt R, Lanes A, Wilson K, Kaufman J, Basso O, ve ark. Fetal death and preterm birth associated with maternal influenza vaccination: systematic review. *BJOG.* 2015;122(1):17–26.
 13. Mereckiene J. Seasonal influenza vaccination in Europe—Overview of vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for the 2012–13 influenza season. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015:11.
 14. Freund R, Le Ray C, Charlier C, Avenell C, Truster V, Tréluyer JM, ve ark. Determinants of non-vaccination against pandemic 2009 H1N1 influenza in pregnant women: a prospective cohort study. *PLoS One.* 2011;6(6):e20900.
 15. Fabry P, Gagneur A, Pasquier JC. Determinants of A (H1N1) vaccination: cross-sectional study in a population of pregnant women in Quebec. *Vaccine.* 2011;29(9):1824–9.
 16. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee opinion no. 753: Assessment and treatment of pregnant women with suspected or confirmed influenza. *Obstet Gynecol.* 2018;132(4):e169–e173.
 17. Yudin MH, Salaripour M, Sgro MD. Pregnant women's knowledge of influenza and the use and safety of the influenza vaccine during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31(2):120–5.
 18. D'Alessandro A, Napolitano F, D'Ambrosio A, Angelillo IF. Vaccination knowledge and acceptability among pregnant women in Italy. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(7):1573–9.
 19. Mendoza-Sassi RA, Linhares AO, Schroeder FMM, Maas NM, Nomiya S, César JA. Vaccination against influenza among pregnant women in southern Brazil and associated factors. *Cien Saude Colet.* 2019;24:4655–64.
 20. Akın L. Türkiyede pandemik grip epidemiyolojisi. *Hacettepe Tıp Derg.* 2010;41(1):5–12.
 21. Dünya Sağlık Örgütü. Pandemic (H1N1) 2009—Update 112. Cenevre: Dünya Sağlık Örgütü; 2010.
 22. Dünya Sağlık Örgütü. Situation update in the European Region: overview of influenza surveillance data week 40/2009 to week 07/2010. Erişim: www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/91839/E93581.pdf (erişildi: 27.7.2020).
 23. Dede F, Celen S, Bilgin S, Ure G, Ozcan A, Buzgan T, ve ark. Maternal deaths associated with H1N1 influenza virus infection in Turkey: a whole-of-population report. *BJOG.* 2011;118(10):1216–22.
 24. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnant women requiring intensive care—New York City, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(11):321–6.
 25. Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, Mouzoon ME, Hoyle JC, Smith FA, ve ark. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(4):1098–106.
 26. Blanchard-Rohner G, Siegrist CA. Vaccination during pregnancy to protect infants against influenza: why and why not? *Vaccine.* 2011;29(43):7542–50.
 27. Celikel A, Ustunsoz A, Guvenc G. Determination of vaccination status of pregnant women during pregnancy and the affecting factors. *J Clin Nurs.* 2014;23(15–16):2142–50.
 28. Yakut N, Soysal S, Soysal A, Bakir M. Knowledge and acceptance of influenza and pertussis vaccinations among pregnant women of low socioeconomic status in Turkey. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(5):1101–8.
 29. Descamps A, Launay O, Bonnet C, Blondel B. Seasonal influenza vaccine uptake and vaccine refusal among pregnant women in France: results from a national survey. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(5):1093–100.
 30. Strassberg ER, Power M, Schulkin J, Stark LM, Mackeen AD, Murtough KL, ve ark. Patient attitudes toward influenza and tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccination in pregnancy. *Vaccine.* 2018;36(30):4548–54.

Yengeç ve Yumurta: Kanser Araştırmalarında Cıvciv Embriyosu Kullanımının Tarihçesi

The Crab and the Egg: A History of Cancer Research Using Chick Embryos

Öz

Amaç: Cıvciv embriyoları uzun zamandır embriyo gelişimine dair araştırmalarda bir kaynak olarak kullanılmaktadır. Bir tür hastalık olarak kanser de uzun zamandır bilinmekle birlikte, onkogenез ve embriyogenезin bir arada incelenmesi daha çok son bir asırda söz konusu olmuştur. Onkogenезin anlaşılmasında cıvciv embriyoları uygun bir model sağlamaktadır. Çalışmamızda geçmişte birbirinden bağımsız çalışılmış olan onkogenез ve embriyogenез hadiselerinin birlikte ele alınma sürecini incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Cıvciv embriyolojisi ve kanser araştırmaları tarihiyle ilgili çalışmalara ve cıvciv modellerinin kanser araştırmalarında kullanılabilirliğiyle ilgili güncel derlemelere yönelik kapsamlı bir literatür taramasından elde edilen bulgular değerlendirilmiştir.

Bulgular: Antikiteden itibaren gerek gelişim biyolojisi gerekse kanserin klinik ve etiyolojik özellikleri birer inceleme alanı olmuştur. Her iki alan da farklı dönemlerde geçerli farklı teorilere göre ve birbirinden bağımsız ele alınmıştır. Mikroskobun kullanılmaya başlaması, ardından tekniklerin ve teknolojinin giderek gelişmesi ve hücresel patolojinin yaygın bir biçimde benimsenmesi onkogenез ve embriyogenезin birlikte ele alınması için uygun zemin oluşturmuştur. Yirminci yüzyıl başlarında cıvciv embriyolarına kanser nakli deneyleri başlamış ve aynı yüzyılın sonlarında çeşitli sinyal yolları keşfedilmiştir. Cıvciv embriyolarının kullanımı devam etmekle birlikte, bu süreçte farklı modeller de ortaya çıkmıştır.

Tartışma ve Sonuç: Embriyogenез ve onkogenезin moleküler düzeyde benzer sinyal yolları içermesi gelişim biyolojisi ve kanser biyolojisi alanlarını birbirine yaklaştırmaktadır. Cıvciv embriyo modelleri her iki alan için de kullanışlı bir çalışma modeli teşkil etmektedir. Kök hücre ve gen manipülasyonu boyutları da eklenerek, bu modellerin kullanılmaya devam etmesi beklenmektedir.

Anahtar Sözcükler: cıvciv embriyolojisi tarihi; kanser araştırmaları; sinyal yolları

Abstract

Aim: Chick embryos have long been used as a source in research on embryonic development. Although cancer has also long been known as a nosological entity, the joint investigation of embryogenesis and oncogenesis has mostly occurred during the last one hundred years. Chick embryos provide a suitable model for understanding oncogenesis. In this study, we aimed to investigate the historical process that has led to joint studies of embryogenesis and oncogenesis, which were previously studied separately.

Materials and Methods: We evaluated findings that resulted from an extensive literature review of studies on the history of chick embryology and cancer research and recent reviews on the usability of chick models in cancer research.

Results: Both developmental biology and clinical and etiological characteristics of cancer have been an area of study since antiquity. The two fields were worked on separately and in line with different theories prevailing at different periods of time. The introduction of the microscope, the subsequent progressive advance in techniques and technology, and the widespread adoption of cellular pathology paved the way for joint studies of embryogenesis and oncogenesis. The early 20th century saw the first experiments of cancer transplantation in chick embryos, and various signaling pathways were discovered toward the end of the same century. While the use of chick embryos continues, other models were also introduced during this period.

Discussion and Conclusion: Given the similarities in molecular signal pathways involved in embryogenesis and oncogenesis, developmental biology and cancer biology are closely linked to each other. Chick embryo models constitute a useful study model in both fields. It is expected that these models will continue to be used, being enhanced by stem cell and gene manipulation research.

Keywords: cancer research; history of chick embryology; signal pathways

Serap Uslu¹ (müteveffa),
Mahmut Alpertunga Kara²

¹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

² İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı

Geliş/Received : 12.05.2020
Kabul/Accepted: 26.06.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.737042

Yazışma yazarı/Corresponding author
Mahmut Alpertunga Kara

Ünalan Mah., Ünalan Sok., İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi—Kuzey Kampüs, 34700 İstanbul, Türkiye
E-posta: alpertunga.kara@medeniyet.edu.tr

ORCID

Serap Uslu: 0000-0002-6613-527X
M. Alpertunga Kara: 0000-0002-2031-3042

GİRİŞ

Dünyada ölüm sebepleri arasında ilk sıralarda yer alan kanser, önemi giderek artan bir sağlık problemidir. İstatistiklere göre 2012 yılında dünyada 14,1 milyon yeni kanser vakası kaydedilmiş, kanser nedenli 8,2 milyon ölüm gerçekleşmiştir. Türkiye’de ise sebebi bilinen ölümler arasında ilk sırada kardiyovasküler hastalıkların, ikinci sırada ise kanserlerin geldiği görülmektedir (1). Bu bakımdan kanser araştırmalarının önemli ve öncelikli bir alan olduğu söylenebilir. Güncel çalışmalarda onkolojik ve embriyolojik gelişim süreçlerinin moleküler orijinler açısından büyük benzerlikler gösterdiği, her iki süreçte de kök hücre proliferasyon ve diferansiyasyonun temel rol oynadığı görülmektedir. Embriyogenez ve organogenez süreçlerinde işlev gören sinyal moleküllerinin ve büyüme faktörlerinin embriyonik dönem sonrasında faaliyetini sürdürdüğü, ancak iletimde meydana gelen bazı aksaklıklar sebebiyle işleyişin bozulduğu ve bunun onkogeneze sonuçlandığı düşünülmektedir (2–5). Bununla birlikte embriyo ve tümör hücrelerinin hücre göçünde benzer mekanizmalar kullandıkları bilinmektedir (6,7). Bu ortak mekanizmalar sebebiyle embriyogenez ve onkogeneze süreçleri birlikte ele alınabilir. Dolayısıyla embriyolar üzerinde yapılan çalışmalar kanser araştırmalarının önemli kollarından biridir.

Civciv embriyoları uzun zamandır insanın dikkatini çekmiş olup kanser de uzun zamandır bilinmektedir. Ancak bu ikisinin birlikte ele alınması ancak yakın bir dönemde, kanser çalışmaları belli bir safhaya geldikten sonra mümkün olmuştur. Bu çalışmada, embriyogenez ve onkogeneze hadiselerinin açıklanmasında ortak bir yöntem olarak civciv embriyo modellerinin kullanılması suretiyle bu önceden ayrı iki alanın bir araya geliş sürecini ortaya koymak amaçlanmıştır.

GEREK VE YÖNTEMLER

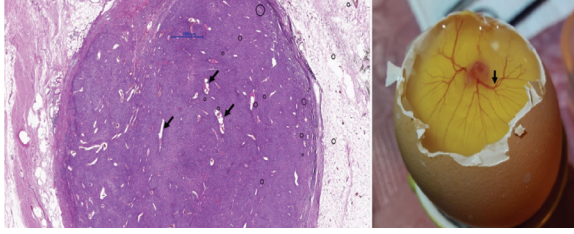
Kapsamlı bir literatür taraması gerçekleştirilmiş ve tarihte kanser ve civciv embriyolojisine dair araştırmalardan, kanserle ilişkili olarak civcivler üzerinde yapılan çalışmalardan, ilgili sinyal yollarının gelişimine yönelik incelemelerden ve de civciv modellerinin kanser araştırmalarında kullanılabilirliğine dair güncel derlemelerden elde edilen bulgular, sebep–sonuç ilişkileri üzerinde durularak, birlikte değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Kanser incelemeleri

Kanser çok eski bir hastalıktır; tarih öncesi çağlara ait fosillerde dahi kanser örnekleri görülebilmektedir. Mesela Jura Devri’ne ait bir dinazor (*Allosaurus fragilis*) fosilinde kondrosarkom bulunmuştur. Ancak eski insanlarda kansere nadir rastlanmaktadır. Neandertallere ait binlerce kemik arasında, yaklaşık 35.000 yıl önceye ait tek bir örnek (menenjiyom) bulunabilmiştir. Keza binlerce antik Mısır mumyası arasından sadece kırk kadarında neoplazi örneklerine rastlanmıştır (8). Eski tıbbi metinler de konu hakkında pek aydınlatıcı değildir. Modernite öncesi tıp sistemlerinde “sağlık” ve “hastalık” anlayışları kadar hastalıkların tasnifi de günümüzdekinden farklıdır; dolayısıyla bugün anladığımız şekilde bir kanser kavramı bulunmadığı için, tarihi kayıtlarda hastalığın izini sürmek zordur. Ancak “kötü şişlik”ler veya “yara”lar hakkında yazılanlardan hareketle dolaylı bilgiler elde edilebilir (9). Antik Mısır’dan Ebers papirüsünde, açık bir lipom tanımı bulunmaktadır. Edwin Smith papirüsünde göğüs bölgesinde kanser veya enfeksiyon olabilecek bazı lezyonlar tasvir edilmektedir. Kahun papirüsünde tarif edilen vajinal akıntı ise, enfekte uterus kansere veya rektovajinal fistülün eşlik ettiği invaziv rektal karsinoma benzerdir (10) Metinlerde bahsi geçen lezyonlar daha çok deri, meme ve genital organlarda görülmüş şişlik ve yaralardır. Tedavide eksizyon ve koterizasyon gibi cerrahi usuller yahut yakıcı (İng. *caustic*) merhemler ve arsenik macunu gibi ilaçlar kullanılmıştır (9,11). Bunların yanında, bazı Sümer metinlerinde “kötü türde,” “yayılabilen” ve “ölüme sebep olan” bazı ülserlerden ve Hint medeniyetine ait *Sushruta Samhita* adlı eserde (MS 2. yy.) enfeksiyona veya maligniteye bağlı olabilecek birtakım şişliklerden bahsedilmektedir. Eski Çin medeniyetine ait tıp klasiklerinde ise kanser teşhisine dair ifadeler rastlanmamaktadır (8).

Humoral patoloji döneminde ilgili bilgiler artmıştır; antik Yunan’a ait kayıtlar, daha öncelilere göre bir nebze daha açıktır. Kapsamı ve mahiyeti net olmamakla birlikte, “kanseri” kavramının ortaya çıkışı bu dönemde rastlar. Hipokrat (MÖ 460–370) iyi ve kötü huylu tümörlerin farklarından bahsetmiştir. Kötü huylu tümörleri çevreleyen damarların yengeç kısıcağlarına benzediğini düşündüğü için, bu tür lezyonları Yunan-



Görsel 1. Leyomyosarkomda ve Hamburger–Hamilton (HH) sınıflamasına göre evre HH20'de bir civciv embriyosunda anjiyogenez (oklar)

ca “yengeç” anlamına gelen (Latin harfleriyle) *karkinos* sözcüğüyle adlandırmıştır (8). Sonrasında Latince de ise aynı anlama gelen *cancer* sözcüğü kullanılmıştır (9). Kanser ismini “kitle ve etrafındaki damarlar” görüntüsünden almış olması ilginçtir. Tümör etrafında yeni damarların oluşması kanserin seyrinde kritik bir safhanın işaretidir: Yeni damarlar hem kitlenin beslenmesini hem de yayılmasını kolaylaştırır. Ayrıca, yeni damar oluşmasını uyaran kimyasal faktörler kanser biyolojisinde olduğu gibi normal embriyonik gelişim süreçlerinde de çok etkilidir. Onkogenез ve embriyogenez hadiselerini bağlayan bu halkanın varlığı tarihte çok sonra anlaşılacaktır. Bu nokta bir yana, isimlendirmede isabetli bir seçim yapılmış olduğu görülmektedir.

Hipokrat Külliyyatı'nda vücut yüzeyinde görünür olmayan, “gizli” kanserleri tedaviye çalışılmaması tavsiye edilmektedir. Bunların tedavisi halinde hastanın hayatta kalma süresi kılacaktır (10). Galen (MS ~150) neoplastik lezyonlardan “doğal olmayan büyümeler” olarak bahsetmektedir. Bunları kara safra ile ilişkilendirmekte ve cerrahi tedavi tavsiye etmemektedir (9). İslam Medeniyeti dönemi otoritelerinden Ebu Bekir Razî (865–925) nazal polipler ile kanser arasındaki farktan, kanserin aşırı bitkinliğe yol açan, tedavi edilemeyen bir hastalık olduğundan bahsetmekte, Ebu'l-Kâsım Zehravî (ö. 1013) de ilerlemiş kanser vakalarında tedavinin mümkün olmadığını bildirmektedir (9,10,12). İbn Sina'ya (980–1037) göre kanser, kara safradan kaynaklanan ve başlangıçtan itibaren sert vasıf gösteren bazı şişliklerdir. Etraflarında yengeç kısıkaçları gibi damarlar bulunur. Bunlar başlangıçta gizli olsa da giderek aşikar bir biçimde büyür ve dokular içinde kök salarak yıkıcı etki gösterir. Erken evrede sarı arsenikle tedavi edilmeleri mümkün olabilir; ileri evrede ise tedavi pek mümkün değildir ve lezyona hiç

dokunulmaması sağkalım açısından daha iyi sonuç verir (10,13,14).

Rönesans'la birlikte diğer alanlarda olduğu gibi kanser konusunda da gelişmeler hızlanmıştır. Paracelsus (1493–1541) madencilerde akciğer kanserinden bahsetmektedir. Ambroise Paré (1510–1590) bazı yüzeysel kanserlerin geniş eksizyonla tedavisini tavsiye etmiş ve meme kanseri tedavisinde cıva kullanmayı denemiştir (16). Giovanni Battista Morgagni'nin (1682–1771) otopsi uyguladığı ve patolojik bulgularla klinik tablo arasında ilişki kurmaya çalıştığı yedi yüz kadar vakanın on yedisi, farenks, larenks, kolon, pankreas, kemik, mide, meme vd. kanser vakalarıdır (16). Beri yanda Boerhaave (18. yy.), kanseri lokal iritasyonla açıklamıştır (9).

Sistemik kanser çalışmalarına ise ancak 19. asırda başlanmıştır. Marie François-Xavier Bichat (1771–1802) postmortem diseksiyon bulgularına dayanarak yirmi kadar doku tipi tanımlamıştır. Morgagni hastalıkların sebeplerini organlarda ararken, Bichat doku seviyesinde açıklamalar getirmiştir. Pek çok tümörü incelemiş ve bunların dokuların hatalı şekillenmesiyle ortaya çıktığını ileri sürmüş, kanserlerde stroma ve parankim farkına dikkat çekmiş, bütün kanserlerin bağ dokudan köken aldığı fikrini ortaya atmıştır (8,9,17,18). Akciğer tüberkülozu ile akciğer kanserinin iki farklı hastalık olduğunu açıklayan René Laennec (1781–1826) ise, homolog (mevcut dokuyla analog) ve heterolog tümörler arasında ayırım yapmıştır (9,18). Normal hücrelerin kanser hücrelerine dönüşebileceğini ileri süren Laennec'e göre, kanserlerle normal dokular arasında benzerlik bulunmaktadır (8).

On dokuzuncu yy. başında yaygın kanaat, kanserin vücudun geneliyle ilgili bir hastalık, kitlelerin ise sadece lokal birer tezahür olduğu şeklindeydi. Hastalığın tabiatının daha iyi anlaşılması, hücresel düzeyde çalışmaların ardından gerçekleşmiştir. Patolojiyi hücre seviyesine indiren ilk kişi, Johannes Müller, modern kanser çalışmalarının öncüsü sayılabilir. Mikroskobun rutin kullanıma girmesiyle birlikte kanser çalışmaları hızlanmıştır ve kanser dokularını mikroskopla inceleyen Müller, mikroskobik patolojinin kurucusudur (8,17,19). *Ueber den feineren Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste* (Tr. Kanser ve Onunla Karıştırılabilecek Morbid Kitlelerin Tabiatı ve Yapısal Karakteristikleri Üzerine) adlı eserinde (1838), tümörleri

kimyasal ve hücrel özelliklerine göre sınıflandırmış, kanser hücrelerinin başka hücrelerden ayırıcı, kendilerine has mikroskobik özellikleri olduğunu tespit etmiş ve epitelyal tümörlerle bağ doku tümörlerini mikroskobik olarak birbirinden ayırmıştır. Kanserli dokuların Laennec'in bahsettiği şekilde heterolog olmadığını, kanser hücrelerinin köken aldıkları dokunun hücrelerine benzediğini, dahası tümör dokularının embriyonik tabiatlı olduğunu ileri sürmüştür: Kanser hücreleri embriyonik dönemden itibaren mevcut olmakla birlikte kendilerini zaman içinde göstermektedir ve kökenleri bütün vücutta normal doku elemanları arasında dağılmış bulunan amorf embriyonel blastemadır. Embriyoloji alanında da çalışmaları bulunan Müller, kendi ismiyle de anılan kanalı (Mülleryan/paramezonefrik kanal) bulmuştur (8,9,18,19).

Johannes Müller'nın öğrencilerinden biri olan Rudolf Virchow (1821–1902), bilhassa 1858 tarihli eseriyle (*Die Cellular pathology*), hücrel patolojinin yerleşmesinde merkezî bir rol oynamıştır (17,20). Virchow mikroskobik bulgularla klinik tablo arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Ona göre patolojik ve normal süreçler birbirine benzemektedir; ancak patolojik olanlar zaman, yer ve büyüklük gibi özellikler bakımından ayrılmaktadır. Homolog tümörler genel olarak benign ve normal dokuda bulunan hücrelerin sayı ve büyüklüğünün artmasıyla karakterizedir. Heterolog tümörler ise genellikle maligndir ve normal dokuda bulunmayan yeni hücre tiplerinin gelişmesiyle karakterizedir (8,18,20). Virchow sarkom, miyom, fibrom gibi tümörleri yeniden tarif etmiş, yanı sıra miyosarkom ve gliyom gibi yeni tümörler bildirmiştir. Kanserinin sebebi konusunda lokal iritasyon savını desteklemiştir. Bütün tümörlerin bağ dokudan, bağ dokuda bulunan farklılaşmamış hücrelerden geliştiğini savunmuş, embriyonik vasıftaki bu hücrelerin multipotent olup farklı tip kanserlere dönüşebildiğini öne sürmüştür (9). Öte yandan o dönemin araştırmacıları Virchow'un bu görüşlerine karşı çıkmıştır. Bunda Carl Thiersch ve Wilhelm Waldeyer tarafından epitelyal kanserlerin bağ dokudan değil epitelyal hücrelerden kaynaklandığının gösterilmesi de etkili olmuştur (8). Julius Cohnheim (1839–1884) ise 1875'te bazı tümörlerin embriyonik kalıntılardan geliştiğini ileri sürmüştür: Tümörlerin kökeni embriyonik gelişme sırasında hatalı yerleşim gösteren hücre yuvaları veya embriyonik karakterini

koruyan hücrelerdir. Tüm vücutta bulunan bu hücrelerin neoplazi potansiyeli vardır (8,21).

Kanser konusunda tarih öncesinden 20. yüzyıla kadarki gelişmeleri gözden geçirdikten sonra, uzunca bir süre bundan bağımsız bir seyir göstermiş olan civciv embriyolarına dair çalışmaları ayrıca incelemek gerekmektedir. Bu iki sürecin yollarının kesişmesi, ancak her ikisi de belli bir safhaya geldikten sonra gerçekleşmiştir.

Civciv embriyosu incelemeleri

Antik Mısırlıların MÖ 3000 civarında, yapay kuluçka uyguladıkları yumurtalarda embriyo gelişimini gözlemledikleri düşünülmektedir (22). Antik Yunan'dan Hipokrat Külliyyatı'nda civciv embriyolarından bahsedilmekte, kuşun yumurta sarısından meydana geldiği, yumurta beyazının ise gıda olduğu ifade edilmektedir (23,24). Civciv embriyoları hakkında ayrıntılı tasvirleri bulunan Aristoteles (23), eseri *Historia Animalium*'da (MÖ 330) embriyonun morfolojik değişikliklerini kronolojik olarak aktarmaktadır (7,22). Epigenez tezinin öncüsü sayılabilecek olan Aristoteles, döllenmiş yumurtaları farklı evrelerde açmış, embriyoların tedrici surette geliştiğini ileri sürmüş ve bu fikirleriyle 17. yüzyıla kadar etkili olmuştur (24). Erişkin insanın minyatür bir suretinin döllenme anında mevcut olduğunu ve bundan sonraki gelişmenin sadece büyümekten ibaret olduğunu iddia eden preformasyon tezi taraftarları ile gelişmenin safhalar halinde olduğunu ve karmaşıklığın giderek arttığını savunan epigenez tezi taraftarları arasındaki tartışma, 19. yüzyıla kadar devam etmiştir (25).

Albertus Magnus 13. yüzyılda yaptığı civciv embriyosu çalışmalarında 3. günde kalbi, 10. gün dolaylarında ise diğer organları belirlemiştir (24). On altıncı yüzyıl sonu ile 17. yüzyıl başında yayımlanan eserleriyle Hieronymus Fabricius, çok sistematik olmamakla birlikte, embriyo gelişmesinin safhalarına dair ilk ayrıntılı tasvirleri, mükemmel gravürlerle birlikte sunmuştur (22). On yedinci yüzyıl ortalarında William Harvey civciv embriyolarının gelişimiyle ilgilenmiş ve epigenez fikrini desteklemiştir. Mikroskop kullanan Marcello Malpighi'nin 1762 yılında yayımlanan kitabı *De Ovo Incubato*'da blastoderm, nöral oluk, somitler ve en erken kan damarları gösterilmiştir (24). Alman bilim adamı Beguelin 1750'li yıllarda açık yumurta

kullanılan birtakım kültür teknikleri serdetmiş, böylece embriyonun gelişme sürecini izlemek mümkün hale gelmiştir. On dokuzuncu yüzyılda Karl Ernst von Baer ve Heinz Christian Pander, Beguelin tarafından geliştirilen teknikleri kullanarak embriyoyu oluşturan katmanları; ektoderm, mezoderm ve endodermi tanımlamışlardır. Bu yüzyılda mikroskopların gelişimi kadar boyama ve kesit alma tekniklerinin ilerlemesi de gözlemsel çalışmalara hız kazandırmıştır. Mathias-Marie Duval 1889'da ilk tamamlanmış civciv morfoloji atlasını (*Atlas d'embryologie*) yayımlamıştır (7,24).

On dokuzuncu yüzyıl sonlarında Wilhelm Roux ve takipçileri gelişmeyi engelleyen deneysel müdahalelerle gelişim süreçlerinin sadece gözlem yapmaya göre daha iyi anlaşılabileceğini fark etmişlerdir. Rawles, Fell, Rudnick, Graper, Wetzel, Adelman, Pannett gibi araştırmacıların embriyo ve hücre kültürünü ve civciv embriyosunu incelemek için kullanılan mikrocerrahi ve haritalama yöntemlerini mükemmelleştirmeyle, civciv embriyoları deneysel embriyoloji için uygun modeller arasına girmiştir (25). Yirminci yüzyılla birlikte civciv embriyoları üzerinde, ilkel çizginin anterior ucunun yok edilmesiyle veya mezoblastın engellenmesiyle kan adacığının oluşumunun önlenmesi gibi deneysel mahiyette çalışmalar başlamıştır (24). 1912 yılında McWhorter ve Whipple ilkel çizgi aşamasında *in vitro* embriyo kültürünü ilk kez başarmış olduklarını bilim dünyasına bildirmiştir (22). 1920'lerde civciv embriyosunun manipülasyonu daha da gelişmiş, koryoallantoik membran (KAM) kültür yöntemleri kullanılmaya başlamıştır. Ek olarak Honor Fell ve Julian Huxley tarafından göz, kulak ve metanefroz gibi organların kültürleri yapılmıştır. Waddington 1930'da civcivlerde embriyoların *in vitro* olarak yetiştirilmesiyle hipoblastın primitif çizginin yönünü etkilediğini göstermiştir (24). Erken safhadaki embriyoların yeterliliği ve bunların parçaları, sol-sağ mekanizmaları, asimetri ve hücre katmanları arasındaki etkileşimler, hücre hareketlerinin yönü ve sinir sistemi ve plakların indüksiyonu üzerine araştırmalar yapmıştır. Sonraki yıllarda öğrencisi Michael Abercrombie, izole hücrelerin davranış kuralları, temas engelleme ve diğer prensiplerin keşfi ile modern hücre biyolojisinin temellerini atmıştır (25). Viktor Hamburger ve Howard Hamilton 1951'de embriyoların gelişme aşamalarını tanımlamışlardır. Civciv embri-

yolarını inkübasyonun ilk birkaç saatinden başlayarak somit sayısına ve inkübasyon süresine göre evrelemiş ve hangi evrede hangi gelişme basamaklarının tespit edilebileceğini göstermişlerdir. Bu evreleme günümüzde de embriyo model çalışmalarında temel olarak kullanılmaktadır (7,22,26,27). Viroloji, immünoloji ve kanser araştırmaları, bu çalışmaların en çok katkıda bulunduğu alanlardandır. 1940'lardan 1970'lerin ortalarına dek deneysel embriyolojinin ivme kaybetmesinin ardından, civciv embriyolarında ilk hücresele onkogen 1976 yılında Bishop ve Varmus tarafından keşfedilmiştir (25).

Civciv embriyoları embriyoloji incelemeleri için kullanılmalarının yanında, tümör davranışının incelenilebileceği uygun bir *in vivo* model olarak kanser araştırmaları için de faydalıdır. Ayrıca, belirtildiği üzere, embriyogenez ve onkogenездеki ortak sinyal yolları iki alanı yakından ilişkili kılmaktadır.

Civciv embriyolarında kanser araştırmaları

Embriyogenezde hücre sağkalım ve göçünü belirleyen mekanizmalarla kanser oluşum ve metastazında rol oynayan mekanizmalar arasında kesişme söz konusudur ve embriyolojik süreçlerin aydınlatılması kanser süreçlerinin anlaşılmasına da katkıda bulunmaktadır. Böylece her iki alanda da civciv modellerinden faydalanmak mümkündür. Civciv embriyoları, kanser biyolojisini *in vivo* olarak çalışmakla ilgili birtakım sorunları aşmak için kullanılabilen, moleküler analiz için uygun bir biyolojik zemin teşkil etmektedir. Yeni kültür tekniklerinin geliştirilmesi, görüntüleme sistemlerinin ileri teknolojiyle birleştirilmesi kanser çalışmalarında civciv embriyolarının kullanımını artırmıştır (7). Civciv embriyoları, diğer hayvan modellerine göre daha hızlı, kolay ve ucuz bir model sağlar. Bazı bilim insanlarının memeli tümör transplantasyon çalışmalarına şüpheyle yaklaşmalarına rağmen, sinir sistemi ve damar gelişiminin insana çok yakın olması nedeniyle civciv embriyoları gelişimsel biyolojide ve kanser çalışmalarında sıkça kullanılan bir model olarak karşımıza çıkmaktadır (28). Koryoallantoik membranın kolay manipüle edilebilir olması, yumurta kabuğu altındaki embriyonik dokulara kolayca ulaşılabilmesi ve ksenogreftlenmiş tümör hücrelerinin embriyo tarafından kolay kabul edilmesi, civciv embriyolarını kanser araştırmalarında kullanılmaya uygun

kılmaktadır (7). Tümör büyümesi ve metastaz gelişimi, anjiyogeneze bağımlı hastalıklarda en dramatik ve ölümcül klinik problemlerdendir. Bir tümörün sürekli olarak büyüebilmesi için yeni kılcal kan damarlarının oluşumunu teşvik etmesi gerekir. Ayrıca, yeni kan damarları bir tümör içinde bulunan tümör hücrelerinin dolaşıma girmek ve uzak bölgelere metastaz yapmak için kullandıkları yollardandır (29). Civciv embriyolarında anjiyogenezin hızlı olması bu modelin kanser çalışmalarında tercih edilmesinin sebeplerinden biridir (7) (Görsel 1). Bu kolaylıklarına karşılık, civciv embriyo modellerinin en önemli limitasyonlarından biri ise embriyonun immün sistem gelişiminin 7–10 gün gibi kısıtlı bir zaman diliminde olmasıdır. Hızlı gelişen agresif tümörler için bu zaman yeterli olmakta ve çalışmalar yapılabilir. Ancak bu modeller yavaş büyüyen tümörler için uygun değildir. Diğer bir limitasyon ise civciv embriyolarının organlarında gelişecek mikrometastazların belirlenmesi konusundadır (28).

Kanser araştırmalarında civciv embriyosu kullanımı 20. yy. başında başlamıştır. Tümörlerin nakledilebilirliği üzerinde çalışan Francis Peyton Rous, 1910–11 yıllarındaki çalışmalarıyla, filtre edilmiş tümör ekstraktı verdiği civcivlerde ve civciv embriyolarında sarkom geliştirmeyi başarmıştır. Tümörün etkeni olan virüs sonradan “Rous sarkom virüsü” olarak adlandırılmıştır. Rous çalışmalarına James Murphy ile birlikte devam ederek, doku transplantasyonu yöntemini kullanmıştır. Gelişmekte olan civciv embriyosu immün-yetmezdir ve bu nedenle heterolog dokuları reddemez, bu bakımdan doku transplantasyonu yoluyla yapılacak kanser araştırmalarına elverişli bir kültür ortamı sağlar. Özellikle KAM tümör anjiyogenezi ve metastaz çalışmaları için uygun bir model sağlamaktadır. Murphy 1913 yılında gelişmekte olan civciv embriyolarına Jensen rat sarkomu inoküle ettiğini ve hızlı büyüyen tümörler oluşturduğunu rapor etmiştir. Bu çalışmalardan sonra pek çok araştırmacı kanser araştırmalarında deneysel model olarak civciv embriyolarını kullanmaya başlamıştır (7,28,30–34).

Willier (1924), Burnett (1933) ve Taylor ve ark.’ın (1948) katkılarıyla doku greftleme ve tümör implantasyonu teknikleri geliştirilmiştir (35). 1940’ların sonunda civciv embriyosu kullanılan metastatik kanser çalışmalarına girilmiştir. 1949’da Friedgood, civciv

embriyolarına intravenöz aşılama ile heterolog tümör nakline dair metastaz analizleri yapmıştır. 1952 yılında Kautz, Sommers, Sullivan ve Warren embriyolarında kanser hücresi transplantasyonu çalışmaları gerçekleştirmiştir. 1952’de Karnofsky ve ark., immün yetmezliği olan civciv embriyolarının heterolog tümör büyümesi için kan damarları ve bağ doku hücreleri sağlayabileceğini ileri sürmüştür. 1956’da Dagg ve ark. metastaz paternleri üzerinde çalışmıştır. 1958’de Harris insan tümörleri nakledilmiş embriyoları metastaz varlığı ve kemoterapötik ajanlara cevap bakımından değerlendirmiştir. 1964 yılına gelindiğinde Clarkson, Katz ve Dann metastaz ve transplantasyon çalışmaları yapmış, civcivlerde p388 fare lösemisini incelemişlerdir. Metastaz ve transplantasyon çalışmaları sonraki yıllarda da devam etmiştir (28,35).

Easty 1974 yılında civciv embriyolarında koryoallantoik membran deneylerinde tümör istilasını göstermiştir (6). 1976’da Michael Bishop, Harold Varmus ve ark. onkogenlerin mutasyonla proto-onkogenlere uyarıldığını göstermişlerdir. Bu çalışmalara ilaveten civciv tümör gelişiminin, tümör hücre invazyonunun ve de metastaz ve anjiyogenez sebeplerinin açıklanmasında kullanılmıştır (7). 1980’de Ossowski ve Reich metastaz çalışmaları için tümörlerin plazminojen aktivatörü salgılamasına dayanan bir deneysel model ortaya ileri sürmüştür (36). 1982’de Chambers ve ark. civciv embriyolarında sürüngen tümörü metastazlarını tespit etmek için yeni bir teknik geliştirmişlerdir (37). 1987’de Uchida, Sasaki, Tanaka ve ark. kanser hücresi transplantasyonu yapılmış civciv embriyoları üzerinde kemosensitif analizlere girişmiştir. Fibrosarkom, osteosarkom, Ewing sarkomu, gastrik ve prostatik kanserler gibi metastaz yeteneği yüksek kanser türlerinin yanında, orta ve düşük derecede metastatik çeşitli osteosarkom ve gastrik kanser tipleri de civciv embriyolarında çalışılabilir (28).

Deneysel modeller

Kanser metastazının çalışılabilirliği farklı modeller bulunmaktadır. Hücre kültürleri; *D. Melanogaster*, zebra balığı ve civciv embriyo modelleri; çeşitli deney hayvanları ile oluşturulan öteki modeller, bunlara örnek gösterilebilir. Bütün bu modellerin çeşitli avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır; her yönden kullanılabilir tek bir model mevcut değildir. Deney hayvanı mo-

dellerinin bağışıklık sistemi cevabının çalışılabilmesi ve homolog organların bulunması gibi avantajlarına karşılık, pahalı ve zaman alıcı olmaları gibi dezavantajları söz konusudur. Diğer *in vivo* modellerden *D. Melanogaster* modelinde anjiyogenez çalışılmamaktadır ve zebra balığına ise kullanılabilir antikör sayısı sınırlıdır. Ancak zebra balığı modelleri yüksek sayıda hayvan kullanılarak istatistiksel açıdan daha güvenilir sonuçlar elde etmeye imkan tanır ve ayrıca moleküler yolları çalışmada daha avantajlıdır. Cıvciv embriyo modelleri içinse, embriyonun hızlı gelişmesine bağlı zaman kısıtlılığı, yani çalışılabilir sürenin kısa olması aleyhte bir faktördür. Cıvciv embriyo KAM çalışmalarında mevcut damarlar anjiyogenez takibini zorlaştırabilir ve KAM çevre şartlarına karşı hassas olduğu için dikkatli çalışmak gerekir. Buna mukabil cıvciv embriyo modellerinin ucuzluk, basitlik, manipülasyon kolaylığı ve hızlı vaskülarizasyon gibi avantajları bulunmaktadır. Doku nakli için cerrahi prosedür uygulanması veya steril çalışmak gerekmez. Embriyo hayatta kalma oranları yüksektir. Tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği yüksek olan bu modeller geniş ölçekli taramalar için uygundur. Cıvciv embriyo KAM modellerinde, tümör tarafından uyarılmış anjiyogenez, kanser hücrelerinin sistemik dolaşımında sağkalımı ve hedef organlara taşınması, ekstrasvazasyon ve kolonizasyon çalışılabilir. KAM modelleri bağışıklığın gelişmemiş olmasından dolayı, tümör anjiyogenez çalışmalarında tercih edilmektedir (29,38,39). Hücrelerin göç dinamiklerinin *in vivo* görüntülenmesinde ağırlıklı olarak cıvciv, *Drosophila* ve *Xenopus* gibi şeffaf embriyonik dokuları olan türler kullanılmaktadır. Günümüzde bu görüntülemeler konfokal ve multifoton mikroskopi gibi ileri teknolojik yöntemlerle yapılmaktadır (6).

Cıvciv embriyolarıyla çalışmanın önemli bir avantajı, tümör ksenograft çalışmalarında kullanılan eski modellerden olan bu modeller hakkında uzun zamana dayanan bir bilgi birikiminin olmasıdır. Ayrıca, transgenik müdahaleler de dahil olmak üzere, genetik çalışmaların ilerlemesi de kullanılabilirliklerini artırmaktadır (7,39). 1980'lerden beri genetiği değiştirilmiş tavuklar elde etmek için çalışmalar yapılmaktadır. Viral vektörlerle başlayan çalışmaları cıvciv zigotuna mikroenjeksiyon tekniği izlemiştir. Transgenik tavuklar olgunluk çağına erişebilmekte ve modifikasyonu

sonraki nesle geçirebilmektedir. Son yıllarda *CRISPR/Cas9* (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated nuclease-9*; Tr. düzenli aralıklarla bölünmüş kısa palindromik tekrar kümeleri/*CRISPR*-ilişkili nükleaz-9) tekniği ile cıvciv embriyolarında gen düzenlemesi yapılabilmektedir. Genetiği değiştirilmiş cıvcivler gelişme biyolojisi, immünoloji, fizyoloji gibi alanlardaki araştırmalar için kullanılmakta olup belirli patojenlere dirençli cıvcivler geliştirmek için çalışmalar başlamış bulunmaktadır (40). Genetiği değiştirilmiş fare modelleri de kanser araştırmalarında kullanılabilir. Bu modellerin mikroçevre bakımından kullanışlı oldukları kabul edilmektedir. Diğer taraftan invaziv özellikler ve hücre-hücre etkileşimleri gibi tümör biyolojisinin daha dinamik yönleri bakımından ise bu modellerin birtakım limitasyonları bulunmaktadır. Bunları aşmak için gelişim biyolojisi tekniklerinden yararlanılabilir. *Cre* rekombinaz veya indüklenmiş plüripotent kök hücre temelli uygulamalarda olduğu gibi, hücre kökenini veya akıbetini takip veya hücre yeniden programlama ile ilgili yöntemler hem embriyogenez hem de kanser gelişimi üzerinde çalışmak için kullanılabilir (41). Mikroçip destekli sistemler ve üç boyutlu biyobasım gibi metodların yanında, büyük veri kullanımı da gündemdedir. Özellikle tümörlerle ilişkili yollara dair verilerin birleştirilmesiyle önemli analizlerin yapılabileceği düşünülmektedir (38).

Ortak sinyal yolları

John Saunders 1948'de cıvciv ekstremite gelişimiyle ilgili kritik sinyal bölgelerini göstermiş, daha sonra 1993'te Riddle ve ark., yine ekstremite gelişimiyle ilgili *sonic hedgehog* sinyal molekülünü bulmuştur. Bu sinyal yolağı embriyo gelişimi açısından önemli olduğu gibi, kanser gelişimiyle de ilişkilidir (25,42-44). Genlerin tanımlanması ve karakterize edilmesi, hücre sinyal yollarının tanımlanmasının ve düzenlenmesinin önünü açmıştır. Bu çalışmalar sayesinde kanser biyolojisi, gelişim biyolojisi, immünoloji ve diğer alanlarda aynı tip moleküllerin hücre-hücre iletişimine aracılık ettiği ortaya konmuştur (4).

Sinyal mekanizmalarının keşfine dair tarihî süreç incelendiğinde *Notch* reseptörlerinin ilk kez 1919'da *D. Melanogaster*'de gözlemlendiği görülmektedir (45). Sınırlı büyüme faktörü (SBF) 1951'de Levi-Montalcini'nin

civciv embriyosuna fare sarkomu nakli içerikli çalışmasıyla bulunmuştur. SBF morfolojik farklılaşmayı uyarır, nöronal gen ifadesini düzenler ve olgun nöronların fonksiyonunda önemli rol oynar. Kansere hücrelerinde de SBF reseptörleri bulunabilmektedir ve SBF'nin tümör gelişiminde rolünün olabileceği düşünülmektedir (46). 1965 yılında Marshall Urist kemik oluşumunu doğrudan indükleyen yeteneği olan proteinleri tanımlamaya yönelik çalışmalar yapmış ve kemik morfojenetik proteinlerini (KMP) karakterize etmiştir. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda KMP'lerin 20 farklı tipi olduğu tespit edilmiştir (47). 1970 ve 1980'lerde yapılan çalışmalar büyüme faktörlerinin keşfinde bir altın çağ başlatmıştır. Serumda, kanda, hücrelerde ve doku sıvılarında bulunan büyüme faktörleri keşfedilmiştir. KMP'lerin yanı sıra, insülin benzeri büyüme faktörleri, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PKBF), hematopoietik sitokinler, interferonlar, interlökinler ve kemokinler bu dönemde bilim dünyasına kazandırılmıştır. 1975'te Gospodarowicz fibroblastlar ve endotel hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde mitozu uyaran fibroblast büyüme faktörlerini (FBF) keşfetmiş, 1984'te Shing ve ark. bu maddeyi izole etmiş ve 1985'te civciv KAM çalışmasıyla damar büyümesini uyardığını göstermiştir. 1980 ve 1990'larda yapılan çalışmalarla, tümör hücrelerinin FBF ürettikleri anlaşılmış, transgenik fare ve civciv çalışmalarıyla tümör-FBF-anjiyogenez ilişkisi gösterilmiştir. 1984 yılında Moses ve ark. dönüştürücü büyüme faktörü- β 'nin (DBF- β) hücre proliferasyonunu baskılayabileceğini göstermiş ve aynı yıl Frolik ve ark. tarafından ilk reseptör bağlanma deneyinin sonuçları yayımlanmıştır. 1985 yılında Derynck ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda DBF- β 'nin aynı hücrelerde çok fonksiyonlu olabileceği gösterilmiştir (48-50). DBF- β , epitelyal-mezenkimal dönüşüm ve dolayısıyla hem doku ve organ gelişimi hem de kanser gelişimi üzerindeki etkisi bakımından araştırılan faktörlerden biridir (51). Busch ve ark. 2013'te civciv embriyosunda melanom hücre transplantasyonu yaparak invazyonun DBF- β uygulamasıyla güçlendirilebildiğini göstermiştir (52). 1980'lerin başında Christiane Nüsslein-Volhard ve Eric F. Wieschaus embriyonik gelişimi kontrol eden pek çok geni tanımlamışlardır. Aynı zamanda *D. Melanogaster* genlerinin klonlanması, bu genlerin ve ürünlerinin moleküler yapısının bulunmasını sağla-

mıştır. Bu çalışmalar sonucunda *toll-like* reseptör ve *hedgehog* sinyal yolları keşfedilmiştir. Genetik biliminde görülen bu gelişmeler, *Wnt* sinyal yolağının *D. Melanogaster*'de ve farelerde proto-onkogen olarak keşfedilmesini sağlamıştır (4). 1989'da Ferrara ve Henzel tarafından vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEBF) izole edilmiş, 1996'da yine Ferrara tarafından molekülün embriyonik anjiyogenezdeki rolü ortaya konmuş, 2000'li yıllarda ise tümör büyümesi ve damar çoğalması ile VEBF arasındaki ilişki gösterilmiştir (48).

Embriyogenezde rol oynayan *Wnt*, *hedgehog* ve *Notch* yolları gibi gelişimsel sinyal yollarının erişkinlerde tekrar aktive olması tümör biyolojisinde rol oynamaktadır. Embriyogenezde rol oynayan epitelyal-mezenkimal dönüşüm ile ilgili yollar kanser hücreleri tarafından metastazı kolaylaştıracak şekilde kullanılabilir. *Wnt* yolağı embriyogenezde çoğalma ve göç süreçleriyle ilgilidir. Erişkinlerde ise, bazı dokularda kök hücre fonksiyonunun, gen ifadesinin ve kalsiyum akımının düzenlenmesi üzerindeki etkileriyle, homeostazın sürdürülmesine katkıda bulunduğu gibi tümör gelişimde de etkili olabilir. *Hedgehog* yolağı embriyogenezde sinir sistemi ve ekstremite gelişimiyle, kanserlerde ise bazal hücreli karsinom, medulloblastoma ve pankreas kanseriyle ilişkilidir. *Notch* yolağı embriyogenezde merkezî sinir sistemi, pankreas, kemik ve kalp gelişiminde, erişkinlerde ise lenfositik lösemi ve hepatoselüler karsinom gelişiminde rol oynar. FBF, DBF- β ve KMP gibi başka yolların da kanser invazyonu ve metastazı ile ilişkili oldukları bilinmektedir (41). Anjiyogenik dönüşüm (*angiogenic switch*) kavramı tümör damarlanmasının arttığı ve büyümenin hızlandığı bir geçiş ifade eder. FBF, VEBF, PKBF ve DBF- β gibi anjiyogenezi uyaran faktörlerin üretimindeki artış bu dönüşümde rol oynamaktadır (29,48). Yolların ortak olması, embriyolardan elde edilen bilgiler ışığında kanserin anlaşılmasına ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine imkan sağlamaktadır. Böylece kanser transplantasyon çalışmaları yanında, embriyolojik çalışmalarla da kansere dair önemli bilgiler edinilebilmektedir. Civciv embriyo modelleri hem tümör nakline hem de sinyal yollarına yönelik çalışmalar için uygun bir zemin sağlamaktadır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Antikiteden itibaren hem kanser hem civciv embriyoları hakkında bilinenler giderek artmakla birlikte, her iki alan için de gelişmelerin hızlanması 19. yüzyılda, hücrelerin organizmalar için öneminin anlaşılmasından sonra olmuştur. Yirminci yüzyıl itibarıyla civciv embriyoları kanser araştırmalarında kullanılan kaynaklardan biri haline gelmiştir. Yeni ve etkili kanser tedavileri için; kanser gelişim süreçlerinin moleküler düzeyde aydınlatılması, gelişim basamaklarının ve gelişimde etkili olan sinyal mekanizmalarının tam olarak anlaşılması gerekmektedir. Söz konusu çalışmaların yapılabileceği farklı modeller mevcuttur ve her birinin farklı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Civciv embriyolarının ucuz ve kolay temini, gelişim süreçlerinin insandakilere benzer özellikler göstermesi, manipülasyon kolaylığı ve de tekrarlanabilir deneyler için uygun olması, civciv embriyo modellerinin tercih edilebilir seçenekler arasında yer almasını sağlamaktadır. Yakın gelecekte tümör davranışlarının açıklanmasına ve de hücre çoğalma, göç ve farklılaşmasının aydınlatılmasına yönelik çalışmalarda kök hücre ve transgenik yöntem kullanımının artacağı anlaşılmaktadır. Civciv embriyo modellerinin de bu tür çalışmalarda kullanılması mümkündür. Civciv embriyo modelleri araştırmacılara *in ovo* hücre kültürü yapma imkanı vermektedir. Yumurta kabuğu açılarak embriyonun gelişimi gözlenebilir, *Cre* teknolojisiyle işaretlenmiş hücreler embriyoya transfer edilerek davranışları incelenebilir, böylece embriyo kendi ortamında gelişirken, embriyonik hücrelerde, erişkin hücrelerinde ve kanser hücrelerinde gerçekleşen dönüşümler takip ve mukayese edilebilir. Buna göre, civciv embriyolarının kanser araştırmaları için önemini koruyacağı görülmektedir.

Teşekkür

Pek çok konuda olduğu gibi, bu yazı için de Serap Uslu'ya teşekkür borçluyum. Bu vesileyle kendisine tekrar rahmet diliyorum. MAK.

Çıkar Çatışması ve Finansman Bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Türkiye İstatistik Kurumu. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2014. Erişim: www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=18855 (erişildi: 16.01.2017).
2. Salomon DS, Lewis MT. Embryogenesis and oncogenesis: Dr Jekyll and Mr Hyde. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2004;9(2):105-7.
3. Bizzarri M, Cucina A, Biava PM, Proietti S, D'Anselmi F, Dinicola S, ve ark. Embryonic morphogenetic field induces phenotypic reversion in cancer cells. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12:243-53.
4. Hynes NE, Ingham PW, Lim WA, Marshall CJ, Massagué J, Pawson T. Signalling change: signal transduction through the decades. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14:393-8.
5. Sanz-Ezquerro JJ, Münsterberg AE, Stricker S. Editorial: signaling pathways in embryonic development. *Front Cell Dev Biol*. 2017;5:76.
6. Friedl P, Hegerfeldt Y, Tusch M. Collective cell migration in morphogenesis and cancer. *Int J Dev Biol*. 2004;48:441-9.
7. Kain KH, Miller JW, Jones-Paris CR, Thomason RT, Lewis JD, Bader DM, ve ark. The chick embryo as an expanding experimental model for cancer and cardiovascular research. *Dev Dyn*. 2014;243(2):216-28.
8. Tu SM. *Origin of Cancers*. New York: Springer; 2010.
9. Ackerknecht EH. Historical notes on cancer. *Med Hist*. 1958;2(2):114-9.
10. Weiss L. Early concepts of cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2000;19:205-17.
11. Hajdu SI. A note from history: landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer*. 2011;117:1097-102.
12. Tibi S. Al-Razi and Islamic medicine in the 9th century. *J R Soc Med*. 2006;99:206-7.
13. Eltorai I. Avicenna's view on cancer from his canon. *Am J Chinese Med*. 1979;7(3):276-84.
14. Riddle JM. Ancient and medieval chemotherapy for cancer. *Isis*. 1985;76(3):319-30.
15. Hajdu SI. A note from history: landmarks in history of cancer, part 2. *Cancer*. 2011;117:2811-20.
16. Hajdu SI. A note from history: the first printed case reports of cancer. *Cancer*. 2010;116:2493-8.
17. Haggard HW, Smith GM. Johannes Müller and the modern conception of cancer. *Yale J Biol Med*. 1938;10(5):419-36.
18. Hajdu SI. A note from history: landmarks in history of cancer, part 3. *Cancer*. 2012;118:1155-68.
19. Haggard HW. The conception of cancer before and after

- Johannes Müller. *Bull N Y Acad Med.* 1938;14(4):183–97.
20. Weiss L. Concepts of metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2000;19:219–34.
 21. Hajdu SI. A note from history: landmarks in history of cancer, part 4. *Cancer.* 2012;118:4914–28.
 22. Stern CD, Bachvarova R. Early chick embryos in vitro. *Int J Dev Biol.* 1997;41(2):379–87.
 23. Cohen MR, Drabkin IE. *A source book in Greek science.* New York: McGraw-Hill; 1948.
 24. Wolpert L. Much more from the chicken's egg than breakfast—a wonderful model system. *Mech Dev.* 2004;121:1015–7.
 25. Stern CD. The chick: a great model system becomes even greater. *Dev Cell.* 2005;8:9–17.
 26. Hamburger V, Hamilton HL. A series of normal stages in the development of the chick embryo. *J Morphol.* 1951;88:49–92.
 27. Hamburger V. The stage series of the chick embryo. *Dev Dyn.* 1992;195:273–5.
 28. Endo Y. The history of the development of chick embryo tumor xenograft models. *Enzymes.* 2019;46:11–22.
 29. Tufan AC, Satiroglu-Tufan NL. The chick embryo chorioallantoic membrane as a model system for the study of tumor angiogenesis, invasion and development of anti-angiogenic agents. *Curr Cancer Drug Targets.* 2005;5:249–66.
 30. Weiss RA, Vogt PK. 100 years of Rous sarcoma virus. *J Exp Med.* 2011;208(12):2351–5.
 31. Rous P, Murphy JB, Tytler WH. Transplantable tumors of the fowl: a neglected material for cancer research. *JAMA.* 1912;58(22):1682–3.
 32. Rous P, Murphy JB. On the causation by filterable agents of three distinct chicken tumors. *J Exp Med.* 1914;19(1):52–68.
 33. Rous P, Murphy JB. On immunity to transplantable chicken tumors. *J Exp Med.* 1914;20(4):419–32.
 34. Murphy JB. Transplantability of tissues to the embryo of foreign species: its bearing on questions of tissue specificity and tumor immunity. *J Exp Med.* 1913;17(4):482–93.
 35. Cimpean AM, Ribatti D, Raica M. The chick embryo chorioallantoic membrane as a model to study tumor metastasis. *Angiogenesis.* 2008;11:311–9.
 36. Ossowski L, Reich E. Experimental model for quantitative study of metastasis. *Cancer Res.* 1980;40(7):2300–9.
 37. Chambers AF, Shafir R, Ling V. A model system for studying metastasis using the embryonic chick. *Cancer Res.* 1982;42(10):4018–25.
 38. van Marion DMS, Domanska UM, Timmer-Bosscha H, Walenkamp AME. Studying cancer metastasis: existing models, challenges and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;97:107–17.
 39. Ribatti D. *The Chick Embryo Chorioallantoic Membrane in the Study of Angiogenesis and Metastasis.* Berlin: Springer; 2010.
 40. Sid H, Schusser B. Applications of gene editing in chickens: a new era is on the horizon. *Front Genet.* 2018;9:456.
 41. Aiello NM, Stanger BZ. Echoes of the embryo: using the developmental biology toolkit to study cancer. *Dis Model Mech.* 2016;9:105–14.
 42. Davey MG, Towers M, Vargesson N, Tickle C. The chick limb: embryology, genetics and teratology. *Int J Dev Biol.* 2018;62:85–95.
 43. Suzuki T. How is digit identity determined during limb development? *Dev Growth Differ.* 2013;55:130–8.
 44. Skoda AM, Simovic D, Karin V, Kardum V, Vranic S, Serman L. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: a comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018;18(1):8–20.
 45. Artavanis-Tsakonas S. The molecular biology of the Notch locus and the fine tuning of differentiation in *Drosophila*. *Trends Genet.* 1988;4(4):95–100.
 46. Aloe L, Rocco ML, Balzamino BO, Micera A. Nerve growth factor: role in growth, differentiation and controlling cancer cell development. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016;35:116.
 47. Presciutti S, Boden S. BMP and beyond: a 25-year historical review of translational spine research at Emory University. *Spine Surg Relat Res.* 2018;2(1):1–10.
 48. Ribatti D. *History of Research on Tumor Angiogenesis.* Berlin: Springer; 2009.
 49. Sporn MB. TGF-beta: 20 years and counting. *Microbes Infect.* 1999;1(15):1251–3.
 50. Sporn MB. The early history of TGF- β , and a brief glimpse of its future. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006;17(1–2):3–7.
 51. Nawshad A, LaGamba D, Polad A, Hay ED. Transforming growth factor- β signaling during epithelial-mesenchymal transformation: implications for embryogenesis and tumor metastasis. *Cells Tissues Organs.* 2005;179(1–2):11–23.
 52. Busch C, Krochmann J, Drews U. The chick embryo as an experimental system for melanoma cell invasion. *PLoS One.* 2013;8(1):e53970.

Gen Düzenleme Teknolojileri Bağlamında COVID-19 Aşı Çalışmaları ve Etik Sorunlar

COVID-19 Vaccine Research and Ethical Issues in the Context of Gene-editing Technologies

Öz

Amaç: COVID-19 (2019 koronavirus hastalığı) pandemisi dünyada ve ülkemizde tüm dikkatleri virüslere, virüsler üzerindeki genetik modifikasyonlara ve aşı çalışmalarına çevirmiş bulunmaktadır. Bu çalışmada gen düzenleme teknolojileri ile ilintili bu klinik araştırma ve gelişmeleri gözden geçirmek ve de COVID-19 aşı çalışmaları ve aşılama ile ilgili etik sorunları ele almak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Gen düzenleme teknolojilerine ve COVID-19 aşı çalışmalarına dair güncel literatür; aşı güvenliği, yeterli aşı üretimi ve aşya erişim ile ilgili sorunlar, aşlamada öncelikler ve toplum (sürü) bağlılığı, ve de aşı tereddütleri ve aşı karşıtlığı üzerinden tartışılmıştır.

Bulgular: Birçok ülkede bilim insanları SARS-CoV-2'ye (şiddetli akut solunum sendromu koronavirusu 2) karşı etkili bir antiviral ilaç ve aşı bulabilmek için yoğun bir şekilde çalışmaktadır. En erken 2021'de kullanıma girebileceği tahmin edilen aşılardan ne kadar koruma sağlayacağı, uzun dönem yan etkilerinin neler olabileceği ve tüm insanlar için erişilebilir olup olmayacağı ise belirsizliğini korumaktadır. Virüsün laboratuvarında üretildiğine dair komplo teorileri klasik aşı karşıtı söylemleri beslese de, bunların pandemiyi yarattığı küresel endişe ortamında aşya karşı ne kadar direnç neden olabileceği belirsizdir.

Tartışma ve Sonuç: Bütün boyutlarıyla küresel salgınlara karşı tecrübe tazelediğimiz böylesi bir süreçte, gen düzenleme teknolojilerine dayanan aşı çalışmaları ve bu yenilikçi tekniklere dair etik tartışmalar gelecekte aşılara ve hatta modern tıbbı bakımımızı belirleyecek denli önemli sonuçlara gebe dir.

Anahtar Sözcükler: aşı; aşı reddi; COVID-19; etik; gen düzenleme; rekombinant DNA

Abstract

Aim: Both around the world and in Turkey, the COVID-19 (coronavirus disease 2019) pandemic has drawn all attention to viruses, genetic modification of viruses, and vaccines. In this study, we aimed to review such clinical research and developments associated with gene-editing technologies and address issues related to research on COVID-19 vaccines and vaccination ethics.

Materials and Methods: Recent literature on gene-editing technologies and COVID-19 vaccine research has been discussed in terms of issues related to vaccine safety, adequate production of vaccines and access to vaccines, priorities in vaccination and herd immunity, and vaccine hesitancy and vaccine refusal.

Results: In many countries, scientists have been working intensively in order to develop an antiviral medication and vaccine against SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). However, even if a vaccine is produced, it will probably not be available before 2021. Furthermore, it is still not clear how long the vaccine could remain protective, what side effects it might have, and whether it will be accessible to all people. Although conspiracy theories that the virus is a product of laboratory work fuel the usual anti-vaccination discourses, it is unclear how much resistance this could raise against the vaccine in the current global environment of concern due to the pandemic.

Discussion and Conclusion: During such a period where we have had to relive our experiences with all aspects of pandemics, vaccines based on gene-editing technologies and the ethical debate over these innovative techniques may be so consequential as to shape our future view of vaccines and even modern medicine.

Keywords: COVID-19; ethics; gene editing; recombinant DNA; vaccination; vaccine refusal

İbrahim Topçu¹, Nazım Nasuhbeyoğlu²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü

Geliş/Received : 25.07.2020

Kabul/Accepted: 08.09.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.773834

Yazışma yazarı/Corresponding author
Nazım Nasuhbeyoğlu

Merkez Mah., Dr. Sadık Ahmet Cad., SBÜ Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bağcılar, İstanbul, Türkiye
E-posta: nnasuhbeyoglu@hotmail.com

ORCID

İbrahim Topçu: 0000-0001-7685-8597

Nazım Nasuhbeyoğlu: 0000-0000-5969-9010

GİRİŞ

Tüm dünyayı saran COVID-19 (İng. *coronavirus disease 2019*; Tr. 2019 koronavirüs hastalığı) pandemisi, doğrulanmış 12 milyonu aşkın COVID-19 vakasına ve 550 bin insanın da yaşamını yitirmesine yol açmış bulunmaktadır (1). Pandemiden sorumlu SARS-CoV-2'nin (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*; şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2) genom çözümlemesinden elde edilen sonuçlar, virüsün büyük olasılıkla modifiye edilmemiş olduğunu gösterse de, virüsün Çin'in Wuhan kentinde 2017 yılında faaliyete geçen biyogüvenlik düzeyi (BGD) yüksek (BGD-4) bir viroloji laboratuvarından kazaen insanlara bulaştığı yönündeki iddialar giderek yaygınlaşmaktadır (2). Mevcut gen mühendisliği teknikleriyle virüslerin genomik özelliklerinin düzenlenebildiği, hatta sentetik virüs üretiminin mümkün olduğu düşünüldüğünde, laboratuvarlarda üretilmiş ya da modifiye edilmiş virüslerin kazayla ya da biyolojik silah olarak büyük salgınlara yol açma ihtimali insanlık adına kaygı vericidir. Gerekli önlemler alınmazsa, bir gün bu ihtimaller gerçekleşebilir ve insanlık için bir felaket olabilecek çok daha büyük pandemilerle dahi karşılaşılabilir (3).

Gen düzenleme teknolojilerinin temelini oluşturan rekombinant DNA teknolojisi genetik bilginin (DNA) bir organizmadan diğerine aktarılmasına dair bir dizi deney protokolünü kapsar. Bu teknolojinin gelişimi, daha çok bakteriyofaj ve plazmitlerin genetiği üzerine yapılan çalışmalarla olmuştur (4). 1970 yılında retrovirüslerin kendi RNA'larından DNA kopyalamak için ters transkriptaz enzimini kullandıkları keşfedilmiş, ardından 1972'de Paul Berg, viral bir genom içine yabancı bir dizini sokarak bir maymun virüsünün (SV40—*Simian virus 40*) DNA'sını lambda fajının DNA'sı ile birleştirmeyi başarmış, böylece ilk rekombinant DNA molekülleri oluşturulmuştur (5).

Gen düzenleme teknikleri, 2012'de bakteriyofajların bakterilerde yaptığı genom hasarlarının bakterilerin doğal olarak sahip oldukları CRISPR/Cas9 (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated nuclease-9*; düzenli aralıklarla bölünmüş kısa palindromik tekrar kümeleri/CRISPR-ilişkili nükleaz-9) sistemi tarafından kendi DNA dizilerini açmak ve kesmek suretiyle tamir edildiğinin anlaşılması ve bu sistemin genom modifikasyon yön-

temlerine uyarlanmasıyla birlikte yeni bir aşamaya geçmiştir. CRISPR/Cas9 yöntemi verimliliği, hızı, kullanım kolaylığı ve düşük maliyeti nedeniyle ZFN (*zinc-finger nucleases*; çinko-parmak nükleazları), TALEN (*transcription activator-like effector nucleases*; transkripsiyon aktivatörü benzeri efektör nükleazlar) gibi diğer yöntemlere kıyasla artan bir popülerlik kazanmış ve biyotıp alanında en çok kabul gören gen düzenleme teknolojisi haline gelmiştir (6). Bugün dünyada birçok viroloji laboratuvarında bir virüsün genetik materyalinin parçalarını değiştirmek ya da bu genetik parçalardan yepyeni bir virüs oluşturmak mümkündür. Genelde bu tür tekniklerin kullanılmasındaki amaç, spesifik genetik değişiklikler yaparak virülanstan sorumlu bölgeleri tespit etmek, böylece hangi bölümlerin aşının bileşeni olabileceğine tam olarak karar verebilmektir. Örneğin Ebola, pandemik influenza, Lassa ateşi, kuduz, SARS, MERS (*Middle East respiratory syndrome*; Orta Doğu solunum sendromu), SARS-CoV-2 virüsleri ile Hantavirüs cinsi üzerinde bu türden çalışmalar yapılarak virüsleri daha iyi tanımayaya ve etkili aşilar geliştirmeye çalışılmaktadır (7).

Günümüzde artık yeni nesil dizileme (YND) (İng. *next-generation sequencing*) yöntemleriyle tek bir örnekten alınan milyonlarca parçaya ayrılmış bir DNA molekülünün her bir parçası aynı anda ve kısa sürede işlenebilmektedir. Öyle ki YND kullanılarak bütün bir insan genomunun tek bir gün içinde dizilenebilmesi mümkün hale gelmiştir. Farklı özelliklerdeki gen parçacıkları kolayca birleştirilebilmekte, farklı hücrelere aktarılabilen, sadece mikroorganizmalar değil, aynı zamanda bitkiler ve hayvanlar da genetik olarak tasarlanabilmektedir (8,4). Bu teknik gelişmeler sonucunda, gen düzenleme teknolojileri çok geniş bir kullanım alanı (kanseri, gen terapisi, hormon üretimi, aşı yapımı gibi tıbbi alanlardan tarım ve hayvancılığa ve hatta biyoteknolojik pil üretimine kadar) bulmaktadır (9). Bunun doğal bir sonucu olarak bir yanda genetiği değiştirilmiş organizmaların (GDO'lu ürünlerin) ve transgenik hayvanların insan, hayvan ve çevre sağlığı açısından oluşturduğu problemler gündeme gelirken, diğer yanda canlıların doğal yapılarına ve yaşam alanlarına yapılabilecek müdahalenin sınırlarını tespitte çalışılmaktadır (10). Bu tartışmalar sonucunda 2003 yılında Birleşmiş Milletler Biyolojik Çeşitlilik Sözleşmesi ek protokolü ve uluslararası bir sözleşme olarak

Cartagena Biyogüvenlik Protokolü yürürlüğe konmuş ve ülkemizde de 2010 yılında bu sözleşmeye istinaden Biyogüvenlik Kanunu çıkarılmıştır. Bu düzenlemeyle GDO'lu ürünlerle ilgili çeşitli kısıtlamalar getirilmiş, biyolojik çeşitliliğe ve doğal yaşam alanlarına yönelik müdahaleyi sınırlamaya çalışılmıştır (11). Bununla birlikte, yaygınlaşan gen düzenleme teknolojileri sayesinde bilimsel amaçla veyahut biyolojik savaş ya da terör niyetiyle son derece saldırgan virüslerin üretilmesi mümkün olmasına rağmen, bu laboratuvarların biyogüvenliği, biyoemniyeti ve biyoetik kuralları hakkında uluslararası bağlayıcılığı olan sözleşmeler maalesef bulunmamaktadır. 1972 yılında imzaya açılan ve 1975 yılında yürürlüğe giren Biyolojik Silahlar Sözleşmesi ise son derece yetersiz ve artan ihtiyacı karşılamaktan uzaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Gen düzenleme teknolojilerine ve COVID-19 aşı çalışmalarına dair literatürde yer alan güncel veri ve bilgiler; aşı güvenliği, yeterli aşı üretimi ve aşıya erişim ile ilgili sorunlar, aşılama öncelikler ve toplum (sürü) bağışıklığı, ve de aşı tereddütleri ve aşı karşıtlığı üzerinden tartışılmıştır.

BULGULAR

Gen düzenleme teknolojileri ve COVID-19 aşı çalışmaları

COVID-19'a karşı aşı araştırma-geliştirme çalışmaları, dünya genelinde daha önce görülmemiş bir hız ve ölçekte sürmektedir. Geçmişte SARS-CoV-1 ve MERS-CoV genom dizilim analizlerinin yapılmış olması ve virüs yüzeyindeki S glikoproteininin ve nükleokapsit proteinlerinin aşı için uygun antijenik bölge olduğunun zaten biliniyor olması, faz 1 aşamasına geçişi hızlandırmıştır. Bazı aşuların 2021 başlarında kullanıma girme ihtimali yüksek gözükmemektedir. Ancak tüm araştırma ve deneme aşamaları başarıyla geçildikten sonra dahi, üretilen aşının ne derece etkili ve güvenli olacağı, tek dozun yetip yetmeyeceği, virüsün mutasyon geçirerek aşıyı etkisiz kılıp kılmayacağı, aşının depolama ve stoklamaya uygun olup olmayacağı ve milyarlarca dozluk bir seri üretimin ne denli hızlı gerçekleşebileceği gibi, birçok belirsizlik bulunmaktadır (12).

Temmuz 2020 itibarıyla Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) COVID-19'a karşı faz çalışmaları yapılan 19 aşı geliştirme projesi bildirilmiştir. Bu projelerin beşi RNA aşısı, dördü inaktive aşı, dördü protein subunit aşı, üçü nonreplik viral vektör aşısı ve diğer üçü de DNA aşısı çalışması olarak yürütülmektedir. Bunlardan ikisinin (AstraZeneca/İngiltere/nonreplik viral vektör aşısı; Sinovac/Çin/inaktive aşı) faz 2b/faz 3 aşamasına geçmiş olduğu, diğer 17 aşı projesinin ise henüz faz 1 ve faz 2 aşamasında olduğu görülmektedir. DSÖ'ye bildirilmiş yaklaşık 130 aşı çalışması ise henüz klinik evreye geçmemiş olup, halen prelinik evrededir. Bunların 49'u subunit aşı, 15'i RNA aşısı, 17'si replike viral vektör aşısı, 18'i nonreplik viral vektör aşısı, 11'i DNA aşısı, 11'i VLP (virus-like particle; virüs benzeri partikül) aşısı, 6'sı inaktive aşı ve 2'si ise canlı atenüe aşı olarak projelendirilmiştir (13).

Aşı projelerinin çoğu (%50'ye yakını) ABD'de yürütülmektedir. Bununla birlikte, şu anda Afrika veya Latin Amerika'daki aşı geliştirme faaliyetleri hakkında kamuya açık bir bilgi bulunmamaktadır (14). Doğru lanmış aktif aşı adaylarının çoğu (yaklaşık üçte ikisi) özel sektör tarafından geliştirilmekte, geri kalanı ise akademik kurumlar, kamu sektörü ve diğer kâr amacı gütmeyen kuruluşlar tarafından yürütülmektedir. Janssen, Sanofi, Pfizer ve GlaxoSmithKline (GSK) gibi çok uluslu büyük ilaç şirketleri COVID-19 aşı çalışmalarına katılmış olsa da, aşı geliştiricilerinin çoğu büyük ölçekli aşı üretiminde deneyimsizdir. Bu arada aralarında Roche, Sanofi Pasteur ve Johnson & Johnson'ın da bulunduğu büyük ilaç şirketleri tedavi ve aşı çalışmalarında iş birliğine gitme, tüm kaynakları ve test verilerini hükümetler ve şirketler arasında paylaşım açma kararı aldıklarını açıklamışlardır (15).

Aşı projelerinin neredeyse tamamı gen teknolojilerine dayanan çalışmalardır. Ancak bu yöntemlerin çoğu henüz başarılı bulunmuş, lisanslı bir aşıyla sonuçlanmamıştır. Bunlardan DNA veya mRNA'ya dayanan yeni platformlar, antijen manipülasyonu ve hızlı üretim potansiyeli açısından büyük esneklik sunmakta ve ilerisi için daha fazla ümit vadetmektedir (14). Faz çalışmaları yürütülen dört inaktive aşı projesinin tümü Çin firmalarınca, henüz klinik evreye geçmemiş olan iki canlı atenüe aşı projesi de Hindistan firmalarınca yürütülmektedir. Bunun nedeni muhtemelen Çin ve Hindistan'ın çok büyük miktarlarda aşıya ihtiyaç duy-

maları ve canlı atenü ve inaktive aşılıarın büyük miktarda üretime en elverişli aşı platformları olmasidir.

Ülkemizde ise Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'nun (TÜBİTAK) desteğiyle oluşturulan COVID-19 Türkiye Platformu çatısı altında 25 üniversite, 8 kamu araştırma kurumu ve 8 firmadan toplam 225 araştırmacı çalışma yürütmekte, ilaç ve aşı geliştirmek için çalışmaktadır. TÜBİTAK destekli sekiz aşı projesi bulunmakta olup bunlar inaktive aşı, rekombinant aşı, DNA ve peptid aşısı formatındadır. Bu çalışmaların hepsi klinik öncesi aşamadır. Sadece bir proje hayvan deneyi aşamasına geçmiş olup, Haziran ayında iki aşı projesinin daha bu aşamaya geleceği bildirilmiştir (16). Ülkemizde insan aşılıarının üretimine yönelik bir tesis bulunmamaktadır. Ancak yetkililer tarafından, ülkemizin hayvan aşılıarı alanında oldukça güçlü, yetkin ve dünya standartlarında üretim altyapısı olduğu, bu tesislerde uygun tedbirler alınarak çok hızlı bir şekilde viral insan aşısı üretiminin gerçekleştirilebileceği, 2018 yılında T.C. Resmî Gazete'de yayımlanan bir yönetmelikle bunun mevzuat bakımından mümkün hale getirildiği açıklanmıştır (17,18). COVID-19 aşısı geliştirme çalışmalarında ülkemizin de yer alması gelecek açısından umut vericidir. Bu, kendi kendine yeterlik ve dışa bağımlılıktan kurtulmak gibi faydalarının yanında, aşılıarın içerikleriyle ve güvenilirlikleriyle ilgili tereddüt ve spekülasyonların aşılması bakımından da önemlidir. Ancak faz çalışmalarının ve üretim süreçlerinin bilimsel ve etik ilkelere taviz verilmekten yürütülmesi, istenmeyen yan etki bildirim, takip ve değerlendirme sisteminin güçlendirilerek verilerin bilimsel platformda şeffaf bir şekilde paylaşılması elzemdir. Aksi takdirde ülke olarak uluslararası dev ilaç şirketlerinin acımasız rekabet koşullarında var olabilmek ve kendi kendine yetebilmek hedeflerinden oldukça uzaklaşacaktır.

COVID-19 aşılıarı ve etik sorunlar

Her pandemi insanlığa birçok yeni şey öğretir, ağır bedellerle de olsa bilime önemli katkılarda bulunur. 2009'da yaşanan İnfluenza A(H1N1) pandemisi de bugün yaşamakta olduğumuz sarsıcı COVID-19 pandemisinin daha iyi anlaşılması ve aşı yolunda karşılaşılabilecek problemlerin şimdiden analiz edilebilmesi bakımından oldukça önemli bir deneyim teşkil etmiştir. Birçok ülke 2009 yılından sonra sağlık sistemleri-

nin güçlü ve zayıf yönlerini göremek pandemi planlamalarını yeniden şekillendirmiş, böylece COVID-19 pandemisini daha hazırlıklı karşılayabilmiştir. Ülkemizde de 2009 pandeminden alınan dersler sonucunda 2019'da hazırlanan Pandemi İnfluenza Ulusal Hazırlık Planı, COVID-19 pandemisi sürecinde adeta bir kılavuz olmuş ve pandemi sürecinin doğru yönetilmesine katkıda bulunmuştur.

2009 influenza pandemisi sırasında bugünkü durumdan farklı olarak İnfluenza A(H1N1) aşısı hızla üretilebilmiştir. Ancak kendi aşısını üretebilen bir avuç ülke dışında tüm dünyada aşı tedarikinde sorunlar yaşanmıştır. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığının yaptığı görüşmeler sonucunda bazı aşı firmalarıyla anlaşma yapılabilmüş, böylece Türkiye bu aşılıarı ilk temin eden ve kullanan ülkeler arasında yer almıştır (19,20). Ancak tüm dünyada aşının yetmeyeceğine dair bir panik beklenirken, tam tersine aşılıarın yan etkileriyle ilgili bir panik yaşanmış, yeni üretilmiş, faz çalışmaları henüz tamamlanmamış, uzun dönem yan etkileri bilinmeyen bir aşının güvenli olmadığı yönünde birçok itirazlar dile getirilmiştir (21,22). Dünyanın geri kalanında kullanılan aşılıar adjuvan (skualen) içerirken ABD'de kullanılan aşılıarın adjuvansız olması da birçok tartışmaya yol açmıştır (23,24). Bu tartışmaların etkisiyle ikilemde kalan toplum Sağlık Bakanlığının tüm açıklama ve kampanyalarına rağmen aşılınmaya ikna olmamış, nihayetinde Başbakan'ın kendisinin de aşılınmayacağını açıklamasıyla Sağlık Bakanlığının kitlesel aşı kampanyası tavsamış, risk gruplarının aşılınmasına öncelik vermeye başlanmıştır. Başlangıçta 43 milyon doz aşı için görüşülmüş, ardından 6 milyon doz alınmış ve bunlar içinden de ancak 3 milyon doz uygulanabilmiştir. Sağlık Bakanlığının tüm çabalarına rağmen sağlık çalışanlarında dahi aşılınma oranı %35'i geçemmiştir (21).

Aşı güvenliği sorunu

İdeal bir aşı uzun süreli bağımsızlık sağlamalı, yan etkiyi azaltmalı, düşük maliyetli ve ulaşılabilir olmalıdır. Henüz birçoğu faz 1/2 aşamasında olan COVID-19 aşı adaylarının ne kadar bağımsızlık sağlayacağı ve uzun dönem yan etkilerinin ne olacağı ise belli değildir. Aşının "uzun dönem güvenilirlik" bakımından değerlendirileceği faz 4 aşamasına gelebilmesi için bile normal şartlarda birkaç yıl gerekmektedir. COVID-19

pandemisinin oluşturduğu panik atmosferinde neredeyse bütün insanlık büyük bir umutla bir an önce virüse karşı etkili olacak antiviral ilaçların ve aşının bulunmasını beklemektedir. Bu beklenti, bilim insanlarının üzerinde gerekirse ilaç ve aşı araştırmalarının faz çalışmalarında bazı kısaltmalara gidilmesi, aşının ve ilacın bir an önce üretilebilmesi adına bilim etiğinin temel prensiplerinin esnetilmesi yönünde bir baskı oluşturmaktadır. Bazen bilim insanlarının “ilk bulan olmak” adına, bazen de üretici firmaların ya da projeleri finanse eden kuruluşların bu büyük pazardan daha büyük bir pay alabilmek uğruna aceleyle hareket ettikleri, böylece aşı çalışmalarında gelinen aşamaya dair gerçeği yansıtmayan açıklamalar yapabildikleri görülmektedir. Dahası devlet başkanlarının bile popülist kaygılarla ya da ülkelerinin ekonomik ve bilimsel prestijleri adına konuya dahil oldukları, dünyaya aşı çalışmalarıyla ilgili açıklamalar yaptıkları, hatta halka ilaç tavsiye ettikleri trajikomik sahnelerle karşılaşmaktadır. Daha da ötesi, aşı faz çalışmalarının, daha önceleri çokça yapıldığı gibi Afrika'nın yoksul halkları üzerinde yürütülmesini alenen istemeye varacak kadar ırkçı, bencilce ve pervasız söylemler bile söz konusu olabilmektedir (25,26). Tüm bunlar, olağanüstü olduğu düşünülen dönemlerde bilimsel ve etik kuralların ihlal edilmesinin ya da en azından esnetilmesinin meşrulaşmasına ve uzun vadede istismara açık bir alan oluşturarak “bilimsel araştırma etiği” kazanımlarının buharlaşmasına dair ciddi endişe yaratmaktadır.

2009 influenza pandemisinde aşılardan içerik ve güvenilirliklerine dair tartışmaların süreci nasıl olumsuz etkilediğinden ders çıkarılarak, COVID-19 aşı çalışmalarında kullanılacak adjuvan ve koruyucuların güvenilirliğine dair verilerin “iyi üretim uygulamaları” (*good manufacturing practices*) çerçevesinde şeffaf bir şekilde bilim çevreleriyle paylaşılması uygun olacaktır. Aynı şekilde aşının deneysel ve faz çalışmaları aşamalarında ve üretim süreçlerinde bilimsel etik ilkelerden taviz verilmemelidir. Faz 3 aşamasını geçerek uygulamaya giren aşılardan faz 4 sürecinde gelişen yan etkilerinin tespit ve takibi için gelişkin ve etkin bir süreyans sistemi gerekir. Zira faz 3 aşamasında, nadir görülen riskler bazen tespit edilemeyebilmektedir. COVID-19 aşısıyla ilgili bir başka sorun ise aşının sağlıklı bireylerde denenecek olmasıdır. Aşılama sonrası yan etkilerin takibi için ABD'de VAERS (*the Vaccine Adverse*

Event Reporting System; Aşı Advers Olay Raporlama Sistemi), Avrupa'da VACSATC (*Vaccine Safety: Attitudes, Training and Communication*; Aşı Güvenliliği: Tutum, Eğitim ve İletişim) gibi süreyans sistemleri kullanılmaktadır (27). Ülkemizde ise 2009 yılında Aşı Sonrası İstenmeyen Etki (ASİE) İzleme Sistemi hayata geçirilmiştir (28). Bu sistemlerin amacı aşı sonrası görülen ve aşıya bağlı olduğu düşünülen, istenmeyen tıbbi olayların bildirilmesini sağlamak, bunların düzenli takip ve analizi ile aşılama programının iyileştirilmesini sağlamaktır. Ülkemizde maalesef ASİE bildirimleri etkin bir şekilde yapılmamakta, daha çok akut aşı reaksiyonları bildirilmektedir. Daha geç ortaya çıkabilecek reaksiyonların takibi ve aşıyla ilişkisinin tespiti ancak uzun süreli süreyans çalışmalarıyla ve çoğu zaman da retrospektif, çok yönlü bilimsel analizlerle mümkün olacaktır.

Adjuvanlar, aşılarıdaki antijenlerin immünojenitesini artırmak için kullanılan yardımcı maddelerdir. Adjuvanların insan sağlığı üzerinde nadiren de olsa zararlı etkileri olduğu sık sık dile getirilmekle beraber, yapılan çok yönlü ve çok merkezli çalışmalarda bu iddialar doğrulanmamıştır (29–31). Bununla beraber, aşılardan özellikle geç yan etkileriyle ilgili iddiaları bilimsel olarak doğrulamak veya yanlışlamak her zaman mümkün olamayabilir. Bazen de bir iddianın bilimsel geçerliliğinden, verilerin istatistiksel anlamlılığından çok, toplumsal algı ve kabuller önemli hale gelebilir. Bu durumda bu algı ve duyarlılıkları dikkate almak aşılamanın toplum tarafından kabulünü kolaylaştırabilir. Bu manada ABD'nin sağlık sigortası sorunlarını aşabilmek adına bile olsa aşıları adjuvan kullanmaya başlaması ve kaygıları giderebilmek için 2001 yılından sonra çocuk aşılarından timerosali çıkarması dikkate değer bir yaklaşımdır.

İdeal bir adjuvan uzun süreli immünite oluşturmalı, güvenli ve yan etkisi az olmalı, otoimmüniteyi uyarıcı etki yapmamalı, mutajenik, karsinojenik, teratojenik olmamalı, biyolojik olarak parçalanabilir olmalı, ucuz ve raf ömrü uzun olmalıdır. Ancak henüz bu özelliklerin tümüne sahip bir adjuvan bilinmemektedir. Gen düzenleme teknolojileriyle birlikte yeni aşı platformlarının ortaya çıkması ve kanser terapisi aşı çalışmalarının başlaması, daha güvenli ve etkili yeni adjuvanların (emülsiyonlar, sitokinler, polisakkaritler, nükleik asit bazlılar, lizozom, virozom, virüs benzeri

partikül vd.) geliştirilmesine yönelik çalışmaları umut verici bir şekilde hızlandırmıştır (32).

Yeterli aşı üretimi ve aşıya erişim ile ilgili sorunlar

Pandemilerde etkili bir aşının bulunmasından da önemlisi, bulunan aşının ucuz, hızla ve bol miktarda üretilebilir olmasıdır. Her aşı platformu bunları sağlayamamaktadır. Özellikle ileri teknoloji gerektiren aşılarda seri üretimi zor olabilmektedir. Hızlı ve büyük miktarlarda üretime en uygun aşı platformları canlı atenü ve inaktive aşılardır. Gen düzenleme teknolojilerine dayalı aşılardan DNA aşılı teknik olarak büyük miktarlarda üretime uygun aşı platformlarıdır. Ancak hayvan deneylerinde umut verici sonuçların alındığı birçok çalışma olsa da henüz insan için bir DNA aşısı üretilmediğinden, bunlar COVID-19 pandemisi için uygun platformlar olarak gözükmektedir. 2009 influenza pandemisinde aşı üreticileri ihtiyaç duyulan antijen miktarını azaltabilmek için adjuvan miktarını artırmak durumunda kalmış, ancak birçok üretim tesisi bulunmasına rağmen, yine de yeterli miktarda aşı üretilmemiştir. Bunun sonucunda ücretini ödemesine rağmen birçok ülke aşı tedarikinde zorlanmıştır. Yoksul ülkelerin aşıya erişimi ise her zaman ciddi bir problem olagelmıştır. Söz konusu pandemi sırasında, üretilen 4 milyar doz aşından ancak %10 kadarı, DSÖ'nün çabalarıyla bazı aşı üreticisi firmaların ve zengin ülkelerin bağış yapması sonucunda fakir ülkelerce temin edilebilmiştir (33). Bu miktar, pandemi eğer daha şiddetli olsaydı, yoksul ülkelerin ihtiyacını karşılamak için son derece yetersiz kalacaktı (34). HIV/AIDS, sıtma, kolera, Ebola gibi birçok salgın hastalığın kol gezdiği, yılda yaklaşık 400 bin kişinin sadece sıtmadan öldüğü Afrika'da toplumların üretilen COVID-19 aşısına ne denli erişebileceği, daha da acısı, ortalama yaşam süresinin 50-55 yıl bandında olmasından dolayı aşıya ne kadar ihtiyaç duyulacağı dahi müphemdir (35,36).

Aşılamada öncelikler ve toplum (sürü) bağışıklığı sorunu

COVID-19 için bir aşı bulunsa bile bu aşının uzun süreli bağışıklık sağlayıp sağlayamayacağı, virüsün mutasyona uğrayıp uğramayacağı henüz bilinmemektedir. Aşının immünojenitesi düşük olabileceği gibi, virüsün sık mutasyona uğraması halinde -influenza

aşılarda olduğu gibi- her yıl yeni mutant suşlara göre yeniden üretilmesi ve toplumun her yıl yeniden aşılınması gerekebilir. Bu ise aşının hem tüm topluma uygulanabilirliğini zorlaştıracak hem de maliyetlerde ciddi bir artışa yol açacaktır. COVID-19 enfeksiyonunun özellikle 50 yaş üstü bireylerde, hipertansiyon, diyabet gibi kronik hastalıkları olanlarda ve kanser hastaları gibi immün sistemi zayıf gruplarda daha agresif seyretmesi, geliştirilecek aşının bu risk grupları için etkililik ve geçerliliğini kısıtlayabilir. Bağışıklık sistemleri zayıf olduğu için, bu bireyler aşılamaya genelde daha az cevap verirler. Dolayısıyla risk gruplarının korunabilmesi için toplumların çok büyük bir bölümünün (virüsün R0 değerine göre muhtemelen %90-95'inin) aşılınması suretiyle "sürü bağışıklığı" oluşturulması zaruri hale gelmektedir.

2009 influenza pandemisinde olanın aksine toplum aşının etkililiği ve güvenliliği konusunda yeterince ikna edilebilse bile, pratikte tüm toplumun kısa sürede aşılınması mümkün olmayacağından, bu defa aşından öncelikli olarak kimlerin yararlanacağı hususu gündeme gelecektir. Aşı başta olmak üzere kısıtlı kaynakların nasıl dağıtılacağı ve önceliklerin tespiti konusu, salgın atmosferinde sorunlar yaşanmaması için daha pandemi hazırlık planları yapılırken ilgili paydaşların katılımıyla bilimsel ve etik ilkeler çerçevesinde ve her yönüyle tartışılmalıdır. Bu tartışmalarda alınan kararlar, gerekçeleriyle birlikte ve salgın oluşmadan önce toplumla paylaşılmalıdır. Muhtemel krizlerin önlenmesi veya yönetilmesi, ayrıca aşı ve ilaçların dağıtımı konusunda sağlık çalışanlarının maruz kalabileceği baskı ve şiddet olaylarının önüne geçilmesi ancak bu şekilde mümkündür. Ülkemizde 2019'da hazırlanan Pandemi İnfluenza Ulusal Hazırlık Planı'nda bir influenza pandemisi halinde aşılamada öncelikli hedef gruplar "pandemik influenza şiddet matriksi" tablosunda (sağlık hizmeti sunanlar, bölgesel ve ulusal güvenlik hizmetlerinde çalışanlar, toplum için yaşamsal hizmetlerin yerine getirilmesinde görev alanlar vd.) detaylandırılarak açıkça belirtilmiştir (22). Bu ayrıntılı listenin pratikte ne kadar işlevsel olacağı bilinmez; ama bunların toplumla paylaşılmaması ve toplumun ikna edilememesi halinde birçok sorunun yaşanacağı kuşkusuzdur. Kendini önemli ve vazgeçilmez gören herkesin öncelik talep edeceği, aşırı elde etmek için mücadele edeceği bir panik ortamında toplumsal ça-

tışmaların önünü almak neredeyse imkansız hale gelecektir. Bu çatışmaları önleyebilmek için yönetimlerin daha çok güvenlik önlemi almak zorunda kalmaları da otoriterliğin önünü açabilecektir. Filmlerde resmedilen türden bu ihtimallerin gerçek hayatta ne ölçüde vuku bulabileceğini kestirmek son derece güçtür.

Aşı tereddütleri ve aşı karşıtlığı

Pandemi ve aşılarla ilgili tartışmalar tüm dünyada aşılarla ilgili tereddütleri daha da artırmıştır. Aşılama kampanyalarının başarılı olabilmesi için, toplumun aşya erişiminin sağlanması yanında aşının etkililiği ve güvenliliği konusunda şeffaf bir şekilde bilgilendirilmesi ve eğitim, medya, İnternet platformlarında tereddütleri giderici, ikna edici çalışmaların yürütülmesi gerekmektedir. Bunun için, öncelikle ebeveynlerin aşılarla ilgili endişelerini, aşı karşıtlığının nedenlerini empati kurarak bilimsel, sosyal ve psikolojik yönleriyle açık yüreklilikle tartışabilmek gerekir (37). Aşı hakkında tereddütler yaşayan kişileri kınayıcı, aşağılayıcı ve tedavi isteklerini reddedici tutumların etkili olmadığı görülmektedir (38). DSÖ'nün tanımına göre "aşı kararsızlığı" (*vaccine hesitancy*), aşya erişim mümkün olduğu halde bazı aşıların uygulanmasını kabul etmede gecikme ya da uygulanmasına izin vermeme anlamına gelmektedir. "Aşı reddi" (*vaccine refusal*) ise tüm aşıları reddetme durumudur. DSÖ, aşılarla ilgili tereddütlerin bireysel ve kültürel gerekçeler yanı sıra aşya özgü herhangi bir sorundan da kaynaklanabileceğini belirtmekte, her ülkenin bu endişeleri ve tereddütleri gidermek, aşıların kabulünü ve aşılama talebini artırmak için stratejiler geliştirmesini önermektedir (39).

Yapılan çalışmalar aşı karşıtlığının beklenenin aksine ve ironik olarak modern tıbbı güven duymayan, doğal bir yaşamı savunan, eğitim ve entelektüel düzeyi yüksek kesimlerde yaygınlaştığını göstermektedir. Aralarında akademisyenlerin ve doktorların da bulunduğu pek çok aşı karşıtı grup vardır. Aşı karşıtlarının çok azı aşılama tamamen karşıdır. Çoğu karşıt, aslında aşılarla ilgili çeşitli endişeler taşımaktadır. Dolayısıyla ikna edilmeleri mümkündür. Yapılan birçok saha araştırması birçok ebeveynin aşıların "kısırlık, otizm, enflamatuvar bağırsak hastalıkları, bağışıklık sistemi bozuklukları, nörolojik bozukluklar" gibi hastalıklara yol açtığına inandığını göstermektedir. Yine

bu kişilerin "aşıların içeriğindeki adjuvanların zararlı olduğunu, aşı üreten firmaların para kaygısıyla bunu gizlediklerini, bebelere uygulanan çok sayıda aşının bağışıklık sistemini zayıflattığını, bu hastalıkların aşılar olmadan doğal yollarla da atlatılabileceğini" iddia ettikleri görülmektedir (40,41). Özellikle adjuvanlar, aşı karşıtlarının en güçlü argümanlarını teşkil etmektedir. Zira zaman zaman adjuvanların yan etkilerine dair bilimsel çalışmalar yayımlanmaktadır. Bunlardan 1998 ve 2000 yıllarında Andrew Wakefield tarafından *Lancet* dergisinde yayımlanan ve KKK (kızamık-kızamıkçık-kabakulak) aşısı ile otizm arasında pozitif bir ilişki olduğunu öne süren iki çalışma, aşı karşıtı hareketlerin alevlenmesinde önemli bir rol oynamıştır (42). Daha sonraki birçok çalışmada KKK aşısı ve otizm arasında nedensel bir ilişki bulunamamış ve *Lancet* ilgili makaleyi hatalı sonuçlar içermesinden dolayı 2010 yılında yayından çekmiş olsa da, bu iddia aşı karşıtlarının görüşlerinde etkili bir argüman olmuştur. Bunun sonucunda KKK aşısı oranları İngiltere'de 1996'da %92'den 2001'de %87'ye düşmüştür (43).

2009 influenza pandemisinde GSK tarafından üretilen bir aşı (*Pandemrix*) Kanada'da bazı çocuklarda narkolepsiye yol açtığına dair iddialar üzerine geri çekilmiş, ancak sonrasında gerçekleştirilen birçok çok merkezli çalışmada aşı ile narkolepsi arasında somut, bilimsel bir ilişki bulunamadığı bildirilmiştir (44,45). Öte yandan bazı adjuvanların yatkın kimselerde otoimmün hastalıklara karşı duyarlılığı artırdığını, hafıza kaybı ve bilişsel bozukluklara varabilecek kadar şiddetli reaksiyonlarla seyreden "otoimmün enflamatuvar sendrom"a yol açtığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (30,46). Yine birçok çalışmada ise aşılarla bildirilen bu gibi yan etkiler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ya da ilişki varsa da bu etkilerin nadir görülmesi nedeniyle aşının yararlarına kıyasla göz ardı edilebileceği belirtilmektedir (47).

COVID-19 pandemisi sürecinde de görüldüğü gibi, bilim insanları arasındaki farklı ve hatta zıt görüşlerin bilimsel platformların dışında televizyonda ve sosyal medyada tartışılır hale gelmesi de bilime ve bilim insanlarına duyulan güvensizliği körüklemektedir. Daha da endişe verici olan ise, kurumlara duyulan güvenin zayıflamasıdır. 2009 influenza pandemisi döneminde birçok ciddi eleştiriye muhatap olmuş olan DSÖ, CO-

VID-19 pandemisi sürecinde *Lancet* ve *The New England Journal of Medicine* dergilerinde yayımlanan iki makalede hidroklorokin kullanımının COVID-19 tedavisinde mortaliteyi artırdığı iddiası üzerine hidroklorokin ile ilgili klinik denemelerin durdurulduğunu açıklamıştır (48,49). Ancak makalelerin bilimsel açıdan sorunlu olduğu itirazları üzerine DSÖ'nün geri adım atarak denemelerin devamına karar vermesi ve dergilerin de ilgili makaleleri geri çekmesi DSÖ'nün kurumsal güvenilirliğinin sorgulanmasına ve de olayın arka planında Çin ve ABD arasındaki ilaç rekabetinin bulunduğu dair birçok spekülasyona yol açmıştır (50,51). Bütün bunların ardından Temmuz ayında DSÖ, hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında mortalitenin düşürülmesinde etkili olmadıkları gerekçesiyle hidroklorokin ve lopinavir/ritonavir ile yapılan klinik denemelere son verildiğini duyurmuştur (52).

Bu çelişkili ve kafa karıştırıcı açıklamalar, modern tıp ve aşı karşıtlarının İnternet ve sosyal medya üzerinden ifade ettiği tüm bu yaşananların bir senaryo, ilaç ve aşı firmalarının tezgâhı olduğu yönündeki iddiaları körüklemektedir (53,54). Bu tartışmalar, tıbbın endüstrileşerek serbest piyasanın en kârlı yatırım araçlarından biri haline geldiği, birçok tıbbi uygulamanın bir avuç ilaç ve biyoteknoloji devinin hakimiyetine girdiği, bilimsel ve etik kuralların formaliteye dönüşerek zaman zaman sipariş usulü bilimsel görünümü yayınların ortaya çıktığı bir dünyada kolay kolay da biteceğe benzememektedir. Bu tartışmaların aşı tereddüt ve retlerini ne düzeyde etkileyeceği, COVID-19 pandemisinin kontrolü açısından ne kadar problem oluşturacağı, risk gruplarını tehlikeye atıp atmayacağı belirsizdir. 2009 pandemisinde olduğu gibi aşılardan etkililiği veya yan etkileri konusunda yeterince güven oluşmazsa ve bu yüzden aşılama oranları düşük seyrederse, aşının zorunlu hale getirilmesi gündeme gelebilir. Nitekim 1970'lerden beri zorunlu aşı uygulamasının kaldırıldığı Almanya'da aşı zorunluluğu şimdiden bilim adamları ve sağlık yöneticileri arasında tartışılmaya başlamıştır (55). Aşı reddinin toplumun sürü bağışıklığını ve riskli grupların hayatını tehlikeye atma riski, aşılarla ilişkilendirilen yan etkilere dair kaygılar ve bu kaygılardan beslenen aşı karşıtlığı ile özerklik ikilemi daha uzun süre tartışılmaya devam edecek gibi gözükmektedir (56,57).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Gen düzenleme teknolojileri bir yandan çığır açıcı büyük dönüşümleri tetiklerken diğer yandan insanın ve doğanın sınırlarını zorlamaktadır. CRISPR ve YND teknolojilerinin genomlara adeta sınırsız müdahale kapasitesi; bioetik, biyogüvenlik ve bioemniyet açısından büyük kaygı uyandırmaktadır. Ancak bu teknolojilerin birçok hastalığın tedavisinde ve koruyucu aşılarda geliştirilmesinde son derece geniş imkanlar sunduğu da yadsınamayacak bir gerçektir. Dolayısıyla bunların insanlığın yararına olacak bilimsel çalışmalar dışında kullanımını önleyecek, laboratuvarların biyogüvenliği ve bioemniyeti ile ilgili standartları ortaya koyacak etkili bilimsel ve etik denetim mekanizmalarına, adil ve bağımsız kuruluşlara, bağlayıcı uluslararası sözleşmelere ihtiyaç vardır.

Gen düzenleme teknolojileri, aşı üretim teknolojilerinde de büyük dönüşümlere yol açma potansiyeline sahiptir. Bu teknolojilerin ilerlemesiyle daha etkili ve güvenli aşılardan daha büyük miktarlarda üretilmesi, yeni nesil adjuvanlarla ya da adjuvansız olarak daha yüksek immünojenite elde edilmesi ve hatta kişiye özgü aşılardan geliştirilmesi mümkün hale gelebilir (58). Bu gelişmeler aşı karşıtlarının endişelerini de giderebilir. Yine bu çalışmalar sonucunda sadece halihazırdaki koronavirüse karşı değil, gelecekte ortaya çıkması muhtemel tüm koronavirüslere karşı koruma sağlayacak bir "pan-koronavirüs" aşısı yapmak –ki influenza virüsleri için böyle bir çaba devam etmemektedir– mümkün olabilir. Belki de bir süre sonra, doğal ya da laboratuvar ürünü tüm saldırgan virüslere karşı etkili olacak bir "pan-patojenik" aşı geliştirilebilecektir (59).

COVID-19 pandemisi tüm dünyaya tedavi odaklı tıbbın kitlesel sağlık ihtiyacını karşılamada ve toplum sağlığını korumada yetersiz kaldığını açıkça göstermiştir. Pandemiye karşı halen en etkili yöntemler, hijyen ve teması önlemek gibi koruyucu tıp pratikleridir. Bu durum birçok ülkeyi sağlık sistemlerini yeniden yapılandırmak, toplumun sağlık hizmetlerine erişimini güçlendirmek, ilaç, aşı ve yüksek tıbbi teknolojilerde dışa bağımlılıktan kurtulmak yönünde motive etmektedir. Orta gelir düzeyindeki ülkelerin sağlık altyapılarını güçlendirmeleri ve ileri teknolojiye sahip olmaları hem bu alandaki tekelin kırılmasını hem de spekülasyonların azalmasını sağlayabilir.

SARS-CoV-2, zengin-fakir, siyah-beyaz, din, ırk, Doğulu-Batılı ayrımı yapmamakta ve bulaşıcılığı konusunda adil davranmaktadır. Sınırları kapamakla veya karantina önlemleriyle pandemiyi yayılmasını önlemek kısa vadede belki mümkün olabilir. Ancak küresel göç hareketlerinin bu denli yoğun olduğu günümüz koşullarında yoksulların ve yoksul ülkelerin sağlıklı yaşam koşullarına sahip olmamaları ve temel sağlık hizmetlerine, aşıya ve tedaviye ulaşamamaları uzun vadede tüm dünya için büyük bir sorun kaynağı olmaya devam edecektir. Global bir köye dönüşen dünyamızda herkesin güven içinde yaşayabilmesi ve salgının tamamen ortadan kaldırılabilmesi için zengin ve orta zenginlikteki tüm ülkelerin yoksul ülkelere yönelik köklü destek programları oluşturmaları kaçınılmaz hale gelmiştir (13,28). Bu destek programlarını takviye ve finanse etmek, insanın ve doğanın dengesini fütursuzca bozan zengin ülkelerin tüm insanlığa karşı borcudur (60).

Dünyayı saran ve hayatı neredeyse felç eden bu pandemi, küresel iletişim ve etkileşimin son derece yoğun olduğu, ileri teknolojinin hayatın her alanını kuşattığı bir zaman diliminde ortaya çıkmasıyla ve tüm insanlığı aynı anda, aynı kadere mahkum etmesiyle ilginç bir deneyim niteliğindedir. Bu süreç, modern tıbbın, teknolojinin, insan ve toplum modellerinin, ekonomik ve sosyal programların, insan ve tabiat ilişkilerinin her yönüyle sınındığı ve sorgulandığı bir dönüşümün yanında, kendimizle, doğayla ve tüm insanlıkla barışık bir geleceğe doğru birleşmemiz fırsatını da barındırmaktadır. Şayet gen düzenleme teknolojileriyle hedeflenenler etik kurallar çerçevesinde başarılabılırsa, uzun yıllardır süren aşı merkezli etik tartışmaların durulması, olası aşı yan etkilerinin ve aşı karşıtlarının endişelerinin azaltılması da mümkün olabilir. Aksi halde var olan tartışmaların yeni bir ivme kazanarak ve yeni başlıklar açılarak daha da alevlenmesi beklenmektedir.

Çıkar Çatışması ve Finansman Bildirimi

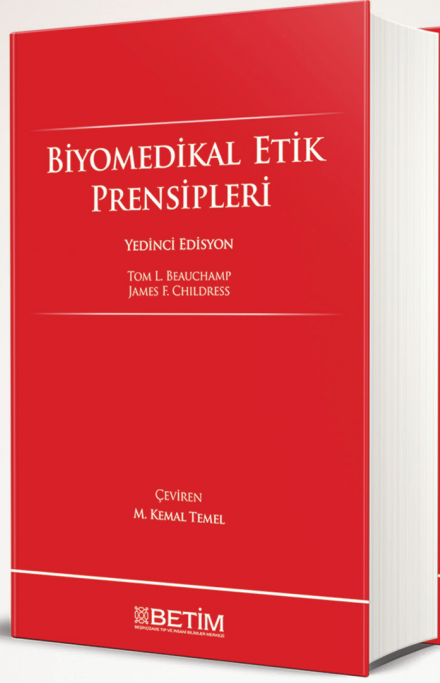
Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Johns Hopkins University and Medicine: Coronavirus Resource Center. Erişim: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd-40299423467b48e9ecf6> (erişildi: 09.7.2020).
2. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;26(4):450-2.
3. Nasuhbeyoğlu N, Topçu İ. Önemli bir etik problem olarak viroloji laboratuvarlarının biyogüvenliği. *Anatol Clin J Med Sci.* 2020;25(ek 1):252-9.
4. Glick BR, Pasternak JJ, Patten CL. *Molecular Biotechnology: Principles and Applications of Recombinant DNA*, 4. ed. Washington, DC/ABD: ASM Press; 2010.
5. Cann AJ. *Principles of Molecular Virology*, 4. ed. Amsterdam: Elsevier; 2005:297.
6. Memi F, Ntokou A, Papangeli I. CRISPR/Cas9 gene editing: research technologies, clinical applications and ethical considerations. *Semin Perinatol.* 2018;42(8):487-500.
7. Kwik G, Fitzgerald J, Inglesby TV, O'Toole T. Biosecurity: responsible stewardship of bioscience in an age of catastrophic terrorism. *Biosecur Bioterror.* 2003;1(1):27-35.
8. Behjati S, Tarpey S. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2013;98(6):236-8.
9. Lee YJ, Yi H, Kim WJ, Kang K, Yun DS, Strano MS, ve ark. Fabricating genetically engineered high-power lithium-ion batteries using multiple virus genes. *Science.* 2009;324(5930):1051-5.
10. Ergin S, Yaman H. Genetiği değiştirilmiş gıdalar ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg.* 2013;2(2):261-74.
11. Kıvılcım Z. Cartagena Protokolü ve Türkiye biyogüvenlik mevzuatı. *Marmara Üniversitesi Avrupa Topluluğu Enstitüsü Avrupa Araştırmaları Derg.* 2015;20(1):99-121.
12. Sabah (05.6.2020). Prof. Dr. Ceyhan'dan aşı açıklaması: aşının uygulanabilir hale gelmesi yüzde 5 olasılık. Erişim: www.sabah.com.tr/saglik/2020/06/05/prof-dr-ceyhan-asinin-uygulanabilir-hale-gelmesi-yuzde-5-olasilik (erişildi: 05.6.2020).
13. Dünya Sağlık Örgütü. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines—7 July 2020. Erişim: [www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/novel-coronavirus-landscape-covid-19-\(1\).pdf?sfvrsn=ff305b2_3&download=true](http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/novel-coronavirus-landscape-covid-19-(1).pdf?sfvrsn=ff305b2_3&download=true) (erişildi: 07.7.2020).
14. Le TT, Andreadakis Z, Kumar A, Román RG, Tollefsen S, Saville M, ve ark. The COVID-19 vaccine development

- landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(5):305–6.
15. Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği. Küresel ilaç sektörü şirketleri koronavirüs salgınına karşı güçlerini birleştirdi. Erişim: www.aifd.org.tr/haberler/kuresel-ilac-sektoru-sirketleri-koronavirus-salginina-karsi-guclerini-birlestirdi (erişildi: 27.5.2020).
 16. TRT Haber (25.4.2020). Türkiye'nin Covid-19'a karşı aşı geliştirme çabaları sürüyor. Erişim: www.trthaber.com/haber/gundem/turkiyenin-covid-19a-karsi-asi-gelistirme-cabalari-suruyor-479061.html (erişildi: 27.5.2020).
 17. Anadolu Ajansı (14.4.2020). Bakan Varank: Türkiye Açık Kaynak Platformu çalışmalarına kalkınma ajanslarımız 30 milyon lira katkı sunacak. Erişim: www.aa.com.tr/tr/ekonomi/bakan-varank-turkiye-acik-kaynak-platformu-calismalarina-kalkinma-ajanslarimiz-30-milyon-lira-katki-sunacak/1804321 (erişildi: 02.6.2020).
 18. T.C. Resmî Gazete (01.4.2020-31086). Veteriner Tıbbî Ürünler Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik.
 19. Sabah (11.6.2009). Recep Akdağ'dan domuz gribi açıklaması. Erişim: www.sabah.com.tr/yasam/2009/06/11/recep_akdagdan_domuz_gribi_aciklamasi (erişildi: 03.6.2020).
 20. Milliyet (06.10.2010). Sağlık Bakanı Akdağ'dan domuz gribi aşısı itirafı. Erişim: www.milliyet.com.tr/siyaset/saglik-bakani-akdagdan-domuz-gribi-asisi-itirafi-1298006 (erişildi: 03.6.2020).
 21. d'Alessandro E, Hubert D, Launay O, Bassinet L, Lortholary O, Jaffre Y, ve ark. Determinants of refusal of A/H1N1 pandemic vaccination in a high risk population: a qualitative approach. *PLoS One.* 2012;7(4):e34054.
 22. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Pandemik İnfluenza Ulusal Hazırlık Planı—2019. Ankara: T.C Sağlık Bakanlığı; 2019.
 23. Uluslararası Hak İhlalleri İzleme Merkezi. Küresel Sermaye ve Domuz Gribi. Erişim: www.uhim.org/kuresel-sermaye-ve-domuz-gribi.html (erişildi: 03.06.2020).
 24. Medimagazin (19.8.2009). Prof. Küçükusta'dan Bakanlığa soru. Erişim: www.medimagazin.com.tr/medili-fe/tr-prof-kucukustadan-bakanliga-soru-10-681-21427.html (erişildi: 03.06.2020).
 25. Euronews (7.4.2020). Covid-19 aşısının Afrika'da denemesini isteyen Fransız doktora tepki: sömürge dönemi kalıntısı. Erişim: <https://tr.euronews.com/2020/04/06/covid-19-asisinin-afrika-da-denemesini-isteyen-fransiz-doktora-tepki-somurge-donemi-kalin> (erişildi: 27.5.2020).
 26. Temel MK. Az gelişmiş ülkelerde klinik araştırmalar ve etik ihlaller: Nijerya faz III antibiyotik deneyi örneği. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Derg.* 2017;22(3):212–9.
 27. Alvarez-Pasquín MJ, Heijbel H, Yarwood J, Van Damme P, VACSATC partners. VACSATC (Vaccine Safety: Attitudes, Training and Communication): why such a project? *Euro Surveill.* 2009;14(16):19181.
 28. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Aşı sonrası istenmeyen etkiler (ASİE) genelgesi. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2009.
 29. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity.* 2020;52(4):583–9.
 30. Cimica V, Galarza JM. Adjuvant formulations for virus-like particle (VLP) based vaccines. *Clin Immunol.* 2017;183:99–108.
 31. Watad A, Sharif K, Shoenfeld Y. The ASIA syndrome: basic concepts. *Mediterr J Rheumatol.* 2017;28(2):64–9.
 32. Yurdakök K, İnce T. Aşı adjuvanları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg.* 2008;51:225–39.
 33. Science (03.11.2009). The challenge of getting swine flu vaccine to poor nations. Erişim: www.sciencemag.org/news/2009/11/challenge-getting-swine-flu-vaccine-poor-nations (erişildi: 02.6.2020).
 34. Monto AS, Black S, Plotkin SA, Orenstein WA. Response to the 2009 pandemic: effect on influenza control in wealthy and poor countries. *Vaccine.* 2011;29(38):6427–31.
 35. World Life Expectancy. Erişim: www.worldlifeexpectancy.com (erişildi: 27.5.2020).
 36. Quaresima V, Naldini MM, Cirillo DM. The prospects for the SARS-CoV-2 pandemic in Africa. *EMBO Mol Med.* 2020;12(6):e12488.
 37. Aslan S. Türkiye'de Aşılara Karşı Çıkan Ebeveynlerin Aşılar Hakkındaki Düşünceleri ve İnanışları: Kalitatif Çalışma [yayımlanmamış doktora tezi]. Adana: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı; 2018:71–5.
 38. Yüksel G, Topuzoğlu A. Aşı redlerinin artması ve aşı karışıklığını etkileyen faktörler. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Derg.* 2019;4(2):244–58.
 39. Dünya Sağlık Örgütü. Improving vaccination demand and addressing hesitancy. Erişim: www.who.int/immunization/programmes_systems/vaccine_hesitancy/en (erişildi: 27.5.2020).
 40. Kata A. Anti-vaccine activists, Web 2.0, and the post-modern paradigm—an overview of tactics and tropes used online by the anti-vaccination movement. *Vaccine.* 2012;30(25):3778–89.
 41. Topçu S, Almış H, Başkan S, Turgut M, Orhon FŞ, Ulukol B. Evaluation of childhood vaccine refusal and hesitancy intentions in Turkey. *Indian J Pediatr.* 2019;86(1):38–43.

42. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, ve ark. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998;351(9103):637-41.
43. Kutlu HH, Altundiş M. Aşı karşıtlığı. *Flora*. 2018;23(2):47-58.
44. Sarkanen TO, Alakuijala APE, Dauvilliers YA, Partinen MM. Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018;38:177-86.
45. Weibel D, Sturkenboom M, Black S, de Ridder M, Dodd C, Bonhoeffer J, ve ark. Narcolepsy and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccines—multi-country assessment. *Vaccine*. 2018;36(41):6202-11.
46. Guimarães LE, Baker B, Perricone C, Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res*. 2015;100:190-209.
47. Destefano F, Offit PA, Fisher A. Vaccine safety. *Plotkin's Vaccines*. 2018;1584-600.
48. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis [geri çekilmiş makale]. *Lancet*. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
49. Dünya Sağlık Örgütü. Q&A: Hydroxychloroquine and COVID-19. Erişim: www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-hydroxychloroquine-and-covid-19 (erişildi: 19.6.2020).
50. Anadolu Ajansı (06.6.2020). Hidroksiklorokin ölüm oranlarını artırdığını iddia eden makaleler geri çekildi. Erişim: www.aa.com.tr/tr/saglik/hidroksiklorokin-olum-oranlarini-artirdigini-iddia-eden-makaleler-geri-cekildi/1867329 (erişildi: 06.6.2020).
51. Medimagazin (04.6.2020). Şüpheleri ilk Medimagazin yayınlamıştı: Lancet ve NEJM'e hidroksiklorokin şoku! Erişim: www.medimagazin.com.tr/guncel/genel/tr-supheleri-ilk-medimagazin-yayinlamisti-lancet-ve-nejme-hidroksiklorokin-soku-11-681-89452.html (erişildi: 04.6.2020).
52. Dünya Sağlık Örgütü. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19. Erişim: www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19 (erişildi: 06.7.2020).
53. Global Research: Center for Research on Globalization. The real coronavirus victims: relations between people. Erişim: www.globalresearch.ca/the-real-coronavirus-victims-relations-between-people/5712970 (erişildi: 28.5.2020).
54. Sözcü (29.4.2020). Gönüllü zorunluluk. Erişim: www.sozcu.com.tr/2020/yazarlar/soner-yalcin/gonullu-zorunluluk-5780812 (erişildi: 28.05.2020).
55. deutschland.de (23.5.2020). Korona pandemisi: Almanyada aşı zorunluluğu. Erişim: www.deutschland.de/tr/topic/politika/korona-pandemisi-almanyada-asi-zorunlulugu (erişildi: 02.6.2020).
56. Grzybowski A, Patryn RK, Sak J, Zagaja A. Vaccination refusal. *Autonomy and permitted coercion*. *Pathog Glob Health*. 2017;111(4):200-5.
57. Giubilini A, Savulescu J. Vaccination, risks, and freedom: the seat belt analogy. *Public Health Ethics*. 2019;12(3):237-49.
58. Poland GA, Kennedy RB, McKinney BA, Ovsyannikova IG, Lambert ND, Jacobson RM, ve ark. Vaccinomics, adversomics, and the immune response network theory: individualized vaccinology in the 21st century. *Semin Immunol*. 2013;25(2):89-103.
59. Burton DR, Walker LM. Rational vaccine design in the time of COVID-19. *Cell Host Microbe*. 2020;27(5):695-8.
60. Kis Z, Shattock R, Shah N, Kontoravdi C. Emerging technologies for low-cost, rapid vaccine manufacture. *Biotechnol J*. 2019;14(7):1-2.



BİYOMEDİKAL ETİK PRENSİPLERİ

YEDİNCİ EDİSYON

TOM L. BEAUCHAMP - JAMES F. CHILDRESS

ÇEVİREN
M. KEMAL TEMEL

Amerikan filozoflar Tom L. Beauchamp ve James F. Childress tarafından yazılmış olan ve birçok ülkede benimsenen ana akım tıp etiği paradigmasının temelini oluşturan Biyomedikal Etik Prensipleri, Türkiye'de de klinik uygulama ve araştırmalarda, tıp eğitimi, etiği ve hukukunda esas alınan başlıca ilkelerin kaynağıdır. Bu kitap, İngilizce temel eserin yedinci edisyonu ve ilk Türkçe baskısıdır. İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı mensubu Uzm. M. Kemal Temel tarafından tercüme edilmiş ve üç yıllık kursuz bir çalışma sonucunda basılmıştır. Başta tıp ve insani bilimler olmak üzere, Türkiye'de bilimsel gelişim ve üretime adanmış bir kurum olan, Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı bünyesindeki Beşikçizade Tıp ve İnsani Bilimler Merkezi—BETİM, bu tercüme için Türk akademisyen ve okurların istifadelerine iftiharla sunar.

BETİM KİTAPLIĞI

A Rare Etiology of Pericarditis, *Brucella spp.**

Nadir Bir Perikardit Etiyolojisi, *Brucella spp.*

Abstract

In brucellosis, pericarditis is usually a complication associated with endocarditis, and isolated pericarditis is rare. In this paper, we present a rare case of isolated pericarditis due to brucellosis without endocarditis, associated with cardiac signs and symptoms.

Keywords: brucellosis; cardiovascular system; isolated pericarditis

Öz

Bruselozda perikardit genellikle endokardit ile birlikte görülen bir komplikasyondur ve izole perikardit nadir görülür. Bu yazıda, kardiyak belirti ve bulgularla seyreden, endokarditin eşlik etmediği bruselloza bağlı nadir bir izole perikardit vakası sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: bruselloz; izole perikardit; kardiyovasküler sistem

Tuba Tatli Kis¹, Mehmet Kis²

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Silopi State Hospital

² Department of Cardiology, Silopi State Hospital

Received/Geliş : 21.02.2020

Accepted/Kabul: 01.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.692085

Corresponding author/Yazışma yazarı

Tuba Tatli Kis

Silopi Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Şırnak, Turkey
E-mail: tubatatli@hotmail.com

ORCID

Tuba Tatli Kis: 0000-0001-6952-3748

Mehmet Kis: 0000-0003-0775-8992

* This paper has been accepted for presentation at the 16th International Congress of Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery (on 30 October to 1 November 2020).

INTRODUCTION

Brucellosis is one of the most common zoonotic diseases in the world. Globally, the Mediterranean Basin, India, Mexico, and Central and South America are areas of hyperendemic brucellosis (1). However, the disease is also seen in the Eastern and Southeastern Anatolia regions of Turkey (1). It is transmitted to humans by contact with fluids of infected animals and consumption of infected meat and unpasteurized dairy products. Accidental transmission is also possible in laboratories working with infected body fluids (1,2). Because it can affect many organs and tissues, it can present with a wide range of clinical manifestations, making the diagnosis difficult. The most frequently affected systems are the musculoskeletal, gastrointestinal, genitourinary, hematological, and respiratory systems (2). Cardiovascular involvement is rare, having been reported in 1–2% of all cases (1,3). The most common cardiovascular complication is endocarditis (4). *Brucella* endocarditis most frequently involves the aortic valve and less frequently the mitral valve. This is followed by myocarditis and pericarditis (2,5). Pericarditis is a complication usually associated with endocarditis, and reports of isolated pericarditis are rare in the literature. Accordingly, in this paper we aimed to present a rare case of isolated pericarditis due to brucellosis presenting with cardiac signs and symptoms.

CASE

A 19-year-old male was admitted to the outpatient clinic with the complaints of severe chest pain, fever, joint pain, and weight loss for about one week. The patient had been living as a shepherd and had lost 5 kilograms in weight during the last month. The patient had occasional fever and joint pain, especially in the knee joint, and also a sharp chest pain starting in the last week. The chest pain was less severe when the patient leaned forward or while he was in a sitting position. He reported eating fresh cheese and a history of miscarriage in his animals. The physical examination revealed no pathological findings except for frotman. The laboratory findings (complete blood count and biochemical tests) were within normal levels (erythrocyte sedimentation rate: 63 mm/h, C-reactive protein [CRP]: 4.9 mg/dL). The autoimmune markers were

also within normal levels. His Brucella Rose Bengal test result was positive and Brucellosis Coombs test was 1/5120 positive. Two peripheral blood cultures were requested. Transthoracic echocardiography (TTE) was performed for the patient who had widespread ST elevation on electrocardiography (ECG). TTE showed normal left ventricle (LV) and right ventricle (RV) ejection fraction (EF), 1–2 degree mitral regurgitation, mitral valve prolapse, mild pericardial effusion with no evidence of compression in the posterior LV, and increased pericardial brightness (Figure 1). No vegetation/abscess/mass echogenicity was observed in the heart valves and papillary muscles. Computed tomography of the thorax also showed pericardial effusion (Figure 2). The peripheral blood cultures revealed *Brucella* spp. growth. The patient was diagnosed with *Brucella* pericarditis and prescribed doxycycline (2x100 mg), rifampicin (1x600 mg), trimethoprim sulfamethoxazole (160/800 mg 2x1), and ibuprofen (3x400 mg). The symptoms rapidly improved by the sixth day of antibiotherapy and no side effects occurred during the follow-up. He received antibiotherapy for a total of three months. In the third month, clinical and laboratory responses were obtained, and the follow-up TTE showed decreased pericardial brightness and regression in effusion. No recurrence was observed in the six-month follow-up after the end of the treatment.

Report ethics

Written informed consent was obtained from the patient for the publication of this case report and the figures included.

DISCUSSION

Brucellosis is one of the most common zoonotic diseases in Turkey. Unpasteurized dairy products are a particularly common source of human transmission (6). Risk groups include livestock farmers, slaughterhouse workers, veterinarians, and laboratory workers (7). Our patient reported both eating fresh cheese and a history of miscarriages in his animals, as well as being a shepherd.

Brucellosis as a systemic infection can affect many different organs and tissues. Therefore, it can present with a wide range of clinical signs and symptoms that



Figure 1. Echocardiography showing pericardial effusion in the posterior left ventricle and increased pericardial brightness

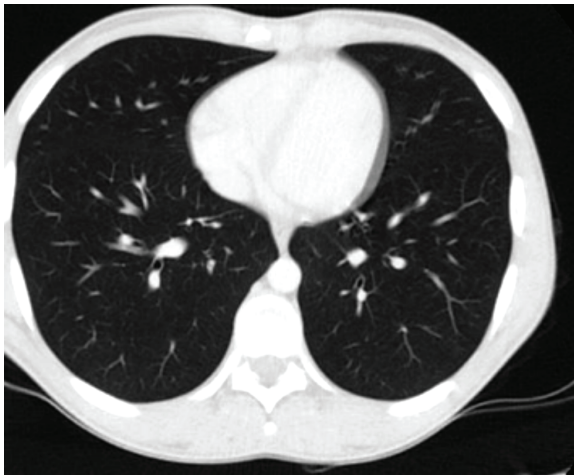


Figure 2. Thoracic computed tomography image showing pericardial effusion

can be confused with other diseases. It shows various clinical types, ranging from asymptomatic to life-threatening. The most common symptoms are fever, sweating, headache, muscle pain, weakness, fatigue, and joint pain. It has recently been reported that the most common manifestations of brucellosis include fever (92.3%), osteoarticular pain (46.2%), and urinary tract symptoms (30.8%) (8), while the most common complications are osteoarticular system complications (2). The bone marrow, spleen, and liver are the most frequently affected tissues and organs (9). Among endocarditis, pericarditis, and myocarditis, rarely seen in brucellosis (10), endocarditis constitutes the most common cardiovascular involvement, often affecting the aortic valve and, less frequently, the mitral

valve. Cases of isolated *Brucella* pericarditis without endocarditis have rarely been reported in the literature (3,6). A study of 530 cases of brucellosis in Spain found a cardiovascular complication rate of 1.5% and only one case of pericarditis without endocardial involvement (3). Taşova et al. examined 238 patients with brucellosis and found that only one patient had endocarditis while no patient had isolated pericarditis (5). A retrospective study of 1028 cases of brucellosis reported cardiac involvement in seven patients (0.7%), all diagnosed with endocarditis (9).

Chest pain, dyspnea, and fever are common in patients with pericarditis. Physical examination reveals pericardial friction in approximately half of the cases (10). Similarly, our patient was admitted with fever, joint pain and chest pain, and friction was detected in the physical examination.

The diagnosis of *Brucella* pericarditis is made based on the clinical and epidemiological characteristics of the disease, symptoms of the patient, findings of electrocardiography and echocardiography, results of serological tests, and isolation of the microorganism by blood, bone marrow or pericardial fluid culture (11). In our case, peripheral blood cultures revealed *Brucella spp.* growth. We did not perform pericardiocentesis as it is not required in cases of *Brucella* pericarditis in the absence of cardiac tamponade (12). The diagnosis of isolated pericarditis due to *Brucella spp.* was made based on the patient's epidemiological history (working as a shepherd and fresh cheese consumption), compatible clinical findings, bacterial growth in the blood cultures, increased pericardial brightness, minimal pericardial effusion, and high-titer Brucellosis Coombs test (1/5120) positivity.

In the treatment of brucellosis, double and, in some cases, triple antibiotherapy is administered. Monotherapy is not recommended due to resistance and relapses. In a case of pericarditis due to brucellosis, Zorlu et al. reported complete recovery after treatment with doxycycline and rifampin (13). In another case, recovery was achieved soon after initiating combined treatment with anti-inflammatory and antibiotic medication (14). Our patient received antibiotherapy and additional anti-inflammatory therapy for 3 months. He was completely asymptomatic after 3 months, with decreased ST elevation in ECG and decreased pericardial

brightness in echocardiography. The sedimentation and CRP levels returned to normal levels. In brucellosis with isolated pericarditis, survival rates are high and complete recovery is possible through early antibiotic treatment with appropriate drug dosage and combination, as in our patient.

CONCLUSION

Isolated pericarditis is one of the rare complications of brucellosis. It may be clinically asymptomatic or manifest with chest pain and ECG changes mimicking ischemic heart disease. The diagnosis is made based on patient anamnesis, compatible clinical findings, *Brucella* serum tube agglutination tests, and/or blood culture positivity and TTE findings. In *Brucella* pericarditis, pericardial fluid culture is not necessary for the diagnosis and pericardiocentesis should be performed only in patients with cardiac tamponade. The pericarditis treatment is carried out with antibiotherapy regimens used in other cases of brucellosis. Antibiotherapy can be continued for six weeks to three months and, in selected cases, additional use of anti-inflammatory drugs may be beneficial. Clinical suspicion, adequate antibiotic therapy and multidisciplinary approach can provide complete recovery in cases of brucellosis that might otherwise result in death from heart disease. Finally, brucellosis should be considered and ruled out in the differential diagnosis of patients with pericarditis who live in endemic areas.

REFERENCES

- Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Medical progress: brucellosis. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2325–36.
- Young J. *Brucella* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ed.), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7. ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2010:2921–5.
- Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, Sánchez-De-Mora D, Delgado M, Causse M, et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(4):195–211.
- Ataman Hatipoglu C, Yetkin A, Ertem GT, Tulek N. Unusual clinical presentations of brucellosis. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(9):694–7.
- Taşova Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, Ünal S, Aksu HS. Brucellosis: an evaluation of clinical, laboratory and treatment features of 238 adult cases. *Turk J Infect*. 1998;12:307–12.
- Gomez-Huelgas R, De Mora M, Parras JJ, Nuño E, San-Roman CM. *Brucella* and acute pericarditis: fortuitous or causal association. *J Infect Dis*. 1986;154(3):544.
- McDermott JJ, Arimi SM. Brucellosis in sub-Saharan Africa: epidemiology, control and impact. *Vet Microbiol*. 2002;90:111–34.
- Ye H, Xing F, Yang J, Lo SK, Lau RW, Chen JH, et al. High index of suspicion for brucellosis in a highly cosmopolitan city in southern China. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):22.
- Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e469–78.
- Demirdağ K, Özden M, Özbay Y, Yüce P, Kalkan A. A case of acute brucellosis with pericardial involvement. *J Klimik*. 2005;18:77–9.
- Gatselis NK, Makaritsis KP, Gabranis I, Stefos A, Karanikas K, Dalekos GN. Unusual cardiovascular complications of brucellosis presenting in two men: two case reports and a review of the literature. *J Med Case Rep*. 2011;5:22.
- Kaya S, Eskazan AE, Elaldi N. Brucellar pericarditis: a report of four cases and review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2013;17:e428–32.
- Zorlu G, Uyar S, Ozer H, Esin M, Kir S, Tokuc A, et al. A case of brucellosis with a rare complication: pericarditis. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2017;4(1):000471.
- Sabzi F, Faraji R. *Brucella* pericarditis: a forgotten cause of chest pain. *Caspian J Intern Med*. 2017;8(2):116–8.

Radyasyon ve İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Radiation and Its Effects on Human Health

Öz

İnsanlar hayatın hemen her alanında birçok kaynak nedeniyle radyasyona maruz kaldıklarından, radyasyonun insan sağlığı üzerindeki etkileri önemli bir araştırma konusu olagelmıştır. X ışınlarının keşfinin ardından, nükleer savaş (Hiroşima ve Nagazaki atom bombası saldırıları) ve reaktör kazaları (Çernobil felaketi) gibi belirleyici gelişmelerle bu alandaki çalışmalar hız kazanmıştır. Maruz kalınan radyasyon türü, dozu ve maruziyet süresinin başlıca faktörler olduğu tespit edilmiş ve iyonize radyasyonun non-iyonize radyasyona kıyasla daha ciddi etkilere sebep olduğu kanıtlanmıştır. Bu çalışmada radyasyonun insan sağlığı üzerindeki etkilerine dair bilgiler derlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: insan sağlığı; radyasyon; radyasyonun etkileri

Abstract

As humans are exposed to radiation from various sources in almost every area of life, effects of radiation on human health have been an important subject of research. Starting with the discovery of X-rays, studies in this field were accelerated by pivotal developments such as nuclear warfare (atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki) and reactor accidents (the Chernobyl disaster). Type of radiation exposure and exposure time and dose have been determined to be the primary factors, while ionizing radiation has been proven to have more serious effects than does non-ionizing radiation. In this review, we compiled information about the effects of radiation on human health.

Keywords: human health; radiation; radiation effects

**Ecem Gökoğlan¹, Meliha Ekinci²,
Emre Özgenç², Derya İlem
Özdemir², Makbule Aşıkoğlu²**

¹ Yeditepe Üniversitesi Eczacılık
Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim
Dalı

² Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Radyofarmasi Anabilim Dalı

Geliş/Received : 26.03.2020

Kabul/Accepted: 07.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.709434

Yazışma yazarı/Corresponding author

Derya İlem Özdemir

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Radyofarmasi Anabilim Dalı, 35100
İzmir, Türkiye
E-posta: deryailem@gmail.com

ORCID

Ecem Gökoğlan: 0000-0002-2488-9698
Meliha Ekinci: 0000-0003-1319-3756
Emre Özgenç: 0000-0002-7586-8520
Derya İlem Özdemir: 0000-0002-1062-498X
Makbule Aşıkoğlu: 0000-0002-4095-2714

GİRİŞ: RADYASYON

Çekirdeğinde dengeli sayıda proton ve nötron içermeyen atomlara radyoaktif atom denir. Bu atomlar fazla enerjilerinden kurtulup daha kararlı bir yapıya geçmek ister. Radyoaktif çekirdeklerin kararlı bir yapıya ulaşabilmek amacıyla ortama yaydıkları enerjiye radyasyon denir (1). Yaşamımızın neredeyse her alanında radyasyona maruz kalırız. Isı, ışık ve ses gibi etkileri olmayan radyasyon kaynakları, doğal ve yapay kaynaklar olarak ikiye ayrılır (2):

Doğal radyasyon kaynakları: Doğal radyasyon, doğada kendiliğinden var olan radyasyondur ve tüm canlılar bu radyasyona maruz kalır. Kozmik ışınlar, radon gazı, gama radyasyonu ve radyoizotopların solunum ve sindirim gibi yollarla vücuda alınmasıyla oluşan iç ışınlanma, doğal kaynaklara örnektir (3). Baş doğal radyasyon kaynağı radon gazıdır. Radon gazı kayalarda ve toprakta bol miktarda bulunur, evlerin temellerindeki açıklık ve çatlaklardan içeri girerek insan vücuduna zarar verir (4). Radon gazının sigaradan sonraki en önemli akciğer kanseri etkeni olduğu tespit edilmiştir (5). Bir diğer doğal radyasyon kaynağı olan kozmik ışınlar ise yüksek enerjiye sahiptir. Bunların büyük kısmı atmosfer tarafından tutulur ve böylece yeryüzüne yönelik zararı önlenir. Deniz seviyesinden yüksekliğe göre, maruz kalınan kozmik ışınlarla bağlı radyasyon miktarı değişiklik gösterir. Deniz seviyesinden yükseğe çıkıldıkça radyasyona maruziyet artar. Bu durumdan en çok meslekleri nedeniyle pilotlar etkilenmektedir (4).

Yapay radyasyon kaynakları: Doğada kendiliğinden var olmayan, teknolojik gelişmelerin de etkisiyle insan faaliyetleri sonucunda oluşan radyasyondur (6). Tıbbi uygulamalar, nükleer santraller, nükleer silah denemeleri ve televizyon, bilgisayar, radyo, duman dedektörleri gibi birçok ürün, yapay radyasyon kaynağıdır (2). Bunlar arasında en büyük pay tıbbi uygulamalara aittir.

Eskiden radyasyona maruziyette doğal radyasyona maruziyet daha geniş bir yer tutarken, günümüzde yapay radyasyona maruziyet giderek daha büyük bir yüzde teşkil etmektedir (Görsel 1) (7). Bunun başlıca nedeni tıp teknolojisindeki ilerlemelerdir. Son yirmi yılda, örneğin kanser ve kalp hastalıklarının tanı ve tedavisinde olmak üzere, bilgisayarlı tomografi (BT), girişimsel radyoloji ve nükleer tıp uygulamaları oldukça yaygınlaşmıştır (7).

RADYASYON ÇEŞİTLERİ

Radyasyon temelde iyonize (ya da, iyonlaştırıcı) ve non-iyonize (iyonlaştırıcı olmayan) radyasyon olarak ikiye ayrılır (3):

İyonize radyasyon: Atom veya molekülde elektron koparak iyon oluşmasına neden olan radyasyondur. Parçacık (alfa ışını, beta ışını, nötronlar) ve dalga (X ışınları, gama ışınları) tipi olmak üzere iki gruba ayrılır.

Non-iyonize radyasyon: Karşılaştığı atom veya molekülde iyon oluşmasına neden olmayan radyasyondur. İyonize radyasyona kıyasla daha düşük enerjiye sahip olduğu için zararlı etkileri daha azdır. Görünür ışık, morötesi ışık, kızılötesi ışık, radyo dalgaları ve mikrodalgalar, non-iyonize radyasyona örnektir (8).

RADYASYONUN BİYOLOJİK ETKİLERİ

Radyasyonun biyolojik etkileri hücrenin tipine, radyasyon çeşidine ve de maruz kalınan süreye ve doza bağlı olarak değişir (3). Hücrelerin radyosensitiviteleri birbirine göre farklılık gösterir. Bölünme özelliği bakımından aktif hücreler ve olgunlaşmamış hücreler radyasyona karşı en hassas hücrelerdir. Buna göre, hematopoietik ve lenfoid sistem hücreleri en duyarlı, karaciğer, böbrek, kas ve sinir hücreleri ise en dirençli hücrelerdir (9). Radyasyonun biyolojik etkileri deterministik ve stokastik etkiler olarak ikiye ayrılır:

Deterministik etki: Belli bir eşik değere sahiptir ve bu eşik aşılmaması durumunda görülür. Maruz kalınan radyasyon dozu ile doğru orantılıdır (10). Katarakt oluşumu, cilt yanıkları ve kısırlık, deterministik etkilere örnektir (9).

Stokastik etki: Oluşması için belli bir eşik değerin aşılmaması gerekmez; ancak radyasyon şiddetinin artması görülme olasılığını artırır. Kanser oluşumu ve kalıtsal etkiler, stokastik etkiye örnektir (9).

Radyasyonun bu etkileri yapabilmesinde maruz kalınan doz büyük önem taşır. Maruziyet dozu da akut ve kronik doz olarak ikiye ayrılır.

Akut doz: Vücudun tamamının veya bir bölümünün yüksek doz radyasyona maruziyetidir (10). Nükleer kazalar sonucu maruz kalınan doz, akut dozdur. Akut radyasyon sendromu adı verilen tabloya neden olur.

kaydedildiğini belirtmiş, ancak radyasyona bağlı kanser insidanslarının aslında oldukça düşük olduğunu vurgulamıştır. Grudzenski ve ark. (16), BT sonrası lenfositleri incelemiş ve BT’de kullanılan radyasyon ile kanser arasında bir ilişki tespit etmemiştir. Goodman ve ark. (17), X ışınları ile çekim yapılan kişilerde, radyasyon tedavisi görenlerde ve radyasyona maruz kalan çalışanlarda mezotelyom gözlenme olasılığının daha yüksek olduğu sonucuna ulaşmıştır. Dedic ve ark. (18) da çalışmalarında X ışınlarının akciğer kanseri için risk faktörü olabileceğini ileri sürmüştür.

İYONİZE RADYASYON VE DOĞUM ÖNCESİ ETKİLERİ

Radyasyon bölünme özelliği bakımından aktif olan hücreleri daha çok etkiler. Fetüs ve embriyo hücreleri de hızlı bölünen hücreler olduğu için radyasyondan çok etkilenir. Gestasyon sırasında radyasyon maruziyeti sonucunda; büyüme geriliği, küçük kafa boyutu, zeka geriliği, çocukluk çağında kanser gelişimi ve ölüm gözlenebilir (19).

İyonize radyasyonun etkileri hamileliğin hangi evresinde olduğuna göre değişiklik göstermektedir. En hassas dönem 8 ila 15. haftalardır. Uluslararası Radyasyondan Korunma Komisyonu’na göre, bu haftalarda radyasyona maruziyet halinde eşik doz değeri olmadan fetal zeka seviyesinde azalma (Sv başına 30 puanlık bir kayıp) olabilir (12).

Merkezi sinir sistemi, gonatlar ve optik dokular iyonize radyasyona karşı çok hassastır ve düşük dozda radyasyon bile mikrocefali ve mental gerilik gibi hasarlara neden olabilir. 1980 yılı verilerine göre, Hiroşima’daki radyasyondan etkilenen çocuklarda mikrocefali görülme olasılığı 1–9 rad gibi düşük dozlarda başlamaktadır ve maruziyet >100 rad olduğunda bu olasılık %100’e ulaşmaktadır (19).

NON-İYONİZE RADYASYONUN BİYOLOJİK ETKİLERİ

Morötesi/ultraviyole (UV) ışınlar

Güneşten yayılan çeşitli dalga boylarındaki ışınların %5’ini UV ışınlar oluşturur. Bu ışınlar UV-A, UV-B ve UV-C olmak üzere üç çeşittir. UV ışınların bir bölümü atmosfer tarafından tutulur ve olası zararlı etkileri

engellenir. Fakat ozon tabakasının incilmesiyle maruz kalınan doz artık artmıştır (20). UV ışınların insan vücudu üzerindeki etkileri akut ve kronik olarak ikiye ayrılır.

Akut etkiler: Pigmentasyon, güneş yanıkları, deri kalınlığının artması gibi etkilerdir. Açık tenli insanlarda daha çok gözlenir. UV ışınların akut olumlu etkisi ise D vitamini sentezine öncülük etmeleridir.

Kronik etkiler: Deri yaşlanması ve deri kanseri oluşumu gibi etkilerdir. Fotoyaşlanma sonucu deride sarkma, nemsizlik ve kırışıklık gözlenir (21). Bir başka kronik etki ise görme bozukluğudur. Ozon tabakasının incelmeye bağlı olarak her yıl yaklaşık iki milyon katarakt vakası görülebileceği tahmin edilmektedir (20).

Mikrodalga ışınlar

Mikrodalga ışınlar uydu, haberleşme, radar sistemleri ve mikrodalga fırınlar gibi birçok alanda kullanılır. Yaygın kullanımına da bağlı olarak, özellikle son on yıldır zararlı etkilerine dair çalışmalar artmıştır. Örneğin McRee ve ark., günde 8 saat 2,4 GHz mikrodalga radyasyona maruz bıraktıkları farelerin 28. günün sonunda kemik iliği hücrelerini incelemiş, bu hücrelerde kardeş kromatit değişikliği tespit etmemiştir. Bir başka çalışma ise Polonya’da radyofrekans ve mikrodalgaya maruz kalmış 128 bin askerî personel üzerinde yapılmıştır. Kronik miyelositer lösemi ve non-Hodgkin lenfomanın daha fazla görüldüğü tespit edilmiş olsa da araştırmada doz, süre ve diğer kanserojen maddeler göz ardı edildiği için kesin sonuçlara ulaşılamamıştır (22).

Mikrodalga fırınlar

Son yıllarda, giderek yaygınlaşan mikrodalga fırınların olası zararlı etkilerine dair tartışmalar da artmıştır. Fakat bu etkiler kanıtlanamamıştır (23). Yapılan çalışmalarda mikrodalga fırınlarda hazırlanan yiyecekleri tüketen insanlarda olumsuz etkiler tespit edilmemiştir. Bu yiyeceklerin besin değerlerinde, kimyasal yapısında ve vitamin değerlerinde de olumsuz bir değişim gözlenmemiştir (24).

Radar

Radar sistemlerinde de mikrodalga ışınlardan yararlanır. Bu sistemlerin de insan sağlığı üzerindeki etkile-

ri araştırılmış ve bunların kansere yol açtığı yönünde verilere ulaşılmamıştır. Zagreb Havaalanı'nda görevli 49 radar operatörü ve 46 telsiz operatörü ile gerçekleştirilen bir çalışmada 18 aylık aralıklarla sağlık kontrolleri yapılmış ve sonuçta hematolojik ve oftalmolojik hastalıklarda artış gözlenirken, kanser gelişimiyle ilgili anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır (22).

Radyo dalgaları

Radyo dalgaları elektromanyetik spektrumda en uzun dalga boyuna sahip ışınlardır. Telefon, baz istasyonu, televizyon ve radyo sistemlerinde kullanılırlar. Düşük frekansa sahip olmalarına rağmen olası zararları günümüzde tartışma konusudur (24).

Cep telefonları

Cep telefonlarının olası olumsuz etkilerine yönelik birçok çalışma yapılmakta, ancak çelişkili bulgularla karşılaşmaktadır. Bazı çalışmalarda uzun süreli cep telefonu kullanımının baş ağrısı, yorgunluk, iştme kaybı gibi sorunlara neden olabileceği sonucuna varılmıştır. Bir çalışmada İsveç ve Norveç'te haftada en az 1 kez semptom yaşayanların oranının sırasıyla %13 ve %31 civarında seyrettiği ve en yaygın semptomun kulak çevresinde ısınma olduğu bildirilmiştir (25). Suudi Arabistan'da 437 katılımcıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, katılımcılar arasında cep telefonu kullanımına bağlı olarak en sık baş ağrısı gözlenmiştir. Bunun dışında uyku bozukluğu, yorgunluk gibi rahatsızlıklara da rastlanmıştır (26). Cep telefonlarının olası karsinogenik etkileri üzerinde özellikle durulmuştur. On üç ülkeden insanların katılımıyla gerçekleştirilen geniş kapsamlı bir çalışmada cep telefonu kullanımının menenjiyom ve gliyom riskini artırmadığı sonucuna ulaşılmıştır (27). Önlem olarak cep telefonlarının mümkün olduğunca az ve görüşmeler sırasında kulaklıkla kullanılmasında ve geceleri kişiyle aynı odada bulundurulmamasında fayda vardır (28).

Bilgisayarlar

Bilgisayarların zararlı etkileri konusunda, daha çok monitör kullanımının zararlı etkilerine dair çalışmalar yapılmıştır. Monitör içinde bulunan tütün yaydığı radyasyonun zararlı etkileri araştırılmıştır. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada monitör kullanımı ile doğumsal defekt arasındaki ilişki incelenmiş ve

monitör kullanımının doğumsal defekte neden olabileceği sonucuna ulaşılmamıştır (29).

SONUÇ

Hayatımızın her alanında radyasyona maruz kalmaktayız. Kozmik ışınlar, radon gazı, gama radyasyonu gibi doğal kaynakların yanı sıra cep telefonları, televizyonlar, mikrodalga cihazlar ve tıp teknolojisi gibi yapay kaynaklar da yaşamımızda geniş bir yer tutmaktadır. Dolayısıyla radyasyondan tamamen uzaklaşmak mümkün değildir. Radyasyonun insan sağlığına etkileri düşünüldüğünde önemli olan, hangi çeşit radyasyona ne dozda ve ne kadar süreyle maruz kalındığıdır. İyonize radyasyonun zararlı etkileri daha fazla ve daha ciddidir ve özellikle karsinogenik potansiyeli insan sağlığı için önemli bir tehdittir. Televizyon, telefon, radyo gibi kaynaklardan yayılan non-iyonize radyasyonun etkileri konusunda ise değinilen uzun dönem çalışmalarda çelişkili sonuçlara varılmıştır. Bu nedenle olumsuz etkileri önlemek adına radyasyon kaynaklarından mümkün olduğunca uzak durmakta fayda vardır. Mesleki olarak radyasyona maruz kalmak zorunda olanlar da çalışmalarını gerekli önlemleri aldıktan sonra gerçekleştirmeli, böylece riski minimize etmelidir.

Çıkar Çatışması ve Finansman Bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Yaren H, Karayılanoğlu T. Radyasyon ve insan sağlığı üzerine etkileri. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni. 2005;4(4):199-208.
2. Bozbuğuk A, Özdemir Ç, Hancı H. Radyasyon yaralanmaları ve korunma yöntemleri. Sürekli Tıp Eğitimi Derg. 2002;11(7):272-4.
3. Gökharman FD, Aydın S, Koşar PN. Radyasyon güvenliğinde mesleki olarak bilmemiz gerekenler. SDÜ Sağlık Bilimleri Derg. 2016;7(2):35-40.
4. Hacıosmanoğlu T. Doğal ve yapay radyasyon kaynakları, kişisel doza katkıları. Nucl Med Semin. 2017;3:166-71.
5. Akkoçlu A, Öztürk C. Akciğer Kanseri, Multidisipliner

- Yaklaşım. Toraks Kitapları, no I. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999:238.
6. Coşkun Ö. İyonize radyasyonun biyolojik etkileri. *Int J Tech Sci.* 2011;1(2):13-7.
 7. Wall BF. Ionising radiation exposure of the population of the United States: NCRP report no. 160. *Radiat Prot Dosim.* 2009;136:136-8.
 8. Dönmez S. Radyasyon tespiti ve ölçümü. *Nucl Med Semin.* 2017;3:172-7.
 9. Yeyin N. Radyasyonun biyolojik etkileri. *Nucl Med Semin.* 2015;3:139-43.
 10. Daşdağ S. İyonlaştırıcı radyasyonlar ve kanser. *Dicle Med J.* 2010;37(2):177-85.
 11. Kaya A. İyonize radyasyonun biyolojik etkileri. *Dicle Med J.* 2002;29(3):65-75.
 12. Türkiye Atom Enerjisi Kurumu. Radyasyon, İnsan ve Çevre: İyonlaştırıcı Radyasyon, Etkileri ve Kullanım Alanları, Güvenli Kullanımı İçin Uygulamada Olan Tedbirler. Ankara: Türkiye Atom Enerjisi Kurumu; 2009.
 13. Uzal C, Çaloğlu M. Kanser etyolojisinde iyonizan radyasyonun yeri. *Balkan Med J.* 2002;19(3-4):177-82.
 14. Güden E, Öksüzkaya A, Balcı E, Tuna R, Borlu A, Çetinkara K. Radyoloji çalışanlarının radyasyon güvenliğine ilişkin bilgi, tutum ve davranışı. *Sağlıkta Performans ve Kalite Derg.* 2012;3:29-45.
 15. Huang B, Law MW, Khong PL. Whole-body PET/CT scanning: estimation of radiation dose and cancer risk. *Radiology.* 2009;251:166-74.
 16. Grudzenski S, Kuefner MA, Heckmann MB, Uder M, Löbrich M. Contrast medium-enhanced radiation damage caused by CT examinations. *Radiology.* 2009;253:706-14.
 17. Goodman JE, Nascarella MA, Valberg PA. Ionizing radiation: a risk factor for mesothelioma. *Cancer Causes Control.* 2009;20:1237-54.
 18. Dedic S, Pranjić N. Lung cancer risk from exposure to diagnostic X-rays. *Health Med.* 2009;3:307-13.
 19. Bıçakçı BC. Radyasyonun fetus üzerine etkileri. *Türk J Oncol.* 2009;24(4):185-90.
 20. Mutlu B, Şen O, Toros H. Ultraviyole radyasyonun insan sağlığı üzerine etkileri. In: III. Atmosfer Bilimleri Sempozyumu (19-21 Mart 2003) Bildiri Kitabı. İstanbul; 2003:84-9.
 21. Deda G, Atmaca LS. Ultraviyole ve göz. *Ret-Vit.* 2002;10:196-201.
 22. Güden M, Ulutin C, Pak Y. Noniyonizan elektromanyetik alanların biyolojik etkileri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2001;21:441-4.
 23. Gümüşderelioglu M, Kaynak G. Mikrodalgalar ve uygulamaları. *Bilim ve Teknik.* 2012;777:38-42.
 24. Yıldırım M. Elektromanyetik dalgalar. *Bilim ve Teknik.* 2012;777:33-5.
 25. Oftedal G, Wilen J, Sandström M, Mild KH. Symptoms experienced in connection with mobile phone use. *Occup Med.* 2000;50:237-45.
 26. Meo SA, Al-Khlaiwi T. Association of mobile phone radiation with fatigue, headache, dizziness, tension and sleep disturbance in Saudi population. *Saudi Med J.* 2004;25(6):732-6.
 27. INTERPHONE Study Group. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *Int J Epidemiology.* 2010;39(3):675-94.
 28. Kılıçkap S, Erdiş E. Düşük frekanslı elektromanyetik alan, cep telefonları, baz istasyonları ve kanser riski. *Cumhuriyet Med J.* 2013;35:311-7.
 29. Kurppa K, Holmberg PC, Rantala K, Nurminen T, Saxén L. Birth defects and exposure to video display terminals during pregnancy. *Scand J Work Environ Health.* 1985;11:353-6.

1. GENEL BİLGİLER

- Dergilerin, uluslararası standartları göz önüne alarak, bir makalenin hazırlanması sırasında uyulması gereken ilkelere belirlemeleri ve değerlendirmeye alacakları makalelerde bu kurallara uygunluğu kontrol etmeleri, bilimsel yayıncılık standartlarımızın yükseltilmesi açısından önem taşımaktadır.
- Bilimsel dergilere gönderilecek bir makalenin hazırlığı sırasında uyulması gereken, uluslararası tıp dergilerinin de kabul ettiği ve uyguladığı en önemli standartlar şu şekildedir:
 - Yayımlanmak için gönderilen çalışmaların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya başka bir yere yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir.
 - Makale daha önce yayımlanmışsa ve(ya) alıntı yazı, tablo, fotoğraf gibi öğeler içeriyorsa evvelki yayın hakkı sahibinden ve(ya) bu öğelerin telif hakkı sahiplerinden yazılı izin alınması ve bunun makalede belirtilmesi gerekir.
 - Bilimsel toplantılarda sunulan yazılar, bu sunumun dipnot olarak belirtilmesi koşuluyla, değerlendirmeye alınır.
 - Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun güncel ve bilimsel sözlüklerinde geçen yazımlar esas alınmalıdır. İngilizce yazılar Amerikan İngilizcesi ile yazılmalıdır.

2. BİLİMSEL SORUMLULUK

- Gönderilen bilimsel yazıda, tüm yazarların akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır.
- Dergi ile iletişim görevini yapan yazar (yazışma yazarı), tüm yazarlar adına yazının son halinin sorumluluğunu taşır.

3. ETİK SORUMLULUK

- "İnsan" ögesi içeren tüm orijinal araştırmalarda Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygunluk şarttır. Bu tip araştırmalarda yazarların, yazılarının GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde, araştırmaları sırasında bu prensiplere uyduklarını ve ayrıca kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan "bilgilendirilmiş onam" (*informed consent*) aldıklarını belirtmeleri gerekmektedir.
- "Hayvan" ögesi içeren orijinal araştırmalarda ise yazarlar, yazılarının GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde, araştırmaları sırasında *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* prensipleri doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını ve hayvan etik kurullarından onay aldıklarını belirtmelidirler.
- Vaka sunumlarında sunulan kişi ya da kişilerin kimliğinin açığa çıkıp çıkmadığına bakılmaksızın "bilgilendirilmiş onam" (*informed consent*) alınmalıdır.
- Çalışmaları ile ilgili direkt-endirekt bir ticari bağlantıları veya çalışmalarına maddi destek veren bir destekçileri varsa, yazarlar bunları ve bu ilişkilerinin doğasını (konsültan, diğer anlaşmalar) Editöre Sunum sayfasında belirtmelidirler.
- Makalede "etik kurul onayı" alınması gerekli ise; yazarlar, yazılı etik kurul izni / onayı aldıklarını "Gereç ve Yöntemler" bölümünde ".....etik kurulundantarih ve..... sayı ile etik kurul onayı alınmıştır" şeklinde beyan etmelidir. "Söz-lü etik onay alınmıştır" ifadesi kullanılmamalıdır.

4. YAYIN/TELİF HAKKI

- Yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın/telif hakları dergimize aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.

5. YAZI TÜRLERİNE GÖRE YAZIM KURALLARI

- Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.

- Her tür bilimsel yazı için, *Word* dosyası halinde ayrı ayrı "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası" hazırlanmalı ve dergiye başvuru esnasında ayrı birer dosya halinde gönderilmelidir. Dergimiz İnternet sitesinden "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası"na dair örnek şablonlar indirilebilir. Yazım dili Türkçe olan yazılar için sadece Türkçe şablonun, yazım dili İngilizce olan yazılar için ise sadece İngilizce şablonun doldurulup gönderilmesi yeterlidir.
- Her makale için yazarlar "TELİF HAKKI DEVİR FORMU" nu, bilimsel yazılarını dergiye başvuru esnasında doldurup imzalayarak, yazıları ile birlikte dergiye göndermelidirler. Türkçe ve İngilizce form İnternet sayfamızdan indirilebilir. Yazım dili Türkçe olan yazılar için sadece Türkçe formun, yazım dili İngilizce olan yazılar için ise sadece İngilizce formun doldurulup gönderilmesi yeterlidir.
- Bilimsel yazı kabul edildikten sonra baskı öncesi kopyanın her sayfasının ve Telif Hakkı Devir Formu'nun tüm yazarlar tarafından ıslak imza ile imzalanması ve tüm bu evrakın BETİM Hasekisultan Mah., Topçu Emin Bey Çıkamazı, no. 4, 34096 İstanbul adresine posta yoluyla gönderilmesi gerekmektedir (tel. 0212 632 0369; faks 0212 632 0328). İlk başvuruda bunların elektronik olarak yüklenmesi yeterlidir.
- Dergilere yayımlanmak üzere gönderilecek yazıların türlerine göre yazım kuralları aşağıda tanımlanmıştır.

5.1. ORJİNAL ARAŞTIRMA MAKALESİ

- Yazılar *Microsoft Word*® belgesi olarak hazırlanmalı ve 1,5 aralıklı, 12 punto, iki yana yaslı ve *Times New Roman* karakteri kullanılarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalı ve sayfa numaraları sayfanın sağ üst köşesine yerleştirilmelidir.
- Kör hakemlik ilkesi gereğince, "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası" sisteme ayrı birer dosya halinde yüklenmelidir. Editöre sunum sayfasında olması gereken bilgiler, yazının türü, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu veya varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu özel ve tüzel kişilerin yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir. Kapak sayfasında ise Türkçe ve İngilizce olarak alt alta olacak şekilde yazının uzun başlığı ve 40 karakteri geçmeyen kısa başlığı, yazar bilgileri ve sorumlu yazar bilgileri ve önerilen hakem bilgileri yer alır. İnternet sitemizdeki örnek şablonlarda bu bilgilerin nerede ve nasıl verileceğine dair yönlendirmeler mevcuttur. Yazarlara, izin alınan etik kurullara ve kurumlara ait bilgiler yazının ana metninde yer almamalıdır. GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde bu ibareler XXXXXXXX şeklinde yazılmalıdır.
- Yazıya ait ana metnin ilk sayfasında çalışmanın uzun başlığı Türkçe ve İngilizce olarak yer almalı, başlık büyük harflerle yazılmalı ve sayfanın geri kalan kısmı boş bırakılmalıdır. Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır.
- Daha sonra önce "ÖZ" (çalışmanın yazım dili İngilizce ise *ABSTRACT*) bölümü yazılmalıdır. Bu bölüm en fazla 300 kelimedden oluşmalıdır. Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Bu sayfa da ayrı bir sayfa olmalı ve anahtar sözcüklerden başka yazı bölümü içermemelidir.
- Yazının ana metni Türkçe ise önce ilk sayfaya Türkçe ÖZ, ikinci sayfaya İngilizce *ABSTRACT* yazılmalıdır. Yazının ana metni İngilizce ise önce ilk sayfaya İngilizce *ABSTRACT*, ikinci sayfaya Türkçe ÖZ yazılmalıdır.
- ÖZ veya *ABSTRACT* yapılandırılmış olmalıdır. Yapılandırılmış ÖZ (*ABSTRACT*) bölümünde

- “Amaç (*Aim*),”
 - “Gereç ve Yöntemler (*Materials and Methods*),”
 - “Bulgular (*Results*),”
 - “Tartışma ve Sonuç (*Discussion and Conclusion*)”
- olmak üzere dört alt başlık yer almalıdır. ÖZ’de paragraflar içeriden başlamamalıdır.
- Türkçe ve İngilizce özetin sonunda yer alacak olan anahtar sözcüklerin sayısı en az iki, en fazla altı olmalıdır. Bunlar birbirinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalı ve alfabetik sıraya göre sıralanmalıdır. Örneğin: **Anahtar Sözcükler:** insan denekler; klinik araştırmalar; kontrollü deney; randomize kontrollü deney. İngilizce anahtar sözcükler *Medical Subject Headings (MeSH)* doğrultusunda verilmelidir. Anahtar sözcük seçimi için, izleyen bağlantı tıklanarak açılan sayfada, ilgili konuya dair uygun sözcük girilerek anahtar sözcüklere ulaşılabilir: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html. Türkçe anahtar sözcükler Türkiye Bilim Terimleri (TBT) doğrultusunda verilmelidir: www.bilimterimleri.com.
 - ÖZ ve *ABSTRACT* bölümlerinden sonra ana metne yeni bir sayfada GİRİŞ bölümü ile başlanmalıdır. Yazıda GİRİŞ, GEREÇ VE YÖNTEMLER, BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇ, gerekli ise TEŞEKKÜR ve KAYNAKLAR ana bölümleri yer almalıdır. Ana bölümlerin başlığı büyük harflerle ve **kalın** olarak yazılmalıdır. Ana başlıklar sola yaslı olmalıdır.
 - GİRİŞ bölümünün son paragrafı çalışmanın amacını açıklamalıdır.
 - Kaynaklar, ilgili cümlelerin sonunda parantez içinde numaralarla, metin içinde geçtiği sıraya göre verilmelidir. Örneğin; (1). veya (1,2). veya (3-5).
 - Ana metinde paragraflar *Word* programında yer alan cetvel yardımıyla 1 cm içeriden başlamalıdır.
 - Yazıda yer alan tüm alt başlıkların sadece ilk harfi büyük olmalıdır. Yalnızca alt bölümler içindeki alt bölümlerin (alt-alt bölümlerin) başlıkları *italik* yazılmalıdır.
 - GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümü ile BULGULAR bölümünde verilmesi düşünülen Tablo ve Görsel yazılarının ilk harfi büyük olmalı ve **kalın** yazılmalıdır. Örneğin **Tablo 1.**, **Görsel 1.** Tablo yazıları ilgili tablonun üzerinde, görsel yazıları ise ilgili görselin altında yer almalıdır.
 - Tablo ve şekiller metin içerisinde nerede geçiyor ise o bölümde ilgili cümlelerin sonuna parantez içinde **Tablo 1.** veya **Görsel 1.** gibi yazılmalı, ancak ilgili tablo ve görseller başlıklarıyla birlikte kaynaklardan sonra ve her biri bir sayfada olacak şekilde ayrı ayrı verilmelidir. Görsel ve tablo üzerinde kısaltma ve/veya sembol kullanılmış ise tablo/görsel altında 8 punto ile yazılarak açıklanmalıdır.
 - Görseller (örneğin fotoğraflar) metne eklenmemeli, ayrı bir dosya olarak (görüntü kalitesi 300 dpi olacak şekilde ve .jpeg, .bmp, .tif vb. formatta) sisteme yüklenmelidir. Görsel alt yazıları, son tablonun olduğu sayfadan hemen sonra, ayrı bir sayfada sırasıyla, ilk harfleri büyük olacak biçimde (**Görsel 1.** Açıklayıcı metin) yazılmalıdır.
 - Daha önce basılmış görsel, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalı ve bu izin açıklama olarak görsel, tablo ve grafik açıklamasında parantez içinde belirtilmelidir.
 - Çalışmada veri analizi yapılmış ise GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünün son alt başlığı olarak “İstatistiksel analiz” başlığı tanımlanmalı ve bu bölümde hangi amaç için hangi istatistiksel yöntemlerin kullanıldığı ve ilgili paket programlar yazılmalıdır.
 - BULGULAR bölümünde yöntem adları verilmemelidir.

- Çalışmada TEŞEKKÜR bölümü gerekli ise bu bölümde, çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım belirtilmelidir.
- KAYNAKLAR bölümü aşağıda belirtilen kurallara uygun olarak yazılmalıdır.

5.2. DERLEME TÜRÜ YAZILAR

Orijinal araştırma yazıları için yukarıda tanımlanan yazım kuralları derleme türü yazılar için de geçerlidir. Sadece aşağıda tanımlanan birkaç maddede değişiklikler söz konusudur:

- Derleme türü yazılarda ana başlıklarda değişiklikler yapılabilir.
- Derleme türü yazılarda ÖZ en fazla 250 kelimedenden oluşmalıdır.

5.3. VAKA SUNUMU / VAKA SERİLERİ VE DİĞER TÜRDEN YAZILAR

Orijinal araştırma yazıları için yukarıda tanımlanan yazım kuralları vaka sunumu veya vaka serileri türünde hazırlanan yazılar için de geçerlidir. Sadece aşağıda tanımlanan birkaç maddede değişiklikler söz konusudur:

- Vaka sunumu türündeki yazılarda ana başlıklarda değişiklikler yapılabilir.
- Derleme türü yazılarda ÖZ en fazla 150 kelimedenden oluşmalıdır.
- Bu tür yazılarda kaynak sayısı 15’i aşmamalıdır.

Bu üç ana yazı türünden başka;

- Editöryel Yorum/Tartışma türünde (yayımlanan orijinal araştırma makalelerinin, araştırmanın yazarları dışında konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesi) veya
- Editöre Mektup türünde (son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren, en fazla 500 kelimedenden oluşan yazı türü) yazılar da gönderilebilir. Bu yazıların hazırlanmasında da genel yazım kuralları geçerlidir. Bu yazı türlerinde,
 - Başlık ve özet bölümleri yoktur.
 - Kaynak sayısı beş ile sınırlıdır.
 - Sayı ve tarih verilerek hangi makaleye atıf yapıldığı belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu ve adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar) ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

KAYNAK YAZIM KURALLARI

- Dergilerin atıf sayılarının sağlıklı olarak tespit edilebilmesi, kaynakların düzgün yazılması doğrudan ilişkilidir. Dergimizde Vancouver kaynak yazım stiline bir varyantı kullanılmaktadır.
- Dergiye başvuru sırasında kaynakların ayrıştırılması, atıflar açısından büyük önem taşımaktadır. Bu ayrıştırmanın sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için kaynakların Vancouver kaynak yazım stiline göre yazılması büyük önem arz etmektedir. Dergimiz kaynak yazım kuralları, kaynak yazımın türüne göre aşağıda tanımlanmıştır.

Dergi Makaleleri İçin Yazım Kuralları

[Her yazar için] yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Makalenin başlığı [yalnızca ilk kelimenin ilk harfi büyük, geri kalanlar özel isim değilse küçük olarak]. Derginin adı [italik, kısaltılmış ve her harf öbeğinin ilk harfi büyük olarak]. Yıl;cilt(sayı):başlangıç sayfa numarası-bitiş sf. no. [mükerrer rakamlar çıkarılmış olarak].

Örnek:

Abaraogu UO, Tabansi-Ochuogu CS. As acupressure decreases pain, acupuncture may improve some aspects of quality of life for women with primary dysmenorrhea: a systematic review with meta-analyst. J Acupunct Meridian Stud. 2015;8(5):220-8.

Kitaplar İçin Yazım Kuralları

[Her yazar için] yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Kitabın Adı [bağlaç, soru eki vb. hariç, tüm sözcüklerin ilk harfleri büyük olarak], [varsa] ed. [her editör için] editörün soyadı, editörün adının baş harf[ler]i, [ya da varsa] çev. çevirmenin soyadı, çevirmenin adının baş harf[ler]i, X. ed. [ilk edisyon/baskı değilse X. edisyon/baskı olduğu bilgisi]. Yayınevinin kenti: Yayınevinin ismi; yayımlanma tarihi:göstermek istenirse kaynak gösterilen sayfa[lar].

Örnek:

Ankaralı H, Cangür Ş, Sungur MA. Formülsüz Biyoistatistik. İstanbul: BETİM; 2015.

Beauchamp TL, Childress JF. Biyomedikal Etik Prensipleri, çev. Temel MK, 7. ed. İstanbul: BETİM: 2017:263.

Kitaplar Bölümleri İçin Yazım Kuralları

[Her yazar için] yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Kitabın bölümünün adı [yalnızca ilk kelimenin ilk harfi büyük, geri kalanlar özel isim değilse küçük olarak]. In: [varsa, her editör için] editörün soyadı, editörün adının baş harf[ler]i, (ed.), [ya da varsa] çevirmenin soyadı, çevirmenin adının baş harf[ler]i (çev.), Kitabın Adı [tüm esas sözcüklerin ilk harfleri büyük olarak], X. ed. [ilk edisyon/baskı değilse X. edisyon/baskı olduğu bilgisi]. Yayınevinin kenti: Yayınevinin ismi; yayımlanma tarihi:bölümün başladığı-bittiği sayfa.

Örnek:

Beauchamp TL, Childress JF. Özerkliğe saygı. In: Temel MK (çev.), Biyomedikal Etik Prensipleri, 7. ed. İstanbul: BETİM: 2017:153-226.

İnternet Kaynakları İçin Yazım Kuralları

İnternet girişini giren kişinin soyadı, adının baş harf[ler]i, ya da kurumun tam ve açık adı (varsa giri tarihi). Giri başlığı [özel isim olmadığı sürece sadece ilk kelimenin ilk harfi büyük olarak]. Erişim: adresi (erişildi: son erişildiği tarih).

Örnek:

T.C. Resmî Gazete (29.6.2019). Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Erişim: www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/06/20190629-8.htm (erişildi: 12.9.2020).

Türk Dil Kurumu. Kesme işareti (°). Erişim: www.tdk.gov.tr/icerik/yazim-kurallari/kesme-isareti (erişildi: 8.8.2020).

Yayımlanmamış Yüksek Lisans/Doktora Tezleri İçin Yazım Kuralları

Yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Tezin adı [kitap adı gibi yazılmış şekilde] (yayımlanmamış yüksek lisans/doktora tezi). Yükseköğretim kurumunun kenti: kurumun ismi; yıl [kitapların yayımlandığı yer, yayınevi ve tarih bilgileri gibi].

Örnek:

Barış M. Down Sendromu Bağlamında Seçici Kürtaj Hakkındaki Etik Argümanların Normatif Analizi (yayımlanmamış yüksek lisans tezi). İstanbul: T.C. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı; 2017.

6. GENEL AÇIKLAMALAR

Medical Subject Headings (MeSH) nedir?

- Uluslararası başlıca makale tarama dizinleri ve veri tabanlarında, makalelerin sınıflandırılması için kullanılmakta olan, tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan ve sürekli güncellenen, İngilizce makalelerin anahtar sözcüklerinin seçilebileceği, geniş bir tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

Türkiye Bilim Terimleri (TBT) nedir?

Ulusal düzeyde tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan, şimdilik 186.000 tıbbi-biyolojik terim içeren ve sürekli güncellenen, Türkçe makalelerin anahtar sözcüklerinin seçilebileceği tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

Anahtar Sözcükler Neden *MeSH* ya da TBT Arasından Seçilmelidir?

- *MeSH* ve TBT terimleri, ana başlıklar ve alt başlıklardan oluşan, birbiri ile ilişkilendirilmiş hiyerarşik bir yapı ile kodlanmışlardır.
- Böylece tek bir terim ile yapılan aramada, ana başlıklar yanında terimin ilişkilendirildiği tüm alt başlıklar da otomatik olarak aramaya dahil edilir.
- Aynı terim, birden çok terminoloji ile tanımlanmış olduğundan, araştırmacının az veriyle, kolay ve hızlı bir şekilde mümkün olduğunca çok makaleye ulaşabilmesini sağlar.

KISALTMA VE AKRONİMLER

Kısaltılacak sözcüğün ya da sözcük öbeğinin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidirler. Aynı sözcük(ler) için tüm metin boyunca aynı kısaltma/akronim kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" (*Scientific Style and Format: the CBE Manual for Authors, Editors, and Publishers*) kaynağına başvurulabilir.

7. YAZININ GÖNDERİM AŞAMASINDA DİKKAT EDİLECEK NOKTALAR

- Sorumlu yazar, "TELİF HAKKI DEVİR FORMU"nu doldurup, çalışma ile birlikte dergiye göndermelidir.
- Yazarlar, makaleyi değerlendirmek üzere potansiyel iki hakemin ismini ve güncel iletişim bilgilerini (e-posta, telefon, faks) Editöre Sunum sayfasında bildirmelidirler. Bununla birlikte editörlerin hakemleri bizzat seçme hakkı mahfuzdur.
- Gönderiler, yazılar TÜBİTAK ULAKBİM DergiPark sistemine (<http://dergipark.gov.tr/anadoluklin>) yüklenerek gerçekleştirilmelidir.
- Gönderi sırasında Editöre Sunum sayfası, kapak sayfası, yazının ana metni, Telif Hakkı Devir Formu ve varsa görseller ayrı dosyalar halinde yüklenmelidir.
- Yazarlar İnternet sitemizdeki hakem değerlendirme formlarını inceleyerek hakemlerin incelediği konulara özellikle dikkat ederlerse yazımdaki eksikliklerini hakem sürecinden dönmeye gidirmiş olurlar. Yine de hakemler her türlü eleştiriyi yapma hakkına sahiptir.

Zonguldak Hastenesi Cerrahi Servisinden :

Şef. Op. Şerif Korkut

Kazaî ve orthopedique vekayide yağ ambolisi.

Dr. Oper. Şerif Korkut.

Hikemi hususiyetleri dolayısıyla ev'ye ve ev'ye şaariyeyi tıkayan yağdan samameler, ambolileri çeşitleri içinde en çok tesadüf edilendir. Bu bahi üzerinde bu yazımı yazdırın, saik hayatı tababetim görmek muvaffakiyetine şahit olduğum muhtel safhalardaki dört yağ ambolisi ile türkiyede en çok kaza vekayii görmek vaziyetinde oluşumdur. B vakayii üçü maal'efes ağır bir safda olduklarında dolayı kaybedilmiş ve ancak çok hafif bir saf arzedenden biri ve sonuncusu kurtarılmış veyahut sa vusturulmuştur. Vak'alardan ikisi uzun süren v muhtelif kliniklerde asistanlığında tarafımdan görül müş ve takip edilmiştir. Bu iki vak'adan biri 192' de İstanbul hastanelerinden birinde arthroclasia esna sında vaki olmuş, ve kana mebzul surette dahi olai mihbi azım kürcyvatı şahmiyesinin yaptığı vasi am boluslerin tevlit ettiği vahim levhai maraziye taht tesirinde hasta 24 saat içinde vefat etmiştir.

Diğeri, de 1930 da Tübingen cerrahi kliniğinde tarafımdan görülmüş ve takip edilmiş olan hasta bizzat klinik direktörü ve professeurü Kirschner ir şoförü Ulmer adında bir genç olup bir gün zat motosikleti ile oldukça sür'atle (Esslingen) den (Tübingen) e gelmekte iken bir dönömeçte muva zenesini kaybederek kazaya uğramış ve sağ saki basit bir kesre uğrayan (Ulmer) iki saat sonra Tü bingen cerrahi kliniğine kendisini kaybetmiş bir va ziyette getirilmişti. Koma halindeki hasta ameliyat salonunda bizzat professeur Kirschner tarafından ev'ye dahilinde yağ sevkiyatının önüne geçilmek üzere yapılan cezri müdahaleye rağmen kurtarılma mayarak vefat etmiştir.

Üçüncü vak'am; 1928 de İsveç gurubu çaycuma cerrahi dispanseri tabibi bulunduğum zaman daha üst kısımlarda, Safranbolu civarında şimendifer inşaatındaki müteahhit mühendislerinden birinin mecruiyeti üzerine kısım tabibi tarafından vaki olan davet üzerine kazaya uğrayan mühendiste görülmüş olup açık bir kesri saktan mütevellit hafif derecede bir yağ ambolisidir. Bu vak'ada açık kesir oluşu dolayısıyla kesir mahallindeki tuğyanı demevinin nes ci hususiyet gösteren evrideki azmiye içerisine taz yıklı sevkine mani oluşunu hesap etmek mecburiyetindeyim. Hastanın rievi tezahüratı mecburiyeti anından itibaren kısım tabibi aziz meslektaş tarafından mahalli cerhteki hiç bir kusur nazarı itibara alınmayarak tatbik olunan immobilisation ile bertaraf edilmiş ve hasta yalnız bacağına değil hayatım da kurtarmıştır. Tedavi müddeti hitamında bu genç mühendis hastam, faal bir surette bila kusur çalış malarına devam edegelmekte bulunmuştur.

Dördüncü vak'am; her gün beş altı ufak büyük kazaî vekayii mahalli masdarı olan maden kömürü havzasıdır. Hastaneye yetiştirilen ilk vak'adır.

Ocak çökmesi neticesi olarak Kozludan hastanemize gönderilmiş olup kapalı fahiz sak, şaziye ve adla kesirlerle ve yarım komatöz bir halde gelmiş olup yüksek rievi tezahürat arzietmekte bulunmuş ve yapılan bütün mesaiye rağmen pek kısa bir müddet zarfında hasta bizi terk etmiştir.

Amboliler içinde Yağ ambolilerinin en çok tesadüf edilene olduduguna ve bu nevi amboli de samame vazifesini yağ damlaları teşkil ettiğini arzietmişim. Bu yağ damarları hikemi hususiyetlerinden dolayı ev'ye ve ev'ye şaariyeyi sabit olarak tıklarlar.

Yağ samamesinin patojenisi:

Cümlei deveraniyeye duhul ile samame vazifesini icra eden, yağ, vücudun yağ depolarından neş'et eder. Kemik iliginden başka nesçi - hücrevii - tahtelcildi, Tahtelmisli, harici perituvan ve dahilî perituvan ahşa, bilhassa karaciğer yağları nazarı itibara alınagelmektedir. Şahım (Glyceride olein, palmitin, stearin) den müsekkeldir. Olein adı derecei hararete mayidir. Palmitin ve stearin in zevaben dereceleri 46 — 53 dir. Bu itibarla bir yağda ne kadar olein mevcutsa o yağ o derece mayi ve yumuşak olur.

Aksi takdirde palmitin ve stearin in mikdarı çoğaldıkça luzuciyeti tesallup derecesine yükselir.

Çocuklarda ve kâhildeki yağların muayenesinde de ve kâhillerde olein ve çocuklarda palmitin ve stearin in mikdarında fazlalık göze çarpar. Yağların bu muhtelif terkipleri muhtelif yaşlarda vetirei maraziye noktai nazarından büyük bir rol oynamakta olduğu hesap edilmelidir. Şu halde esas sebeblerden birisi ile kâhillerde yağın luzuciyet derecesinin fazlalığı dolayısıyla yağ ambolisi daha kesir ve buna mukabil çocuklarda bu luzuciyet derecesinin noksan oluşundan dolayı daha nadirdir.

Yağ ambolisinin esas menbai kemik ilik yağıdır. Bu kemik iligi yağının derecei zevebanı nesçi yağının zavaben derecesinden daha aşadır. Kemik iligi yağı bu sebebden dolayı cümlei deveraniyeye duhula daha müsaittir. Kanda yağla hasil olan meşbuiyetin fazlalığı, ambolik tarzda ev'iyeye giren yağın cinsi ile mühim bir surette münasebet göstermemektedir. Maamafih aksini ispat eder vekayi de görülmüştür.

Ev'ye dahiline zerrati şahmiyenin duhulü için bazı şerait lazımdır :

Evvelâ ; Nesçi şahminin tahribi ve bir mayı yağın bu tahrip edilen nesçi şahminden serbest kalması ve aynı zamanda veritlerin tahribe uğruyan sahada açıklığı (trauma, bazı nadir iltihabi vekayi ve il.) ve bundan maada veridi dessamların hususiyeti ve emici bir kuvvetin bulunuşu yağ ambolisi için müsait zemindir.

Bu gibi müsait hususata ve şeraiti ancak cümlei azmiyede bulagelmekteyiz.

Sert bir nesçe malik, nesçi azminin evridesi tahrip ve temezzuka uğradıkları zaman verit cidarları yekdiğeri üzerine gelemez ve kapanamazlar. Bundan maada (Schultz) tarafından yapılan tecrübelerinde evridei dahili azımda bir negatif tazyik ispat olunmuş ve bu tazyik dolayısıyla de mihhi azım yağının mayi zerrati verit içine sürülümekte bulunmuştur. Bundan maada tahribe uğramış mahaldeki husule gelen yağ akıntısının tazyiki da yağı açık evrideye sokmaktadır. Bu müsait şartların vuzuhlandırılıklarına göre kemik curuhu ekseriyetle yağ ambolisinin saiki bulunmaktadır. Ve başlıca çok ağır ambolileri husule getirmektedir.

Hat osteo meyelitelde iltihabi mihhi azım intibacı dolayısıyla hasil olan tazyik tereffüü yağ hücrelerinden ayrılan mayi yağları pek çabuk tahrip edilebilen nazik kemik veritlerine sevkeder. Vü cudun diğer yağ depolarındaki yağlardan amboli olmak şeraiti oldukça gayrı müsaittir. Çünkü buralardak kemik evridesinin aksine olarak tahrip edilen cümlei deveraniyede hemen tekemmüş vaki olur.

Buralarda yağ ambolileri bu sebeplerden dolayı nadir ve kaideten pek az bir derecededir.

Tecrübevi taharriyata nazaran cümlei deveraniyenin yanında cümlei lenfaviyenin yağ ambolileri için duhul kapuları olarak zikredilecek derecede nazarı itibara alınmaktadır. Fakat bunun pratik noktai nazarından kıymeti hemen hiç derecesindedir. Çünkü yağın yalnız küçük ehemmiyetsiz bir kısmı turuku lenfaviyeye girebilir. Ve bu yollar üzerinde sevk olunur.

Yağın cümlei deveraniyeye duhulu, umumiyet itibarile kaideten traumadan sonra vuku bulur. Kısa veya uzun bir zaman devam eder. Seriri müşahede yağın duhulünün devamlı olduğunu gösterir.

Diğer bir seri müelliflerin Seemen, Lehman ve Moore noktai nazarlarına göre normal vaziyette kan dahilinde bulunan ve gayet emülsiyone olmuş bulunan ve ultramicroskopta meri kan yağında hikemi ve kimyevi kan tegayyürü ile husul bulmuş tromasız yağ ambolisi vekayii mevcuttur. (Nefrit, eklamsi, diabete ve diğerleri.). Kan yağının emülsiyon vaziyetinin hikemi, kimyevi amillerle tebeddülü neticesi diğer tromatik teessüs etmiş yağ ambolisinde olduğu gibi yağ kürecikleri birbirile birleşerek hacim peyda ederler. Eviyei şariyede cihazı devranide seyirleri esnasında tehacüm ederek tkaçlık marazi vazifesini yakmağa başlarlar. Tecrübevi bir yağ ambolisi, zeytin yağı

vayahut mayi diğer yağlar, ev'iye kemik iligine veyahut cilt altına veyahut cevfi batın ve cevfi plevraya bir takım hususiyetlerle ithal etmekle vücüda getirilebilir.

Yağ dağırudan doğruya, yahut lenf yollarının tevassutu ile büyük deveran cihazına dahil olduğu vakıtta seylabei demeye ile sağ kalbe sevk edilir. Ve buradan şıryanı rieviye ve bunların şubatına sevk olunur. Yağ küreleri ev'iye rieviyeye girdiklerinde ilk şekillerini kaybederler. Ve ev'iye cidarına tetabuk ederek bir istivane haline gelirler. Ve cidarı ev'iye genişleterek amut bir vaziyette ev'iye içerisinde ahzi mevki etmiş olan bu yağ, muhiti ev'iye tazyiki ile müdevveriyet ve küreviyetini kaybederek dar ev'iye girdiğinde büyüyerek uzar ve ev'iye tegassünat mahallinde bu büyüme ve uzama daha ziyade inkişaf eder. Bu tegassünat mahallindeki ambolüs kalbin kuvvetinin tesirine rağmen kanın deveranına mani bir vaziyette kalır.

Bu ambolüslerin her birisi birbirile birleşerek büyüdüklerinden ve kuvvetli yağ akıntısından ve kalbin sür'atla hayır deyişinden doğrudan doğruya büyük ve küçük ciğer arterlerinde edebiyatta yazılı olduğu şekilde şıryanı bir tip olarak reevi yağ ambolileri temerküz etmiş olur.

Kaideten yağ damlaları ev'iye şariyeye kadar sürüklenmektedirler. Ve buradan ciğerlerin damarlarını geçebilirler. Zwerk Köpeklerin küşad edilmiş şıryanı fahzisine vücudun harareti giriziye derecesinde ısıdılmış iyodipin şırınga etmiş ve ambolik hadiseyi Röntgen ışığı altında takip eylemiştir. Yağ küreyecikleri yavaş yavaş mücevf veriten yukarıya doğru çıkıyor ve bir an sağ kalpte toplanarak, yapışarak duruyor. Ve sonra kanın ceryanı içerisinde büyük bir sür'atla şıryanı rieviye ve bunun tegassünatına sevk oluyor. Böylelikle her istikamete dağılır. Zwerk in bu tecrübesinde evvelâ ince ev'iye dolması vazih bir surette görülmüştür. Sonra büyüyen bir imtila ile berrak olan ciğer resmi yavaş yavaş lekeli, bulanık ve gölgeli olmuştur.

Yağ ciğer evridei şariyesinden şari süzgeçleri geçerek ciğer veridine geçebilir, Bu evride vasıtası ile sol kalbe ve badehu şıryanı cümleye sevk olunabilir.

Eğer bir hayvanın bir veridine zeytin yağı zerk edilirse, bir kaç saniye içerisinde yağ damlaları bütün azalarında tespit olunabilir.

İnsanlardaki vaziyet başkadır. Vücut yağı zeytin yağı kadar ince müttemeyyi değildir. Onun için evvelâ ciğer evridei şariyesinde takılır kalır. Badehu büyük circulation a dahil olur. Hastalar rielerdeki yağ ambolisinin tevliit ettiği vetire dolayısıyla ölmezlerse rie ev'iye şariyesinden az veya çok bir kitle ile yağın geçmesi ergeç vukua gelmektedir. Emniyetli bir muayenede bütün kemik curuhunda idrarda yağın mevcudiyeti bunu ispat eder. Seriba bu hadiseyi bütün kemik kırıklarının

% 80 ninde ispata muvaffak olmuş Zwerck kemik kırıkları ile beraber kemik operationlarında ve tezelzülü dımağda (elli vak'ada) idrar içinde yüzde yüz yağ tespit etmiştir.

Maamafih bununla büyük circulation da yağ ambolisini tespit etmek doğru değildir. İdrarda yağ bulunması yalnız yağın ak ciğer circulationunu geçtiğini ve kanda deveran ettiğini ispat eder. Hakiki yağ ambolisi büyük kan deveranına nadirdir. B ü r g e r yüz amboli vak'asında büyük circulationun iştirakini ancak 10 vak'ada tespit etmiş K l i a n 112 vak'ada 28 defa (% 25) bu hadiseyi görmüştür.

Yağın ree evridei şaariyesini geçişi kısmen birbiri içersinde bulunan üç facteur e bağlıdır. : Yağ kitlesine, ceryan sahasının genişliğine, şıryanı rievideki kan tazyıkına..... (G r u n d a h l , F r a n b e r g , N a v i l l i e)

Ak ciğerler muayyen bir yağ miktarını alırlar. hazmeder ve ihraç ederler. Büyük yağ miktarları şıryan sahasının daralmasını mucip olur. ve rievı arter de tazyıkın çoğalmasına sebeb olur. ve bu yükselen tazyık, yağın ev'iyei şaariye içerisine sevkine ve tazyık edilmesine sebeb olacak vaziyettedir. Z w e r c k tarafından yağ kitleside yağ murunu arasındaki merbutiyet tecrübevi bir surette ispat edilmiştir.

Ceryan sahasının genişliğinin ehemmiyeti yağın geçmesi için G r u n d a h l tarafından ada tavşanında yağ kitlesi intaveineuse şırınga edilerek demanstré edilmiş ve bir kaç saat sonra böbrek ihraç olunmuş, sonra bir pnemothorax konulmuş ve nihayet ikinci böbrek ve teb'it edilmiş ve microscopique muayenede birincisinden daha ziyade yağ görülmüştür.

Şerayini rieviyede kan tazyıkının yükselmesi tabii sağ buteynin istenilen fuzuli mesaiyi yapmak iktidarında olmasından ve kâfi (acomodation) kabiliyetine malik olmasından ileri gelir. Buna binaen genç ve kuvvetli insanlarda eyi bir circulation sisthème i ile büyük circulation da bir yağ ambolisi zahir olabilir. Eğer açık bir sukbei beyziye bulunursa yağ sağ kalpten sol kalbe geçebilir. Fakat açık sukbei beyziye tamamen ve ya kısmen bütün sectionların %30 unda tespit ettirildiğinden bir paradox ambolinin ihtimali nispeten kâfidir. Müteakıp tecrübeler gösteriyorki açık sukbei beyziyelilerde dahi kaideten kan ceryanı yağın esas kitlesini sağ buteyinden ak ciğere sevk eder. Edebiyatta yalnız K l i a n nın bir vak'ası olan açık sukbei beyziyede bir amboli büyük circulation da (böbrekte) bulunmuşturki; akciğerde yağ görülememiştir. Diğer taraftan bundan başka açık sukbei beyziyeli vak'alarda rectanın yağ ambolisi bulunmuştur. K l i a n yağ şıryana dahil olduktan sonra muhtelif ve mütelevvi manialarla karşılaşır. Yağdan ambolus bu manıayı yağ geçer bununla büyük circulation evride-

sine dahil olur. Veyahut evridei şaariyenin çok dar olduğu yerlerde tercihen tıklılır kalır.

Tecarübün bize öğrettiğine göre böyle vekayi de büyük deveranın eviyei şaariyesinde bulunan yağ ambolusları deverana dahil olan yağ semmamerlerinin küçük bir parçasını teşkil eder. Büyük aksam daima rie ev'iyei şaariyelerinde dir. Bu husus R e n t e r hayvan tecrübelerinde müşahede eylemiştir. Yapılan tecrübede şıryan dahiline zerk edilen yağın kısmı azami rie ev'iyesinde toplanırken vücudun diğer ev'iyei şaariyesi az veya çok ambolus den azade kalmıştır.Şıryanı rieviden kan tazyıkı nispeten azdır. (15—20 m. m. Hg.) bu tazyık düşkünlüğü dolayısıyla yağ küreyveleri kana dahil olunca bittabi tazyıkı az olan toplanırlar. Onun içindir ki rievı ev'iyei şaariyede yağ ambolüslerinin toplanması vaki olur. Ve mahalli müntehapır.

Ambolinin netayici :

Orta veya zayıf vaziyetteki yağ ambolilerinde macroscopique tahavvülât akciğerlerde bulunmayabilir. Ancak bu vekayide yağ ambolisinin tespiti microscope la mümkündür. Yüksek derecelerdeki yani ağır akciğer yağ ambolilerinde tipik makroskopik tahavvülât vardır. Ödem, amfizem, mahdud kanamalar ki umumiyet itibarile bu nezifler dağınık toplu iğne başı büyüklüğündedir. Fakat bazanda büyük saha işgal edebilecek vasıfta olabilirler. Büyük tegassünatı şıryaniye ambolisatıonunda tipik hemorajik ihtişa teşekkülâtı vardır. S k i l i a tecrübevi ihtişa husule getirebilmiştir.

Mikroskopik muayene kaideten riede yağın müsavi bir dağılma tarzını gösteriyor. Maktalarda müvazi ve sucuk şeklinde, tegassünatı viaiye mahallerinde ağaç dalları suretinde (précapilaire) ve küçük şerayinde yağ kitlesi vardır. Nadir vak'alarda inebe dahilinde yağ bulunur. Yağ ambolisinde dimaği tahavvülât makroskopik olarak öden, hypéremie ve kanama tarzındadır. Kanamalar dimağın her tarafına dağılmış serpilmiştir. En çok beyaz nesicte ve daha az olarak nesçi sencabide dimağ pürpürasé şeklini gösterir.

Nuhadaki kanamalarda nekrotik ve münteviç miyel kitlesi ikilil tarzda kırmızı zerreciklerle çevrilmiştir. Bu mütemevvit görünen saha mikroskopik bir ihtişa olarak nazarı itibara alınmıştır. Bu kanamalarla beraber miliaire teleyyinlerde husul bulur. Bunları makroskopik olarak görme mümkün değildir. Ancak makroskopik olarak tespit edilebilir. Nesçi sencabi de mevzudurlar. Ve ekseriya bir toplu iğne başı kadar bir cesamet kesbederler. Bunların merkezinde bir veya bir çok yağla imtilâ etmiş küçük ev'iyeye bulunur.

Kalbte makroskopik tahavvülât daima mütebed dildir. Sağ kalb tevessü eder. Ve tabakai adeliyenin gıdaı teşevvüşatından yağlı dejenerasyon ve kanamalar ekimozlar husule gelir.

Makroskopik muayene ile amboliye uğramış

sahalarda kuvvetli bir surette adele tahribe uğramıştır. Adele elyafı ince yağ damlaları ile müzey-yendir. Elyafı üstüsten kaybolmağa başlamış ve yahut tamamen mahvolmuştur. Müzlim olan bir şey yağ ambolilerinin kalbte daima müferit yerlerde tahdide uğramasıdır.

Amboli şifa bulunca yerinde bir nedbe kalır. Ekimozda ekseriya küçük beyaz bir merkez arzedir. Ve mikroskopik olarak yağlanmış adelat elyafından husul bulmuş olduğu gözükür. Hafif mavimtrak bir renklenmeden maada böbrekler unumiyet itibarile makroskopik bir tahavvül gestermez B ü r g e r e nazaran yağla dolmuş kilteler bazan bulanık beyazımtrak zerrecikler gösterir. Mikroskopik muayenede glomerüllerin yağla dolmuş olması karakteristikdir. Bazan böbrekte kanamalarda görülür. Diğer uzuvlarda da yağ ambolisi çok defa yazılmıştır. Halfi ayinde tagayyürati mucip olan kanamalar nazarı dikkatli caliptir. Tahalds tahtelmahfazi küçük kanamalar vardır. Kebet şerayininin ambolisasyonu arteriel yağ ambolisi karaciğerin arteriel yağ ambolisi olarak tefrik edilmiştir. Ve veridi bab agsanının ambolisasyonu diye anılan sonuncusu da karaciğerin portegen yağ ambolisidir. Arteriel olan yağ ambolisinde yağ artık karaciğeri geçmiştir. Portegen ambolide yağ cevfi batın büyük yağ deposundan gelmiştir. Karaciğerin portegen yağ ambolisi hat pankreas iltihaplarında ve neşci şahmi nekrozu vetirelerinde müşahede olunmuştur.

Midede de nokta şeklinde nefizler ve erosion lar ve midenin gıyayı muhatisinde karhalar görmüşlerdir. Mahfazai fekkalkilyede hyperemie; ufak nefizler ve chromophinex ensacının tezayüt veya tenakusu görülmüştür.

Yağ ambolisinin organismus deki rastladığımız çokluğa nispetle ölümlü yağ ambolileri göze batacak derecede azdır. B a r d e l e b e n n i n kliniğinde B a r a k ın tecarübü 939 kemik kırığından yalnız üç adet ölümlü neticelenen yağ ambolisi göstermiştir. Z w e r k K ö n i g s b e r g kliniğinin zengin fraktür malzemesinde 1917—1923 senelerinde yalnız üç kat'i yağ ambolisinden ölüm hadisesi görmüştür. Küçük yağ kitlelerine sağ bir organismus tarafından

kusursuz olarak tahammül edilir. Kitlevi yağ akmasından ise akciğerlerin circulation unda blocage neticesi az veya çok sür'atle ölüme sevk olunur. Müferit vak'alarda bir ihtinak ilemi ve yahut bir kalb ölümü ilemi ölüm husule geldiği kat'i olarak ifade edilemez. Ancak akciğer ev'iyehaasının takriba $\frac{1}{4}$ nı işgal etmişse yani istidma yapmağa kâfi gelmezse ölüm muhakkaktır. Diğer taraftan eviye cihazı henüz serbest, teneffüse kâfi ise o vakit kalb ölümü ihtimali vardır Eviyede yağ ambolisi işbaı ancak uzun zamanla husul bulur. D o m a n i g i n bu münasebetle hayvan tecrübeleri çok enteresandır. Bu ve diğer tecarüpten ve görülen vekayiden müsteban olduğuna göre dahili verid yağ işbaı ancak tedrici bir surette ve az az vaki olmuşa daha tehlikesiz ve zararsız, ve eğer birdenbire ve kitlevi olarak vuku bulmuşa daha tehlike ve zararsız, ve eğer birdenbire ve kitlevi olarak vukubulmuşa daha çok zararlı ve tehlikeli olup ölümde bu hususatin büyük bir hissesi bulunmaktadır. Mamafih bu hususata istinaden organismus un ve neşcin bir yağ itiyadı mes'elesi de mevzuubahistir.

Yağ ambolisinden ölenlerin kısmı azamının yapılan otopsislerinde akciğer eviyesinin fevkalâde bir surette tıkanmış olduğunu göstermektedir. Akciğerdeki ambolik yağın ispat edilebilen mikdarları (6—9 gr.) kadar olduğu K l i a n n a göre dir. Vasati kitle olarak (9—20) kadar olduğu ve azamı mikdarın 20 den daha fazla olduğu edebiyatta mukayyettir. K l i a n n a nazaran 20 gr. dan fazla olan yağ kitlelerinde ölümün yegâne esasî sebebi yağ ambolisi olarak söylenebilir. (9 - 20) gr. arasındaki yağ kitlelerindeki ölüm vekayii arasında yağ ambolisi ölüm sebeplerinden birisini teşkil eder. Diğer hastahklar veyahut teneffüs azâlarının ve circulation un tahribatı amilî müsterek olur. Bunların arasında birinci safhada kâza hastalarında (choe) gelir.

Choc yağ ambolisi mevzuu bahis hastaların hemen hepisinde vardır. (Klian) 112 vak'asında ancak iki adet choc tan muarra olana tesaduf etmiştir.

Hali hazır literatürüne umumî bir nazar.

DAHİLİ HASTALIKLAR:

Rie Hurracının ilâçla tedavisi :

(S t t o r z : Zeitschr. Aerztli Fortbildng. Nr. 8, 1935). Hangi sebebe bağlı olursa olsun, rie hurracının tedavisi takayyüh vetiresine matuf olmakla kalır. Bazı ilâçların hassatan rie takayyühüne iyi tesir ettiğine dair mevcut olan kanaatlerimize rağmen elimizde rie huracına karşı spesifik bir deva

yoktur. Diğer cihetten bir hastada sür'atli ve parlak netice veren aynı ilâcin bir başka hastada falso rettiğini de görüp duruyoruz. Onun içindir ki bir rie hurracı vak'asında doğru bir tedavi yolu bulunmaya kadar bir çok ilâçlar tecrübe etmeye mecbur kalırız.

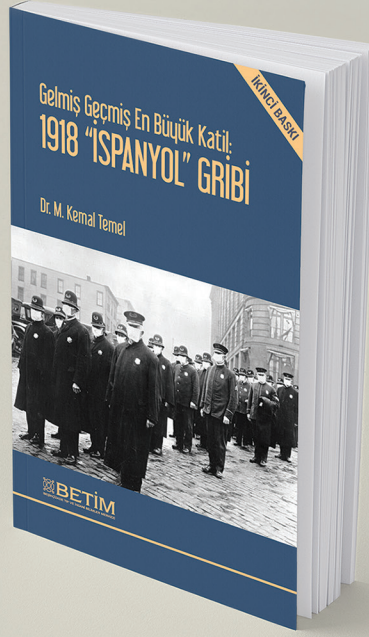
Elimizdeki ilâçları sayarken işe N e o s a l v a r s a n ile başlamak lâzım : Bu ilâç uzun zamanlar hurracı rienin spesifilik devası addolunmuştur. Bu



Sağlık gibi bilimsel ve sosyal - kültürel boyutları iç içe geçmiş çok yönlü bir alanı disiplinler arası yaklaşımla ele almak, düşünce dünyamızın zenginleşmesine, sağlık ve hastalık için daha net bir kavrayış elde etmemize ve insanlara daha fazla yardımcı olmamıza katkı sağlayacaktır.

Hayat Sağlık dergisi, sağlığı hem temel ve uygulamalı bilimler, hem de felsefe, etik, hukuk, tarih, antropoloji, sosyoloji, psikoloji, epidemiyoloji, ekonomi, politika ve eğitim açısından irdeleyen çalışmalara yer vermektedir.

hayatsağlık
Sağlık ve Sosyal Bilimler Dergisi



Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 "İSPANYOL" GRIBİ

İKİNCİ BASKI

Dr. M. Kemal Temel

Grip, her yıl olağan bölgesel grip salgınları sırasında dünya genelinde yaklaşık 500.000 ölüme yol açmasına karşın, yaşlılar ve kronik hastalar gibi gruplar dışında genellikle hafif seyreden bir hastalık olduğundan, bugüne dek pek önemsenmemiştir. Daha seyrek görülen küresel grip salgınları, yani grip pandemileri sırasında ise, çok daha büyük kayıplar kaydedilmektedir. Kayıtlı tarihte onlarca grip pandemisi gerçekleşmiş olduğu bilinmektedir ve bunların en şiddetlisi olan 1918 "İspanyol" gribi pandemisi, bir yıldan kısa süre içinde 40 ila 100 (ortalama 50) milyon insanı ölüme götürmüştür. Üstelik en ağır seyrettiği grup, sıra dışı bir biçimde sağlıklı genç yetişkinler olmuştur. Çok sarsıcı sosyal, demografik ve ekonomik sonuçları nedeniyle 1918 "İspanyol" gribi pandemisi, sağlık otoritelerince solunum yoluyla yayılan salgınlar için olabilecek "en kötü senaryo" kabul edilegelmiştir. Sürmekte olan COVID-19 pandemisi sırasında bu kıyas ve ikaz, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından da yapılmıştır.

Yabancı dillerdeki eserlere karşın, bu yıkıcı pandemiyi ele alan Türkçe çalışmalar oldukça az sayıdadır. İlk 2015 yılında yayımlanmış olan *Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 "İspanyol" Gribi*, kapsamlı bir araştırmanın ardından bu konudaki başlıca bilgi ve belgeleri Türkçe literatüre kazandırmayı amaçlayan bir ilk eserdir. Kitapta pandeminin köken, neden ve sonuçlarına; morbidite, mortalite ve üç dalgalı seyrine; Birinci Dünya Savaşı ile ilişkisine; genel küresel yayılımına ve bölgesel farklılıklarına; klinik semptom ve karakteristiklerine; dünyada ve Osmanlı İmparatorluğu'nda pandemiye karşı alınan önlemlere; yabancı kaynaklardan hastalığın teşhis ve tedavisi ile ilgili bildirim, anekdot ve gözlemlere; Osmanlı basınından hastalığın semptomları, seyri, payitaht İstanbul'a gelişi, hasta istatistikleri ile ilgili haberlere ve de yerli doktorların açıklama, karşılaştırma ve otopsi bulgularına yer verilmiştir. Ayrıca, gribin de yeni koronavirüs hastalığının da solunumsal salgın hastalıklar olması paydasında, genişletilmiş ikinci baskı güncel COVID-19 pandemisi ile mukayeseler de içermektedir.

BETİM KİTAPLIĞI