



e-ISSN: 2687-2781

akdeniztip medical journal

dergisi

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır / Official Journal of Akdeniz University Medical School

Cilt / Volume : 8, Sayı / Number : 1, Ocak / January 2022



www.akdeniztipdergisi.org

akdeniz^{dergisi}tıp medicaljournal



Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayım Organıdır / Official Journal of Akdeniz University Medical School

Onursal Editörler	Honorary Editors	Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR Prof. Dr. Ömer ÖZKAN
Sahibi	Owner	Prof. Dr. Erol GÜRPINAR (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı)
Editör	Editor	Prof. Dr. Erkan ÇOBAN
Yardımcı Editörler	Assistant Editors	Prof. Dr. Yıldırım ÇETE Prof. Dr. Murat TURHAN
Bölüm Editörleri	Section Editors	Prof. Dr. Çiler ÇELİK ÖZENCİ Prof. Dr. Hasan Şenol COŞKUN Prof. Dr. İsmail Türker KÖKSAL
Yayın Editörü	Publication Editor	Prof. Dr. Levent SARIKCIOĞLU
İngilizce Dil Editörü	English Language Editor	Prof. Dr. Ahter Dilşad ŞANLIOĞLU
İstatistik Editörü	Statistics Editor	Doç Dr. K. Hakan GÜLKESEN

Ulusal / National

Adalet Özçiçek, Erzincan	Gültekin Süleymanlar, Antalya	Nasuh Utku Doğan, Antalya
Ahmet Yardımcı, Antalya	Güngör Karagüzel, Antalya	Nuray Erin, Antalya
Ahmet Çevik Tufan, Ankara	Gülsüm Özge Baysan, Antalya	Ozan Erbasan, Antalya
Akın Üzümcügil, Ankara	Hakan Nur, Antalya	Ömer Özkan, Antalya
Alihan Gürkan, Antalya	Hasan Hüseyin Avcı, Antalya	Ömer Kırmalı, Antalya
Alper Tunga Derin, Antalya	Hilmi Uysal, Antalya	Özlenen Özkan, Antalya
Anı Çinpolat, İstanbul	Ibrahim Vargel, Ankara	Özhan Eyigör, Bursa
Aslı Sürer Adanır, Antalya	Ibrahim Keser, Antalya	Öznur Usta Yeşilbalkan, Izmir
Ayşe Akman Karakaş, Antalya	Ilker Öngüç Aycan, Antalya	Pınar Ülker, Antalya
Aylin Fidan Korcum, Antalya	Ilkay Boz, Antalya	Reha Artan, Antalya
Ayten Türkkan, Ankara	Irem Budakoğlu, Ankara	Recai Tuncer, Antalya
Bilge Karşlı, Antalya	Kadir Bacakoğlu, Izmir	Salih Şanlıoğlu, Antalya
Cahit Nacit Arhan, Antalya	Kemal Dolay, İstanbul	Sadi Köksöy, Antalya
Cengiz Eser, Adana	Kürşat Er, Antalya	Selen Doğan, Antalya
Cemal Bes, İstanbul	Levent Ündar, Antalya	Sema Sezgin Göksu, Antalya
Cumhur İbrahim Başsorgun, Antalya	Levent Altıntaş, İstanbul	Sema Akman, Antalya
Diñç Dinçer, Antalya	M. Levent Özgönül, Antalya	Sema Demirçin, Antalya
Dursun Aras, Ankara	Mehtap Türkay, Antalya	Semir Özdemir, Antalya
Ebru Apaydın Doğan, Antalya	Murat Canpolat, Antalya	Selma Öncel, Antalya
Emine Kök, Antalya	Murat Yılmaz, Antalya	Serhat Fındık, İstanbul
Engin Dursun, Rize	Mustafa Faruk Usta, Antalya	Şenay Haspolat, Antalya
Erkan Alpsöy, Antalya	Mustafa Ünal, Antalya	Şevki Çetinkalp, Izmir
Ersoy Konaş, Ankara	Makbule Ergin, Antalya	Sinan Özkavukcu, Ankara
Erdal Karaöz, İstanbul	Mehmet Sağlam, Izmir	Tamer Tüzüner, Trabzon
Erol Gürpınar, Antalya	Metin Yılmaz, Ankara	Tayup Şimşek, Antalya
Ercan Mihçı, Antalya	Metin Öztürk, İstanbul	Timur Koca, Antalya
Ethem Kavukçu, Antalya	Melike Cengiz, Antalya	Tülay Özdemir, Antalya
Eyüp Gencil, Adana	Mesut Tez, Ankara	Tümay Ipekçi, Alanya/Antalya
Fevzi Ersoy, Antalya	Mehmet Keşkek, Ankara	Umuttan Doğan, Antalya
Figen Işık Esenay, Ankara	Mustafa Ürgüden, Antalya	Umut Özsoy, Antalya
Funda Aydın, Antalya	Mustafa Ender Terzioğlu, Antalya	Yeşim Şenol, Antalya
Gamze Tanrıöver, Antalya	Mustafa Özdoğan, Antalya	Yıldırım Çete, Antalya
	Mustafa Cankurtaran, Ankara	Yusuf Alper Kılıç, Ankara
		Zumreta Rizvanoviç, İstanbul

Uluslararası / International

Emanuele CIGNA , Pisa, Italy
Hung Chi CHEN, Taichung, Taiwan

akdeniz^{dergisi}tıp medicaljournal



Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır /

Official Journal of Akdeniz University Medical School

Akdeniz Tıp Dergisi (Akd Tıp Derg) / Akdeniz Medical Journal (Akd Med J)

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Hakemli Yayın Organıdır

The peer-reviewed Journal of the Akdeniz University Faculty of Medicine

Yılda üç kez yayımlanır (Ocak, Mayıs, Eylül).

Akdeniz Medical Journal is published three times per year (January, May, September).

Yayın Türü : Ulusal süreli yayın

Publication type : National periodical

Grafik Tasarım : Özden ÖZ



Akdeniz Tıp Dergisi, **TÜBİTAK-ULAKBİM** (www.ulakbim.gov.tr), **TurkMedline** (www.turkmedline.net), **Araştırmax** (www.arastirmax.com), **ResearchBib-Academic Research Index** (www.researchbib.com), **Directory of Research Journals Indexing (DRJI)** (www.olddrji.lbp.world), **International Citation Index of Journal Impact Factor & Indexing** (www.internationalcitationindex.org), **Academia Social Science Index (ASOS İndeks)** (www.asosindex.com), **Academic Keys** (www.academickeys.com), **Cite Factor** (www.citefactor.org), **EuroPub** (www.europub.co.uk) tarafından dizinlenmektedir.

The Akdeniz Medical Journal is indexed by **TÜBİTAK-ULAKBİM** (www.ulakbim.gov.tr), **TurkMedline** (www.turkmedline.net), **Araştırmax** (www.arastirmax.com), **ResearchBib-Academic Research Index** (www.researchbib.com), **Directory of Research Journals Indexing (DRJI)** (www.olddrji.lbp.world), **International Citation Index of Journal Impact Factor & Indexing** (www.internationalcitationindex.org), **Academia Social Science Index (ASOS Index)** (www.asosindex.com), **Academic Keys** (www.academickeys.com), **Cite Factor** (www.citefactor.org), **EuroPub** (www.europub.co.uk).

AMAÇ ve KAPSAM

Akdeniz Tıp Dergisi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin bilimsel yayın organı olup, etik ilke ve kurallara bağlı olarak yılda üç kez olmak üzere (Ocak, Mayıs, Eylül) dört ayda bir yayınlanan bilimsel ve hakemli, disiplinlerarası bir tıp dergisidir.

Akdeniz Tıp Dergisinin kısaltması Akd Tıp D / Akd Med J .dir.

Akdeniz Tıp Dergisi, ResearchBib-Academic Research Index, Directory of Research Journals Indexing (DRJI), International Citation Index of Journal Impact Factor & Indexing, Academia Social Science Index (ASOS İndeks), Academic Keys, TÜBİTAK-ULAKBİM Türk Tıp Dizini, Turk-Medline, CiteFactor, Araştırmaz ve EuroPub tarafından dizinlenmektedir.

Derginin amacı, sağlık bilimleri ile ilgili alanlarda Akdeniz Tıp Fakültesi ve Türkiye'de yapılan araştırmaları ulusal ve uluslararası bilim çevrelerine sunarak, duyurulması ve paylaşılmasına katkı sağlamak, bu bağlamda Türkiye'nin tanıtılmasına katkıda bulunmaktır. Akdeniz Tıp Dergisi, öncelikle Türkiye ve dünyada konuyla ilgili tüm tıbbi kurum ve bilgi merkezlerine ücretsiz olarak basılı ya da elektronik ortamda dergiye kolayca erişilmeyi sağlamanın yanı sıra, ulusal ve uluslararası dizinlerde de yer almayı hedeflemektedir.

Bu hedefler doğrultusunda, Akdeniz Tıp Dergisi'nde yayınlanması istenilen makalelerin daha çok özgün araştırmaları (temel, klinik ve epidemiyolojik) içermesi gerekmektedir. Ayrıca editör görüşü, derleme, olgu sunumu, editöre mektup, teknik notlar, tıp eğitimi ile ilgili yazılar, tıp tarihçesi ile ilgili yazılar, biyografi yazıları da kabul edilmektedir. Gönderilen yazıların, daha önce yazılı olarak veya elektronik bir formatta yayınlanmamış veya yayınlanma amacıyla bir başka dergiye veya elektronik ortama gönderilmemiş olması gerekmektedir. Gönderilecek yazılarda, Türk dergilerinde yayınlanmış makalelere de atıf yapılması özellikle aranmaktadır.

Daha önceden basılı olarak yayınlanan Akdeniz Tıp Dergisi yayın hayatına elektronik olarak devam ettiğinden daha önceden 1300-1779 olan ISSN numarası 08.08.2019 tarihinden itibaren 2687-2781 şeklinde değişmiştir.

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Türkçe yazılarda, Türk dilinin bütünlüğünün korunmasına dikkat edilmeli ve Türk Dil Kurumu'nun güncel baskı Yazım Kılavuzu ve Türkçe Sözlüğü esas alınmalıdır. Tıp terimlerinin kullanılmasında olabildiğince "Türkçe Bilim Terimleri" nin kullanımına özen gösterilmelidir. Bunun için yazarlar Türk Dil Kurumu'nun "Hekimlik Terimleri Kılavuzu" veya diğer Tıp Terimleri Sözlüklerinden yararlanabilir.

YAYIN POLİTİKASI

Açık Erişim ve Makale İşleme

Akdeniz Tıp Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Yayınlanan sayıya ve içeriğinde yer alan yazıların tam metinlerine ücretsiz ulaşılabilir. Yazar(lar)dan yazıların yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

Okuyucular dergi içeriğini akademik veya eğitsel kullanım amaçlı olarak ücretsiz indirebilirler. Dergi herkese, ücretsizdir. Bunu sağlayabilmek için dergi Akdeniz Üniversitesi'nin mali kaynaklarından, editörlerin ve hakemlerin süregelen gönüllü çabalarından yararlanmaktadır.

Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Gönderilen yazılarda isim sıralaması ortak verilen bir karar olmalıdır. Sorumlu yazar, yazar sıralamasını "Yazar sorumluluk ve Yayın Hakkı Devir Formu"nu doldurup imzalayarak, tüm yazarlar adına kabul etmiş sayılır. Yazarlık için gerekli ölçütleri karşılamayan, ancak çalışmaya katkısı olan kişiler "Teşekkür" bölümünde sıralanabilir. Yazarlar, yayının özgün bir yazı olduğunu, daha önce herhangi bir yerde yayınlanmadığını ve değerlendirme süreci içerisinde başka herhangi bir yerde yayınlama girişiminde bulunmayacaklarına yönelik imzalı bir beyanda bulunmalıdırlar.

Yazarlar, bilimsel içerikte değişiklik yapılmaması koşuluyla, editörlük tarafından yapılacak değişiklik ve düzeltmeleri önceden kabul etmiş sayı-

lırlar. Gönderilen yazılar yayınlansın veya yayınlanmasın iade edilmez, yalnız yayınlanmayan resimler ve şekiller istek üzerine yazarına gönderilebilir.

Gönderilen yazıların, dergi kurallarına göre hazırlanmış ve eksiksiz olarak sayfa düzenlemesine hazır duruma getirilmiş olması gerekir. Yayın kurulu yazım kurallarına uymayan yazıları yayınlamamak, düzeltilmek üzere yazara iade etmek ya da şekil açısından yeniden düzenlemek yetkisine sahiptir. Editör ve dil editörleri, yazım dili, imla düzeltmeleri ve kaynakların yazım kurallarına uygunluğunun denetimi ve ilgili diğer konularda değişiklik ve düzeltmelerin yapılmasında tam yetkilidir. Makalede daha önce yayınlanmış alıntı yazı, tablo, resim vb. var ise, makalenin sorumlu yazarı, ilgili yayın hakkı sahibinden ve yazarlarından yazılı izin almak, ayrıca bunu makalede belirtmek zorundadır.

Yayın Süreci ve Makale Değerlendirme Süresi

Akdeniz Tıp Dergisi'ne gönderilen makaleler öncelikle Editörler Kurulu tarafından nesnel bir değerlendirmeye alınarak gözden geçirilir. Editörler yazıları doğrudan doğruya reddetme veya yeniden düzenlenmesi için geri gönderme hakkına sahiptir. Bu aşamada yazının reddini gerektirecek bir neden yoksa, yazı konu ile ilgili iki ayrı danışmana gönderilir. Makale değerlendirmesi için davet edilen hakemlerin azami 7 gün içerisinde daveti kabul etmesi istenir. Alan değerlendirmesinden iki olumlu hakem raporu alan makale yayınlanmaya hak kazanır. Bir olumlu bir olumsuz hakem raporu alan makale, üçüncü bir hakeme gönderilir ve makalenin yayınlanıp yayınlanmaması üçüncü hakemin raporu ve/veya editör kararı doğrultusunda belirlenir. Daveti kabul eden hakemlerin değerlendirme süreci azami 30 gündür. Hakemlerin değerlendirmeyi kabul etmemesi veya gün sonunda değerlendirme raporunu göndermemesi durumunda makale değerlendirilmek üzere yeni bir hakeme gönderilir. Hakemler, makaleyi değerlendirdikten sonra yorum ve önerilerini içeren değerlendirme formunu editöre gönderirler. Editör tarafından hakem yorum ve önerileri yazarlara iletilerek düzeltilmiş makaleyi tekrar sisteme yüklemeleri istenir. Yazarların düzeltme süresi azami 60 gündür. Hakemler düzeltme sonrası makaleyi tekrar görmek istemisse makale değerlendirilmek üzere hakemlere tekrar gönderilir. Bu süreç hakemlerin makalenin kabulü veya reddi yönünde görüşünü bildirmelerine kadar devam eder. Hakemlerden gelen görüşler, editör/ler tarafından en geç 15 gün içerisinde değerlendirilir. Bu inceleme sonucunda nihai kararını yazar(lar)a iletir.

Son yayın onayı kararını editörler verir. Yapılacak olan sayfa düzenlemeleri ve düzeltilenler sonra, sorumlu yazarlardan son kontrol istenecek ve yazılı olarak "yayın onayı" alınacaktır. Yayına kabul edilen makaleler, kabul tarihi sırasına göre Erken Çevrim İçerik makaleler kısmında yayımlanmaktadır. Bir makalenin erken görünümde olması bir sonraki sayıya dahil edileceğini göstermez. Erken görünüm sırasında yazarların makalelerini gözden geçirmeleri ve dergi yazım kuralları ve mizanpaj açısından düzeltme önerilerini yayın kuruluna bildirmeleri gerekmektedir. Yayınlanmak üzere kabul edilen makalelerin basımı 12-18 ay arasındadır. Bununla birlikte makalenin güncelliği, özgünlüğü, yayım için bekleyen makale sayısı gibi faktörlere bağlı olarak bu süre daha erken veya daha geç olabilmektedir. Dergi yayımlandıktan sonra makalelerde değişiklik yapılamamaktadır.

Yazılar körleme danışmanlık (peer-review) sistemi uyarınca, yazarların isimleri yazı metninden çıkartılarak danışmanlara gönderilir. Yazarlara da, yazının hangi danışmanlara gönderildiği ile ilgili bilgi verilmez. Danışmanlar ve Yayın Kurulu üyeleri, yazıları topluma açık bir şekilde tartışamaz. Bazı durumlarda, danışmanların bir yazıya ait yorumları, aynı yazıyı inceleyen diğer danışmanlara editör tarafından gönderilerek, danışmanların bu süreçte aydınlatılmaları sağlanabilir. Gönderilen yazıyı, verilen süre içerisinde değerlendirmeyen danışmanın yerine, başka bir danışmana da görev verilebilir.

ETİK İLKELER

Akdeniz Tıp Dergisi, yazarlardan araştırma ve yayım etiğine uyumlu olunmasını istemektedir. İnsanlarda veya hayvanlarda gerçekleştirilen araştırmalarda ulusal ve uluslararası etik kılavuzlara uyum ve ilgili etik kurul-

lardan izin esastır. Alınan “Etik Kurul Onayı” çevrimiçi olarak, www.akdeniztipdergisi.org adresine gönderilmelidir. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalar: Dergi, “İnsan” ögesi- nin içinde bulunduğu tüm araştırmalarda WMA “Helsinki Bildirgesi”, “İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu” ve “İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu”nda belirtilen esaslara ve T.C. Sağlık Bakanlığı’nın ilgili yönetmeliklerine uygunluk ilkesini kabul eder. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, “Klinik Araştırmalar Etik Kurul”undan izin alınması ve ilgili belgenin dergiye gönderilmesi zorunludur. Yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde ilgili etik kuruldan ve araştırmaya katılmış insanlardan imzalı “Bilgilendirilmiş onam” (informed consent) belgesini aldıklarını belirtmek zorundadır. Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan veya gereği durumunda yasal temsilcisinden “Bilgilendirilmiş onam” (informed consent) belgesi alınmalı ve makalenin olgu sunumu başlığı altında yazılı olarak ifade edilmelidir. Hastadan veya yasal temsilcisinden alınan “Bilgilendirilmiş onam” belgesi dergiye yollanmalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar: Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, “Deney Hayvanları Etik Kurul”undan izin alınması ve ilgili belgenin bir kopyasının dergiye gönderilmesi zorunludur. Araştırmanın Gereç ve Yöntem bölümünde, deneysel araştırmalarda tüm hayvanların “Laboratuvar Hayvanlarının Bakım ve Kullanımı Kılavuzu”na (**Guide for the Care and Use of Laboratory Animals**, www.nap.edu/catalog/5140.html) uygun olarak insancıl bir muameleye tabi tutulduğu ve Deney Hayvanları Etik Kurul onay raporu alındığı belirtilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için neler yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir. Etik Kurul onayının bir kopyasının dergiye gönderilmemesi durumunda yazı yayınlanmayacaktır.

İzinler: Akdeniz Tıp Dergisi, makalelerin Atıf-Gayri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası (CC BY) lisansına uygun bir şekilde paylaşılmasına izin verir. Buna göre yazarlar ve okurlar; uygun biçimde atıf vermek, materyali ticari amaçlarla kullanmamak ve uyarladıklarını aynı lisansla paylaşmak koşullarına uymaları halinde eserleri kopyalayabilir, çoğaltabilir ve uyarlayabilirler. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez.



Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı

Çıkar çatışmaları: Yazarlar, makaleleriyle ilgili çıkar çatışmalarını (varsa) bildirmelidirler. Eğer makalede dolaylı veya dolaysız ticari bağlantı (istihdam edilme, doğrudan ödemeler, hisse senedine sahip olma, firma danışmanlığı, patent lisans ayarlamaları, veya hizmet bedeli gibi) veya araştırma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma v.b ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu, editöre sunum sayfasında ve ayrıca makalede kaynaklar bölümünden önce “Çıkar çatışması” başlığı altında bildirmek zorundadır. <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>

Yazarlık katkısı: Çok yazarlı makalelerde yazarların araştırmaya katkıları (fikir oluşturma, araştırma tasarımı, deneysel uygulamalar, istatistik, makalenin yazımı, v.b) açıklanmalı ve imzalı olarak editöre (yayın hakkı devir formu kapsamı içinde) sunulmalıdır. Yazarlık katkısı bilgisi, kaynaklar bölümünden önce makalede bildirilmek zorundadır.

Maddi destek: Araştırma için alınmış finansal destek, bağış ve diğer bütün faaliyetler (istatistiksel analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa açıkça makalenin kaynaklar bölümünden önce bildirilmek zorundadır. Ayrıca yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa araştırmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler: 1) Araştırmanın tasarımı, 2) Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması, 3) Raporun yazılması, 4) Yayın için gönderilmesine karar verilmesi.

İntihal: Dergiye gönderilen tüm yazılar, değerlendirme sürecine alınmadan önce iThenticate veya Turnitin programından geçirilerek benzerlik raporu alınır. Benzerlik oranı %20’den fazla olan makaleler intihal ola-

rak kabul edilir ve ret edilir. Akdeniz Tıp Dergisi Yayın Kurulu dergiye gönderilen araştırmalarla ilgili aşırma, atıf manipölasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edebilmektedir.

ETİK SORUMLULUKLAR

Bilimsel bir araştırma ortaya koyan tüm paydaşların (yazar, editör ve hakem), bilimin doğru bir şekilde ilerlemesine katkı sağlaması hedeflenir. Bu hedef gereğince hazırlanan bilimsel araştırmalarda bilimsel etik ilkelere uygunluk önemlidir.

Bu ilkeler, tarafımızca kabul edilmiştir ve paydaşlar tarafından da benim- senmesi önerilerek, bir kısmı aşağıda sunulmuştur.

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

Yazarların Etik Sorumlulukları

- Araştırma ile ilgili verilerin doğruluğundan emin olmak, araştırma- na ilişkin kayıtlarını düzenli tutmak ve olası bir talep üzerine bu veri- lere erişim verebilmek.
- Gönderdiği makalenin başka bir yerde yayınlanmadığından veya ka- bul edilmediğinden emin olmak.
- Sunduğu içerik yayınlanmış veya sunulan başka içerikle eşleşirse, bu çatışmayı kabul etmek ve alıntı yapmak. Gerektiğinde, araştırmasıyla ilgili benzer içeriğe sahip olabilecek herhangi bir araştırma varsa bunun bir kopyasını editöre sunmak. Başka kaynaklardan herhangi bir içeriği çoğaltmak ya da kullanmak için izin almak, atıf göstermek.
- İnsan veya hayvan denek içeren tüm araştırmalar için ulusal ve ulus- lararası yasalara ve yönergelere uygun olmasını sağlamak, (örneğin, WMA Helsinki Bildirgesi, NIH Laboratuvar Hayvanlarının Kulla- nımına İlişkin Politika, Hayvanların Kullanımına İlişkin AB Direk- tifi) gerekli onayların alındığını belirtmek, denek mahremiyete saygı göstermek. Araştırma ile ilgili etik kurul onaylarını ve araştırma detaylarını araştırmanın “Gereç ve Yöntem” kısmında belirtmek.
- Herhangi bir çıkar çatışması durumunda, makalesiyle ilgili etik bir ihlal tespit ettiğinde bunu editör ve yayıncı ile paylaşmak, hata beya- nı, zeyilname, tazminat bildirimini yayınlamak veya gerekli görüldüğü durumlarda araştırmayı geri çekmek.

Editörlerin Etik Görev ve Sorumlulukları

- Yazarların cinsiyet, dinî veya politik inançlar, etnik veya coğrafi kö- kenleri üzerine ayırım yapılmaksızın görevlerini yerine getirirken den- geli, objektif ve adil bir şekilde hareket etmek.
- Dergiye gönderilen araştırmaları içeriğine göre değerlendirmek, hiçbir yazara ayrıcalık göstermemek.
- Olası çıkar çatışmalarını önlemek adına gerekli önlemleri almak ve varsa mevcut beyanları değerlendirmek.
- Sponsorlu araştırmaları veya özel konulardaki araştırmaları diğer araştı- rmalarda aynı şekilde ele almak.
- Etik ihlali niteliğinde bir şikâyet olması durumunda, derginin politika ve kurallarına bağlı olarak gerekli işlemleri uygulamak. Yazarlara, gelen şikâyet cevap vermek için bir fırsat vermek, araştırma kime ait olursa olsun gerekli yaptırımları uygulamaktan kaçınmamak.
- Derginin amaç ve kapsamına uygun olmaması durumunda gelen araştı- rmayı reddetmek.

Hakemlerin Etik Sorumlulukları

- Editörün karar verme sürecine katkıda bulunmak için makaleyi ob- jektif olarak zamanında incelemek ve sadece uzmanlık alanı ile ilgili araştırma değerlendirmeyi kabul etmek.

- Değerlendirmeyi nesnel bir şekilde sadece çalışmanın içeriği ile ilgili olarak yapmak. Dinî, siyasi ve ekonomik çıkarlar gözetmeden çalışmayı değerlendirmek.
- Yayınlanacak makalenin kalitesini yükseltmeye yardımcı olacak yönlendirmelerde bulunmak ve çalışmayı titizlikle incelemek. Yorumlarını yapıcı ve nazik bir dille yazara iletmek.
- Editör ve yazar tarafından sağlanan bilgilerin gizliliğini korumak, gizlilik ilkesi gereği incelediği çalışmayı değerlendirme sürecinden sonra yok etmek, kör hakemliğe aykırı bir durum varsa editöre bildirmek ve çalışmayı değerlendirmemek.
- Olası çıkar çatışmalarının (mali, kurumsal, işbirlikçi ya da yazarlar arasındaki diğer ilişkiler) farkında olmak ve gerekirse bu yazı için yardımlarını geri çekmek konusunda editörü uyarmak.

Bilimsel araştırma ve yayın etiğine aykırı olduğu düşünülen eylemlerden bazıları:

- İntihal: Başkalarının özgün fikirlerini, metodlarını, verilerini veya eserlerini bilimsel kurallara uygun biçimde atf yapmadan kısmen veya tamamen kendi eseri gibi göstermek.
- Sahtecilik: Bilimsel araştırmalarda gerçekte var olmayan veya tahrif edilmiş verileri kullanmak.
- Çarpıtma: Araştırma kayıtları veya elde edilen verileri tahrif etmek, araştırmada kullanılmayan cihaz veya materyalleri kullanılmış gibi göstermek, destek alınan kişi ve kuruluşların çıkarları doğrultusunda araştırma sonuçlarını tahrif etmek veya şekillendirmek.
- Tekrar yayım: Mükerrer yayınlarını akademik atama ve yükselmelerde ayrı yayınlar olarak sunmak.
- Dilimleme: Bir araştırmanın sonuçlarını, araştırmanın bütünlüğünü bozacak şekilde ve uygun olmayan biçimde parçalara ayırıp birden fazla sayıda yayımlayarak bu yayınları akademik atama ve yükselmelelerde ayrı yayınlar olarak sunmak.
- Haksız yazarlık: Aktif katkısı olmayan kişileri yazarlar arasına dâhil etmek veya olan kişileri dâhil etmemek, yazar sıralamasını gereksiz ve uygun olmayan bir biçimde değiştirmek, aktif katkısı olanların isimlerini sonraki baskılarda eserden çıkartmak, aktif katkısı olmadığı halde nüfuzunu kullanarak ismini yazarlar arasına dâhil ettirmek.
- Destek alınarak yürütülen araştırmalar sonucu yapılan yayınlarda destek veren kişi, kurum veya kuruluşlar ile bunların katkılarını belirtmemek.
- Henüz sunulmamış veya savunularak kabul edilmemiş tez veya çalışmalarını, sahibinin izni olmadan kaynak olarak kullanmak.
- İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda etik kurallara uymamak, yayınlarda hasta haklarına saygı göstermemek, hayvan sağlığına ve ekolojik dengeye zarar vermek, gerekli izinleri almamak.
- Bilimsel araştırma için sağlanan veya ayrılan kaynakları, mekânları, imkânları ve cihazları amaç dışı kullanmak.
- Akademik atama ve yükseltmelerde bilimsel araştırma ve yayınlara ilişkin yanlış veya yanıltıcı beyanda bulunmak.

YAZIM KURALLARI

Dergide yayınlanmak üzere editöre gönderilen yazılar A4 sayfasının bir yüzüne 12 punto, çift aralıkla ve kenarlarda 3'er cm boşluk bırakılarak Times Newroman karakterinde yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar yazı içerisinde ilk geçtikleri yerde, parantez içinde, açık olarak yazılmalı, özel kısaltmalar yapılmamalıdır. Yazı içindeki 1-10 arası sayısal veriler yazıyla (Her iki tedavi grubunda, ikinci gün), 10 ve üstü rakamla belirtilmelidir. Ancak, yanında tanımlayıcı bir takısı olan 1-10 arası sayılar rakamla (.... 1 yıl) cümle başındaki rakamlar da (On beş yaşında bir kız hasta.....) yazıyla yazılmalıdır. Özgün araştırma makaleleri ve derleme yazılarında özel bir kelime sayısı sınırlanması yoktur. Olgu sunumları Öz/Abstract hariç 1000 sözcük ile sınırlanmalı ve en az sayıda şekil, tablo ve kaynak içermelidir. Editöre çeşitli konularda ve dergide yayınla-

nan yazılarla ilgili görüşler yazılabilir ve yazarlarından cevaplandırılması istenebilir. Editöre mektuplar (en fazla 1000 sözcük, tablosuz ve şekilsiz) olmalı ve mektup, tüm yazarlar tarafından imzalanmış olmalıdır. Bunların dergide yayınlanıp yayınlanmaması editörün yetkisindedir. Ayrıca dergide tıp alanındaki bilimsel toplantılar, tarih, konu ve konuşmacıları duyurmak amacı ile yayınlanabilir. Yazılar aşağıda belirtilen sıra izlenerek düzenlenmelidir.

Başlık Sayfası:

Yazının Türkçe ve İngilizce başlığı, yazarların adları, görevleri (akademik unvanları) ve iletişim bilgileri (e-mail, telefon) ile, hangi kuruluştan gönderildiği, varsa çalışmayı destekleyen kurum yazılmalıdır. Tüm yazarların uluslararası geçerliliği bulunan "ORCID" bilgisine yer verilmelidir. Yazı daha önce herhangi bir toplantıda bildiri olarak sunulmuşsa, yeri ve tarihi belirtilmelidir. Ayrıca bu sayfada yazışma yapılacak yazarın adı, soyadı, adresi, telefon ve faks numaraları, e-posta adresi açıkça yazılmalıdır.

Öz:

Ayrı bir sayfaya Türkçe ve İngilizce olarak hazırlanmalı, başlıklar dahil her biri 250 sözcüğü aşmamalıdır. Öz, makaleyi yansıtabilecek nitelikte olmalı, önemli sonuçlar verilmeli ve bunların kısaca yorumu yapılmalıdır. Özde açıklanmayan kısaltmalar kullanılmamalı, kaynak gösterilmemelidir. Türkçe ve İngilizce özetler, bölümlü olmalı ve aşağıdaki gibi yapılandırılmalıdır: Amaç/Objective; Gereç ve Yöntem(ler)/Material and Method(s); Bulgular/Results; Sonuç /Conclusion.

Anahtar Sözcükler:

"Index Medicus: Medical Subject Headings" standartlarına uygun Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler verilmelidir. (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/authors.html>) Tüm yazıların Türkçe ve İngilizce özetlerinin altında, 3-10 adet anahtar sözcük yer almalıdır. Anahtar sözcüklerin belgeye erişimde en önemli öge olduğu gözönünde tutulmalıdır.

Bölümler:

Özgün araştırma makalelerinde giriş, gereç ve yöntem (çalışma tasarımı, olguların seçimi ve tanımlanması, teknik bilgi, istatistik vs), bulgular, tartışma ve sonuç bölümleri yer almalı, olgu sunumlarında ise giriş, olgu(ların) sunumu ve tartışma bölümleri yer almalıdır. Bu bölümlerden sonra, varsa araştırmaya veya makalenin hazırlanmasına katkıda bulunanlara "teşekkür" yazılabilir. Teşekkürlere yazının sonunda kaynaklardan önce yer verilir. Bu bölümde kişisel, teknik ve gereç yardımı gibi nedenlerle yapılacak teşekkür ifadeleri yer alır.

Kaynaklar:

Kaynaklar yazının sonunda (Kaynaklar/References) başlığı altında metindeki geçiş sırasına göre numaralandırılıp dizilmelidir. Metin içinde ise parantez içinde yazılmalıdır. Kaynakların listesiyle metin içinde yer alışı sırası arasında bir uyumsuzluk bulunmamalıdır. Asli görünmeden diğer bir kaynak aracılığı ile bilgi edinilen kaynaklar numaralandırılmaz, zorunlu hallerde parantez içinde verilir. Kaynakların doğruluğunda yazar(lar) sorumludur. Tüm kaynaklar metinde belirtilmelidir. Kaynaklar aşağıdaki örneklerdeki gibi gösterilmelidir. Tüm yazarlar belirtilmeli, "ve ark. - et al." ibaresi kullanılmamalıdır. Dergilerin isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmış biçimde verilir. Index'e girmeyen dergi isimlerinde kısaltma yapılmamalıdır.

Kaynakların Yazımı İçin Örnekler:

Dergiler için

Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, Segev DL. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. JAMA 2014; 311:579-86.

Kıtaplar için

Chabner BA, Longo DL. Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

Kıtaplardan alınan bölümler için

Goadsby PJ. Pathophysiology of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB,

Dalessio DJ, eds. Wolff's headache and other head pain. 7th ed. Oxford: Oxford University Press, 2001:57-72.

Toplantı bildirileri için

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002:182-91.

Çevrim-içi makaleler için

U.S. Renal Data System.USRDS 2007 annual data report. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, 2007 (<http://www.usrds.org/atlas07.aspx>).

Dergi ekleri için

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;24 Suppl 2:1-138.

Index Medicus'ta yer almayan Türkçe kaynaklarda yukardaki örnekler uyulur, ancak dergi isimleri kısaltılmadan yazılır.

Tablolar:

Tablolar, kaynaklar sayfasından sonra gelmeli, her bir tablo ayrı bir sayfada olacak şekilde yazılmalıdır. Tablolar, yazı içinde geçiş sırasına göre Romen rakamları ile numaralandırılmalıdır. Tablo başlıkları kısa, öz olmalı ve bu başlık tablonun üstünde yer almalıdır. Tablo açıklamaları ve kısaltmaları ise, tablonun altında yer almalıdır. Metin içinde her tabloya değinilmelidir.

Şekiller:

Metinden ayrı sayfaya yerleştirilmelidir. Şekiller ya profesyonel olarak çizilmeli ve fotoğraflanmalı ya da fotoğraf kalitesinde dijital olarak gönderilmelidir. Şekillerin basıma uygun versiyonlarının yanı sıra, JPEG ya da GIF gibi elektronik versiyonlarda yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak biçimlerde elektronik dosyaları gönderilmeli ve yazarlar göndermeden önce bu dosyaların görüntü kalitelerini bilgisayar ekranında kontrol etmelidir. Semboller, oklar ya da harfler fonla kontrast oluşturmalıdır. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği belirtilmelidir. Eğer insan fotoğrafı kullanılacaksa ya bu kişiler fotoğraftan tanınmamalıdır ya da yazılı izin alınmalıdır. (Etik bölümüne bakınız) Şekil ve resimlerin yazıları altta, (1,2,3,...) arabik rakamlar ile birlikte yazılmalıdır. Şekiller metinde geçiş sıralarına göre numaralandırılmalıdır. Şekillerin metin içindeki yerleri belirtilmelidir. Metin içinde her şekle değinilmelidir. Renkli şekiller Editör gerekli gördüğünde ya da sadece yazar ek masrafı karşılırsa basılabilir.

Makalelerin Dergiye Gönderilmesi:

Makaleler, yazının yayınlanmak üzere gönderildiğini ve Akdeniz Tıp Dergisi'nin hangi bölümü (özgün araştırma, olgu sunumu, derleme) için başvurulduğunu belirten bir mektup, yazının elektronik formunu içeren Microsoft Word 2003 ve üzerindeki versiyonları ile yazılmış elektronik dosyası ile tüm yazarların imzaladığı "Telif Hakkı Devri Formu" eklenecek gönderilmelidir. Bu form aynı zamanda (242) 227 44 44 numaraya da fakslanmalıdır. Yazıların alınmasının ardından yazarlara makalenin alın-

dığı, bir makale numarası ile bildirilecektir. Tüm yazışmalarda bu makale numarası kullanılacaktır. Makalelerde aşağıdaki sıra takip edilmelidir ve her bölüm yeni bir sayfa ile başlamalıdır:

- | | |
|-------------------|-----------------------|
| 1. Başlık sayfası | 4. Teşekkür |
| 2. Öz | 5. Kaynaklar |
| 3. Metin | 6. Tablo ve Şekiller. |

Tüm sayfalar sırayla numaralandırılmalıdır. Akdeniz Tıp Dergisi, kendisine gönderilen yazıları, hem üç nüsha halinde, yazıcı çıktısı olarak ve hem de CD ve/veya E-posta uzantısı olarak elektronik makale gönderisi şeklinde kabul etmektedir. Elektronik gönderi, hem zaman kazandırıp posta ücretinden kurtarmakta, hem de değerlendirme süreci sırasında makalenin elektronik biçimi gönderildiğinden üstünlük sağlamaktadır. Çevrimiçi gönderim (on-line submission) ile birlikte Akdeniz Tıp Dergisi web sitesi (www.akdeniztipdergisi.org) nin ilgili kısımlarındaki talimatlarına uyarak da makale gönderilip, hakem süreçleri de bu yolla değerlendirilmektedir. Yazarların makalelerini göndermeden önce bir eksiklik olmadığından emin olmaları için aşağıda bir kontrol listesi bulunmaktadır.

Son Kontrol Listesi:

1. Editöre sunum sayfası; a) Makalenin kategorisi b) Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi c) Sponsor veya ticari bir firma ile ilişkisi (varsa belirtiniz) d) İstatistik kontrolünün yapıldığı (araştırma makaleleri için) e) İngilizce yönünden kontrolünün yapıldığı
2. Telif hakları devri formu
3. Daha önce basılmış belge (yazı, resim, tablo) kullanılmış ise izin belgesi
4. İnsan ögesi bulunan çalışmalarda "gereç ve yöntemler" bölümünde HELSİNKİ Deklarasyonu ilkelerine uygunluk, etik kurul onayı ve hastalardan "bilgilendirilmiş olur" alındığının belirtilmesi.
5. Hayvan ögesi kullanılmış ise "gereç ve yöntemler" bölümünde "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" ilkelerine uygunluğunun belirtilmesi.
6. Kapak sayfası a) Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı (tercihen birer satır) b) Yazarlar ve kurumları c) Tüm yazarların yazışma adresi, iş telefonu, GSM numarası, E-posta adresleri (bu bilgiler yalnızca makalenin orijinal nüshasında olmalı, diğer üç kopyada bulunmamalıdır.)
7. Özler: 250 sözcük (Türkçe ve İngilizce)
8. Anahtar sözcükler: 3-10 arası (Türkçe ve İngilizce)
9. Teşekkür
10. Kaynaklar
11. Tablolar – Şekiller

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Erkan ÇOBAN
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye
Tel: (242) 249 35 78
E-posta: ecoban@akdeniz.edu.tr

AIMS and SCOPE

The Akdeniz Medical Journal is the scientific publication of Akdeniz University Faculty of Medicine and is a peer-reviewed, interdisciplinary medical journal published every four months (January, May, September) according to ethical principles and rules. The abbreviation of Akdeniz Medical Journal is Akd MedJ / Akd Tıp D.

The Akdeniz Medical Journal is indexed by ResearchBib-Academic Research Index, Directory of Research Journals Indexing (DRJI), International Citation Index of Journal Impact Factor & Indexing, Academia Social Science Index (ASOS Index), Academic Keys, Turkish Medical Index of TÜBİTAK-ULAKBİM, TurkMedline, CiteFactor, Araştırmax and EuroPub.

The aim of the journal is to present the studies conducted at the Akdeniz Faculty of Medicine and in Turkey in the fields of health sciences and related areas to the national and international science environment and contribute to their announcement and sharing and therefore to the promotion of Turkey in this context. The Akdeniz Medical Journal is targeting to provide free and easy access to the journal in printed or electronic form for all relevant medical institutions and information centers in Turkey and globally and also to be included in national and international indexes.

In line with these objectives, the articles containing original research (basic, clinical and epidemiologic) are preferred for publication in the Akdeniz Medical Journal. Editor reviews, collected studies, case presentations, letters to the editor, technical notes, articles on medical education, articles on medical history, and biographical articles are also accepted. The submitted work should not have been previously published as hard copy or in electronic format or currently sent to another journal or electronic media to be published. Using articles published in Turkish journals as references is especially preferred.

The Akdeniz Medical Journal that has previously been published as hard copy has now become an electronic journal and the ISSN number that used to be 1300-1779 has therefore now been changed to 2687-2781.

The publishing language of the Journal is Turkish and English. Care should be taken to protect the integrity of the Turkish language in Turkish articles and the current edition of the Spelling Guidelines and Turkish Dictionary of the Turkish Language Institution should be used as the basis. Care should be taken to use "Turkish Science Terminology" as much as possible in the use of medical terms. The authors can use the "Medicine Terminology Guide" of the Turkish Language Institution and other Medical Terminology Dictionaries.

PUBLICATION POLICY

Open Access and Article Processing

The Mediterranean Medical Journal provides open access to scientific publications. Access to the published issue and the full text of the articles within is available free of charge. No fee is requested from the author(s) for publication of their articles.

The readers can download the Journal content for free for academic or educational use. The Journal is free for everyone. To ensure this goal, the Journal uses the financial resources of Akdeniz University, and the ongoing voluntary efforts of the editors and referees.

All scientific responsibility for the articles belongs to the authors. The name order of the submitted articles should be a joint decision. The responsible author is considered to accept the author order in the name of all authors by signing the "Author responsibility and Copyright Transfer Form". Anyone who does not meet the criteria for authoring but has contributed to the study can be listed in "Acknowledgements". The authors should declare in writing that the article is an original paper that has not been published before and that they will not attempt to publish it somewhere else during the evaluation process.

The authors are considered to have accepted any changes and corrections made by the editor as long as the scientific content is not changed. The articles sent are not returned whether published or not, and only images and figures that are not published can be returned to the author upon request.

The articles sent should be prepared in accordance with the journal rules and be ready for page layout. The editorial board has the authority not to publish articles that do not comply with the spelling rules, to return the article to the author for correction or to re-edit the article. The editor and language editors have complete authority in making changes and corrections in the writing language and spelling, making sure the references comply with the spelling rules, and other relevant issues. If previously published quoted text, tables, images, etc. are present in the article, the responsible author of the article should obtain the written permission of the related copyright owner and authors and also state it in the article.

The Publication Process and the Article Evaluation Period

The articles sent to the Akdeniz Medical Journal first undergo an objective review by the Editorial Board. The editors have the right to reject the articles directly or to send them back for re-editing. If there is no reason to reject the article in this stage, it is sent to two separate reviewers familiar with the article subject. Referees invited for article evaluation are asked to accept the invitation within a maximum of 7 days. An article that receives two positive referee reports from the field assessment is entitled to be published. An article that receives a positive and a negative referee's report is sent to a third referee, and whether the article is published or not is determined in accordance with the third referee's report and/or the editorial decision. The evaluation period of the referees accepting the invitation is a maximum of 30 days. If the referees do not agree to the evaluation or do not submit the evaluation report at the end of the period, the article is sent to a new referee for evaluation. After evaluating the article, the referees send the evaluation form with their comments and suggestions to the editor. The editor then submits the editor comments and suggestions to the authors and asks them to upload the revised article back to the system. The authors' revision period is a maximum of 60 days. If the referees have asked to see the article again after the revision, the article is sent back to the referees for evaluation. This process continues until the referees provide their opinion as regards the acceptance or rejection of the article. The opinions of the referees are evaluated by the editors within 15 days at the latest. The final decision is declared to the author(s) as a result of this review.

The final decision for publication belongs to the editors. Once the page layout is prepared and corrections are made, the responsible authors will be asked for a final check and "publishing approval" to be provided in writing. Articles accepted for publication are published in the early online articles section in order of the date of acceptance. The presence of an article in early view does not indicate that it will be included in the next issue. During this early view period, the authors are required to review their articles and report their recommendations for revision according to the Journal writing rules and layout to the editorial board. The time to publication of the articles accepted for publication is 12-18 months. However, depending on factors such as the timeliness of the article, its originality, and the number of articles waiting for publication, this period may be shorter or longer. No changes can be made to the articles once the Journal is published.

The articles are sent to the reviewers after the authors' names are removed from the text, in accordance with the peer-review system. Information on which reviewers the article has been sent to is not provided to the authors. Reviewers and Editorial Board members cannot discuss the articles in public. The comments of the reviewers on an article can be sent by the editor to other reviewers reviewing the same article, for clarification. Another reviewer can be assigned to replace a reviewer who cannot evaluate the sent article within the specified period.

ETHICAL PRINCIPLES

The Akdeniz Medical Journal requires the authors to comply with research and publication ethics. Compliance with national and international ethical guidelines and receiving permission from the related ethics committees are essential for studies performed on humans and animals. The “Ethics Committee Approval” should be sent to the www.akdeniztipdergisi.org address online. Compliance of articles with ethics rules is the responsibility of the authors.

Researches on humans: The journal accepts the principle of compliance with the principles stated in the WMA “Helsinki Declaration”, “Good Clinical Practice Guide” and “Good Laboratory Practice Guide” and the related regulations of the Republic of Turkey Ministry of Health for all studies where a “Human” factor is included. Obtaining permission from the “Clinical Studies Ethics Committee” and sending the relevant document to the journal is obligatory for studies conducted on humans. The authors should state that they obtained a signed “Informed consent” document from the relevant ethics committee and the study subjects in the Material and Method section of the article.

An “Informed consent” document should be obtained from the patients or if necessary from their legal representatives for case presentations without considering whether the identity of the patient is revealed and this process should be stated in the text under the case presentation part of the article. The “Informed consent” document obtained from the patient or the legal representative should be sent to the journal.

Animal research: Permission should be obtained from the “Experimental Animals Ethics Committee” for research conducted on animals and a copy of the relevant document should be sent to the journal. The Material and Method section of all animal research studies should state that all animals were treated humanely and in accordance with the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (www.nap.edu/catalog/5140.html) and that consent was obtained from the Experimental Animals Ethics Committee. The measures taken to prevent pain and distress of the animals should be clearly stated in such studies. The article will not be published if a copy of the Ethics Committee consent is not sent to the journal.

Permissions: The Mediterranean Journal of Medicine allows articles to be shared according to the Creative Commons Attribution-Noncommercial-ShareAlike 4.0 (CC BY) International license. Accordingly, the authors and readers may copy, reproduce and adapt the works if they comply with the terms of appropriate attribution, not using the material for commercial purposes, and sharing what they have adapted with the same license. No royalties are paid for articles published in the Journal.



Creative Commons Attribution-Noncommercial-ShareAlike 4.0

Conflicts of interest: The authors should report any conflicts of interest related to the article. If any direct or indirect commercial connections (such as employment, direct payments, owning shares, company consultancy, patent licensing arrangements, or a service fee) or an institution providing financial support for the study is present, the authors should state that they do not have any commercial relationship with the commercial product or drug used, the company, etc. or explain the relationship if any in the cover letter and also under the title of “Conflict of interest” before the references section of the article. <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>

Authoring contribution: The contributions of the authors (constitution of an opinion, study design, experimental practices, statistics, writing of the article, etc.) in articles with multiple authors should be explained and submitted to the editor with a signed form (within the scope of the copyright transfer form). Authoring contribution information should be reported in the article before the references.

Financial Support: Financial support, donations and all other activities (statistical analysis, English/Turkish evaluation) and/or technical help

should be clearly stated if present before the references part of the article. The authors should also declare the roles of the sponsors of the study, if any, in the following areas: (1) Design of the study; (2) Data collection, analysis and the interpretation of the results; (3) Writing of the report; (4) Deciding to send the article for publication.

Plagiarism: All articles sent to the Journal go through the iThenticate or Turnitin software and a similarity report is obtained before being accepted to the evaluation process. Articles with a similarity rate of more than 20% are considered to represent plagiarism and are rejected.

The editorial board of the Mediterranean Medical Journal can act in accordance with COPE's rules in case of allegations and suspicions of theft, citation manipulation, and data forgery related to the studies submitted to the Journal.

ETHICAL RESPONSIBILITIES

The aim is to have all stakeholders (authors, editors and reviewers) who put forward a scientific study to contribute to the appropriate advancement of science. Compliance with the scientific ethical principles is important in scientific studies prepared in accordance with this goal.

These principles have been adopted by us and their adoption has also been proposed by various stakeholders, some of which are presented below.

The editorial and publication processes of the Journal have been developed according to the directives of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) and the National Information Standards Organization (NISO). The Journal has adopted the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Ethical Responsibilities of the Authors

- To ensure the accuracy of data related to the study, to keep regular records of the research, and to be able to provide access to this data upon a possible request.
- Make sure that the article submitted is not published or accepted elsewhere.
- If the content presented matches any other content published or submitted elsewhere, to acknowledge this match and provide a reference. If necessary, to provide to the editor a copy of any other study that may have similar content related to the work. To obtain permission to reproduce or use any content from other sources, and to provide references.
- For all studies involving human or animal subjects, to ensure compliance with national and international laws and guidelines (for example, the WMA Declaration of Helsinki, NIH Policy on the Use of Laboratory Animals, the EU Directive on the Use of Animals) and indicate that the necessary approvals have been obtained, and to respect the subject's privacy. To specify the relevant ethics committee approvals and research details in the “Materials and Methods” section of the study.
- In case of any conflict of interest, or when an ethical violation related to the article is detected, to share this with the editor and publisher and to publish a statement of error; addendum, or notice of compensation, or to withdraw the work if deemed necessary.

Ethical Duties and Responsibilities of the Editors

- To act in a balanced, objective, and fair manner when performing the duties without discrimination regarding the gender, religious or political beliefs, or the ethnic or geographical origin of the authors.
- To evaluate the work submitted to the Journal according to its content and not act favorably towards any author.
- To take the necessary measures to prevent possible conflicts of interest and evaluate any existing relevant declarations.

- To treat sponsored work or any work on special subjects in the same way as other work.
- To apply the necessary procedures while adhering to the policies and rules of the Journal in case of a complaint related to ethical violation. To provide the authors an opportunity to respond to a received complaint, and not to refrain from enforcing the necessary sanctions no matter who owns the work.
- To refuse received work if it does not meet the purpose and scope of the Journal.

Ethical Responsibilities of the Referees

- To objectively review the article in a timely manner to contribute to the editor's decision-making process and to agree to evaluate only the work related to the field of specialization.
- To make the assessment objectively and only in relation to the content of the study. To evaluate the work without regard to religious, political and economic interests.
- To make recommendations that will help improve the quality of the article to be published and to carefully evaluate the work. To communicate any comments to the author with a constructive and polite style.
- To protect the confidentiality of the information provided by the editor and the author, to destroy in accordance with the privacy principle after the evaluation process the work that has been evaluated, to notify the editor and not evaluate the work if there is anything preventing blind arbitration.
- To be aware of possible conflicts of interest (financial, corporate, collaborative, or other relationships between the authors) and warn the editor to withdraw assistance for this article if necessary.

Some actions considered to violate scientific research and publication ethical principles:

- Plagiarism: Claiming the original ideas, methods, data or work of others as one's own work in part or in whole without providing a reference to them in accordance with scientific rules.
- Forgery: Using data that does not actually exist or is falsified in Scientific Research.
- Distortion: Falsifying research records or the data obtained, making it appear as though devices or materials not used in the research were actually used, falsifying or reshaping research results in the interests of the persons and organizations providing support.
- Republication: Presenting duplicate work as separate publications for academic appointments and promotions.
- Slicing: To present the results of a study as separate publications by improperly dividing them into multiple pieces in a way that violates the integrity of the research and creates several derivatives for academic appointments and promotions.
- Unfair authorship: Including those without an active contribution in the authors list or omitting those with an active contribution, changing the author order in an improper manner and without rationale, removing the names of those with an active contribution in the later revisions, forcing the inclusion of one's name through influence although there is no active contribution.
- Not specifying the person, institution or organizations providing their support and contributions in publications created as a result of research conducted with support.
- To use dissertations or works that have not yet been submitted or defended in front of a jury as sources without the permission of the owner.
- Not complying with ethical rules during research on humans and animals, not respecting the rights of patients in publications, harming animal health and the ecological balance, not obtaining the necessary permissions.
- To use for unrelated purposes the resources, space, facilities and devices provided or allocated for scientific research.

- To make false or misleading statements regarding scientific research and publications for academic appointments and promotions.

MANUSCRIPT STYLE RULES

The articles submitted for publication in the journal should be written double-spaced with 12-point Times New Roman font, leaving a 3-cm margin at the edges, and printed on single sides of A4 pages. Abbreviations should be written clearly, followed by an explanation in parentheses when they are first mentioned. Unconventional abbreviations should not be used. Numerical data between 1 and 10 in the article should be written as text (... after five days) while 10 and higher numbers should be written as numbers. However, numbers between 1 and 10 with a descriptive should be written as numbers (e.g., 1 year) while numbers at the beginning of sentences (Fifteen years ago) should be written as text. There is no special limit to the number of words in original research and review articles. Case presentations should be limited to 1000 words not including the Abstract and should contain a minimum number of figures, tables and references. Views on various topics or the articles published in the journal can be written and a reply can be requested from the authors. Letters to the editor should contain a maximum of 1000 words with no tables or figures and should be signed by all the authors. The editor makes the decision on whether they are published in the journal. The date, subject and speakers of medical scientific meetings can be announced in the journal. Articles should be arranged in the order listed below.

Title Page:

The Turkish and English title of the article, the authors' names, functions (academic titles) and contact information (e-mail, telephone) and also the sending institution and supporting institution, if any, should be specified. The "ORCID" information with international validity should be provided for all authors. The location and date should be declared if the text has previously been presented at a meeting. The name, surname, address, telephone and fax numbers and e-mail address of the corresponding author must also be clearly stated on this page.

Abstract:

The abstracts should be prepared in Turkish and English on a separate page and each should not exceed 250 words including the titles for each language. The abstract should be designed to reflect the article and briefly provide significant results and a short analysis. All abbreviations should be explained and references must not be used in the abstract. Turkish and English abstracts should be in sections structured as follows: Amaç/Objective;Yöntem(ler)/Method(s); Bulgular/Results; Sonuç(lar)/Conclusion(s).

Key Words:

Turkish and English key words should be provided in accordance with the "Index Medicus: Medical Subject Headings" standards. (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/authors.html>) 3 to 10 key words should be included under the Turkish and English abstracts of all articles. It should be kept in mind that key words are the most important element in finding a document.

Sections:

Introduction, material and method (design of the study, selection and identification of the cases, technical information, statistics, etc.), results, discussion and conclusion sections should be present in original research articles and introduction, case presentation and discussion sections should be present in case reports. Following these sections, "acknowledgements" can be added for those contributing to the preparation of the study or the article. Acknowledgements should be placed at the end of the article before the references. Statements of gratitude for personal, technical and equipment help are included in this section.

References:

The references should be numbered and listed under the title References at the end of the article according to their order in the text. They should be written in parentheses inside the text. No inconsistency should be

present between the list of references and their order in the text. References that are used through another reference without the original are not numbered and given in parentheses if necessary. The author(s) are responsible for the accuracy of the references. All references should be stated in the text. References should be given as in the following examples. All authors should be stated and “et al.” should not be used. The names of the journals should be in abbreviated form in accordance with Index Medicus. Abbreviation should not be used for journal names not included in Index Medicus.

Examples for Writing of References:

For Journals

Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, Segev DL. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA* 2014; 311:579-86.

For Books

Chabner ba, Longo DL: *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

For chapters taken from books

Goadsby PJ. Pathophysiology of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. *Wolff's headache and other head pain*. 7th ed. Oxford, England: Oxford University Press, 2001:57-72.

For conference papers

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

For online articles

U.S. Renal Data System. *USRDS 2007 annual data report*. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, 2007 (<http://www.usrds.org/atlas07.aspx>).

For journal annexes

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. *KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury*. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.

The above-mentioned examples are used for Turkish references not included in the Index Medicus, but the journal names are written without abbreviation.

Tables:

Tables should come after references and each table should be on a separate page. Tables should be numbered with Roman numerals according to their order in the text. Table titles should be short and simple and the title should be placed at the top of the table. Table details and abbreviations should be included at the bottom of the table. Each table must be referred to in the text.

Figures:

Should be placed on a page separate from the text. The figures should either be drawn or photographed professionally or sent digitally in photo quality. In addition to the versions of the figures suitable for printing, the electronic files should be sent as a high-resolution electronic image such as JPEG or GIF and the authors should check the image quality of these files on the computer screen before sending. Symbols, arrows, and letters should contrast with the background. The magnification and staining techniques used in microscopy images must be specified. If a human image is used, either the person should not be recognized in the picture or written permission should be obtained. (See ethics section) The figure and image legends should be placed at the bottom together with Arabic numerals (1,2,3,...). The figures should be numbered according to their order in the text. The location of the figures should be specified in the text. Each figure should be referred to in the text. Colored figures can

be printed if deemed necessary by the Editor or if the author meets the additional cost.

Sending Articles to the Journal:

The articles should be sent as an electronic file written in Microsoft Word 2003 and above versions together with the “Copyright Transfer Form” and a cover letter stating that the article is sent for publication and specifying the relevant Akdeniz Medical Journal section (original research, case presentation, collected studies). This form should also be faxed to +90-(242) 227 4444. The author will be notified of the receipt of the article with an article number. This article number will be used in all correspondence. The following order should be used in the articles and each part should start with a new page:

- | | |
|---------------|------------------------|
| 1. Title page | 4. Acknowledgements |
| 2. Abstract | 5. References |
| 3. Text | 6. Tables and Figures. |

All pages should be numbered consecutively. The Akdeniz Medical Journal accepts articles sent as three printed copies or in the form of an electronic article on a CD and/or as an e-mail attachment. Electronic mail saves time and postal fees and the electronic form of the article provides advantages during the evaluation process. The articles should be sent online according to the instructions in the related parts of the Akdeniz Medical Journal website (www.akdeniztipdergisi.org) and the peer-review procedure will proceed as specified. A checklist is provided below for authors to make sure that there everything is complete before sending their articles.

Final Checklist:

- Cover letter to editor; a) Category of the article, b) Statement specifying that the article has not been sent to another journal, c) Any relationship with a sponsor or commercial company (specify if present), d) A statement specifying that a statistical check was performed (for research articles), e) That the text of the article was checked for any language-related errors
- Copyright transfer form
- Permission statement if any previously published document (text, figure, table) is used
- If a human factor is used, the “material and methods” section should include statements on compliance with the HELSINKI Declaration principles and should mention that ethics committee approval and “informed consent” from the patients have been obtained.
- If an animal factor is used, compliance with the “*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*” principles should be stated in the “material and methods” section.
- Cover page including a) Turkish and English title of the article (preferably a single line) b) The authors and their institutions c) Correspondence address of all authors, work phone number, mobile phone number, E-mail addresses (this information should only be in the original copy of the article and not in the other three copies.)
- Abstracts: 250 words (Turkish and English)
- Key words: 3 to 10 in number (Turkish and English)
- Acknowledgements
- References
- Tables – Figures

Correspondence Address:

Prof. Dr. Erkan Çoban
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Antalya, Turkey
Phone: (242) 2493578
E-mail: ecoban@akdeniz.edu.tr

Özgün Araştırma / Original Article

- 1** Hesperidin Alleviates Cecal Ligation and Puncture-Induced Lung and Kidney Injuries
- 9** COVID-19'lu Hastalardaki Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi: Pandemik Bir Merkez Olan Ankara Şehir Hastanesi Deneyimi
- 16** Diyabetik Maküler Ödem Olgularında Optik Koherens Tomografideki Hiperreflektif Noktalar
- 22** Self Servis İşitme Taraması Cihazı ile Yapılan İşitme Taraması Sonuçlarının Değerlendirilmesi
- 28** Association Between Central Corneal Thickness and Growth Parameters Following Preterm Birth
- 33** Evaluation of Intraoperative Fluid Management
- 42** Korneal Arkus Senilis Olgularında, Gri Skala ve Spektral Doppler Ultrasonografi ile Karotis Arter Değerlendirilmesi
- 48** Serviks Kanseri İçin İki Farklı Brakiterapi Tedavi Planlama Tekniğinin Dozimetrik Karşılaştırması
- 55** Spontaneous Pneumomediastinum in Children: The Experience of a Pediatric Tertiary Center in Antalya
- 61** Evaluation of game addiction, social media addiction and loneliness levels in adolescents with school attendance problems
- 68** Bir Nöromüsküler Hastalıklar Merkezinden Hereditör Polinöropati Hastalarının Klinik, Elektrofizyolojik ve Genetik Profili
- 75** Obez ve obez olmayan polikistik over sendromlu adolesanların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Derleme / Review

- 82** Moleküler Kimerizm Metotları: Geçmiş ve Günümüz
- 91** Monolitik CAD/CAM Bloklara Uygulanan Farklı Yüzey Uygulamaları ve Simanlarla Bağlantı Kuvvetine Güncel Bakış
- 101** Oxidative Stress, Atherosclerosis and Dietary Recommendations

Olgu Sunumu / Case Report

- 109** Astımı Taklit Eden Yabancı Cisim Aspirasyon Olgusu

Hesperidin Alleviates Cecal Ligation and Puncture-Induced Lung and Kidney Injuries

Hesperidin, Çekal Ligasyonu ve Delinmeye Bağlı Akciğer ve Böbrek Yaralanmalarını Hafifletir

1 Derya Güzel Erdoğan, 2 Ayhan Tanyeli, 3 Fazile Nur Ekinci Akdemir, 4 Mustafa Can Güler, 5 Ersen Eraslan, 6 Selim Çomaklı, Elif Polat

1 Sakarya University, Physiology, Sakarya, Turkey
2 Atatürk University, Physiology, Erzurum, Turkey
3 Ağrı İbrahim Çeçen University Nutrition and Dietetics, Ağrı, Turkey
4 Bozok University, Physiology, Yozgat, Turkey
5 Atatürk University, Pathology, Erzurum, Turkey
6 Atatürk University, Biochemistry, Erzurum, Turkey

Yazışma Adresi
Correspondence Address

**Fazile Nur EKİNCİ
AKDEMİR**

Ağrı İbrahim Çeçen University
Nutrition and Dietetics, Ağrı,
Turkey

fazilenur85@gmail.com

Geliş tarihi / Received : Ekim 12, 2020
Kabul tarihi / Accepted : Ocak 07, 2021
Elektronik yayın tarihi : Ocak 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atf:

Cite this article as:

Güzel Erdoğan D, Tanyeli A,
Ekinci Akdemir F.N, Can Güler M,
Eraslan E, Çomaklı S, Polat E.

Hesperidin Alleviates Cecal
Ligation and Puncture-Induced
Lung and Kidney Injuries.

Akd Med J 2022; 8(1):1-8.

Derya Güzel Erdoğan

ORCID ID: 0000-0002-7618-5043

Ayhan Tanyeli

ORCID ID: 0000-0002-0095-0917

Fazile Nur Ekinci Akdemir

ORCID ID: 0000-0001-9585-3169

Mustafa Can Güler

ORCID ID: 0000-0001-8588-1035

Ersen Eraslan

ORCID ID: 0000-0003-2424-2269

Selim Çomaklı

ORCID ID: 0000-0002-8744-7686

Elif Polat

ORCID ID: 0000-0003-0042-4084

ABSTRACT

Objective:

The potential useful features of hesperidin (Hes) was examined against lung and kidney injuries triggered by cecal ligation and puncture (CLP) in rats in current study.

Materials and Methods:

32 Wistar Albino male rats were randomly allocated as sham, CLP, Hes 100 mg/kg and Hes 200 mg/kg groups. For the CLP process under anesthesia, the abdominal area was shaved and cleaned. The cecum was tied with a 4.0 suture and pierced by 18-gauge needle. Using this method, the experimental sepsis model was created. The lung and kidney tissues were removed at the end of the experiment. Biochemical and immunohistochemical analyzes were performed. Hes was administered by oral gavage at the doses of 100 and 200 mg/kg for 15 days.

Results:

Total oxidant status (TOS), malondialdehyde (MDA) and oxidative stress index (OSI) levels, myeloperoxidase (MPO) activity raised significantly while superoxide dismutase (SOD) and total antioxidant status (TAS) values declined in CLP group compared to sham group in lung and kidney tissues. On the contrary, SOD and TAS levels increased while MPO activity, TOS, OSI and MDA levels decreased due to Hes treatments. Caspase-3 and LC3B immunopositivity raised significantly in CLP group compared to sham group in lung and kidney tissues while decreased was observed in Hes treatment groups.

Conclusion:

In this study, in the light of our biochemical and immunohistochemical results we conclude that, Hes demonstrated an effective protection against CLP-induced lung and kidney tissue injuries in rats.

Key Words: Sepsis, Hesperidin, Lung, Kidney, Oxidative stress, Autophagy

ÖZ

Amaç:

Bu çalışmada, sıçanlarda çekal ligasyon ve delme (CLP) ile tetiklenen akciğer ve böbrek hasarlarına karşı hesperidin (Hes) potansiyel yararlı özellikleri incelenmiştir.

Gereç ve Yöntemler:

32 adet Wistar Albino erkek rat rastgele olarak sham, CLP, Hes 100 mg/kg ve Hes 200 mg/kg

DOI: 10.53394/akd.1037348

gruplarına ayrıldı. Anestezi altında CLP işlemi için karın bölgesi traş edilerek temizlendi. Çekum 4,0 sütür ile bağlandı ve 18' lik iğne ile delindi. Bu metod kullanılarak deneysel sepsis modeli oluşturuldu. Deneyin sonunda akciğer ve böbrek dokuları çıkarıldı. Biyokimyasal ve immünohistokimyasal analizler yapıldı. Hes, 15 gün süreyle 100 ve 200 mg/kg dozlarında oral gavaj ile uygulandı.

Bulgular:

Sham grubu CLP grubu ile kıyaslandığında akciğer ve böbrek dokularında Total oksidan durum (TOS), malondialdehit (MDA) ve oksidatif stres indeksi (OSI) düzeyleri, miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi anlamlı olarak artarken süperoksit dismutaz (SOD) ve total antioksidan durum (TAS) değerleri azaldı. Bunun aksine, Hes tedavilerine bağlı olarak SOD ve TAS seviyeleri artarken MPO aktivitesi, TOS, OSI ve MDA seviyeleri azalmıştır. Sham grubu CLP grubu ile kıyaslandığında akciğer ve böbrek dokularında Kaspaz-3 ve LC3B immünopozitifliği anlamlı olarak artarken, Hes tedavi gruplarında azalma gözlemlendi.

Sonuç:

Bu çalışmada, sunduğumuz biyokimyasal ve immünohistokimyasal bulgularımız ışığında, Hes' in sıçanlarda CLP' ye bağlı akciğer ve böbrek dokusu hasarlarına karşı etkili bir koruma sağladığı belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Sepsis, Hesperidin, Akciğer, Böbrek, Oksidatif stres, Otofaji

INTRODUCTION

Sepsis is a complicated syndrome that occurs in case of systemic inflammatory response syndrome (SIRS). SIRS results from infection which is mediated by endogenous mediators affecting all organs and systems (1). Sepsis leads to respiratory, renal, hepatic, cardiovascular and endocrine organ dysfunctions as a result of many changes such as increased microvascular permeability, acute lung injury, coagulation abnormalities, hypovolemia, decreased myocardial contractility, hypoxia, decreased systemic vascular resistance and hyperglycemia (2). Lungs are believed to be the first and mostly affected organ due to intraabdominal sepsis (3). SIRS can develop for many reasons. Localized or widespread infections, trauma, burns or acute pancreatitis may be the cause of SIRS (4). The most important source of free oxygen radicals (ROS) for aerobic organisms is molecular oxygen. 98% of molecular oxygen is normally converted to water by cytochrome oxidase enzyme, while the rest is converted into the reactive toxic products of reduction. ROS also occurs due to enzymatic oxidation of arachidonic acid, as an intermediate product of catalytic cycles of enzymes. We can expect ROS formation due to the oxidation of unsaturated fatty acids or during phagocytosis function of phagocytes (5). In pathological processes such as ischemia and sepsis, the equilibrium between oxidants and antioxidants is disrupted and this results in oxidative stress which reveals the harmful effects of oxidants (6). Oxidative stress is involved in the immune system's response to systemic damage, both with its

extracellular effects and as an intracellular signal. In sepsis, ROS plays a key role in the pathogenesis of hemodynamic disorder and organ failure. It induces cytotoxicity in organs and causes changes in cell signal pathways (7).

Hesperidin (Hes), a flavonoid; consists of flavanone hesperitin and disaccharide rutinoside. Hes is the most common flavonoid in orange and lemon (8). It has anti-inflammatory, antioxidant, anti-allergic, hypolipidemic, anti-carcinogenic and vascular protective effects (9, 10). Hes has been shown to affect the histamine release and arachidonic acid metabolism (7). The effect of the Hes to destroy free oxygen radicals has been reported in the literature. It also inhibits the effects of pro-inflammatory mediators (11).

Here, we investigated the possible beneficial effects of Hes against lung and kidney injuries induced by CLP model which is similar to clinical sepsis with metabolic and hemodynamic properties.

MATERIALS and METHODS

Animals and Ethical Approval

Experimental process of the study was performed at Experimental Animals Research and Application Center of Atatürk University. The present study was admitted by Atatürk University Experimental Animal Ethics Committee (Protocol Number:25.01.2018/1). 32 Wistar type Albino male rats weighing 270-280 g, were acquired from the same center. Rats were held in cages with appropriate conditions including humidity of 55±5%, temperature of 22±2 °C under a 12 h light /12 h dark cycle. Rats were supplied with standard rat feed and drinking water. All animals were deprived of food 12 hours prior to the experiment, but were allowed to drink water.

Experimental Process, Drugs and Groups

Rats were fixed in supine position. The abdominal region of the animals were shaved and disinfected via 10% povidone iodine. The experimental process was performed under anesthesia. Thiopental sodium (50 mg/kg, Ulagay, İstanbul, Turkey) was preferred for the anesthesia (12). Hes solution was prepared in 0.5% CMC. Hesperidin (98%) and sodium carboxymethyl cellulose (CMC) was provided by Sigma-Aldrich Co. USA.

Rats were weighed and classified as 4 groups. The groups were designed as follows;

Sham group (n=8): In the abdominal midline of the rats, a 1-2 cm incision was made and closed back. After 16-18 hours (sepsis time), tissues of lungs and kidneys were excised.

CLP group (n=8): Following the same incision in sham group, the abdominal muscles and peritoneum were crossed and the cecum was removed. It was tied with a 4.0 suture with a size of 2 cm at the distal part of cecum. In addition, 4 holes were drilled from this distal cecum region with the help of an 18 gauge needle. Afterwards, the cecum and intestine sections were placed back into abdomen. 2 ml of saline was emptied into the abdomen and the incision line was sutured. CLP method was selected with the reference of a previous experimental study (13).

Hes 100 mg/kg group (n=8): 100 mg/kg Hes was adminis-

tered once a day for 15 days by oral gavage. After the application of last dose of Hes, CLP induction was carried out as described in group II.

Hes 200 mg/kg group (n=8): 200 mg/kg of Hes was administered once daily for 15 days with oral gavage and all procedures in the group II were repeated.

After 16-18 hours, these rats were sacrificed, the lung and kidney tissues were collected.

Biochemical Measurements

Tissue samples, each weighing 100 mg, were homogenized by 2 mL of phosphate buffer solution (PBS) and centrifuged at 5000 rpm at +4 °C for 20 minutes. The supernatants were kept at -80 °C in eppendorf tubes. The values of total oxidant status (TOS) and total antioxidant status (TAS) were determined using ELISA kits (Rel Assay Diagnostics). The rate of TOS to TAS was accepted as oxidative stress index (OSI). The measurement of malondialdehyde (MDA) (14), myeloperoxidase (MPO) (15) and superoxide dismutase (SOD) (16) levels were carried out as described in previous studies.

Immunohistochemical (IHC) Staining

After the kidney and lung tissues were held in neutral formaldehyde solution for 24 hours, formaldehyde was removed by washing with tap water. Tissues were routinely blocked through alcohol-xylol and blocked in paraffin. Following the tissue deparaffinization, they were taken on the polylysine coated slide and left for 10 minutes in 3% H₂O₂ and washed in phosphate buffered solution (PBS) to passivate the activity of endogenous peroxidase. Then, they were held in antigen retrieval solution at 500w for 10 minutes and washed in PBS to reveal antigens in the tissues. To prevent nonspecific binding, protein block solution was added and washed in PBS. Light chain 3 (LC3B) (Abcam, Cat. No: ab48394 Dilution: 1/200) and cleaved caspase-3 (Novus Biological, Cat. No: NB600-1235, Dilution: 1/100) were applied as primary antibody to PBS-washed sections. After all, the procedure specified by Expose mouse and rabbit specific HRP/DAB detection IHC kit (Abcam: ab80436) was performed. 3,3'-diaminobenzidine chromogen was used and hematoxylin was preferred for contrast staining. Positive cells were investigated under a light microscope at 20x magnification.

Statistical Analyses

Firstly, one-way ANOVA test was chosen for biochemical data and then Tukey HSD test was preferred for multiple comparisons. The results were given as Mean±Standard Deviation (SD). A p value below 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Lung Tissue Biochemical Results

The changes in TAS, TOS, OSI parameters were demonstrated in Table I. SOD, MPO, MDA levels were presented in Figure 1. TAS level decreased in CLP group compared to sham group and increased in both Hes treatment groups compared to CLP group (p<0.05). TOS, MPO, MDA and OSI

levels were elevated in CLP group compared to sham group and diminished in both Hes treatment groups compared to CLP group (p<0.05). SOD enzyme levels did not differ among the groups (p>0.05).

Table I: Effects of Hes treatment on biochemical parameters in CLP-induced lung injury.

Experimental Groups (n=8)	TAS (mmol/L)	TOS (µmol/L)	OSI (arbitrary unit)
Sham	0.79 ± 0.14	8.75 ± 1.00	1.11 ± 0.18
CLP	0.23 ± 0.09 ^a	10.36 ± 0.81 ^a	5.22 ± 2.15 ^a
Hes 100 mg/kg	0.65 ± 0.20 ^b	8.50 ± 0.85 ^b	1.42 ± 0.47 ^b
Hes 200 mg/kg	0.73 ± 0.08 ^b	8.41 ± 0.37 ^b	1.04 ± 0.42 ^b

^ap < 0.05 compared to sham group. ^bp < 0.05 compared to CLP group.

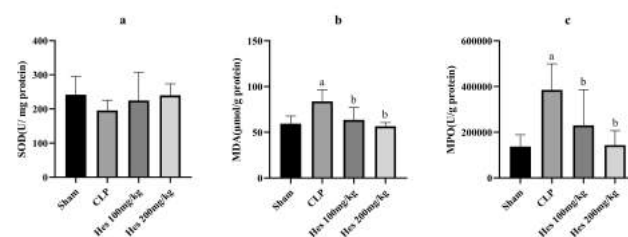


Figure 1: Effect of Hes on the levels of (a) SOD, (b) MDA and (c) MPO in CLP-stimulated lung tissues. ^ap<0.05 compared to sham group and ^bp<0.05 compared to CLP group. Data were expressed as Mean±SD.

Kidney Tissue Biochemical Results

The changes in TAS, TOS and OSI parameters (Table II) and SOD, MPO and MDA parameters (Figure 2) were presented. No significant difference among the groups was detected for the TAS levels (p>0.05). TOS, OSI and MDA levels raised in CLP group compared to sham group and declined in HES treatment groups compared to CLP group (p<0.05). SOD enzyme levels decreased in CLP group compared to sham group (p<0.05). SOD level increased in high dose Hes treatment group compared to CLP group (p<0.05). MPO activity did not display any difference among the groups (p>0.05).

Table II: Effects of Hes treatment on biochemical parameters in CLP-induced kidney injury.

Experimental Groups (n=8)	TAS (mmol/L)	TOS (µmol/L)	OSI (arbitrary unit)
Sham	1.67 ± 0.38	6.80 ± 0.96	0.42 ± 0.10
CLP	1.35 ± 0.28	8.35 ± 0.57 ^a	0.65 ± 0.18 ^a
Hes 100 mg/kg	1.63 ± 0.22	7.10 ± 0.94 ^b	0.44 ± 0.10 ^b
Hes 200 mg/kg	1.57 ± 0.26	6.74 ± 0.73 ^b	0.41 ± 0.05 ^b

^ap < 0.05 compared to sham group. ^bp < 0.05 compared to CLP group.

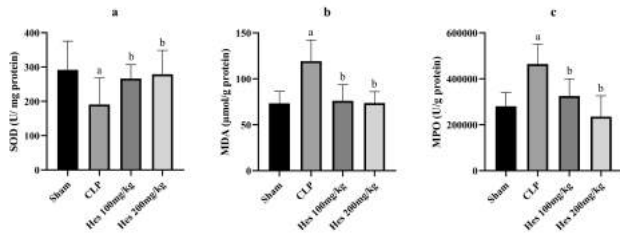


Figure 2: Effect of Hes on the levels of (a) SOD, (b) MDA and (c) MPO in CLP-stimulated kidney tissues. $p < 0.05$ compared to sham group and $p < 0.05$ compared to CLP group. Data were expressed as Mean±SD.

IHC Results

Caspase-3 and LC3B IHC staining in lung tissues were presented in figure 3. For the lung tissues, there was no caspase-3 immunopositivity in sham group while it was intense in CLP group. A decrease in caspase-3 immunopositivity was observed in Hes 100 mg/kg dose group. In Hes 200 mg/kg dose group, caspase-3 immunopositivity was found quite mildly. There was no immunopositivity in sham group for the LC3B staining. In Hes 100 mg/kg dose group, a decrease in LC3B immunopositivity was observed and it was quite mild in Hes 200 mg/kg dose group.

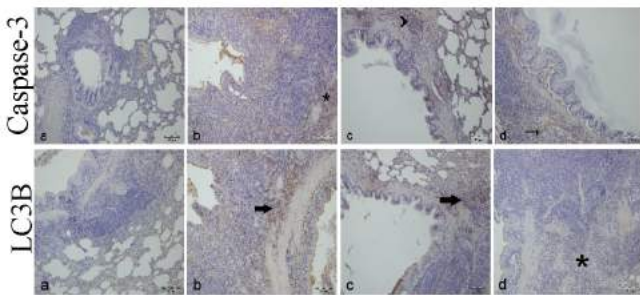


Figure 3: Presentation of Caspase-3 and LC3B IHC staining in lung tissues a) Sham group b) CLP group, intense immunopositivity in BALT (star or arrow) c) Hes 100 mg/kg, moderate immunopositivity in BALT (arrow or arrow head) d) Hes 200 mg/kg group, mild immunopositivity in BALT (star or arrow).

Caspase-3 and LC3B IHC staining in kidney tissues are presented in Figure 4. Caspase-3 immunopositivity was not seen in sham group. It was observed intensively in tubules and glomerulus samples of CLP group. In Hes 100 mg/kg dose group, caspase-3 immunopositivity was at medium severity in tubules and it was mildly present in tubules of Hes 200 mg/kg dose group. There was no immunopositivity in sham group for the LC3B staining. On the other side, LC3B immunopositivity was intense in both CLP and Hes 100 mg/kg dose groups. In Hes 200 mg/kg dose group, a decrease in LC3B immunopositivity was observed.

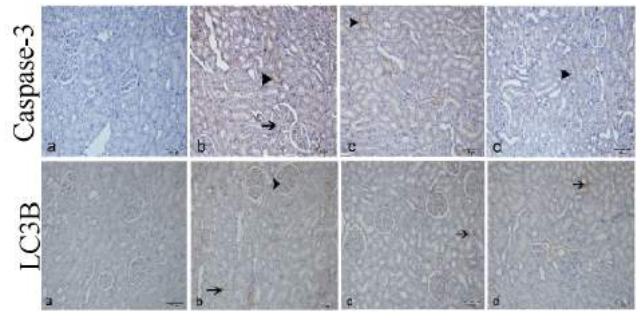


Figure 4: Presentation of Caspase-3 and LC3B IHC staining in kidney tissues a) Sham group b) CLP group, glomerulus (arrow) and tubules (arrow head) display intense immunopositivity c) Hes 100 mg/kg, moderate immunopositivity in tubules (arrow head) d) Hes 200 mg/kg group; mild immunopositivity in tubules (arrow head).

DISCUSSION

Sepsis is the widespread inflammatory response which can occur in both primary focus of infection and remote organs (17). It is characterized by infection and inflammation which causes mortality (18). Surviving ratio of septic patients increases with care (19). Sepsis is an important and extensive clinical condition demonstrating morbidity and mortality. 20-30% of one million sepsis cases results in death in North America annually. Sepsis is the most common death cause in hospitalized patients (20-22). It mostly results from bacterial infections. It causes end organ failure. Infection induces SIRS which causes multiple organ failure and immunological abnormalities (23, 24). CLP model has been used to be able to solve the mechanisms of sepsis (25, 26). It is widely used among the many murine models of sepsis (27, 28). In CLP experimental model, intestinal flora is used to form peritonitis and this resembles bowel perforation. Sepsis duration and range of bacterial flora are quite similar with clinical sepsis cases (29, 30).

Free radicals emerge as the natural product of physiological activity in the body and they are balanced by the oxidant-antioxidant mechanisms. In cases where excessive production of free radicals occurs or antioxidant defense mechanisms remain incapable, oxidative stress occurs. Due to oxidative stress, cell damage can occur as a result of free radicals reacting with cell membrane lipids, DNA, carbohydrates and proteins (31). Antioxidants reduce the damage caused by radicals, suppress radical formation mechanisms, neutralize the produced radicals, stop chain reactions that cause radical production including lipid peroxidation and ultimately provide cell defense (32). Even though several studies have been performed (13, 33-35), the pathophysiology of sepsis in humans remains unclear (36, 37). Clinical and experimental studies support the benefits of antioxidants against sepsis including lung injury as remote organ (38, 39). Antioxidants may alleviate sepsis related inflammation and tissue injury by means of free radical scavenging and enhancing antioxidant

defense system (40, 41).

Free radicals lead to lipid peroxidation which reduces membrane potential and results in cell injury. MDA is a lipid peroxidation product and also causes serious cell damage (42). Therefore, ROS and MDA are considered as biomarkers for the detection of oxidative stress (43). Elevation was observed in MDA levels after lipid peroxidation in CLP-induced rat sepsis models (44, 45). MPO enzyme is considered as an indicator for neutrophil infiltration (46). During inflammation, neutrophils release excessive amounts of MPO (47). SOD is the primary antioxidant associated with scavenging free radicals (48).

High levels of ROS in the cells lead to the stimulation of the apoptosis, while the low levels act as a signaling molecule that regulates cell growth and survival (49). When the ROS production is inducted, it results in pro-apoptotic gene upregulation, caspase activation and apoptotic cell death (50). The caspases are triggered by signals that activate apoptosis and actively take part in apoptosis pathways (51). Caspase 3, 6 and 7 are responsible for breaking down of cells (52). In previous studies using an experimental sepsis model, it was found that especially MDA levels increased significantly in sepsis, but the antioxidant defense was insufficient (44, 45, 53). The results of the present study are consistent with the findings of previous studies.

Autophagy involves autophagosome formation that ingests dysfunctional or damaged organelles and proteins. Actually, autophagy is necessary for development and differentiation as well as cellular maintenance (54-56). Although autophagy maintains cellular homeostasis, it also can be protective or harmful due to the conditions (57). LC3B is a cellular indicator of autophagy (58). In the beginning of autophagy, phagophore occurs. Phagophore is a sort of membrane where LC3-I and lipids are attached (59, 60). LC3-II accumulation is evaluated as a marker of damaged autophagy (61). In a CLP-induced experimental sepsis model, the level of LC3-II in the heart tissues were significantly increased (62, 63). In accordance with the results of previous studies, current study shows that LC3B immunopositivity is intense in CLP and decreases with Hes administration.

CONCLUSION

In this study, it has been shown that treatment with Hes reduces lung and kidney injuries in experimental animals exposed to CLP-induced sepsis model. Further studies would be helpful to explain the possible protective mechanisms in lung and kidney injuries induced by sepsis.

Conflict of interest

None.

Data availability statement

None.

Ethics Committee Approval

The present study was admitted by Atatürk University Experimental Animal Ethics Committee (Protocol Number:25.01.2018/1).

Financial Disclosure

No support was received from any institution in the realization of this study. The necessary resources for the study were provided by the authors. There is no financial conflict between the authors.

Author Contributions

Güzel Erdoğan D, Tanyeli A, Ekinçi Akdemir FN, Güler MC, and Eraslan E contributed in the planning of design and animal experimental process, literature review, critical language revision and writing of this study. Çomaklı S performed histopathological and immunohistochemical evaluations. Polat E carried out the biochemical measurements and statistical analyses.

REFERENCES

1. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *Bmj* 2007; 335(7625): 879-83.
2. Russell JA. Management of sepsis. *New Eng J Med* 2006; 355(16):1699-713.
3. Babayigit H, Kucuk C, Sozuer E, Yazici C, Kose K, Akgun H. Protective effect of beta-glucan on lung injury after cecal ligation and puncture in rats. *Intensive Care Med* 2005; 31(6): 865-70.
4. Klosterhalfen B, Bhardwaj R. Septic shock. *General Pharmacology: The Vascular System* 1998; 31(1): 25-32.
5. Chang B, Nishikawa M, Sato E, Utsumi K, Inoue M. L-Carnitine inhibits cisplatin-induced injury of the kidney and small intestine. *Arch Biochem Biophys* 2002; 405(1): 55-64.
6. Kaymak C, Basar H, Sardas S. Reactive oxygen species (ROS) generation in sepsis. *FABAD J Pharm Sci* 2011; 36(1): 41-7.
7. De Jong HK, Van Der Poll T, Wiersinga WJ. The systemic pro-inflammatory response in sepsis. *J Innate Immun* 2010; 2(5): 422-30.
8. Garg A, Garg S, Zaneveld L, Singla A. Chemistry and pharmacology of the citrus bioflavonoid hesperidin. *Phytother Res* 2001; 15(8): 655-69.
9. Ekinçi Akdemir FN, Gulcin I, Karagoz B, Soslu R, Alwasel SH. A comparative study on the antioxidant effects of hesperidin and ellagic acid against skeletal muscle ischemia/reperfusion injury. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2016; 31(4): 114-8.
10. Garg A, Garg S, Zaneveld LJ, Singla AK. Chemistry and pharmacology of the Citrus bioflavonoid hesperidin. *Phytother Res* 2001; 15(8): 655-69.
11. Jin MJ, Kim U, Kim IS, Kim Y, Kim D-H, Han SB, Kim DH, Kwon OS, Yoo HH. Effects of gut microflora on pharmacokinetics of hesperidin: a study on non-antibiotic and pseudo-germ-free rats. *J Toxicol Environ Health, Part A*. 2010; 73(21-22): 1441-50.
12. Tanyeli A, Ekinçi Akdemir FN, Eraslan E, Guler MC, Nacar T. Anti-oxidant and anti-inflamatur effectiveness of caftaric acid on gastric ulcer induced by indomethacin in rats. *Gen Physiol Biophys* 2019; 38(2): 175-81.
13. Ekinçi Akdemir FN, Tanyeli A. The Antioxidant Effect of Fraxin against Acute Organ Damage in Polymicrobial Sepsis Model induced Cecal Ligation and Puncture. *Turk J Sci* 2019; 4(1): 22-9.
14. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for Lipid Peroxides in Animal-Tissues by Thiobarbituric Acid Reaction. *Anal Biochem* 1979; 95(2): 351-8.
15. Bradley PP, Priebat DA, Christensen RD, Rothstein G. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J Invest Dermatol* 1982; 78(3): 206-9.
16. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A Simple Method for Clinical Assay of Superoxide-Dismutase. *Clin Chem* 1988; 34(3): 497-500.
17. Neviere RR, Cepinskas G, Madorin WS, Hoque N, Karmazyn M, Sibbald WJ, Kvietys PR. LPS pretreatment ameliorates peritonitis-induced myocardial inflammation and dysfunction: role of myocytes. *Am J Physiol* 1999; 277(3): 885-92.
18. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, Iwashyna TJ. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *Jama* 2014; 312(1): 90-2.
19. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *Jama* 2014; 311(13): 1308-16.
20. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, Pérez, XL, Sirvent JM, Group ES. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Res Critical Care Med* 2009; 180(9): 861-6.
21. Husak L, Marcuzzi A, Herring J, Wen E, Yin L, Capan DD, Cernat G. National analysis of sepsis hospitalizations and factors contributing to sepsis in-hospital mortality in Canada. *Healthcare quarterly (Toronto, Ont)* 2010; 13: 35-41.
22. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *New Eng J Med* 2013; 369(21): 2063.
23. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Med* 2003; 31(4): 1250-6.
24. Munford RS. Severe sepsis and septic shock: the role of gram-negative bacteremia. *Annu Rev Pathol* 2006; 1: 467-96.
25. Remick DG, Newcomb DE, Bolgos GL, Call DR. Comparison of the mortality and inflammatory response of two models of sepsis: lipopolysaccharide vs. cecal

- ligation and puncture. *Shock* (Augusta, Ga) 2000; 13(2): 110-6.
26. Wichterman KA, Baue AE, Chaudry IH. Sepsis and septic shock--a review of laboratory models and a proposal. *J Surg Res* 1980; 29(2): 189-201.
 27. Howell GM, Gomez H, Collage RD, Loughran P, Zhang X, Escobar DA, Billiar TR, Zuckerbraun BS, Rosengart MR. Augmenting autophagy to treat acute kidney injury during endotoxemia in mice. *PloS one* 2013; 8(7): 69520.
 28. Zhang X, Guo L, Collage RD, Stripay JL, Tsung A, Lee JS, Rosengart MR. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase (CaMK) I α mediates the macrophage inflammatory response to sepsis. *J Leukoc Biol* 2011; 90(2): 249-61.
 29. Macdonald J, Galley HF, Webster NR. Oxidative stress and gene expression in sepsis. *Brit J Anaesth* 2003;90(2):221-32.
 30. Poli-de-Figueiredo LF, Garrido AG, Nakagawa N, Sannomiya P. Experimental models of sepsis and their clinical relevance. *Shock* (Augusta, Ga) 2008; 38(1): 53-9.
 31. Sorg O. Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality? *C R Biol* 2004; 327(7): 649-62.
 32. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 108(8): 652-9.
 33. Quoilin C, Mouithys-Mickalad A, Lecart S, Fontaine-Aupart MP, Hoebeker M. Evidence of oxidative stress and mitochondrial respiratory chain dysfunction in an in vitro model of sepsis-induced kidney injury. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1837(10): 1790-800.
 34. Lowes DA, Webster NR, Murphy MP, Galley HF. Antioxidants that protect mitochondria reduce interleukin-6 and oxidative stress, improve mitochondrial function, and reduce biochemical markers of organ dysfunction in a rat model of acute sepsis. *Brit J Anaesth* 2013; 110(3): 472-80.
 35. Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Brit J Anaesth* 2011; 107(1): 57-64.
 36. Sagy M, Al-Qaqa Y, Kim P. Definitions and pathophysiology of sepsis. *Curr Prob Pediatr AD* 2013; 43(10): 260-3.
 37. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ* (Clinical research ed) 2016; 353: 1585.
 38. Chu SJ, Chang DM, Wang D, Hsu K, Chiang CH. Protective effect of lipophilic antioxidants on phorbol-induced acute lung injury in rats. *Critical Care Med* 2001; 29(4): 819-24.
 39. Ortolani O, Conti A, De Gaudio AR, Masoni M, Novelli G. Protective effects of N-acetylcysteine and rutin on the lipid peroxidation of the lung epithelium during the adult respiratory distress syndrome. *Shock* (Augusta, Ga) 2000; 13(1): 14-8.
 40. Ritter C, Andrades ME, Reinke A, Menna-Barreto S, Moreira JC, Dal-Pizzol F. Treatment with N-acetylcysteine plus deferoxamine protects rats against oxidative stress and improves survival in sepsis. *Critical Care Med* 2004; 32(2): 342-9.
 41. Zolali E, Hamishekar H, Maleki-Dizaji N, Majidi Zolbanin N, Ghavimi H, Kouhsoltani M, Asgharian P. Selenium effect on oxidative stress factors in septic rats. *Adv Pharm Bull* 2014; 4(3): 289-93.
 42. Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J Lipid Res* 1998; 39(8): 1529-42.
 43. Topdağı Ö, Tanyeli A, Ekinçi Akdemir FN, Eraslan E, Güler MC. Barbaloin Attenuates Oxidative Testicular Injury Induced by Ischemia Reperfusion via Antioxidant Effects. *Turk J Sci* 2020; 5(1): 28-33.
 44. Toklu HZ, Tunali Akbay T, Velioglu-Ogunc A, Ercan F, Gedik N, Keyer-Uysal M, Sener G. Silymarin, the antioxidant component of *Silybum marianum*, prevents sepsis-induced acute lung and brain injury. *J Surg Res* 2008; 145(2): 214-22.
 45. Koksall GM, Sayilgan C, Aydin S, Oz H, Uzun H. Correlation of plasma and tissue oxidative stresses in intra-abdominal sepsis. *J Surg Res* 2004; 122(2): 180-3.
 46. Funakoshi T, Ishibe Y, Okazaki N, Miura K, Liu R, Nagai S, Minami Y. Effect of re-expansion after short-period lung collapse on pulmonary capillary permeability and pro-inflammatory cytokine gene expression in isolated rabbit lungs. *Brit J Anaesth* 2004; 92(4): 558-63.
 47. Gaut JP, Yeh GC, Tran HD, Byun J, Henderson JP, Richter GM, Brennan ML, Lusic AJ, Belaouaj A, Hotchkiss RS, Heinecke JW. Neutrophils employ the myeloperoxidase system to generate antimicrobial brominating and chlorinating oxidants during sepsis. *PNAS USA* 2001; 98(21): 11961-6.

48. Tanyeli A, Güzel Erdoğan D, Ekinci Akdemir FN, Eraslan E and Güler MC. The Role of Chlorogenic Acid in Alleviating Intestinal Ischemia/Reperfusion-Induced Lung Injury, *New Trend Med Sci* 2020; 1(2): 59-64.
49. Kroemer G, Mariño G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell* 2010; 40(2): 280-93.
50. Tuncer AA, Bozkurt MF, Koken T, Dogan N, Pektas MK, Baskin Embleton D. The Protective Effects of Alpha-Lipoic Acid and Coenzyme Q10 Combination on Ovarian Ischemia-Reperfusion Injury: An Experimental Study. *Adv Med* 2016; 2016: 3415046.
51. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407(6805): 770.
52. Kaufmann SH, Earnshaw WC. Induction of apoptosis by cancer chemotherapy. *Exp Cell Res* 2000; 256(1): 42-9.
53. Eraslan E, Tanyeli A, Güler MC, Ekinci-Akdemir FN, Nacar T, Topdağı Ö, Polat E. Nrf2 inhibitor brusatol ameliorates cecal ligation and puncture-induced lung injury in rats via anti-inflammation and anti-oxidative stress. *Turk Hij Den Biyol Derg* 2020; 77(4): 467-476.
54. Almasaudi SB, Abbas AT, Al-Hindi RR, El-Shitany NA, Abdel-Dayem UA, Ali SS, Saleh RM, Al Jaouni SR, Kamal MA, Harakeh SM. Manuka Honey Exerts Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities That Promote Healing of Acetic Acid-Induced Gastric Ulcer in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017; 2017: 5413917.
55. Tanida I, Ueno T, Kominami E. LC3 conjugation system in mammalian autophagy. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36(12): 2503-18.
56. Qu L, Chen C, Chen Y, Li Y, Tang F, Huang H, He W, Zhang R, Shen L. High-Mobility Group Box 1 (HMGB1) and Autophagy in Acute Lung Injury (ALI): A Review. *Med Sci Monit* 2019; 25: 1828-37.
57. Wang K, Chen Y, Zhang P, Lin P, Xie N, Wu M. Protective Features of Autophagy in Pulmonary Infection and Inflammatory Diseases. *Cells* 2019; 8(2).
58. Klionsky DJ, Abeliovich H, Agostinis P, Agrawal DK, Aliev G, Askew DS, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy in higher eukaryotes. *Autophagy* 2008; 4(2): 151-75.
59. Barth S, Glick D, Macleod KF. Autophagy: assays and artifacts. *J Pathol* 2010; 221(2): 117-24.
60. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol* 2010; 221(1): 3-12.
61. Wu XJ, Yan XT, Yang XM, Zhang Y, Wang HY, Luo H, et al. GTS-21 ameliorates polymicrobial sepsis-induced hepatic injury by modulating autophagy through alpha7nAChRs in mice. *Cytokine* 2020; 128: 155019.
62. Hsieh CH, Pai PY, Hsueh HW, Yuan SS, Hsieh YC. Complete induction of autophagy is essential for cardioprotection in sepsis. *Ann Surg* 2011; 253(6): 1190-200.
63. Moulis M, Vindis C. Methods for Measuring Autophagy in Mice. *Cells* 2017 ;6(2).

COVID-19'lu Hastalardaki Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi: Pandemi Bir Merkez Olan Ankara Şehir Hastanesi Deneyimi

Evaluation of Prognostic Factors in Patients with COVID-19: Ankara City Hospital Experience as a Pandemic Center

Emrah SALMAN¹, Nevreste ÇELİKBİLEK², Birsen ÖZDEM², Sibel GÖKAY², Sibel AYDOĞAN², Fisun KIRCA², Alparslan TOYRAN², Reyhan BİLİCİ SALMAN³, Bedia DİNÇ²

1 Ankara Şehir Hastanesi, Temel İmmünoloji, Ankara, Türkiye

2 Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Ankara, Türkiye

3 Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Emrah SALMAN

Ankara Şehir Hastanesi, Temel İmmünoloji, Ankara, Türkiye
emrahsalman85@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : Ocak 27, 2021
Kabul tarihi / Accepted : Şubat 25, 2021
Elektronik yayın tarihi : Ocak 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atf:
Cite this article as:
Salman E, Çelikbilek N, Özdem B, Gökay S, Aydoğan S, Kırca F, Toyran A, Bilici Salman R, Dinç B.
COVID-19'lu Hastalardaki Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi: Pandemi Bir Merkez Olan Ankara Şehir Hastanesi Deneyimi.
Akd Tıp D 2022; 8(1):9-15.

Emrah Salman
ORCID ID: 0000-0002-5293-0803
Nevreste Çelikbilek
ORCID ID: 0000-0001-6245-5383
Birsen Özdem
ORCID ID: 0000-0001-8714-7117
Sibel Gökay
ORCID ID: 0000-0002-8303-901X
Sibel Aydoğan
ORCID ID: 0000-0001-8820-032X
Fisun Kırca
ORCID ID: 0000-0003-0959-9091
Alparslan Toyran
ORCID ID: 0000-0002-0218-4881
Reyhan Bilici Salman
ORCID ID: 0000-0002-2523-1695
Bedia Dinç
ORCID ID: 0000-0001-8318-2556

ÖZ

Amaç:

Klinik serviste ve yoğun bakımda takip edilen COVID-19'lu hastalarda temel klinik karakteristikler ve laboratuvar indekslerini sistematik olarak analiz ederek erken dönemde hastalığın olası seyri hakkında ön görüde bulunabilmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler:

Bu retrospektif, tek merkezli çalışma 1 Nisan ile 31 Mayıs 2020 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Hastalar serviste ve yoğun bakımda takip edilen olmak üzere ikiye ayrıldı ve klinik veriler iki grup arasında karşılaştırıldı. Yoğun bakımdaki COVID-19 hastaları için bağımsız erken prediktörleri tanımlamak için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. İnterlökin-6'nın yoğun bakımda yatışı öngörmesinde tanınal değerinin olup olmadığının belirlenebilmesi için ROC analizi yapıldı.

Bulgular:

Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre artan yaş (Odds oranı [OR] 1,1;%95 güven aralığı [GA] 1,06–1,14; p<0,001), lenfosit sayısının düşüklüğü (OR= 0,1;%95 GA 0,03–0,30; p<0,001) ve yüksek interlökin 6 düzeyleri (OR= 1,01;%95 GA 1,00–1,02; p<0,001) bağımsız olarak yoğun bakımda yatan COVID-19'lu hastalarda önemli prediktörlerdendir. ROC eğrisinin altındaki alan 0,89 (%95 GA 0,85-0,94; p<0,001), sınır değer >19,85 pg/ml olarak tespit edildi.

Sonuç:

İleri yaş, lenfopeni ve yüksek interlökin 6 düzeyleri olan erken COVID-19'lu hastalarda progresyon daha ileri olup bu hastalar daha çok yoğun bakımda izlenmektedir. Eğer bir hasta bu üç kriterden birine sahipse hastalık sürecinin sürveyansı ve yoğun bakım önceliği artmaktadır. Kritik hastaların erken tespiti, COVID-19 salgınıyla mücadelede işleri kolaylaştıracaktır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, SARS-CoV-2, Lenfopeni, İnterlökin-6, Tek değişkenli analiz, Çok değişkenli analiz

ABSTRACT

Objective:

Aim of the study was to analyze systematically the basic clinical characteristics and laboratory indexes in patients with COVID-19 followed in clinical service and intensive care, and to predict the possible course of the disease in the early period.

Methods:

This retrospective, single-center study was conducted between April 1 and May 31, 2020 at Ankara City Hospital. The patients were divided into two groups: one received ordinary care, the other intensive therapy, and the clinical data were compared between the two groups. Univariate and multivariate logistic regression analysis were performed to identify independent early predictors for COVID-19 in patients independently hospitalized in intensive care. ROC analysis was performed to determine whether interleukin-6 has a diagnostic value in predicting hospitalization in intensive care.

Results:

Multivariable logistic regression analysis found that increasing age (adjusted odds ratio [OR], 1,1; 95% confidence interval [CI]; 1,06-1,14; $p<0,001$), lymphopenia (OR, 0,1; 95% CI: 0,03-0,30; $p<0,001$) and high levels of interleukin-6 (OR, 1,01; 95% CI: 1,00-1,02; $p<0,001$) were the important predictors of COVID-19 independently hospitalized in intensive care. The area under ROC curve of interleukin-6 was 0,89 [95% CI 0,85-0,94; $p<0,001$] and cut-off value was $>19,85$ pg/ml.

Conclusion:

Progression is more advanced in patients with early COVID-19 with increasing age, lymphopenia and high interleukin 6 levels, and these patients are mostly followed in intensive care. If a patient has one of these three criteria, surveillance of the disease process and intensive care priority increases. Early identification of critical patients will make things easier in tackling the COVID-19 outbreak.

Key Words: COVID-19, SARS-CoV-2, Lymphopenia, Interleukin-6, Univariate analysis, Multivariate analysis

GİRİŞ

Koronavirüsler zarflı, pozitif polariteli, tek iplikli RNA virüsleridir (1). Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan kentinde kökeni bilinmeyen pnömoni olgularının saptanmasından kısa süre sonra etkenin yeni bir koronavirüs olduğu saptanmış ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hastalığa "coronavirus disease-2019 (COVID -19)" adını vermiştir. Kısa süre sonra virüsün adı "severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)" olarak tanımlandı (2,3). SARS-CoV-2 özellikle de yaşlı ve komorbiditeleri (diyabet, obezite, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık) olan hastalarda önemli akciğer inflamasyonu, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), kardiyak ve renal hasara yol açmaktadır. SARS-CoV-2'ye karşı efektif bir immun yanıt COVID-19'un rezolüsyonunda önemlidir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar hastalığın şiddeti ile dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinler ve immün sistemin hücreleri arasında önemli bir ilişki olduğunu gösterdi (4). Virüs yayılımı ve viral replikasyonun sınırlanması, inflamasyon ve enfekte hücrelerin temizlenmesi için çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin yapımı ve CD4/CD8+T hücrelerin aktivasyonunu kapsayan antiviral tepkiler önemlidir (5,6).

Virüs tarafından oluşturulan doku hasarı proinflamatuvar granülositler ve makrofajların da katılımıyla interleukin 6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı artışına yol açar. Bu durum makrofaj aktivasyon sendromu veya sekonder hemofagositik lenfositosis olarak da adlandırılan sitokin fırtınasına neden olur (7). Vasküler permeabilite artışı, çoklu organ yetmezliği ve ölüm için artmış riskler ile karakterizedir. C-reaktif protein (CRP) hem akut hem de kronik inflamasyonda yaygın olarak kullanılan inflamasyon belirteçlerindedir. Serum CRP düzeyleri inflamasyon ve doku hasarını gösteren çeşitli hastalıkların seyri sırasında artabilmektedir (8).

Çalışmanın amacı klinik serviste ve yoğun bakımda takip edilen COVID-19'lu hastalarda temel klinik karakteristikler ve laboratuvar indekslerini sistematik olarak analiz ederek erken dönemde hastalığın olası seyri hakkında ön görüde bulunabilmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu retrospektif, tek merkezli çalışma 1 Nisan ile 31 Mayıs 2020 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Çalışmamıza COVID-19 tanısı almış, oksijen desteği olmadan sadece gözlem amaçlı serviste yatan ve yoğun bakıma alınmayan 300 hasta ve oksijen desteği olan ve yoğun bakıma alınan 66 hasta alındı. Laboratuvar testleri tüm hastalar için hastanemize başvuru sırasında alınan ilk PCR testi pozitifliğinden sonra alınan numunelerin sonucudur.

Hastaneye başvuruları sırasında alınan nazofarengeal ve orofarengeal örneklerinde SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testleri pozitif bulunan 366 yatan hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. IL-6 düzeyleri istenmemiş olan hastalar, hospitalizasyon sırasında akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalar, PCR konfirmasyonu olmayıp da klinik olarak COVID-19 tanısı konan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Veriler elektronik hasta kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Çalışma protokolü Ankara Şehir Hastanesi etik kurulunca onaylanmıştır (E1-20-776). Araştırma yayın etiğine ve Helsinki Deklerasyonuna uygun olarak gerçekleştirildi.

Çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bilimsel Çalışma Platformu aracılığıyla onaylandı (Tarih: 19.05.2020 ve Karar No: Emrah Salman 2020-05-17T19_36_58.xml).

Nazofarengeal ve orofarengeal örneklerde SARS-CoV-2 saptanması Real Time Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) metodu ile RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) genini hedef alarak gerçekleştirildi. Steril rayon veya dakron uçlu eküvyon çubuğu nazofarengeal ve orofarengeal örnekleri almak için kullanıldı. Örnek alımı tamamlandıktan sonra eküvyon uçları 2 ml'lik steril viral taşıma besiyerine aktarıldı. Örnek alımından en geç 12 saat içerisinde örnekler moleküler viroloji laboratuvarına ulaştırıldı. RNA izolasyonu Bi-Speedy viral nükleik asit izolasyon kitiyle (Bioeksen, İstanbul, Türkiye) üreticinin talimatları doğrultusunda gerçekleştirildi. PCR işlemi Bio-Speedy COVID-19 RT-qPCR saptama kiti (Bioeksen, İstanbul, Türkiye) ile Rotor-Gene Q cihazında (Qiagen,

Hilden, Almanya) gerçekleştirildi. Eşik döngü sayıları (Ct) 40 'dan az olanlar pozitif olarak değerlendirildi. CRP düzeyi (normal değeri<0,005 g/L) BNII nefelometre cihazı (Siemens, Erlangen, Almanya) ile ölçüldü. IL-6 düzeyi (normal değeri <3,4 pg/mL) elektrokemilüminesans yöntemi ile Immulite 2000 cihazı (Siemens, Erlangen, Almanya) ile ölçüldü. Sistemik immün-inflamasyon indeksi nötrofil ve platelet sayısının çarpımının lenfosit sayısına oranlanmasıyla saptanmaktadır ve hücrelerin düzeyi Siemens Advia 2120i cihazı (Siemens, Erlangen, Almanya) ile ölçüldü.

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (medyan) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi.

İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerin analizinde bağımsız örneklem için t-testi ve normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi tercih edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı. İki grup arasındaki istatistiksel açıdan anlamlı demografik ve laboratuvar veriler tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde istatistiksel açıdan anlamlı olan veriler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Çoklu regresyon analizinde backward LR yapılmıştır. İnterlökin-6'nın yoğun bakım hastalarının öngörülmesinde tanısız karar verdirici özellikleri ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi analizi ile incelendi. İstatistiksel analizlerde p < 0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 203'ü (%55,5) erkek hastalardı. Hastaların yaş ortalaması 45,9 idi.

Klinik serviste yatan hastaların yaş ortalaması 40,6 iken yoğun bakımda yatan hastaların yaş ortalaması 70'ti. (p <0,001). Yoğun bakımdaki hastaların 36'sı entübe olup bunlardan da 30'u vefat etmiştir. Sigara kullanan hasta sayısı 31'di (%8,5). En çok görülen komorbidite %12,8 ile hipertansiyon(HT) iken diyabetes mellitus(DM) %3,8, koroner arter hastalığı(KAH) %1,9, kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH) %1,4, kronik böbrek hastalığı (KBH)% 1,6 ve astım %1,9'du. İleri yaş, sigara kullanımı, nötrofil sayısının yüksekliği, lenfosit sayısının düşüklüğü, nötrofil lenfosit oranının (NLR) yüksekliği, CRP'nin yüksekliği, IL-6'nın yüksekliği, ferritinin yüksekliği, albüminin yüksekliği, prokalsitoninin yüksekliği, D-dimerin yüksekliği, LDH'nin yüksekliği, fibrinojenin yüksekliği, protrombin zamanının yüksekliği ve AST'nin yüksekliği yoğun bakımda yatan hastalarda istatistiksel olarak anlamlıydı (p <0,001; 0,03; <0,001; <0,001; <0,001; <0,001; <0,001; <0,001; <0,001; <0,001; <0,001; <0,001; <0,001; <0,001; <0,001) ayrıca platelet sayısının yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,16) (Tablo I).

Tablo I. COVID-19'lu hastaların hastaneye başvuru sırasındaki demografik ve laboratuvar bulguları

	Serviste yatan hastalar n=300 Ort.±s.s./Medyan/n%	Yoğun bakımda yatan hastalar n=66 Ort.±s.s./Medyan/n%	p
Yaş, yıl	40,6±17,9	70±12,3	<0,001 ¹
Yaş grubu			
1-19	%7,9		
20-29	%15,3		
30-49	%35,5		
50-59	%13,4		
60-80	%23,5		
>80	%4,4		
Cinsiyet			
Kadın	140 (%46,7)	23 (%34,8)	0,08 ²²
Sigara kullanımı	21 (%7)	10 (%15,2)	0,03 ²²
Beyaz küre sayısı, x10 ⁹ /L	5,32 (4,20-6,46)	6,84 (5,07-10,11)	<0,001 ²²
Nötrofil sayısı, x10 ⁹ /L	2,96 (2,17-4,13)	5,00 (3,14-7,92)	<0,001 ²²
Lenfosit sayısı, x10 ⁹ /L	1,49 (1,05-1,90)	0,72 (0,46-1,02)	<0,001 ²²
NLR	2,02 (1,30-3,31)	7,88 (4,79-11,38)	<0,001 ²²
Platelet sayısı, x10 ⁹ /L	231 (184-282)	206 (140,75-290)	0,16 ²²
SII	462,8 (295,1-806,1)	1761,2 (976,5-3089,2)	<0,001 ²²
CRP, mg/L	6,14 (1,65-27,4)	110,5 (49,12-173,75)	<0,001 ²²
IL-6, pg/mL	7,28 (3,90-14,75)	62,40 (34,72-151,75)	<0,001 ²²
Ferritin, µg/L	108 (33,8-229,77)	450 (202,55-874,9)	<0,001 ²²
Albümin, g/L	44 (41-46)	35 (30,25-40,4)	<0,001 ²²
Prokalsitonin, µg/L	0,03 (0,03-0,05)	0,21 (0,06-0,76)	<0,001 ²²
D-dimer, mg/L	0,35 (0,19-0,64)	1,5 (0,30-4,43)	<0,001 ²²
LDH, U/L	214 (179-264,7)	356 (218-486,5)	<0,001 ²²
Fibrinojen, g/L	3,18 (2,54-4,07)	4,58 (3,72-5,73)	<0,001 ²²
Protrombin zamanı, sn	12,2 (11,6-12,83)	13,5 (12,4-15,2)	<0,001 ²²
ALT, U/L	23 (17-36)	28 (17,5-49,5)	0,067 ²²
AST, U/L	21 (16-30)	45 (25,5- 104,8)	<0,001 ²²

Klinik serviste yatan hastalarda lenfopeni görülme oranı %11 iken yoğun bakım hastalarında lenfopeni görülme oranı %86,3'tü. Klinik serviste yatan hastalarda trombositopeni görülme oranı %10 iken yoğun bakım hastalarında trombositopeni görülme oranı %30,3'tü.

Bu iki grup komorbidite açısından karşılaştırıldığında; HT varlığı yoğun bakım hastalarında %33,3 (n= 22) ile daha yüksek olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01). DM varlığı yoğun bakım hastalarında %9,1 (n= 6) ile daha yüksek olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01). KOAH varlığı yoğun bakım hastalarında %6,1 (n= 4) ile daha yüksek olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,004). KBH varlığı yoğun bakım hastalarında %6,1 (n=4) ile daha yüksek olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,01). Bu iki grup arasında yoğun bakım hastalarında astım varlığı (%14,3) daha yüksek saptanmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmamıştır(p=0,63) ayrıca yoğun bakım hastalarında KAH varlığı (%3) daha yüksek saptanmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(p=0,61) (Tablo II).

Tablo II. COVID-19'lu hastaların komorbidite durumları

	Serviste yatan hastalar n(%)	Yoğun bakımda yatan hastalar n(%)	p
Ek hastalık varlığı	41 (%13,7)	31 (%47)	<0,001
HT varlığı	25 (%8,3)	22 (%33,3)	<0,001
DM varlığı	8 (%2,7)	6 (%9,1)	<0,001
KAH varlığı	5 (%1,7)	2 (%3)	0,61
KOAH varlığı	1 (%0,3)	4 (%6,1)	0,004
KBH varlığı	2 (%0,7)	4 (%6,1)	0,01
Astım varlığı	6 (%2)	1 (%14,3)	0,63

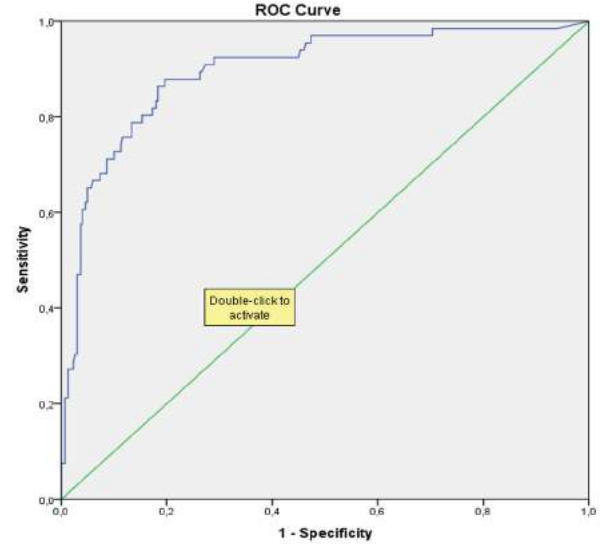
COVID-19 tanısı almış hastaların hastalığını ağır seyretmesi için olası prediktörleri ön görmek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre artan yaş (Odds oranı [OR] 1,1;%95 güven aralığı [GA] 1,06–1,14; p<0,001), lenfosit sayısının düşüklüğü (OR=0,1;%95 GA 0,03–0,30; p<0,001) ve yüksek IL-6 düzeyleri (Odds oranı [OR] 1,01;%95 güven aralığı [CI] 1,00–1,02); p<0,001 bağımsız olarak yoğun bakımda yatan COVID-19'lu hastalarda önemli prediktörlerdendir (Tablo III).

Tablo III. COVID-19 hastalığı ile ilişkili risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	Tek değişkenli model			Çok değişkenli model		
	OR	%95 güven aralığı	p	OR	%95 güven aralığı	p
Yaş, yıl	1,11	1,08-1,14	<0,001	1,10	1,06-1,14	<0,001
Sigara kullanımı	2,37	1,06-5,31	0,03			
Beyaz küre sayısı, x10 ⁹ /L	1,02	0,98-1,05	0,212			
Nötrofil sayısı, x10 ⁹ /L	1,26	1,15-1,38	<0,001			
Lenfosit, sayısı, x10 ⁹ /L	0,04	0,01-0,10	<0,001	0,10	0,03-0,30	<0,001
NLR	1,31	1,20-1,42	<0,001			
SH	1,001	1,001-	<0,001			
CRP, mg/L	1,02	1,01-1,02	<0,001			
IL-6, pg/mL	1,02	1,01-1,03	<0,001	1,01	1,00-1,02	<0,001
Ferritin, µg/L	1,002	1,002-1,003	<0,001			
Albümin, g/L	0,75	0,70-0,80	<0,001			
Prokalsitonin, µg/L	1,59	1,17-2,14	0,003			
D-dimer, mg/L	1,01	0,99-1,03	0,212			
LDH, U/L	1,00	1,007-	<0,001			
Fibrinojen, g/L	0,99	0,98-1,01	0,802			
Protrombin zamanı, sn	1,01	0,98-1,05	0,244			
AST, U/L	1,02	1,01-1,03	<0,001			
Ek hastalık	5,59	3,11-10,04	<0,001			
HT	5,50	2,85-10,59	<0,001			
DM	3,65	1,22-10,90	0,02			
KOAH	19,29	2,12-175,54	0,009			
KBH	9,61	1,72-53,64	0,01			

Kısaltma: OR, tahmini rölatif risk

İnterlökin-6'nın yoğun bakıma yatışın öngörülmesinde tanısal değerinin olup olmadığının belirlenebilmesi için ROC analizi yapıldı. ROC eğrisinin altındaki alan 0,89 (%95 güven aralığı 0,85-0,94; p<0,001), sınır değer 19,85 olarak tespit edildi. Bu sınır değerinde IL-6'nın yoğun bakıma yatışın öngörülmesinde %87,9 sensitivite, %81,3 spesifiteye sahip olduğu görüldü (Şekil 1).



Şekil 1. Yoğun bakıma yatan hastalarda IL-6 düzeylerinin ROC eğrisi

TARTIŞMA

COVID-19'lu hastaların eksponansiyel olarak artışı salgının yoğun olarak seyrettiği ülkelerde sağlık sistemlerine ağır bir yük getirmektedir. Ülkemiz gibi pandeminin ağır seyrettiği ülkelerde COVID-19 mortalitesini azaltmak için akılcı triyaj yapılmasına ihtiyaç vardır. Sonuçta erken evrede klinisyenlere hastalığın ağırlığı hakkında prediktörler sunmak önemlidir. Bu retrospektif kohort çalışmasında, yoğun bakımda yatan COVID-19'lu hastalar için bağımsız risk faktörleri ileri yaş, lenfopeni ve yüksek IL-6 düzeyleri olarak belirlendi. İleri yaş için geriatrik yaş sınırı olan 65 yaş ve sonrası kabul edilmiştir.

Önceki pek çok çalışmada COVID-19'lu hastalarda ileri yaşın genç ve orta yaşa göre daha ağır seyrettiği ve mortaliteye yol açtığı bildirilmiştir (9-12). Çalışmamızın sonuçları ileri yaşın yoğun bakımda yatan COVID-19'lu hastalar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ayrıca doğrulamıştır. İmmünitenin zayıflaması ve visseral organların kompensatuar fonksiyonlarının azalması SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrasında neden ağır COVID-19 hastalığına eğilim olmasının nedenlerinden biridir.

Bizim sonuçlarımıza göre lenfopeni hastalığın ağır seyretmesi ile ilişkilidir. Çin'de yapılan bir çalışmada COVID-19'lu hastalarda akut akciğer hasarının şiddeti ve lenfopeni arasında korelasyon saptanmıştır (21). CD4+ ve CD8+ kaynaklı lenfopeni SARS (13,14), MERS (15) ve respiratuar sinsityal virüs (16) çeşitli viral enfeksiyonlarda saptanmıştır. Bir çalışmada SARS'ta meydana gelen lenfopeninin artmış çözünür vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) nedeniyle meydana gelen artmış vasküler geçirgenlikten

kaynaklandığı bildirilmiştir (17) ayrıca proptozis (18), T lenfositin üzerine direkt bir sitopatik virüs etkisi (19) veya sitokin fırtınasına bağlı bir kemik iliği supresyonu (20) hipotezleri mevcuttur. Bütün bu verilere rağmen COVID-19'lu hastalarda kesin mekanizma henüz net değildir.

IL-6 akciğer parankiminde alveolar makrofajlar, tip II pnömositler, T lenfositler ve akciğer fibroblastlarını da içeren çeşitli hücrelerde sentezlenir. IL-6 immünolojik ve inflamatuvar yanıtları regüle eden önemli bir sitokindir (22).

IL-6 akciğerlerin inflamasyon durumunu yansıtan bir akut faz reaktanı olup klinik ve deneysel çalışmalarda sepsis ve çeşitli akut organ hasarlarında prognostik bir belirteç olduğu gösterilmiştir. IL-6'nın plazma ve/veya bronkoalveolar düzeyleri akciğer hasarında erken bir biyobelirteç olarak kullanılır. Uzamış mekanik ventilasyon, organ disfonksiyonları, morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (23,24).

IL-6 enfeksiyonlara ve doku hasarlarına karşı konak savunmasına katkıda bulunur fakat SARS-CoV-2 'ye karşı yanıtta aşırı ve kontrolsüz salınımı akut ağır sistemik bir inflamatuvar yanıt olan sitokin fırtınasına yol açar. Hospitalize COVID-19'lu hastalar arasında yapılan bir dizi çalışmada başvuru sırasındaki yüksek IL-6 düzeyleri, mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda takip gibi ağır hastalığa yol açma için artmış risk göstermişlerdir ayrıca bu hastalarda akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ve çoklu organ yetmezliklerde de artış gözlenmiştir (25, 26).

ROC eğrinin altındaki alan IL-6 için 0,89 olarak tespit edildi ve bulunan değer yüksek bir tanısal ayırt ediciliği işaret etmektedir. Ayrıca IL-6'nın 19,85pg/ml sınır değeri için tanısal sensitivitesinin %87,9 ve spesifitesinin %81,3 olmasına dikkat çekmek gerekir. Bu noktadan hareketle IL-6 değeri >19,85 pg/ml olan hastaların büyük olasılıkla yoğun bakıma yatış gerektireceği sonucu çıkmaktadır.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmada çeşitli kısıtlılıklar mevcuttur. Bu çalışma tek merkezli ve retrospektiftir. Göreceli olarak düşük sayıda hasta ile yapıldığı için klinik serviste yatan ve yoğun bakımda yatan hastalardaki sürekli değişkenler arasındaki ilişki Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır ve analizin istatistiksel gücünü azaltmıştır. Çalışmada hasta verileri elektronik kayıt sisteminden retrospektif olarak alındığı ve vücut kitle indeksleri yer almadığı için obezite açısından bir değerlendirme yapılamamıştır. Tedavi sonrasındaki parametrelere bakılamamıştır. Ayrıca erken prediktörlerin güvenilirliğini doğrulamak için prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır bu sayede gelecekte yeni prediktif bir model veya skorlama kriterleri getirilebilir. Diğer bir kısıtlılık ise kantitatif viral RNA saptanmasının eksikliğidir.

SONUÇ

İleri yaş, lenfopeni ve yüksek IL-6 düzeyleri olan erken COVID-19'lu hastalarda progresyon daha ileri olup bu hastalar daha çok yoğun bakımda izlenmektedir. Eğer bir hasta bu üç kriterden birine sahipse hastalık sürecinin sürveyansı ve yoğun bakım önceliği artmaktadır. Kritik hastaların erken tanınması COVID-19 salgını ile mücadelede işleri kolaylaştırıcaktır. Ayrıca daha kapsamlı, çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç söz konusudur.

Etik Komite Onayı: Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Ankara Şehir Hastanesi Etik kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay numarası (E1-20-776)).

Hasta onamı: Çalışma retrospektif olduğu için aydınlatılmış onam formu doldurulmamıştır.

Yazar katkıları: Fikir-E.S, B.Ö, F.K; Tasarım-E.S,S.A; Denetleme-E.S, N.Ç, B.D; Kaynaklar-B.D; Malzemeler-E.S; Veri toplanması ve/veya İşlemesi-E.S, A.T, R.BS; Analiz ve/veya Yorum-R.BS; Literatür taranması-S.G, F.K; Yazıyı Yazan-E.S, R.BS; Eleştirel İnceleme-N.Ç, B.D.

Çıkar çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res* 2011; 81: 85-164.
2. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, Ippolito G, Mchugh TD, Memish ZA, Drosten C, Zumla A, Petersen E. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 2020; 91: 264-6.
3. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* 2020; 395: 565-74.
4. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, Lang C, Xiao Q, Xiao K, Yi Z, Qiang M, Xiang J, Zhang B, Chen Y. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*, 2020.
5. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nature reviews Immunology* 2014; 14: 36-49.
6. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, Pan P, Wang W, Hu D, Liu X, Zhang Q, Wu J. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020; 92: 424-32.
7. George, M R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *Journal of blood medicine* 2014; 5: 69.
8. Meduri, G., Kohler G, Headley S, Tolley E, Stentz F, Postlethwaite A. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts poor outcome. *Chest* 1995; 8: 1303-14.
9. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* 2020; 395: 507-13.
10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382 : 1708-20.
11. Wang X, Fang J, Zhu Y, Chen L, Ding F, Zhou R, Ge L, Wang F, Chen Q, Zhang Y, Zhao Q. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1063-106.
12. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, Chen G, Cheng G, Wang Y, Bi J, Tan L, Lau G, Qin E. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 1393-9.
13. He Z, Zhao C, Dong Q, Zhuang H, Song S, Peng G, Dwyer DE. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *Int J Infect Dis* 2005; 9: 323-30.
14. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, Walmsley SL, Mazzulli T, Avendano M, Derkach P, Eptimios IE, Kitai I, Mederski BD, Shadowitz SB, Gold WL, Hawryluck LA, Rea E, Chenkin JS, Cescon DW, Poutanen SM, Detsky AS. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 2003;289: 2801-9.
15. Yang YM, Hsu CY, Lai CC, Yen MF, Wikramaratna PS, Chen HH, Wang TH. Impact of Comorbidity on Fatality Rate of Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Sci Rep* 2017; 7: 11307.
16. O'Donnell DR, Carrington D. Peripheral blood lymphopenia and neutrophilia in children with severe respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 128-30.
17. Chen RF, Chang JC, Yeh WT, Lee CH, Liu JW, Eng HL, Yang KD. Role of vascular cell adhesion molecules and leukocyte apoptosis in the lymphopenia and thrombocytopenia of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Microbes Infect* 2006; 8: 122-7.
18. Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei LY, Chen X, Li XM, Liu XY, Liu HM, Guo Z, Ren H, Wang Q. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol* 2020; 92: 1533-41.

19. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 363-74.
20. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügger MC, O'Mahony L, Gao Y, Nadeau K, Akdis CA. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020; 75: 1564-8.
21. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C, Zhang Z, Wang L, Peng L, Chen L, Qin Y, Zhao D, Tan S, Yin L, Xu J, Zhou C, Jiang C, Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020; 63: 364-74.
22. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014; 6 :16295.
23. Stüber F, Wrigge H, Schroeder S, Wetegrove S, Zinslerling J, Hoefl A, Putensen C. Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002; 28: 834-41.
24. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, Wheeler AP; NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33:1-6.
25. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, Klein M, Weinberger T. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 :128-36.
26. Gong J, Dong H, Xia Q, Huang Z, Wang D, Zhao Y, Liu W, Tu S, Zhang M, Wang Q, Lu F. Correlation Analysis Between Disease Severity and Inflammation-related Parameters in Patients with COVID-19 Pneumonia. *MedRxiv*, 2020.

Diyabetik Maküler Ödem Olgularında Optik Koherens Tomografideki Hiperreflektif Noktalar

Hyperreflective Spots in Optical Coherence Tomography in Subjects with Diabetic Macular Edema

Mahmut KAYA¹, Sibel DOĞUİZİ², Çağrı İLHAN³

1 Viranşehir Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları, Şanlıurfa, Türkiye

2 SBÜ Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, Ankara, Türkiye

3 Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hatay, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Çağrı İLHAN

Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hatay, Türkiye

cagriilhan@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : Eylül 15, 2020
Kabul tarihi / Accepted : Aralık 08, 2020
Elektronik yayın tarihi : Ocak 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf:

Cite this article as:

Kaya M, Doğüizi S, İlhan Ç.

Diyabetik Maküler Ödem

Olgularında Optik Koherens

Tomografideki Hiperreflektif

Noktalar.

Akd Tıp D 2022; 8(1):16-21.

Mahmut Kaya

ORCID ID: 0000-0002-8496-0169

Sibel Doğüizi

ORCID ID: 0000-0001-6047-218X

Çağrı İlhan

ORCID ID: 0000-0001-9122-2466

ÖZ

Amaç:

Diyabetik maküler ödem (DMÖ) tanısı ile takip edilen olguların optik koherens tomografi (OKT) bulgularını incelemek ve bu bulgular ile olguların kliniği arasındaki ilişkiyi analiz etmektir.

Gereç ve Yöntem:

Bu çalışmada DMÖ olgularının tıbbi kayıtları incelendi. İç limitan membran ile dış nükleer tabaka arasındaki hiperreflektif noktaları iç, daha dış katmanlardaki hiperreflektif noktalar ise dış katlardaki hiperreflektif noktalar olarak gruplandırıldı. Bir başka gruplama ise OKT'de elipsoid zonun (EZ) ve dış limitan membranın (DLM) düzenli bir görünümünün olup olmadığına göre yapıldı.

Bulgular:

125 olgunun 167 gözü incelendi. Hiperreflektif noktalar %94,6 olguda iç retinal katlarda iken %57,5 olguda dış retinal katlarda idi. %15,6 olguda EZ bozukluğu mevcut iken yine %15,6 olguda DLM bozukluğu mevcuttu. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) iç ve dış retinal tabakalarda hiperreflektif nokta bulunan olgularda ve EZ ve DLM bozukluğu bulunan olgularda anlamlı şekilde daha düşüktü (tamamında $p<0,001$). Dış retinal katmanlardaki hiperreflektif nokta varlığında EZ ve DLM'nin bozuk olma olasılığının yüksek olduğu ($p<0,001$), fakat iç retinal katmanlardaki hiperreflektif nokta varlığında EZ ve DLM'deki bozulma olasılığının artmadığı görüldü ($p>0,05$).

Sonuç:

DMÖ'de hiperreflektif noktalar iç retinal tabakalarda daha sıktır. Hem iç hem de dış retinal tabakalardaki hiperreflektif noktalar düşük görme keskinliği ile ilişkilirken, sadece dış retinal tabakalardaki hiperreflektif noktaların varlığı EZ ve DLM bozuklukları ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Dış limitan membran, Diyabetik maküler ödem, Elipsoid zon, Hiperreflektif nokta, Optik koherens tomografi

ABSTRACT

Objective:

To investigate optic coherence tomography (OCT) findings of patients with diabetic macular edema (DME) and to analyze the relationship between these findings and the clinics.

Methods:

In this study, medical records of DME cases were investigated. Hyperreflective spots between

DOI:10.53394/akd.1037389

inner limiting membrane and outer nuclear layer were determined as hyperreflective spots in inner layers, and those beyond outer nuclear layer were determined as hyperreflective points in outer layers. Another grouping was made according to whether ellipsoid zone (EZ) and external limiting membrane (ELM) had a regular appearance in OCT.

Results:

167-eyes of 125-cases were evaluated. Hyperreflective spots were in the inner retinal layers in 94.6% of the cases, while they were in the outer retinal layers in 57.5%. EZ disruption was present in 15.6% of the cases and ELM disruption was present in 15.6% of the cases. The best corrected visual acuity (BCVA) was significantly lower in the cases that had hyperreflective spots in the inner or outer retinal layers, or had EZ or ELM disruptions ($p < 0.001$, for all). In the presence of hyperreflective spots in the outer retinal layers, the probability of disruption in EZ and ELM was high ($p < 0.001$), but probability of disruption in EZ and ELM did not increase in the presence of hyperreflective spots in the inner retinal layers ($p > 0.05$).

Conclusion:

In DME, hyperreflective spots are more common in the inner retinal layers. Hyperreflective spots in both inner and outer retinal layers are associated with low visual acuity, while only the presence of hyperreflective spots in the outer retinal layers is associated with EZ and ELM disruptions.

Key Words: Diabetic macular edema, Ellipsoid zone, External limiting membrane, Hyperreflective spot, Optical coherence tomography

GİRİŞ

Diyabetik maküler ödem (DMÖ), diyabetik retinopatinin herhangi bir evresinde görülebilen ve diyabetes mellitusun görme kaybı ile sonuçlanan en sık komplikasyonudur (1, 2). DMÖ patogenezinde katkıda bulunan birçok yolak vardır fakat bunların içinde en iyi bilineni vasküler endotelial büyüme faktörü ile ilişkili olan yolaktır. Bu yolakta inflamatuvar hücre göçü ve adezyonu artmakta ve endotelde fonksiyon kaybıyla beraber iç kan-retina bariyeri bozulmaktadır. Böylece biriken intraretinal ve subretinal sıvı makula yapısını ve fonksiyonunu bozmaktadır (3, 4).

Optik koherens tomografi (OKT), retinanın anatomik tabakaları hakkında niceliksel ve niteliksel bilgi sağlayan girişimsel olmayan, temassız bir tanı yöntemidir (5). OKT yardımıyla DMÖ tanı ve takibinde objektif değerlendirme yapma imkânı sağlanmıştır (6, 7). DMÖ olgularındaki retinal kalınlaşma OKT’de intraretinal kistoid boşluklar veya subretinal sıvı şeklinde bulgu vermektedir. Retinal mimarinin bozulmasına bağlı olarak normalde var olan hiporeflektif veya hiperreflektif bantların bozulması ve ilave hiperreflektif nokta veya alanların oluşması da DMÖ ile ilişkili diğer OKT bulgularıdır (8, 9). Bu çalışmanın amacı, DMÖ tanısı ile kliniğimizde takip edilen olguların başvuru anındaki OKT bulgularını incelemek ve bu bulgular ile olguların kliniği arasındaki ilişkiyi detaylı analiz etmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu geriye dönük, gözlemsel, vaka kontrol çalışması 1964 Helsinki Bildirgesi’nde belirtilen etik standartlarına göre yapıldı ve araştırma ve yayın etiğine uyuldu. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alındı (14/12/2016, E-16-1102). Ocak 2014 ile Haziran 2016 tarihleri arasında, bir üçüncü basamak hastanenin retina birimine başvuran DMÖ olgularının tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Kayıtlarında detaylı tıbbi öyküsü olan ve DMÖ varlığı tam bir oftalmolojik muayene, OKT ve flöresein anjiyografi ile doğrulanmış ve herhangi bir tedavi görmemiş veya takiplerine ara vermesi dolayısıyla (genellikle il dışı veya kırsal kesimden başvuran yaşlı hastalar) son 3 ay içinde tedavi yapılmamış olgular çalışmaya dahil edildi. Arka segment muayenesini veya OKT değerlendirmesini engelleyen ortam opasiteleri (yoğun katarakt veya vitre içi hemoraji), glokom, optik sinir bozuklukları, üveit ve diğer retina hastalıkları veya retinal bulgu verebilecek sistemik hastalığı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Sonuç olarak tıbbi kayıtları tam olan ve optimum OKT değerlendirmesi yapılan 125 olgunun 167 gözü çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın tüm aşamaları Helsinki Bildirgesi’ne uygun olacak şekilde tasarlandı.

Olguların yaş, cinsiyet, hipertansiyon varlığı ve diyabetik retinopatinin varlığı ve evresi (ETDRS kılavuzuna göre) gibi bulguları kaydedildi. Snellen eşeli kullanılarak ölçülen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değerleri istatistiksel değerlendirme için logMAR değerlerine çevrildi. OKT (Spectralis, Heidelberg, Almanya) bulguları aynı retina uzmanı tarafından incelendi. B mod taramada foveaya en yakın kesit merkez kabul edildi ve bunun üzerindeki ve altındaki 1mm genişliğindeki 3 kesit alanı incelendi. Retina katmanlarındaki küçük, punktat, izole, beyaz lezyonlar hiperreflektif noktalar olarak tanımlandı. Sert eksudalar ile uyumlu anormallikler de hiperreflektif nokta olarak değerlendirilirken geniş oturmuş subfoveal eksudalar bu kategoriye dahil edilmedi. İç limitan membran ile dış nükleer tabaka arasındaki hiperreflektif noktaları iç, daha dış katmanlardaki hiperreflektif noktalar ise dış katlardaki hiperreflektif noktalar olarak gruplandırıldı. OKT’de elipsoid zonun (EZ) (önceki adı ile IS/OS bandının) ve dış limitan membranın (DLM) düzenli bir görünümünün olup olmadığı değerlendirildi ve sürekli lineer çizgi oluşturanlar sağlam, oluşturmayanlar bozuk olarak gruplandırıldı.

İstatistiksel değerlendirme için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan veriler için Student-t testi, normal dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney U testi ve kategorik veriler için ki-kare ve Fisher’s exact testleri uygulandı. Korelasyon analizi için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Tüm istatistiksel veriler için $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 125 DMÖ olgusunun 167 gözü incelendi. Olguların yaş ortalaması $59,43 \pm 7,35$ yıl (27 – 84)

olup %57,5'i erkek, %42,5'i ise kadındı. Olguların %45,5'inde sistemik hipertansiyon mevcuttu. Olguların %12,0'ında tip-1, %88,0'ında tip-2 diyabetes mellitus mevcuttu. Diyabetik retinopatinin evresi olguların %36,5'inde hafif-orta nonproliferatif diyabetik retinopati, %36,5'inde ciddi nonproliferatif diyabetik retinopati ve %26,9'unda proliferatif diyabetik retinopati idi. Ortalama EİDGG ise $0,61 \pm 0,29$ logMAR (0,10 – 1,20) idi. Çalışma grubunun detaylı demografik ve klinik özellikleri Tablo I'de verilmektedir.

Tablo I. Çalışma grubunun detaylı demografik ve klinik özellikleri.

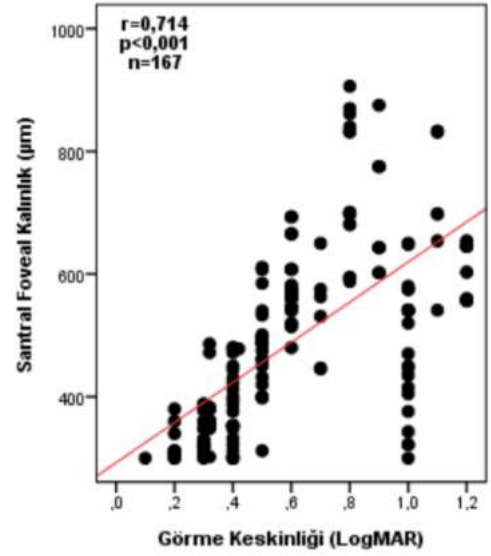
Yaş (yıl), ortalama \pm standart sapma (minimum – maksimum)	59,43 \pm 7,35 (27-84)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	96 (57,5)
Kadın	71 (42,5)
Taraf, n (%)	
Sağ	83 (49,7)
Sol	84 (50,3)
Hipertansiyon, n (%)	
Var	76 (45,5)
Yok	91 (54,5)
Diyabetes mellitus tipi, n (%)	
Tip-I	20 (12,0)
Tip-II	147 (88,0)
Diyabetik retinopati evresi, n (%)	
Hafif-orta nonproliferatif diyabetik retinopati	61 (36,5)
Ciddi nonproliferatif diyabetik retinopati	61 (36,5)
Proliferatif diyabetik retinopati	45 (26,9)
En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (LogMAR), ortalama \pm standart sapma (minimum – maksimum)	
	$0,61 \pm 0,29$ (0,10-1,20)

OKT'de ölçülen santral foveal kalınlık ortalaması $492,7 \pm 150,7$ μ m (300 – 906) idi. %94,6 olguda iç retinal katlarda, %57,5 olguda ise dış retinal katlarda hiperreflektif nokta mevcuttu. %15,6 olguda EZ bozukluğu mevcut iken yine %15,6 olguda DLM bozukluğu mevcuttu. Olguların OKT bulguları Tablo II'de özetlenmektedir.

Tablo II. Olguların spektral domain optik koherens tomografi bulguları.

Santral Foveal Kalınlık (μ m), ortalama \pm standart sapma (minimum – maksimum)	492,7 \pm 150,7 (300-906)
İç Retinal Katlarda Hiperreflektif Nokta, n (%)	158 (94,6)
Dış Retinal Katlarda Hiperreflektif Nokta, n (%)	96 (57,5)
Dış Limitan Membran, n (%)	
Bozuk	26 (15,6)
İntakt	141 (84,4)
Elipsoid Zon, n (%)	
Bozuk	26 (15,6)
İntakt	141 (84,4)

EİDGG ile santral foveal kalınlık arasında pozitif yönde, güçlü düzeyde, istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($r=0,714$ ve $p<0,001$). Şekil 1 EİDGG ile santral foveal kalınlık arasındaki ilişkiyi şematize etmektedir.



Şekil 1. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ile santral foveal kalınlık arasındaki ilişki.

Ayrıca EİDGG iç ve dış retinal tabakalarda hiperreflektif nokta bulunan olgularda bulunmayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$ her ikisi için). Benzer şekilde EİDGG EZ ve DLM bozukluğu bulunan olgularda bulunmayanlara kıyasla anlamlı şekilde daha düşüktü ($p<0,001$ her ikisi için). EİDGG ile SD-OKT bulguları arasındaki ilişki Tablo III'te özetlenmektedir.

Tablo III. Spektral domain optik koherens tomografi ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği arasındaki ilişki.

	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (LogMAR)		P
	n	Ortalama \pm standart sapma (minimum – maksimum)	
İç Retinal Katlarda Hiperreflektif Nokta			
Var	158	0,63 \pm 0,29 (0,1-1,2)	<0,001
Yok	9	0,32 \pm 0,07 (0,3 (0,2-0,4)	
Dış Retinal Katlarda Hiperreflektif Nokta			
Var	96	0,75 \pm 0,25 (0,1-1,2)	<0,001
Yok	71	0,43 \pm 0,23 (0,2-1,2)	
Dış Limitan Membran			
Bozuk	26	1,05 \pm 0,09 (0,8-1,2)	<0,001
İntakt	141	0,53 \pm 0,24 (0,1-1,2)	
Elipsoid Zon			
Bozuk	26	1,05 \pm 0,09 (0,8-1,2)	<0,001
İntakt	141	0,53 \pm 0,24 (0,1-1,2)	

EZ ve DLM durumu göz önünde bulundurulduğunda, dış retinal katmanlardaki hiperreflektif nokta varlığında EZ ve DLM'nin bozuk olma olasılığının istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p < 0,001$). Aksine iç retinal katmanlardaki hiperreflektif nokta varlığında EZ ve DLM'deki bozulma olasılığının artmadığı görüldü ($p > 0,05$). Tablo IV iç ve dış retinal tabakalardaki hiperreflektif noktaların varlığı ve EZ ve DLM durumu arasındaki ilişki hakkındaki detayları vermektedir.

Tablo IV. İç ve dış retinal tabakalardaki hiperreflektif noktaların varlığı ve elipsoid zon ve eksternal limitan membran durumu arasındaki ilişki.

	İç Retinal		p	Dış Retinal Katlarda		p
	Katlarda			Hiperreflektif Nokta		
	Hiperreflektif Nokta			Hiperreflektif Nokta		
	Yok	Var		Yok (n=71)	Var (n=96)	
	(n=9)	(n=158)				
Dış Limitan Membran, n (%)						
İntakt	9 (100)	132 (83,5)	0,357#	71 (100)	70 (72,9)	<0,001*
Bozuk	0	26 (16,5)		0	26 (27,1)	
Elipsoid Zon, n (%)						
İntakt	9 (100)	132 (83,5)	0,357#	71 (100)	70 (72,9)	<0,001*
Bozuk	0	26 (16,5)		0	26 (27,1)	

*Ki-Kare Testi; #Fisher'in Kesin Testi

TARTIŞMA

DMÖ, diyabetes mellitus hastalarında görsel kötüleşmenin en sık sebebidir ve OKT hastalığın tanı ve takibinde kullanılan altın standart bir yöntemdir (1, 2). Ayrıca OKT'nin çabuk uygulanabilirliği, girişimsel olmaması ve tekrarlanabilirliği göz önünde bulundurulduğunda eşsiz bir yere sahiptir (10). Bununla birlikte sadece OKT ile tanımlanan patolojiler ve kavramların olması DMÖ'de patogenezin, tedaviye cevabın ve prognozun belirlenmesinde yeni ufuklar açılmasını sağlamaktadır. Bu çalışmada DMÖ olgularında hiperreflektif noktaların varlığı ve konumu, santral foveal kalınlık, EZ ve DLM gibi retinal morfolojik yapılar OKT yöntemi ile incelendi ve EİDGK gibi klinik verilerle ilişkisi araştırıldı. Gerek bahsedilen retinal morfolojik yapıların detaylı incelenmesi gerek çalışmadaki Türkiye ve ağırlıklı olarak Orta Anadolu popülasyonuna dahil örneklem büyüklüğü çalışmanın en öne çıkan özellikleridir.

Uji ve ark. (10) bu çalışmadakine benzer bir yöntemle yaptıkları çalışmalarında hiperreflektif nokta varlığını iç retinal katlarda %99,1 ve dış retinal katlarda %53,7 oranında bildirmişlerdir. Bu bakımdan değerlendirildiğinde çalışmada bildirilen oran literatür bilgileriyle oldukça uyumludur. Şabaner ve ark. (11) DME olgularında hiperreflektif nokta varlığını inflamasyon lehine bir durum olarak tanımlamışlardır. Bu çalışmada olguların %94,6'sında iç retinal

katlarda hiperreflektif noktalar varken %57,5'sinde dış retinal katlarda hiperreflektif noktalar vardı. Bununla birlikte hiperreflektif noktaların etyopatogenezi konusunda ortak bir görüş bulunmamaktadır. Bu konuda kabul gören 2 teoriden birincisinde; hiperreflektif noktaların eksudaların öncülü olan ekstravaze olmuş lipoproteinler olduğu iddia edilmektedir (12). Benzer bulguların retinal ven tıkanıklıklarında da görülmeleri bu teoriyi desteklemektedir (13). Fakat Turgut ve ark. (14) yaptıkları bir çalışmada diyabetik retinopati ve retinal ven tıkanıklığı gibi sıklıkla eksuda ile seyreden durumların dışlandığı serilerinde yine de hiperreflektif noktalara rastlandığını bildirmişlerdir. Bu konudaki bir başka hipotez hiperreflektif noktaların aktive olmuş mikroglialar olduğu şeklindedir ve bu hipotez de retinopati olmayan hastalarda da hiperreflektif noktaların gösterilmesiyle desteklenmektedir (15). Aslında diyabetik retinopatideki mikroglia aktivitesi histopatolojik olarak gösterilmiştir (16). Üstelik bu hiperreflektif noktalar mikrogliaların hareket paternini taklit edecek şekilde ilk aşamada iç retina katlarında bulunup, sonraki aşamalarda retina dış katlarında görülmeye başlanmaktadır (15). Bu çalışmada hiperreflektif noktaların iç retina katlarında dış katlardan daha fazla bildirilmesi de bu hipotezi destekleyen bir başka durumdur.

Çalışmanın sonuçlarına göre olgulardaki EZ ve DLM bozukluğu oranları birbirine eşittir. Dış retinal tabakalarda hiperreflektif nokta bulunması ile EZ ve DLM bozukluğu arasında anlamlı ilişki vardır. EZ ve DLM fotoreseptör bütünlüğünün bir göstergesidir ve bu dış retinal katmanlarda hiperreflektif nokta bulunmasının görme keskinliğini düşürmesini açıklayabilir. Literatürde dış retinal katmanlardaki hiperreflektif noktaların varlığı ile görme keskinliğinin azaldığını bildiren başka çalışmalar da vardır (10). Fakat sebep sonuç ilişkisinin farklı olabileceğini de akılda tutmak gerekir. DLM, Müller hücreleri ile fotoreseptörler arasında bariyer fonksiyonunu bozarak, aktive mikrogliaların retinanın dış katmanlarına göç etmesine sebep olmuş olabilir. Ayrıca dış retinal katmanlarda hiperreflektif noktaların daha ileri aşama diyabetik retinopatide ortaya çıkması da bu hipotezi desteklemektedir.

Çalışmanın sonuçlarına göre santral foveal kalınlık artışı ile görme keskinliği arasında pozitif yönlü, güçlü bir ilişki vardır. Literatürde konu ile alakalı çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Mimouni ve ark. (17) santral foveal kalınlık ile görme keskinliği arasında DMÖ'lü hastalarda ılımlı ilişki bulmuşken ven dal tıkanıklığına bağlı maküler ödemde daha güçlü bir ilişkiden bahsetmektedir. Browning ve ark. (18) da benzer şekilde santral foveal kalınlık ile görme keskinliği arasında ılımlı ilişki vardır demiştir. Fakat Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı'nın yaptığı çalışmada santral foveal kalınlıkta artışa rağmen görme keskinliğinin paradoksik olarak artabildiği ya da santral foveal kalınlıkta azalmaya rağmen görme keskinliğinin paradoksik olarak düşebildiği ifade edilmiştir (18). Tüm bunların dışında Murakami ve ark. (19) DMÖ olgularında vitrektomi öncesi iç retinal katlarda kalınlaşmanın görme keskinliği ile pozitif yönde ilişkili olduğunu, dış retinal katlarda kalınlaşmanın ise negatif yönde ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir.

Söz konusu çalışmanın en önemli kısıtlılığı retrospektif tasarımıdır. SD-OKT bulgularının tek retina uzmanı tarafından incelenmesi de bir başka kısıtlılığıdır. Çalışmaya 3 aydan uzun süredir tedavi yapılmamış hastaların dahil edilerek tedaviye bağlı OKT bulgularındaki değişikliklerin inceleme alanı dışında bırakılması amaçlanmışsa da bu hastaları bütünüyle tedavi görmemiş hastalar olarak kabul etmek zordur. SD-OKT bulgularının tedavi üzerine nasıl etki ettiğinin incelendiği prognostik faktörlerin belirlendiği, prospektif, çok merkezli ve uzun takip süreli çalışmalar daha değerli bilgiler verecektir.

SONUÇ

DMÖ olgularında hiperreflektif noktalara iç retinal tabakalarda daha sık rastlanmaktadır. Hem iç hem de dış retinal tabakalardaki hiperreflektif noktaların varlığı düşük görme keskinliği ile ilişkiliyken, sadece dış retinal tabakalardaki hiperreflektif noktaların varlığı EZ ve DLM bozuklukları ile ilişkilidir. Bu çalışma literatüre DMÖ olgularındaki hiperreflektif noktalar ve klinik önemi konulu çalışmalara Türkiye ve ağırlıklı olarak Orta Anadolu popülasyonunu araştırmış olması bakımından katkı sağlamaktadır.

Finansman veya Mali Destek: Herhangi bir finansman veya mali destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemektedir.

Yazarların Katkısı:

Çalışmanın konsepti ve dizaynı: MK; SD; Çİ
Verilerin toplanması ve işlenmesi: MK; SD; Çİ
Verilerin analizi ve yorumlanması: MK; SD; Çİ
Literatür araştırması: MK; SD; Çİ
Makalenin yazımı: MK; SD; Çİ
Kritik gözden geçirme: MK; SD; Çİ
Yayınlanacak versiyonun nihai onayı: MK; SD; Çİ

Etik Kurul Onay Bilgisi: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır (14/12/2016, E-16-1102).

KAYNAKLAR

1. Yoshida S, Murakami T, Nozaki M, Suzuma K, Baba T, Hirano T, Sawada O, Sugimoto M, Takamura Y, Tsuiki E. Review of clinical studies and recommendation for a therapeutic flow chart for diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021; 259: 815-836.
2. Chung YR, Kim YH, Ha SJ, Byeon HE, Cho CH, Kim JH, Lee K. Role of Inflammation in Classification of Diabetic Macular Edema by Optical Coherence Tomography. *J Diabetes Res* 2019; 2019: 8164250.
3. Zhang X, Zeng H, Bao S, Wang N, Gillies MC. Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment. *Cell Biosci* 2014; 14: 4:27.
4. İlhan Ç. Diyabetik maküler ödemde görüntüleme. *Mersin Univ Saglik Bilim Derg* 2018; 11: 376-382.
5. Kostanyan T, Wollstein G, Schuman JS. New developments in optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalmol* 2015; 26:110-115.
6. Kwan CC, Fawzi AA. Imaging and Biomarkers in Diabetic Macular Edema and Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep* 2019; 19:95.
7. Chung H, Park B, Shin HJ, Kim HC. Correlation of fundus autofluorescence with spectral-domain optical coherence tomography and vision in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012; 119: 1056–1065.
8. Danis RP, Hubbard LD. Imaging of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep* 2011; 11: 236-243.
9. Çıtırık M, İlhan Ç, Teke MY. Optik koherens tomografi. *Güncel Retina* 2017; 1: 58-68.
10. Uji A, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Horii T, Arakawa N, Muraoka Y, Ellabban AA, Yoshimura N. Association Between Hyperreflective Foci in the Outer Retina, Status of Photoreceptor Layer, and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 710-717.
11. Sabaner MC, Akdogan M, Doğan M, Oral AY, Duman R, Koca T, Bozkurt E. Inflammatory cytokines, oxidative and antioxidative stress levels in patients with diabetic macular edema and hyperreflective spots. *Eur J Ophthalmol* 2020; 1120672120962054. doi: 10.1177/1120672120962054.
12. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, Mylonas G, Kriechbaum K, Scholda C. Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116: 914–920.
13. Ogino K, Murakami T, Tsujikawa A, Miyamoto K, Sakamoto A, Ota M, Yoshimura N. Characteristics of optical coherence tomographic hyperreflective foci in retinal vein occlusion. *Retina* 2012; 32: 77–85.
14. Turgut B, Yildirim H. The causes of hyperreflective dots in optical coherence tomography excluding diabetic macular edema and retinal venous occlusion. *Open Ophthalmol J* 2015; 9: 36–40.
15. Vujosevic S, Bini S, Midena G, Berton M, Pilotto E, Midena E. Hyperreflective intraretinal spots in diabetics without and with nonproliferative diabetic retinopathy: an in vivo study using spectral domain OCT. *J Diabetes Res* 2013; 2013: 491835.
16. Ibrahim AS, El-Remessy AB, Matragoon S, Zhang W, Patel Y, Khan S, Al-Gayyar MM, El-Shishtawy MM, Liou GI. Retinal microglial activation and inflammation induced by amadoriglycated albumin in a rat model of diabetes. *Diabetes* 2011; 60: 1122–1133.
17. Mimouni M, Nahum Y, Levant A, Levant B, Weinberger D. Cystoid macular edema: a correlation between macular volumetric parameters and visual acuity. *Can J Ophthalmol* 2014; 49: 183–187.
18. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW, Brown DM, Fong DS, Bressler NM, Danis RP, Kinyoun JL, Nguyen QD, Bhavsar AR, Gottlieb J, Pieramici DJ, Rauser ME, Apte RS, Lim JJ, Miskala PH. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007; 114: 525–536.
19. Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Uji A, Horii T, Ueda-Arakawa N, Muraoka Y, Yoshimura N. Segmentational analysis of retinal thickness after vitrectomy in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 6668–6674.

Self Servis İşitme Taraması Cihazı ile Yapılan İşitme Taraması Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Hearing Screening Results with Self Service Hearing Screening Device

Banu MÜJDECİ¹, Şule KAYA¹, Meltem TULĞAR¹, Mustafa KARABULUT², Kürşad KARAKOÇ¹, Banu BAŞ¹

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

² Maastricht University, Division of Balance Disorders, Department of Otorhinolaryngology, Maastricht, Hollanda

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Banu MÜJDECİ

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji
Bölümü, Ankara, Türkiye
banumujdeci@gmail.com

Geliş tarihi / Received : Aralık 09, 2020
Kabul tarihi / Accepted : Ocak 18, 2021
Elektronik yayın tarihi : Ocak 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf:

Cite this article as:

Müjdeci B, Kaya Ş,
Tulğar M, Karabulut M,
Karakoç K, Baş B.
Self Servis İşitme Taraması Cihazı
ile Yapılan İşitme Taraması
Sonuçlarının Değerlendirilmesi.
Akd Tıp D 2022; 8(1):22-27.

Banu Müjdeci
ORCID ID: 0000-0002-3660-3650
Şule Kaya
ORCID ID: 0000-0001-8174-800X
Meltem Tulğar
ORCID ID: 0000-0002-2537-4573
Mustafa Karabulut
ORCID ID: 0000-0002-6149-3967
Kürşad Karakoç
ORCID ID: 0000-0001-7874-2029
Banu Baş
ORCID ID: 0000-0002-2521-4545

Sunulduğu Kongre:
9. Uluslararası İşitme Cihazları ve
İmplantlar Sempozyumunda
(Edirne, 14-16 Ekim 2019) sözel
bildiri olarak sunulmuştur.

ÖZ

Amaç:

Bu araştırmada üniversite kampüsünde yapılan yetişkin işitme taraması sonuçlarının değerlendirilmesi planlandı.

Gereç ve Yöntemler:

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi'nde 611 katılımcıya (%51'i erkek %49'u kadın; yaş ortalaması 23,33±6,68) self-servis işitme tarama cihazı ile işitme taraması yapıldı. Cinsiyete, yaşa ve statüye göre işitme taraması sonuçları analiz edildi.

Bulgular:

İşitme taramasına katılan 311'i (%51) erkek 300'ü (%49) kadın toplam 611 katılımcının, 9'u (%13) personel, 532'si (%87) öğrenciydi. Yaş ortalamaları açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$). Hem sağ hem de sol kulak işitme eşikleri açısından cinsiyetler arasında hiçbir frekansta anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$). Personel ve öğrenciler arasında her iki kulakta da saf ses ortalaması açısından anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Taramaya katılan toplam 611 kişinin 8'inde (%1,3) tek taraflı, 3'ünde (%0,5) bilateral işitme kaybı saptandı.

Sonuç:

Çalışmada, üniversite kampüsünde işitme eşikleri yüksek olan bireyler belirlendi ve işitme kaybına farkındalık oluşturuldu. Yetişkin işitme taraması çalışmaları yetişkinlerde kullanılacak standart işitme tarama yöntemlerinin belirlenmesine ve sonuçların değerlendirilmesine yönelik standart kriterlerin oluşturulmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: İşitme taraması, Yetişkin, İşitme kaybı, İletişim

ABSTRACT

Objective:

In this study, we planned to evaluate the results of adult hearing screening performed on the university campus.

Materials and Methods:

At Ankara Yıldırım Beyazıt University, 611 participants (51% male, 49% female; average age 23.33 ± 6.68) were screened for hearing with a self-service hearing screening device. Hearing screening results were analyzed according to gender, age and status.

DOI: 10.53394/akd.1037422

Results:

Participating in hearing screening Of the 611 participants participating in hearing screening, 311 (51%) were male, 300 (49%) were female, 79 (13%) were staff, 532 (87%) were students. No significant difference was found between genders in terms of average age ($p > 0.05$). No significant difference was found between genders in terms of hearing thresholds of both right and left ears ($p > 0.05$). A significant difference was found between staff and students in terms of pure tone average in both ears ($p < 0.05$). Unilateral hearing loss was found in 8 (1.3%) and bilateral hearing loss in 3 (0.5%) of the 611 people who participated in the screening.

Conclusion:

In the study, individuals with high hearing thresholds on the university campus were identified and awareness of hearing loss was created. Adult hearing screening studies can contribute to the determination of standard hearing screening methods to be used in adults and to establish standard criteria for evaluating the results.

Key Words: Hearing screening, Adult, Hearing loss, Communication

GENEL BİLGİLER

Bireyin iletişim kurma yeteneğini sınırlayan ve yaşam kalitesini etkileyen işitme kaybı; sosyal izolasyona, psikolojik etkilenime ve işlev kaybına yol açmaktadır. İşitme kaybının neden olduğu iletişim problemleri; işitme kayıplı bireyin yanı sıra ailesini, arkadaşlarını ve sosyal çevresini de etkilemektedir (1). Dünya nüfusunun %5'inden fazlasında işitme kaybı bulunmaktadır ve 2050 yılında her on kişiden birinde işitme kaybı olacağı tahmin edilmektedir (2).

İşitme taraması; işitme bozukluğu veya engeli olan, daha ileri değerlendirmelerden ve işitme kaybını doğrudan önleyebilecek girişimlerden faydalanabilecek bireyleri tanımlamak için bir testin veya değerlendirmenin sistematik olarak uygulanmasıdır (3). Yetişkin popülasyonda işitme taraması, işitme bozukluğunun saptanması veya fabrika işçilerinde gürültüye bağlı işitme kaybının erken tespit edilmesi açısından son derece önemlidir (4). Yetişkin işitme tarama programlarının, işitme kaybı ve etkileri konusunda toplumsal farkındalığın artırılması ve erken müdahalenin sağlanması üzerinde de olumlu etkisi olabilmektedir (5). İşitme kaybına sahip olan bireyler için farklı tedavi/rehabilitasyon yöntemleri mevcuttur. Ancak işitme kaybının geç tanındığı durumlarda bu tedavi/rehabilitasyon yöntemlerinin etkinliği azalmaktadır (6). İşitme kaybının erken tanınması ve uygun yaklaşımların belirlenmesi amacıyla subjektif ve objektif işitme tarama programları geliştirilmiştir. Yenidoğanlarda işitme taraması son zamanlarda yaygınlaşmış olmakla birlikte, yetişkinlerde işitme taraması amacıyla kullanılan tarama testlerinin uygulanması sınırlıdır (7).

Ülkemizde yetişkin işitme taramasına yönelik standart bir uygulama bulunmamaktadır. İşitme kaybının olumsuz etkilerinin en aza indirilmesini sağlayacak işitme kaybını önleyici

ve tedavi/rehabilitasyon edici yaklaşımların erken uygulanmasında, işitme kaybının erken saptanması son derece önemlidir. Araştırmamızda üniversite kampüsünde yetişkin işitme taraması ile; işitme kaybı ve etkileri konusunda farkındalığın artırılması, tarama sonucunda işitme kaybı saptanması durumunda tanı ve müdahale açısından gerekli yönlendirmelerin yapılabilmesi amaçlandı. Bireyin kendisinin kolaylıkla uygulayabileceği ve kendisinin yönetebileceği self servis işitme tarama testi ile; üniversite kampüsünde, yetişkin bireylere işitme taraması yapılması planlandı. Araştırmadan elde edilecek bulguların, hem uyguladığımız işitme tarama testinin kullanılabilirliği hem de taramayı gerçekleştirdiğimiz popülasyonda işitme tarama sonuçlarının ortaya konması açısından fayda sağlayabileceği düşünülmüştür.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Araştırmaya Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi'nde yaşı 19 ve üzerinde olan toplam 611 birey dahil edildi. Taramaya katılan bireylerin 79'u (%13) personel 532'si (%87) öğrenciydi. Gönüllü olmayan, nörolojik ve psikiyatrik problemi olan, kulak akıntısı olan, çınlaması olan ve elini kullanamayan bireyler araştırmaya dahil edilmedi. Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılan araştırma 15.03.2019/82 tarih ve sayılı etik kurul kararı ile Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Etik Komitesi tarafından onaylandı. Tüm katılımcılardan "Bilgilendirilmiş Olur" alındı.

İşitme taraması, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Etlik Milli İrade Binası Yerleşkesinde sessiz bir odada uygulandı. İşitme tarama testinde Self Servis İşitme Tarama Cihazı (Türkiye/Doğu Medikal Ticaret ve Sanayi Ltd.Şti.) kullanıldı. Ülkemiz Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmış bu cihazda, cihaza özel kulaklık ile hava yolu saf ses uyaran verildi ve test hastanın kendisi tarafından yönetildi. Tarama cihazının dili Türkçe olarak seçildi. Hastaya canlı ses ile "Önce sağ kulağınızdan sonra sol kulağınızdan bazı sesler duyacaksınız. Sesi duyar duymaz ekrandaki duyuyorum karesine dokunmanızı istiyoruz. Duyduğunuzdan emin olduğunuz zaman lütfen kareye dokununuz" yönergesi verildi. Uyaran önce sağ kulaktan sonra sol kulaktan verildi. 250 Hz'de 0 dB'den başlayarak hastanın cevabına göre 5'er dB'lik artışlarla eşik tespit edildi. Hastanın duyuyorum cevabı o frekans için eşik olarak belirlendi ve bu işlem değerlendirilen tüm frekanslar için yapıldı. Sağ ve sol kulaklar için sırasıyla 250,500,1000,2000,4000 ve 8000 Hz frekansları değerlendirildi. Testi anlamadığı için "duyuyorum" karesine basmayı kaçırıldığını ifade eden hastalarda test yeniden başlatıldı. ASHA'nın yetişkin tarama kriterlerine göre 25 dB (1000, 2000 ve 4000 Hz'lerdeki işitme eşiklerinin ortalaması) ve üzeri saf ses ortalaması (SSO) olan bireyler işitme kayıplı olarak tanımlandı (8).

Verilerin Analizi

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23.00 paket programı kullanılarak yapıldı. Katılımcılardan elde edilen sonuçlar görsel (histogram ve dağılım grafikleri) ve istatistiksel (Kolmogorov Smirnov-Shapiro Wilks) yöntemler ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiklerde ortalama (Ort), standart sapma (SS), en büyük ve en küçük değerler verildi. İki grup

arasındaki karşılaştırmalarda Independent samples t-test kullanıldı. Yapılan karşılaştırmalarda p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Taramaya katılan toplam 611 katılımcının 311'i (%51) erkek 300'ü (%49) kadındı. Tüm katılımcıların yaş ortalaması 23,33±6,68, kadınların yaş ortalaması 22,18±5,79; erkeklerin yaş ortalaması 24,44±7,27 olarak saptandı. Yaş ortalamaları açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$). Taramaya katılan 611 bireyin 79'u (%13) personel, 532'si (%87) öğrenciydi. Personellerin yaş ortalaması 38,16±7,61; öğrencilerin yaş ortalaması ise 21,12±2,26 olarak saptandı. Yaş ortalamaları açısından personel ve öğrenciler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi ($p=0.00$).

Tablo I'de cinsiyete göre frekansa spesifik işitme eşiklerinin karşılaştırılmasına ait sonuçlar gösterildi. Hem sağ hem de sol kulak işitme eşikleri açısından cinsiyetler arasında hiçbir frekansta anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$).

Tablo I. Cinsiyete göre frekansa spesifik işitme eşiklerinin karşılaştırılması

İşitme Eşiği (dBHL)			
Frekans (Hz)	Erkek (n=311)		p*
	Ort+SS (En Küçük-En Büyük)	Kadın (n=300)	
Sag 250	14,01±7,23 (5-45)	14,95±8,60 (5-90)	0,149
Sag 500	8,72±4,70 (5-35)	9,38±6,45 (5-80)	0,155
Sag 1000	7,00±3,32 (5-35)	7,08±4,74 (5-70)	0,825
Sag 2000	6,51±3,84 (5-45)	6,55±3,98 (5-60)	0,903
Sag 4000	7,65±6,53 (5-65)	7,65±5,80 (5-65)	0,996
Sag 8000	7,60±6,42 (5-65)	7,63±6,01 (5-50)	0,954
Sol 250	12,82±9,47 (5-55)	13,60±9,38 (5-55)	0,313
Sol 500	10,04±7,20 (5-45)	10,21±6,99 (5-50)	0,769
Sol 1000	7,52±4,37 (5-45)	8,23±4,35 (5-30)	0,055
Sol 2000	6,76±4,37 (5-45)	7,25±3,59 (5-25)	0,137
Sol 4000	8,32±8,17 (5-70)	8,45±5,53 (5-45)	0,829
Sol 8000	7,76±7,61 (5-65)	7,01±4,75 (5-45)	0,144

*($p<0,05$) Independent samples t-test

Tablo II. Sağ ve sol kulak SSO'larının cinsiyet ve statü açısından karşılaştırılması

Değişkenler	n	Sağ SSO (dBHL)		Sol SSO (dBHL)		p*
		Ort+SS	t	Ort+SS	t	
Cinsiyet						
Erkek	311	7,05±3,81	-0,10	4,73±0,26	-1,26	0,205
Kadın	300	7,09±4,44		3,74±0,21		
Statü						
Personel	79	8,24±4,75	2,39	9,49±5,27	3,22	0,002
Öğrenci	532	6,90±4,01		7,49±4,05		

*($p<0,05$) Independent samples t-test SSO: Saf Ses Ortalaması

Tablo II'de sağ ve sol kulak SSO'larının cinsiyetler ve statü açısından karşılaştırılmasına ait sonuçlar gösterildi. Hem sağ hem sol kulak SSO'ları açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark elde edilmezken ($p>0,05$); personel ve öğrenciler arasında her iki kulakta da SSO açısından anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Sağ kulakta 4000 ve 8000 Hz frekanslarında sol kulakta ise 250, 500, 1000, 4000 ve 8000 Hz frekanslarında işitme eşikleri açısından personel ve öğrenciler arasında

anlamlı fark saptandı ($p<0,05$) (Tablo III).

Tablo III. Statüye göre katılımcıların frekansa spesifik işitme eşiklerinin karşılaştırılması

Frekans (Hz)	İşitme Eşiği (dBHL)		p*
	Personel	Öğrenci	
Sag 250	16,70±9,08 (5-40)	14,14±7,71 (5-90)	0,059
Sag 500	9,62±6,08 (5-35)	8,96±5,57 (5-80)	0,370
Sag 1000	7,46±3,47 (5-20)	6,98±4,15 (5-70)	0,262
Sag 2000	6,96±3,79 (5-30)	6,46±3,93 (5-60)	0,283
Sag 4000	10,31±9,75 (5-65)	7,25±5,35 (5-65)	0,008
Sag 8000	11,13±10,52 (5-65)	7,09±5,10 (5-50)	0,001
Sol 250	15,63±11,27 (5-55)	12,84±9,08 (5-55)	0,039
Sol 500	12,02±8,64 (5-40)	9,84±6,79 (5-50)	0,035
Sol 1000	9,17±5,57 (5-25)	7,67±4,14 (5-45)	0,024
Sol 2000	7,40±4,14 (5-25)	6,94±3,99 (5-45)	0,358
Sol 4000	11,89±9,91 (5-55)	7,86±6,30 (5-75)	0,001
Sol 8000	9,81±8,96 (5-55)	7,03±5,82 (5-65)	0,009

*($p<0,05$) Independent samples t-test

Taramaya katılan 611 bireyin 8'inde (%1,3) tek taraflı, 3'ünde (%0,5) bilateral işitme kaybı saptandı. Personeller arasında 2 (%2,5) katılımcıda tek taraflı işitme kaybı tespit edilirken, 6 (%1,1) öğrencide tek taraflı işitme kaybı saptandı. Bilateral işitme kaybı saptanan personel sayısı 1(%1,4), öğrenci sayısı ise 2 (%0,4) olarak belirlendi (Tablo IV).

Tablo IV. ASHA kriterlerine (8) göre tek taraflı, bilateral işitme kaybı ve normal işitme saptanan katılımcıların SSO skorları

	Sağ SSO (dB)		Sol SSO (dB)	
	En Küçük-En Büyük (dBHL)	Ort+SS	En Küçük-En Büyük (dBHL)	Ort+SS
Unilateral Kayıp (n=8)	(5-65)	23,54±18,86	(10-50)	24,37±11,81
Bilateral Kayıp (n=3)	(25-35)	31,66±2,88	(25-35)	30,55±3,84
Normal (n=600)	(5-20)	6,73±2,54	(5-25)	7,41±3,25

SSO: Saf Ses Ortalaması

TARTIŞMA

İşitme kaybının yaşam kalitesi, iletişim ve rutin aktiviteler üzerinde zararlı etkileri olabilmektedir ve işitme kaybı; bilişsel işlevde bozulma, demans ve sosyal entegrasyonun azalması ile ilişkili olabilir (9-11). İşitme kaybının tanınması ve rehabilitasyonu yetişkin nüfusun yaşam kalitesinin artırılması ve üretkenliğinin devamının sağlanması açısından önemli ve ulaşılabilir bir hedefdir (12). İşitme kaybının tanınmasında odyometrik testler altın standart olarak düşünülmektedir, ancak bu testlerin bazı sınırlıkları vardır (13). Odyometrik testler pahalıdır ve özel ekipman ve odyolog gerektirmektedir (14-17). İşitme kaybının erken tanınması amacıyla uygulanan işitme tarama yöntemleri ile, odyometrik testlere ulaşamayan bireylerin de işitme durumları hakkında bilgi sahibi olmaları sağlanabilmektedir. İşitme taraması için bazı basit testler kullanılmaktadır ama bu testlerin standart uygulamalarının olmaması nedeni ile sistematik tarama programlarının yapılması zor olmaktadır. Örneğin fısıltı testi çeşitli mesafelerde işitmesi değerlendirilen bireye kelime fısıldayarak yapılmakta, bu testte mesafe konusunda standart bir uygulama kullanılmamaktadır. Başka

bir alternatif olan Schwabach testinde, mastoid prosese yerleştirilen diapozon kullanılarak hasta ve klinisyenin işitmelerinin karşılaştırılması yapılmaktadır. Bu testin sübjektif olması ciddi limitasyon oluşturmaktadır (1). Yetişkin işitme taramalarında American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) dört tarama yöntemini önermektedir. Bunlar; vaka hikayesi, muayene ve otoskopi, saf ses işitme taraması ve işitme engellilik anketleridir (18). Bunlardan saf ses işitme taraması, yetişkin popülasyonda hala en geçerli işitme tarama yöntemidir (12). Bu bilgiler ışığında araştırmamızda işitme taramasında basit, bireylerin kendi yönetebildiği bir saf ses işitme tarama testi olan self servis işitme tarama testi ile yetişkinlerde işitme taraması gerçekleştirildi.

Literatür incelendiğinde erişkinlerde işitme taraması amacı ile yapılan araştırmalarda farklı metodolojik yaklaşımlar olduğu görülmektedir. Thodi ve ark. tarafından işitme taraması amaçlı 1249 yaşlı bireye hem anket uygulanmış hem 250-4000 Hz aralığında saf ses işitme eşikleri elde edilmiştir. 1000-4000 Hz aralığında 35 dB HL'den fazla işitme eşik ortalaması olanlar sevk edilmiştir (19). Khan ve ark. yaş ortalaması 55.8 olan 126 bireye anketlere ilaveten 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz'de 25 dB HL uyaran ile tarama testi yapmışlar ve bir frekansta bu uyarıyı duymayanları "kaldı" olarak değerlendirmişlerdir (20). Karlsmose ve ark.ı da benzer şekilde 30-49 yaşları arasında 3507 bireyde anket uygulamasını takiben 0 ile 70 dB HL arasında 5 dB'lik artışlarla 500, 1000, 2000, 3000 ve 4000Hz'de saf ses hava yolu işitme eşiklerini kaydetmişlerdir. 5 yıllık takip araştırması sonucunda 500-4000 Hz aralığında 25 dB ve üzerinde işitme eşik ortalaması olan bireyleri sevk etmişlerdir (21). Scudder ve ark. 49 yaş ve üzerindeki bireylerde hikaye, anket, otoskopik tarama, saf ses tarama ve distortion product otoakustik emisyonlardan oluşan bir tarama protokolü kullanmışlardır (12). Saf ses taramada 1000, 2000 ve 4000 Hz'de 25 dBHL uyaran ile tarama yapılmış, bir frekansta uyarıyı duymayan bireyler "kaldı" olarak kabul edilmiştir. Tuz ve ark. ise araştırmamızda kullandığımız self servis işitme tarama cihazı ile 18 yaş üzerindeki 9334 bireyde yapılan işitme taraması sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmiş; 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz tarama eşik ortalaması 15dB'den yüksek elde edilen bireyleri kaldı olarak kabul etmişlerdir (22). Araştırmalardaki metodolojik farklılıklarda da görüldüğü gibi yetişkin işitme taramalarında hem yöntem hem de değerlendirme kriterleri açısından standart bir yaklaşım bulunmamaktadır (12,19-22).

Araştırmamızda üniversite kampüsünde gerçekleştirilen yetişkin işitme taraması ile elde edilen tarama eşik ortalamalarının, cinsiyete göre karşılaştırılması sonucunda; hem sağ hem sol kulak tarama eşik ortalamaları açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı. Güney Afrika'da yapılan bir işitme taraması çalışmasında erkeklerde işitme kaybı olma olasılığı kadınlardan yüksek bulunmuştur (23). Alman yetişkin popülasyonunda yapılan bir çalışmada ise kadınlarda alçak frekans işitme eşiklerinin, erkeklerde ise yüksek frekans işitme eşiklerinin yükseldiği saptanmıştır (24). Bu iki çalışmada, araştırma bulgumuzdan farklı olarak cinsiyete göre kalma oranı veya işitme eşikleri açısından fark elde edilmesi, taramada kullanılan metodoloji ve değerlendirme

kriterlerinden kaynaklanmış olabilir. Araştırmamız ile aynı metodu kullanarak gerçekleştirilen bir çalışmada Tuz ve ark. araştırma bulgularımız ile benzer şekilde taramadan kalma oranı açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark olmadığını saptamıştır (22).

Araştırmamızda literatürden farklı olarak araştırmaya dahil edilen bireylerde üniversite personeli ve öğrenci olarak değerlendirdiğimiz iki statüye göre işitme eşikleri açısından fark olup olmadığı araştırıldı. Saf ses tarama eşik ortalamaları açısından statüye göre anlamlı fark olduğu saptandı. Her iki statüde de saf ses tarama eşik ortalamaları normal sınırlarda olmasına rağmen, üniversite personelinin tarama eşik ortalaması öğrencilerden anlamlı şekilde yüksek elde edildi. Üniversite personelinin yaş ortalaması presbiakuzi sınırında olmasa da, yaşa bağlı işitsel fonksiyonlarda olası etkilenimin, tarama eşiklerindeki bu farka neden olmuş olabileceği kanaatindeyiz.

Araştırmamızda ASHA yetişkin işitme taraması kriterlerine göre tarama sonuçları değerlendirilen bireylerin %1,8'inde (%1,3: tek taraflı, %0,5: bilateral) işitme kaybı saptandı (8). Yetişkin işitme taramalarında işitme kaybı saptanma oranı açısından literatürde %15,8 ile %28 arasında değişen farklı oranlar mevcuttur (19,21,22). Araştırmamızda işitme taramasından kalma oranı literatürden düşük elde edilmiştir. Bunun iki nedeni olabilir. Birinci neden araştırmamızda taramaya katılan bireylerin çoğunluğunun öğrenci olması ve bu nedenle yaş ortalamasının küçük olması olabilir. İkinci neden tarama yöntemlerinin ve taramadan kalma kriterlerinin her çalışmada farklı olması olabilir (22). Araştırmamız ile aynı tarama yöntemini kullanan Tuz ve ark. taramadan kalma kriterini 15 dB ve üzeri saf ses ortalaması olarak belirlerken bizim araştırmamızda kalma kriterini 25 dB ve üzeri olarak belirlememiz, bu farkın oluşmasında etkili olmuş olabilir.

Araştırmamızda hem tek taraflı hem de bilateral işitme kaybı saptanma oranının, öğrencilerde yetişkinlerden fazla olduğu saptandı. Yaş ve saf ses tarama eşik ortalamalarının öğrencilerden yüksek olduğunu saptadığımız üniversite personelinde, işitme kaybı saptanma oranının öğrencilerden düşük olması, çok sayıda öğrencinin taramaya katılmış olması ile açıklanabilir. Taramaya dahil ettiğimiz 611 bireyin %13'ünü üniversite personeli oluştururken %87'sini öğrenciler oluşturmuştur.

Araştırmanın kısıtlılıkları; işitme taraması yapılan bireylerin kendi işitmeleri hakkındaki görüşlerinin anket ya da sorularla değerlendirilmemiş olması, taramadan kalan ve diagnostik testler için yönlendirilen bireylerin diagnostik test bulguları hakkında bilgimizin olmamasıdır.

SONUÇLAR

Araştırmamız kapsamında, üniversite kampüsünde yetişkin bireylere işitme taraması yapıldı ve frekansa spesifik işitme eşikleri saptandı. Sonuç olarak, hem üniversite kampüsünde işitme eşikleri yüksek olan bireyler belirlendi hem de işitme kaybına farkındalık oluşturuldu. İnsanlarda iletişimin temelini oluşturan işitmeye yönelik tarama yöntemleri, bireylerin işitme durumu hakkında bilgi sağlamakta, işitme taramasının

dan kalma durumunda tanısal işitme testleri için bireylerin yönlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de yeni doğanlarda ve çocuklarda standart işitme tarama yöntemleri ve standart değerlendirme kriterleri belirlenmiş, yetişkinlerde işitme taramasına yönelik bu standartlar oluşturulmamıştır. Yetişkin işitme taramasına yönelik çalışmaların, yetişkinlerde işitme tarama yöntemleri ve değerlendirme kriterleri konusunda standartların oluşturulmasına katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Etik Komite Onayı: Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 15.03.2019/82).

Hasta Onamı: Tüm katılımcıların hakları korunmuş ve Helsinki Deklarasyonuna göre prosedürlerden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - B.M., Ş.K., M.K.; Tasarım - B.M., Ş.K., M.K.; Denetleme - Ş.K., M.T.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - B.M., Ş.K., M.K., K.K., B.B., M.T.; Analiz ve/veya Yorum - B.M., M.K., K.K.; Literatür Taraması - M.K., K.K., B.B.; Yazıyı Yazan - B.M., M.K.; Eleştirel İnceleme - M.T., M.K., K.K., B.B.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Yueh B, Shapiro N, MacLean CH, Shekelle, PG. Screening and management of adult hearing loss in primary care: scientific review. *JAMA* 2003; 289(15):1976-85.
2. Organization WH. Deafness and hearing impairment. Fact sheet No 300.[Internet]; 2014. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en/index.html>.
3. Becerril-Ramírez PB, González-Sánchez DF, Gómez-García A, Figueroa-Moreno R, Bravo-Escobar GA, de la Cruz M.A.G. Hearing loss screening tests for adults. *Acta Otorrinolaringologica (English Edition)* 2013; 64(3):184-90.
4. Thodi C, Parazzini M, Kramer SE, Davis A, Stenfelt S, Janssen T, Smith P, Stephens D, Pronk M, Anteonis TI, Schirkonyer V, Grandori F. Adult hearing screening: follow-up and outcomes1. *Am J Audiol* 2013; 22 (1): 183-185.
5. Morris A. An economic model of adult hearing screening. *Audiol Res.* 2011; 1(1): e16.
6. Vestergaard Knudsen L, Öberg M, Nielsen C, Naylor G, Kramer SE. Factors influencing help seeking, hearing aid uptake, hearing aid use and satisfaction with hearing aids: A review of the literature. *Trends Amplif* 2010; 14(3): 127-154.
7. Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Wiley TL, Tweed TS, Klein R, Klein BEK. Accuracy of self-reported hearing loss. *Audiology* 1998; 37(5): 295-301.
8. ASHA. Hearing screening [Internet]; 2020. Available from: https://www.asha.org/PRPSpecificTopic.aspx?folderid=8589942721§ion=Key_Issues.
9. Gopinath B, Hickson L, Schneider J, McMahon CM, Burlutsky G, Leeder SR, Mitchell P. Hearing-impaired adults are at increased risk of experiencing emotional distress and social engagement restrictions five years later. *Age Ageing* 2012; 41(5): 618-623.
10. Dalton DS, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Wiley TL, Nondahl DM. The impact of hearing loss on quality of life in older adults. *Gerontologist* 2003; 43(5): 661-8.
11. Agrawal Y, Platz EA, Niparko JK. Prevalence of hearing loss and differences by demographic characteristics among US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Arch Int Med* 2008; 168(14): 1522-1530.
12. Scudder SG, Culbertson DS, Waldron CM, Stewart J. Predictive validity and reliability of adult hearing screening techniques. *JAAA* 2003; 14(1): 9-19.
13. Sindhusake D, Mitchell P, Smith W, Golding M, Newall P, Hartley D, Rubin G. Validation of self-reported hearing loss. The Blue Mountains hearing study. *Int J Epidemiol* 2001; 30(6): 1371-1378.
14. Kelsey JL, Whittemore AS, Evans AS, Thompson WD. *Methods in observational epidemiology: Monographs in Epidemiology and Biostatistics.* NewYork: Oxford University, 1996.
15. Kramer SE, Kapteyn TS, Festen JM, Tobi H. The relationships between self-reported hearing disability and measures of auditory disability. *Audiology* 1996; 35(5): 277-287.
16. Lutman M, Robinson D. Quantification of hearing disability for medicolegal purposes based on self-rating. *Br J Audiol* 1992; 26(5): 297-306.
17. Rosen JK. Psychological and Social Aspects of the Evaluation of Acquired Hearing Impairment1. *Audiology* 1979; 18(3): 238-52.
18. Association AS-L-H. (1997). Guidelines for audiologic screening. [Internet]; 2014. Available from: [file:///C:/Users/YBU_TOSHIBA/Downloads/Guidelines%20for%20Audiologic%20Screening%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/YBU_TOSHIBA/Downloads/Guidelines%20for%20Audiologic%20Screening%20(3).pdf)
19. Thodi C, Parazzini M, Kramer S, Davis A, Stenfelt S, Janssen T, Stephens D, Smith P, Pronk M, Anteonis TI, Grandori F. Adult hearing screening: the Cyprus Pilot Program. *Audiology Res* 2011; 1(1): e18.
20. Khan KM, Bielko SL, Barnes PA, Evans SS, Main AL. Feasibility of a low-cost hearing screening in rural Indiana. *BMC Public Health* 2017; 17(1): 715.
21. Karlsmose B, Lauritzen T, Engberg M, Parving A. A randomised controlled trial of screening for adult hearing loss during preventive health checks. *Br J Gen Prac* 2001; 51(466): 351-5.
22. Tuz D, İkiz M, Parlak AK, Kılıç S, Sendesen E, Yiğit Ö, Sennaroğlu G. Erişkin İşitme Taraması Bulguları. *TJAHR* 2019; 2(2): 29-33.
23. Louw C, Swanepoel DW, Eikelboom RH, Myburgh HC. Smartphone-based hearing screening at primary health care clinics. *Ear Hearing* 2017; 38(2): e93-e100.
24. von Gablenz P, Holube I. Hearing threshold distribution and effect of screening in a population-based German sample. *Int J Audiol* 2016; 55(2): 110-25.

Association Between Central Corneal Thickness and Growth Parameters Following Preterm Birth

Preterm Doğum Sonrası Merkezi Kornea Kalınlık ve Büyüme Parametreleri Arasındaki İlişki

Gokhan CELIK¹, Murat GUNAY², Osman KIZILAY¹, Abdulhamit TUTEN³

¹ Zeynep Kamil Maternity and Children's Diseases Training and Research Hospital, Department of Ophthalmology, Istanbul, Turkey

² Karadeniz Technical University, School of Medicine, Department of Ophthalmology, Trabzon, Turkey

³ Hitit University, Erol Olcok Training and Research Hospital, Department of Neonatology, Corum, Turkey

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Gokhan CELIK

Zeynep Kamil Maternity and
Children's Diseases Training and
Research Hospital, Department of
Ophthalmology, Istanbul, Turkey
gcelik279@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : Aralık 28, 2020
Kabul tarihi / Accepted : Şubat 09, 2021
Elektronik yayın tarihi : Ocak 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atf:

Cite this article as:

Celik G, Gunay M,
Kizilay O, Tuten A.

Association Between Central
Corneal Thickness and
Growth Parameters Following
Preterm Birth.

Akd Med J 2022; 8(1):28-32.

Gökhan Çelik

ORCID 0000-0003-2111-0420

Murat Gunay

ORCID 0000-0002-8874-1473

Osman Kızılai

ORCID 0000-0002-0948-3550

Abdulhamit Tüten

ORCID 0000-0002-0024-8458

ABSTRACT

Objective:

To investigate central corneal thickness in prematurely born children and to evaluate the association between central corneal thickness and growth pattern during 3 months following preterm birth.

Methods:

In this prospective study, central corneal thickness, head circumference, body length and body weight measurements were performed in 32 infants at monthly intervals during the first 3 months following preterm birth. Central corneal thickness measurements were performed by using an ultrasonic pachymetry. Initial central corneal thickness measurements were performed 24 – 48 hours after delivery. The head circumference, body length and body weight measurements were performed within 24 hours following birth by a neonatologist. All measurements were carried out at 1st month, 2nd month and 3rd month in the same manner.

Results:

There were 18 female (56.2%) and 14 male (43.8%) infants. The mean gestational age and body weight at birth were 27.8 weeks and 1042±309.9 g, respectively. The mean head circumference and body length at birth were 26.2 cm and 36.3 cm, respectively. Mean central corneal thickness at birth was 666.03±92.6 µm. Central corneal thickness significantly decreased during the study period (p<0.001). Head circumference, body length and body weight showed significant increases following birth (p<0.001 for each). There was a significant negative correlation of central corneal thickness change with the body length change between 1st month and 2nd month (p<0.05).

Conclusion:

In this study, decrease of corneal thickness in prematurely born infants was found to be inversely correlated to body length alterations in early months of life.

Key Words: Body length, Body weight, Central corneal thickness, Head circumference measurement, Premature

ÖZ

Giriş/Amaç:

Prematüre doğan çocuklarda santral kornea kalınlığını ölçmek ve preterm doğumu takip eden 3 ay boyunca merkezi kornea kalınlığı ile büyüme değerleri arasındaki ilişkiyi karşılaştırmak.

DOI: 10.53394/akd.1037438

Gereç ve Yöntemler: Bu ileriye dönük çalışmada preterm doğumu takiben 32 çocukta 3 ay boyunca aylık aralıklarla santral kornea kalınlığı, baş çevresi, vücut uzunluğu ve vücut ağırlığı ölçümleri yapıldı. Santral kornea kalınlığı ölçümleri ultrasonik pakimetre cihazı kullanılarak yapıldı. İlk santral kornea kalınlığı ölçümleri doğumdan sonraki 24 - 48 saat içerisinde yapıldı. Baş çevresi, vücut uzunluğu ve vücut ağırlığı ölçümleri yenidoğan uzmanı tarafından doğumdan sonraki 24 saat içinde yapıldı. Tüm ölçümler 1. ayda, 2. ayda ve 3. ayda aynı şekilde gerçekleştirildi.

Bulgular:

Çalışmada 18 kız (%56,2) ve 14 erkek (%43,8) bebek vardı. Ortalama doğum haftası ve ağırlığı sırasıyla 27,8 hafta ve 1042±309,9 g idi. Ortalama baş çevresi ve vücut uzunluğu sırasıyla 26,2 cm ve 36,3 cm idi. Doğumda ortalama merkezi kornea kalınlığı 666,03±92,6 µm idi. Çalışma sırasında merkezi kornea kalınlığı önemli ölçüde azaldı ($p<0.001$). Baş çevresi, vücut uzunluğu ve vücut ağırlığı doğumdan sonra önemli artışlar gösterdi ($p<0.001$ hepsi için). Birinci ay ile 2. ay arasında santral kornea kalınlığındaki değişim ile vücut uzunluğundaki değişim arasında anlamlı bir negatif korelasyon vardı.

Sonuç:

Bu çalışmada, prematüre bebeklerde kornea kalınlığındaki azalmanın, yaşamın erken evrelerinde vücut uzunluğundaki değişikliklerle ters ilişkili olduğu bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Vücut uzunluğu, Vücut ağırlığı, Merkezi kornea kalınlığı, Baş çevresi ölçümü, Prematüre

INTRODUCTION

There are several studies in the literature that issued central corneal thickness (CCT) in premature infants. Earlier studies have found CCT to be thicker in premature children which shows significant decrease towards term (1,2). Moreover, CCT was found to be slightly thicker in premature children compared with term born children (3).

The CCT measurement plays an important role especially in diagnosis and treatment of congenital glaucoma patients. Hence appropriate assessment of the CCT is mandatory in preterm infants (4). There are several signs of maturity in neonates. Head circumference (HC), body length (BL) and body weight (BW) have been well-accepted quantitative growth references to indicate neonatal maturity. These parameters have been found to be reliable while investigating the maturity level in children (5).

Previously, Rushood et al. investigated the relationship between CCT values and growth reference parameters following birth. The study involved measurement of CCT in 100 Saudi full-term born infants and found no correlation between CCT and gestational age (GA), HC, BL and BW. However, all measurements were performed at a single time point (during the first 6 days of birth) (6).

Our primary aim in the present study was to assess CCT and growth reference parameters of premature infants during

their first 3 months and to investigate the association between changes in CCT and changes in HC, BL and BW.

METHODS

Upon approval of Institutional Review Board (19.09.2014/163), this study was carried out in Zeynep Kamil Maternity and Children's Diseases Training and Research Hospital in full accord with the principles laid out in the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from the parents of the infants prior to inclusion in the study. The CCT, HC, BL and BW measurements were performed at monthly intervals during the first 3 months following preterm birth. The subjects were from the neonatal intensive care unit of the same institute. Clinically stable infants born at ≤ 32 weeks of gestation period were included in the study. Infants with any congenital ocular and/or systemic abnormality were excluded.

The CCT measurements were performed under topical anesthesia (with proparacaine hydrochloride 0.5% eye drop by using a ultrasonic pachymetry device (AccuPach VI Pachymeter, Accutome, Malvern, PA, USA). During CCT measurements, an experienced nurse fixed the infants at supine position and infants were monitored by a neonatologist.

Initial CCT measurements were performed within 24 to 48 hours after delivery. Ten consecutive measurements were obtained and the average reading was noted. Isopropyl alcohol swab was used for disinfection of the ultrasonic probe tip before application to each eye. Same procedures were applied at all-time points including first, second and third months.

The HC, BL and BW measurements were performed by a neonatologist within 24 hours after birth as part of the standard care.

Calibrated digital scales were utilized during BW measurements at birth. Infant length board was used to measure BL which was recorded to the nearest 0.1 cm. Measurement of HC was performed via flexible nonstretch tape measure to the nearest 0.1 cm. Following discharge, infants were reviewed in neonatal follow-up clinic and anthropometrics were recorded at 1st, 2nd and 3rd months of life.

Statistical Analysis

MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013) program was used for the statistical analysis. Descriptive statistics were used for the continuous variables (mean, standard deviation, and minimum, median, maximum). Student t test and Mann Whitney U test were used to compare variables according to the distribution of the data. Pearson correlation analysis and Spearman's rho correlation analysis were used according to the distribution of the two continuous variables. Changes between the measurements in each visit were examined with Friedman and Repeated Measures ANOVA tests along with Post-Hoc analyses (Wilcoxon Signed Rank and Bonferroni tests) depending on the distribution. Significance level was $p<0.05$.

RESULTS

A total of 32 premature infants were included in this study. There were 18 female (56.2%) and 14 male (43.8%) infants. The mean GA and BW at birth were 27.8 weeks (23 weeks to 32 weeks) and 1042±309.9 g (610 g to 1820 g), respectively. The mean HC and BL at birth were 26.2 cm (22 cm to 33 cm) and 36.3 cm (30 cm to 48 cm), respectively. Several systemic risk factors of the infants are summarized in Table I.

Table I. Systemic risk factors of the infants

	N	%
C/S delivery	25	78.1
Twin birth	6	18.8
IUGR	10	31.3
PROM	12	37.5
Oligohydramnios	2	6.3
Preeclampsia	10	31.3
Antenatal steroid	24	75
RDS	30	93.8
IVH	11	34.4
NEC	11	34.4
PDA	7	21.9
BPD	19	59.4

IUGR: Intrauterine growth restriction, PROM: Premature rupture of membranes, RDS: Respiratory distress syndrome, IVH: Intraventricular hemorrhage, NEC: Necrotizing enterocolitis, PDA: Patent ductus arteriosus, BPD: Bronchopulmonary dysplasia

There were no significant differences of the CCT values between right and left eyes of the infants at each measurement points (p>0.05) (Table II).

Table II. CCT measurements of right and left eyes in the study

	Right eye CCT (µm) Mean±SD (Min.-Max.)	Left eye CCT (µm) Mean±SD (Min.-Max.)	p
Birth	666.03±92.6 (432 to 913)	674.53±92.6 (458 to 887)	0.72*
1. month	616.1±66.7 (441 to 716)	623.8±72.1 (431 to 715)	0.51**
2. month	575.59±63.4 (462 to 696)	577.4±63.1 (462 to 720)	0.91*
3. month	546.76±49.4 (458 to 887)	546.3±48 (454 to 666)	0.97*

*Student t test, **Mann-Whitney U test
CCT: central corneal thickness

Therefore, right eyes of the infants were included for statistical analysis in the study. The mean CCT was 666.03±92.2 µm (432 µm to 913 µm) at birth, 616.1±66.7 µm (441 µm to 716 µm) at 1st month, 575.59±63.4 µm (462 µm to 696 µm) at 2nd month and 546.76±49.4 µm (458 µm to 887 µm) at 3rd month. There was a significant decrease of CCT during first 3 months period following birth (Bonferroni correction for CCT, p<0.008). HC, BL and BW showed significant increase during the study period after birth (Bonferroni correction for HC and BL, p<0.008 and Wilcoxon Signed Rank for BW, p<0.008). Changes in CCT, HC, BL and BW are shown in Table III.

Table III. CCT, HC, BL and BW changes during the study

	CCT (µm) Mean±SD (Min.-Max.)	HC (cm) Mean±SD (Min.-Max.)	BL (cm) Mean±SD (Min.-Max.)	BW (g) Mean±SD (Min.-Max.)
Birth	666.03±92.2 (432 to 913)	26.2±2.6 (22 to 33)	36.3±4.1 (30 to 48)	1042±309.9 (610 to 1820)
1. month	616.1±66.7 (441 to 716)	29.1±2.7 (24 to 35)	39.3±3.6 (33 to 47)	1402±359.6 (930 to 2260)
2. month	575.59±63.4 (462 to 696)	32.7±2.8 (26 to 40)	43.9±3.6 (39 to 52)	2138.6±510.5 (1400 to 3600)
3. month	546.76±49.4 (458 to 887)	35.7±2.6 (29 to 42)	48.6±4.1 (40 to 46)	2972.2±660.2 (1890 to 4650)
p	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001**

*Repeated Measures ANOVA, **Friedman test

CCT: central corneal thickness, HC: head circumference, BL: body length, BW: body weight

Table IV provides correlation analysis between the changes in CCT and changes in HC, BL, BW in the study. It was found that, there was a significant negative correlation of CCT change with the BL change between 1st month – 2nd month (r= -0.476, p=0.009).

Table IV. Correlation analysis between changes in CCT and changes in HC, BL and BW during the study

		HC (cm)			BL (cm)			BW (g)		
		Birth-1st month	1st - 2nd months	2nd - 3rd months	Birth-1st month	1st - 2nd months	2nd - 3rd months	Birth-1st month	1st - 2nd months	2nd - 3rd months
CCT (µm)	Birth-1st month	0.034; 0.859	0.153; 0.427	-0.074; 0.704	-0.104; 0.585	0.304; 0.109	0.128; 0.509	0.311; 0.094	0.160; 0.407	-0.049; 0.801
	1st month-2nd month*	0.140; 0.468	-0.161; 0.403	-0.134; 0.487	0.162; 0.401	-0.476*; 0.009;	-0.102; 0.599	-0.092; 0.635	-0.112; 0.562	-0.264; 0.167
	2nd month-3rd month*	0.108; 0.578	-0.209; 0.277	0.045; 0.815	-0.085; 0.663	0.099; 0.608	-0.028; 0.887	0.360; 0.055	-0.062; 0.751	0.365; 0.051

Pearson correlation analysis, p<0.05* CCT: central corneal thickness, HC: head circumference, BL: body length, BW: body weight *Results are expressed as (r ; p)

DISCUSSION

CCT in premature and term infants were analysed in several studies (1-4,6-10). Table V summarizes some of these studies with qualitative CCT measurements. De Silva et al. (8) showed a decrease of CCT from 794 μm to 559 μm at 28 weeks to 42 weeks of post conceptual age. Erginturk Acar et al. (9) demonstrated a longitudinal decrease in CCT values in healthy premature infants between 32 and 40 weeks gestational age. Similar findings were observed regarding change of CCT in the present study.

A mean CCT of $666.03 \pm 92.2 \mu\text{m}$ at birth and a mean CCT of $546.76 \pm 49.4 \mu\text{m}$ after 3 months following delivery were found. This finding indicates a considerable CCT reduction towards term.

In a premature newborn, generally, a hazy cornea with reduced corneal transparency is observed. Dehydration of the cornea along with an increase in evaporation rate has been proposed to be the reason of a decrease in CCT following preterm birth (10). Animal studies have also shown that regulation of biomechanical components of the cornea such as stromal matrix compaction and bio assembly would eventually result in an optically clear cornea (11). These have been suggested as possible explanations for the CCT decrease after preterm birth.

Table V. Central corneal thickness in preterm and term newborns

	Preterm newborns CCT (μm) Mean \pm SD	Term newborns CCT (μm) Mean \pm SD
Sehrawat et al. (4)	633.5 ± 2.8	555.1 ± 2.7
Kirwan et al. (2)	691 ± 8.7	564 ± 3.4
Jethani et al. (7)	633.5 ± 2.8	574.4 ± 78.3

It has been known that monitoring the growth pattern has a great role to predict the future health of a preterm infant. Insufficient postnatal growth catch-up has been reported for term and preterm infants to be associated with poor neurodevelopmental outcomes (12). Early dynamic changes in growth pattern have been particularly based on the measurements of HC, BL and BW in several studies (13-15). In a study, Kivanç et al. has observed that birth parameters (indicated by GA and BW) have an impact on CCT changes. They indicated that premature children who were small for GA have decreased CCT measurements (16).

In our study, these parameters showed significant increases as the infant gets closer to term. To the best of our knowledge, no study had prospectively evaluated the association between CCT and growth pattern in preterm neonates. In the present study, we longitudinally investigated changes in CCT and changes in growth reference parameters during 3 months following preterm birth. We observed that decrease in CCT was significantly correlated with increased BL during postnatal 1st and 2nd months.

Body length reflects skeletal growth and fat-free mass in growth assessment in preterm infants (17). Skeletal growth depends on interactions of calcium and phosphate minerals where they uniformly bound to the collagen formed matrix. Collagen is the main structural protein in extracellular matrix in various connective tissues such as cornea, bone, cartilage, skin and tendon. It plays an important role in structural maintenance in bone tissue (18). Remodeling of collagen in human fetal cartilage has been shown to result in calcification of human fetal cartilage (19). Same collagen remodeling also occurs in corneal stroma during corneal development in early weeks of life (11). These may partly explain the relationship between CCT and BL changes in the current study. We think that this finding deserves further investigation.

CONCLUSION

Our study demonstrated significant decrease of CCT along with increase in HC, BW and BL during first 3 months following preterm birth. Decrease of CCT was significantly associated with increase in BL between 1st and 2nd months. Our findings may suggest CCT as a predictor to estimate BL change in preterm infants during early weeks of life. Further studies are required to support results of current study as well as to better ascertain the relationship between CCT and growth reference parameters following preterm birth.

Ethics Committee Approval: This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Zeynep Kamil Maternity and Children's Diseases Training and Research Hospital Ethical Committee, (approval number: 19.09.2014/163).

Informed Consent: All the participants' rights were protected and written informed consents were obtained before the procedures according to the Helsinki Declaration.

Author Contributions: Concept – G.C. – M.G.; Design – G.C – M.G.; Supervision – G.C. – O.K. ; Resources – G.C. – O.K.; Materials – G.C. – A.T. – O.K.; Data Collection and/or Processing – G.C – O.K. –A.T. –M.G.; Analysis and/ or Interpretation – A.T. – O.K. ; Literature Search – G.C – M.G.; Writing Manuscript – G.C – M.G.; Critical Review – O.K. – A.T.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

REFERENCES

1. Autzen T, Bjørnstrøm L. Central corneal thickness in premature babies. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1991; 69(2):251-252.
2. Kirwan C, O'Keefe M, Fitzsimon S. Central corneal thickness and corneal diameter in premature infants. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83(6):751-753.
3. Uva MG, Reibaldi M, Longo A, et al. Intraocular pressure and central corneal thickness in premature and full-term newborns. *J AAPOS* 2011; 15(4):367-369.
4. Sehrawat P, Beri S, Garg R, Datta V, Shandil A. Central corneal thickness and corneal diameter in preterm and term newborns and preterm neonates at term. *Indian J Ophthalmol* 2019; 67(10):1575-1578.
5. Bielemeyer M, Rothschild MA, Schmolling JC, Eifinger F, Banaschak S. Length, weight and head circumference as reliable signs of maturity in a modern German birth collective. *Forensic Sci Int* 2018; 293:17-23.
6. Rushood AA, Zahrani MH, Khamis A, Rushood AA. Central corneal thickness in full-term Saudi newborns. *Acta Ophthalmol* 2012; 90(5):e355-e358.
7. Jethani J, Shah K, Jethani M. Evaluating the change in central corneal thickness in neonates (term and preterm) in Indian population and the factors affecting it. *Indian journal of ophthalmology* 2015; 63(6):501-503.
8. De Silva S, Parentin F, Michieletto P, Pensiero S. Corneal curvature and thickness development in premature infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2011; 48(1):25-29.
9. Erginturk Acar D, Acar U, Ozdemir O, Tunay ZO. Determination of normal values of intraocular pressure and central corneal thickness in healthy premature infants-a prospective longitudinal study. *J AAPOS* 2016; 20(3):239-242.
10. Remón L, Cristóbal JA, Castillo J, Palomar T, Palomar A, Pérez J. Central and peripheral corneal thickness in full-term newborns by ultrasonic pachymetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33(11):3080-3.
11. Quantock AJ, Young RD. Development of the corneal stroma, and the collagen-proteoglycan associations that help define its structure and function. *Dev Dyn* 2008; 237(10):2607-2621.
12. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2003; 143(2):163-170.
13. Gianni ML, Roggero P, Liotto N, Amato O. Postnatal catch-up fat after late preterm birth. *Pediatr Res* 2012; 72(6):637-640.
14. Roggero P, Gianni ML, Orsi A, et al. Quality of growth in exclusively breast-fed infants in the first six months of life: an Italian study. *Pediatr Res* 2010; 68(6):542-544.
15. Nash A, Dunn M, Asztalos E, Corey M, Mulvihill-Jory B, O'Connor DL. Pattern of growth of very low birth weight preterm infants, assessed using the WHO Growth Standards, is associated with neurodevelopment. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011; 36(4):562-569.
16. Kıvanç SA, Akova Budak B, Olcaysü OO. Association of Birth Parameters With Corneal Thickness in Prematurely Born and Full-Term School-Aged Children. *Cornea* 2016; 35(5):634-7.
17. Pereira-da-Silva L, Virella D, Fusch C. Nutritional Assessment in Preterm Infants: A Practical Approach in the NICU. *Nutrients* 2019; 11(9):1999.
18. Daneault A, Prawitt J, Fabien Soulé V, Coxam V, Wittrant Y. Biological effect of hydrolyzed collagen on bone metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 57(9):1922-1937.
19. Kirsch T, von der Mark K. Remodelling of collagen types I, II and X and calcification of human fetal cartilage. *Bone Miner* 1992; 18(2):107-117.

Evaluation of Intraoperative Fluid Management

İntraoperatif Sıvı Yönetiminin Değerlendirilmesi

Hakan TEMEL¹, Bilge KARSLI¹, Nurten KAYACAN¹, Yeşim TAŞELİ², Zekiye BIGAT¹

1 Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Antalya, Turkey
2 Near East University Department of Anesthesiology and Reanimation Lefkoşa, Cyprus

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Bilge KARSLI

Akdeniz University, Faculty of Medicine,
Department of Anesthesiology and
Reanimation, Antalya, TURKEY

bilgekarqli@akdeniz.edu.tr

Geliş tarihi / Received : Şubat 08, 2021
Kabul tarihi / Accepted : Nisan 06, 2021
Elektronik yayın tarihi : Ocak 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atf:

Cite this article as:

Temel H, Karşlı B,
Kayacan N, Taşeli Y,
Bigat Z.

Evaluation of Intraoperative Fluid
Management

Akd Med J 2022; 8(1):33-41.

Hakan Temel

ORCID 0000-0003-4135-2742

Bilge Karşlı

ORCID 0000-0003-4231-8300

Nurten Kayacan

ORCID 0000-0003-3542-4375

Yeşim Taşeli

ORCID 0000-0002-1742-9204

Zekiye Bigat

ORCID 0000-0002-2191-4595

ABSTRACT

Objective:

Especially in large surgical procedures, it is recommended that the fluid treatment be performed according to the needs of the patient in the presence of hemodynamic monitoring during the operation. We aimed to review intraoperative fluid treatments and to increase awareness of intraoperative fluid management.

Methods:

The patients (393) who underwent general anesthesia were included in the study. According to the information of intraoperative fluid applications, the demographic characteristics of the patients and the amount and type of fluid that should be given according to the type of operation performed were determined.

Results:

In our study, the mean amount of fluid given to patients was found to be 2677.61 ml. The mean intraoperative fluid volume was higher in patients who were treated with IV vasopressors than in untreated patients (3477.27 ml). When compared with patients with ASA 1-2 group, the amount of fluid given to the patients in the ASA-3 group was high (2795 ml). Comparing the type of surgery and the amount of fluid given intraoperatively, we observed that the amount of intraoperative fluid was significantly higher in the high-risk surgical group (3601.65 ml). We can say that we are close to liberal practices as a liquid strategy. The use of balanced crystalloid with the closest content to plasma is the most preferred liquid type in our clinical practice.

Conclusion:

Due to the variability of the concepts of liberal and restrictive fluid regimen and the lack of standardized targeted clinical and physiological parameters, no specific evidence-based guideline or procedure specific fluid treatment could be demonstrated. In our study, we see that fluid replacement is performed under standard fluid treatment, which still can be considered liberal. We think that it can be useful to use hemodynamic monitoring methods more frequently in patients who need them, also in selected patient groups.

Key Words: Fluid, Liberal, Restrictive, Perioperative, Crystalloid, Colloid

ÖZ

Giriş/Amaç:

Büyük cerrahi işlemlerde, hemodinamik monitörizasyon ve hastanın ihtiyacına göre sıvı tedavisinin yapılması önerilmektedir. Biz intraoperatif sıvı tedavilerini gözden geçirmeyi ve intraoperatif sıvı ilkelerine farkındalığı arttırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler:

Genel anestezi uygulanan hastalar (393) çalışmaya dahil edildi. İntraoperatif sıvı uygulamaları, hastaların demografik özellikleri ve yapılmış olan operasyonun türüne göre verilmesi gereken sıvı miktarları ve türü belirlendi. Hastaların mevcut kayıtlarından verilmiş olan sıvı miktarlarına ait verilerle karşılaştırılma yapılarak sonuçlar analiz edildi.

Bulgular:

Çalışmamızda hastalara verilen ortalama sıvı miktarı 2677,61 ml (11,3 ml/kg/saat) olarak bulunmuştur. IV vazopressör kullanılan hastalarda intraoperatif verilen ortalama sıvı miktarlarının kullanılmayan hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü (3477,27 ml). ASA-3 grubu hastalar ASA1-2 grubu hastalarla kıyaslandığında, ASA-3 grubu hastalara intraoperatif dönemde verilen sıvı miktarı yüksekti (2795 ml). Cerrahi tipi ve intraoperatif verilen sıvı miktarları karşılaştırıldığında; yüksek riskli cerrahi grubunda intraoperatif verilen sıvı miktarının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gözlemlendi (3601,65 ml). Sıvı yönetiminde liberal uygulamalara yakın değerlerde olduğumuzu söyleyebiliriz. Kristaloit kullanımı klinik pratiğimizde en sık tercih ettiğimiz sıvı tipi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sonuç:

Liberal ve restriktif sıvı rejimi kavramlarının değişkenliği, hedeflenen klinik ve fizyolojik parametrelerin standart olmaması nedeniyle kanıta dayalı kılavuz veya prosedüre özel bir sıvı tedavisi ortaya konamamıştır. Yüksek riskli hastalarda sıvı yönetimi için tek tip yaklaşım uygun olmayacaktır. Bizim çalışmamızda standart sıvı tedavisi uygulamaktayız, sonuçlarımız liberal sayılabilir. Hemodinamik monitorizasyon yöntemlerine ve hastanın sıvı gereksinimlerine dikkat edilerek replasman yapılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Sıvı, Liberal, Restriktif, Perioperatif, Kristaloit, Kolloid

INTRODUCTION

Fluid treatment is an integral and most important part of perioperative treatment. Maintaining intravascular volume and maintaining hemodynamic stability play an important role on postoperative morbidity and mortality. There is a well-known relationship between the volume of fluid administered to the patient in the perioperative period and postoperative morbidity. If sufficient fluid is not administered to the patient, various complications such as acute kidney damage, hypotension, heart rhythm disturbances, ischemia, anastomosis leakage may occur due to hypovolemia. If the patient is overcharged, various complications such as prolonged mechanical ventilation, delayed wound healing or infection may occur due to overloading. Therefore, keeping the fluid status of the patient in a sensitive balance in the perioperative period is critical for postoperative morbidity and mortality. In order to give sufficient fluid to the patients and to avoid the possible negative effects caused by the excess fluid, hemodynamic monitoring showing fluid response should be

performed and fluid treatment should be personalized for the patient by applying a rational fluid strategy (1-8).

In our study; we aimed to review the perioperative fluid applications and increase awareness of the principles of intraoperative fluid applications.

METHODS

The aim of our study was to review intraoperative fluid applications and to increase awareness on the principles of intraoperative fluid applications. we aim to evaluate the adequacy of our applications in perioperative fluid treatment in general anesthesia patients and to share our data with our clinic.

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Akdeniz University Medical Faculty Ethical Committee (approval number: 24.02.2016/148).

In this prospective-observational study, patients aged 18-65 years who underwent elective surgery with general anesthesia were included in the study. Pediatric and geriatric patients undergoing regional anesthesia were excluded from the study.

There are no termination criteria for our study because the observational evaluation is qualified and it will be performed in patients undergoing general anesthesia without changing the general anesthesia practices. Intraoperative drugs, blood and fluid infusions and blood-fluid losses are recorded in anesthesia follow-up forms in all patients who underwent anesthesia for surgical intervention. Our study was based on the records in these forms. After the operation was completed, the information in the Anesthesia Follow-up Form of the patients was recorded in our study form. There was no intervention or contribution to anesthesia method, drug, liquid-blood infusions.

When calculating the amount of fluid that patients should take during the intraoperative period:

1. Preoperative fluid deficits were calculated according to preoperative fasting periods and patient characteristics.
2. The amount of intravenous fluid to be given according to the duration of operation in the intraoperative period was calculated.
3. Fluid loss was calculated according to the type of operation (light-medium-heavy) and additional fluid needs were determined.

With the data obtained from these calculations, the total intraoperative need of the patients was determined and compared with the total amount of fluid given during the operation.

The patients included in the study were divided into 3 classes according to the size of the surgical intervention. This is due to the increased capillary permeability due to a number of mediators released during the surgery in response to surgical trauma, depending on the size of the surgical procedure, a certain amount of fluid escapes the vessel, ie the interstitial space and the third cavities (intestinal lumen, peritoneal cavity, pleural space, etc.). This leakage can be up to 6 ml/kg/h in a low-grade surgery, up to 8 ml/kg/h in a medi-

um-grade surgery and up to 10-20 ml/kg /h in a high-grade surgery.

In our study, the parameters that we evaluated during the anesthesia, including the fluids we administered during the intraoperative period and blood-fluid losses due to surgery are listed below:

- Demographic characteristics of patients
- Duration and type of operation
- Intraoperative hemodynamic monitoring (blood pressure, heart rate)
- Is there a preoperative fluid infusion?
- Intraoperative IV fluid treatment and amount
- Losses from perioperative catheters (urine, nasogastric)
- Perioperative blood-fluid (acid fluid) losses
- Additional systemic diseases of patients
- Intravenous vascular access
- Intraoperative vasopressor use

Statistical Evaluation

Descriptive findings are presented in percentages when data are counted. In the case of data specified by measurement; the data are presented in averages and standard deviations if normal distribution is present, and in median and quartiles and min-max values if no normal distribution is present. Chi-square test was used to compare two or more groups in the census data.

In the case of continuous measurement, comparison of two independent groups; Student t test (significance test of difference between two means in independent groups) if it is suitable for normal distribution, and Mann Whitney-u test which is non-parametric equivalent if it is not suitable for normal distribution. The mean of three or more groups were compared with Analysis of Variances (ANOVA) and scheffe was used as post hoc test.

RESULTS

A total of 393 patients aged 18-65 years who underwent elective surgery with general anesthesia were included in the study. Demographic characteristics of the patients included in the study are shown in Table I and Figure 1.

Table I. Characteristics of the patients in the study

		Mean±SD (n)	Min-Max (%)
Age	Mean±SD	46.95±13.87	18-65
Gender	Female	252	%64.1
	Male	141	%35.9
ASA	1	196	%49.9
	2	147	%37.4
	3	50	%12.7
Weight	Mean±SD	73.99±13.49 kg	40-130 kg

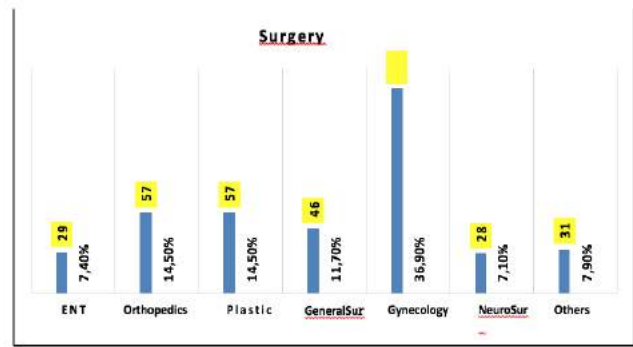


Figure 1. Distribution of patients according to surgery

Patients were divided into three groups according to intraoperative fluid infusion.

6 ml/kg/h group (small surgical group), 8 ml/kg/h group (middle surgical group) and 10 ml/kg/h group (large surgical group) were identified (Table II).

Table II. Surgical intervention and operation time

		Mean±SD (n)	Min-Max (%)
6 ml/kg/h (Small)		138	%35.1
8 ml/kg/h (Middle)		134	%34.1
10 ml/kg/h (Large)		121	%30.8
Operation time	Mean	3.64±2.24 h	0.5-20 h
	3 hours and below	225	%57.3
	Over 3 hours	168	%42.7
Emergency Surgery		20	%5.1
Elective Surgery		373	%94.9

The mean preoperative fasting time of the patients was 10.73 ± 2.66 hours. There were 287 patients with a fasting period of 9 hours or more. This is 73% of patients. The number of patients receiving IV fluid infusion in the preoperative period was 73 patients, this is 18.6% of patients. The fluid infusion in patients is summarized in Table III.

Table III. Fluids given to patients and fasting periods

		Number (n)	Percent (%)
Preoperative IV Fluid Infusion-YES		73	%18.6
Preoperative IV Fluid Infusion-NO		320	%81.4
Intraoperative Fluid type	Isolyte-S	291	%74.0
	Serum Physiological	139	%35.4
	Colloid	116	%29.5
	Ringer Lactat	3	%0.7
Preoperative Mean Fasting Time		10.73±2.66 h	
Fasting time 9 hours and over		287	%73.0
Blood Replacement		58	%14.8
Plasma Replacement		33	%8.4
Platelet Replacement		1	%0.2
Acid fluid drained		13	%3.3

When the patients who participated in the study were compared in terms of the size of the surgical intervention and the amount of fluid given, it was found that the amount of fluid increased significantly as the size of the surgical intervention increased ($p < 0.05$) (Table IV).

Table IV. Surgery and intraoperative fluid volumes

		Intraoperative fluid volumes (Mean)	P*
Surgery	6 ml/kg/h (Small)	1625.36±703.72 ml	$P < 0.05$
	8 ml/kg/h (Middle)	2926.87±1251.17 ml	
	10 ml/kg/h (Large)	3601.65±1949.70 ml	
* Analysis of variance was performed			

There was no significant difference between the amount of IV fluid given between the surgical branches examined in the study ($p > 0.05$) (Table V).

Table V. Surgery and intraoperative fluid volumes

		Amount of fluid delivered		P*
		Number (n)	Mean±SD	
Surgery	ENT	29	2068.97±1874.28 ml	$P > 0.05$
	Orthopedics	57	2921.05±1638.78 ml	
	Plastic surgery	57	2552.63±2342.70 ml	
	Chest surgery	46	2423.91±1476.54 ml	
	Gynecology	145	2795.86±1163.20 ml	
	Neurosurgery	28	2782.14±1124.82 ml	
	Others	31	2758.06±1760.07 ml	
Total		393	2677.61±1594.51 ml	
* Analysis of variance was performed				

When the patients receiving IV vasopressor were examined in terms of their relationship with the mean amount of fluid administered intraoperatively, it was observed that patients receiving IV vasopressor had significantly higher fluid intake during the intraoperative period ($p < 0.05$). In the comparison of the mean amount of fluid administered in the intraoperative period with the ASA groups, no significant relationship was found. In addition, when the groups of patients undergoing emergency and elective surgery were evaluated in terms of the mean amount of fluid delivered during the intraoperative period, it was seen that the mean amount of fluid given intraoperatively was higher in emergency operations. However, this relationship was not statistically significant ($p > 0.05$). There was no significant difference between the mean fluid intake of the patients according to surgical types during the intraoperative period. When intraoperative mean blood flow and fresh frozen plasma were examined in terms of intraoperative mean fluid volume, it was found that the amount of fluid given in patients who underwent blood and plasma replacement was significantly higher ($p < 0.05$) (Table VI).

Table VI. Comparison of intraoperative fluid intake in different groups

		Intraoperative fluid (Mean)	P*
IV Vasopressor drug	0	2604.31±1516.45 ml	$P < 0.05$
	1	3477.27±2150.91 ml	
ASA	I-II	2660.50±1618.53 ml	$P > 0.05$
	3	2795.00±1428.15 ml	
Elective Surgery		2654.96±1558.09 ml	$P > 0.05$
Emergency Surgery		3100.00±2174.00 ml	
Blood	0	2396.42±1300.27 ml	$P < 0.05$
	1	4301.72±2104.58 ml	
Plasma	0	2543.89±1532.24 ml	$P < 0.05$
	1	4136.36±1552.58 ml	
Mean fluid volume		2677.61±1594.51 ml	11.31±5.66 ml/kg/h
*Student-t test was performed			

According to these results, preoperative IV fluid replacement is performed only in 18.6% of the patients (Table VII).

Table VII. Preoperative IV fluid infusion rates according to the surgery

		Preop IV Fluid Infusion		Total
		NO	YES	
Surgery	ENT	26 (%89.7)	3 (%10.3)	29 (%100)
	Orthopedics	43 (%75.4)	14 (%24.6)	57 (%100)
	Plastic surgery	54 (%94.7)	3 (%5.3)	57 (%100)
	Chest surgery	34 (%73.9)	12 (%26.1)	46 (%100)
	Gynecology	118 (%81.4)	27 (%18.6)	145 (%100)
	Neurosurgery	20 (%71.4)	8 (%28.6)	28 (%100)
	Others	25 (%80.6)	6 (%19.4)	31 (%100)
	Total		320 (%81.4)	73 (%18.6)

The amount of fluid to be given to the patients participating in the study was calculated based on the 4-2-1 rule. Considering this calculation, the differences between the amount of fluid given to the patients and the amount of fluid to be given were examined. Of the 393 patients who participated in the study, 28 of them had the amount of fluid given; the amount of fluid that the patient should take. Of these 28 patients were orthopedic patients who had undergone extremity surgery for more than 3 hours, and 23 of them were general surgery, urology and gynecology cases who had abdominal surgery.

The amount of fluid delivered to the patient was greater than the amount of fluid required in 28 patients. In the other 365 patients, the amount of fluid given to the patient was equal to or less than the amount of fluid that the patient had to take. In the evaluation of this last group of patients, some analyzes were performed by measuring the amount of missing fluid. In these analyzes, missing fluid measurements of 28 patients in the first group were considered to be zero in order not to affect the evaluation.

Of the 393 patients who participated in the study, the amount of fluid given to the patients was lower than the amount of fluid required in 365 patients. The comparison of the amount of fluid given to patients with different parameters is shown

in Table VIII.

Table VIII. Examination of the amount of incomplete fluid given intraoperatively in different groups

		Incomplete fluid given intraoperatively (mean)	P*
IV Vasopressor drug	NO	1216.48±1240.83 ml	P>0.05
	YES	1391.97±1587.83 ml	
ASA	I-II	1196.44±1267.47 ml	P>0.05
	III	1469.80±1290.61 ml	
Elective Surgery		1258.38±1285.05 ml	P>0.05
Emergency Surgery		724.60±876.11 ml	
Blood	NO	1198.22±1240.80 ml	P>0.05
	YES	1421.81±1436.35 ml	
Operation Time	3 hours and below	767.03±765.93 ml	P<0.05
	Over 3 hours	1852.91±1527.14 ml	
Mean volume of fluid given to patients		2677.61±1594.51 ml	11.31±5.66 ml/kg/h
*Student-t test was performed			

We observed that patients with ASA III were given less liquid than ASA I-II patients, but this difference was not statistically significant. In the elective surgery group, the amount of deficient fluid given was less than the emergency operation group. However, this difference was not statistically significant. When the amount of fluid given was analyzed in terms of operation time, it was seen that less fluid was given in the group with operation time of 3 hours or more compared to the group with operation time less than 3 hours (p <0.05). The comparison of the amount of missing fluid given to the patients who participated in the study with the type of surgery (size of the surgical intervention) is given in Table IX.

Table IX. Surgery and incomplete fluid given intraoperatively

		Incomplete fluid (mean)	P*
Surgery	6 ml/kg/h (Small)	1117.33±1200.00 ml	P < 0.05**
	8 ml/kg/h (Middle)	784.76±787.24 ml	
	10 ml/kg/h (Large)	1855.53±1524.60 ml	
* Analysis of variance was performed			
** Comparison of 10 ml/kg/h group with two other groups			

As a result of the variance analysis, it was found that an average of 1855.53 ml of incomplete fluid replacement was performed in the 10 ml/kg/h (high-risk surgeries) group. In the 10 ml/kg/h group, the amount of deficient fluid was significantly higher than the 6 ml/kg/h and 8 ml/kg/h groups (p <0.05). No significant difference was found between the 6 ml/kg/h and 8 ml/kg/h groups.

The comparison of the amount of fluid given to the patients according to the branches is shown in Table X. While the missing amount was the highest in the ENT group (mean 2504.31 ml), it was observed that the missing amount (729.94 ml) in the Gynecology group was the lowest compared to other branches.

Table X. Surgery and incomplete fluid given intraoperatively

		Incomplete fluid given intraoperatively	
		Number(n)	Mean±SD
Surgery	ENT	29	2504.31±1832.42 ml
	Orthopedics	57	1153.28±1077.36 ml
	Plastic surgery	57	1466.66±1450.92 ml
	Chest surgery	46	1392.87±1327.83 ml
	Gynecology	145	729.94±868.59 ml
	Neurosurgery	28	1714.82±1077.45 ml
	Others	31	1418.71±1187.10 ml
Total		393	1231.22±1272.04 ml

DISCUSSION

The perioperative fluid therapy is a highly controversial issue, data from these studies suggest that targeted fluid therapy may reduce postoperative major complications in order to achieve hemodynamic stability. The lack of standard criteria for perioperative fluid treatment leads to very different clinical applications. There are discussions about intraoperative fluid management with variable recommendations for fluid composition and volume applied.

The hemodynamic monitoring that predicts fluid response should be performed and fluid treatment should be personalized for the patient in order to give patients the optimum fluid and avoid any possible adverse effects caused by excess fluid. It is an effective method for maintaining hemodynamic stability and providing adequate intravascular volume. Hypovolemia as well as excessive fluid overload can have serious negative consequences (9,10).

It is still unclear which criteria will be used in the selection of fluid therapy. The reason for the lack of a fixed approach is that the scientific principles on which liquid application is based are constantly changing as a result of current studies (11).

There are many studies on fluid treatment that should be applied during the operation. Particular emphasis is given to standard, restrictive and individualized targeted fluid treatment methods. However, there is no widely accepted definition for these free and restrictive fluid treatment methods. In studies comparing free and restrictive fluid therapies, differences in pre- and postoperative patient data, complexity, amount and type of fluids used, additional fluid or inotropic requirement during surgery, and non-standardization of the surgical team complicate the interpretation of these results. Excessive fluid administration in standard fluid treatment may result in an increase in venous pressure and fluid passage into the intracellular areas, resulting in pulmonary and peripheral edema and consequently reduced systemic and local tissue oxygenation. The use of crystalloids especially in the treatment of free fluid may cause problems such as weight gain, bowel edema, dilution of coagulation factors, anastomotic leaks, longer hospital stay, and increased costs. In addition, free fluid treatment in outpatient surgical patients has been shown to reduce postoperative pain, dizziness, nausea and vomiting (8,12).

Restrictive fluid therapy aims to provide the least amount of fluid without leaving patients hypovolemic. The aim is to

keep the amount of fluid that the patient receives and removes as much as possible and to avoid weight gain due to fluid therapy. Studies have shown that the complications that may occur after surgical intervention are reduced with restrictive fluid therapy. However, there are reports showing that a hypovolemia that may have consequences such as risk of cardiac output reduction and multiple organ failure may occur (12-14).

In our study, we aimed to review the perioperative fluid applications and increase awareness of the principles of intraoperative fluid applications.

In a total of 152 patients undergoing elective intraabdominal surgery performed by Nisanevich V et al., liberal fluid treatment (10 ml/kg bolus after 12 ml/kg/h infusion) and restrictive fluid treatment (4 ml/kg/h) were compared. As a result, it was found that the length of hospital stay in the restrictive group was significantly shorter and postoperative weight gain was less in the restrictive group, and there was no significant difference in terms of other complications (12).

In our study, ASA (I-II-III) patient groups were compared by calculating the amount of fluid they received and the standard amount of fluid (fasting, maintenance, surgical fluid requirement according to the 4-2-1 rule). Based on the standard fluid requirement (liberal approach), it was found that the amount of fluid received by the patients was low and the total amount of fluid left behind.

In a prospective study of 61 patients who underwent abdominal surgery by Aguilar-Nascimento JE et al., they compared mean postoperative morbidity and length of hospital stay by giving 2100 ml of fluid to the restrictive fluid group and 3575 ml to the free fluid group. In the study, it has been reported that restrictive fluid treatment reduces morbidity and time of hospital stay (13). In another randomized controlled study by Holte K et al., 48 patients with knee replacement surgery were included in the study. 4250 ml fluid was applied to the standard fluid treatment group and 1740 ml fluid was applied to the limited fluid treatment group, respectively. At the end of the study, it was found that free fluid therapy reduces postoperative vomiting and hypercoagulability compared to restrictive fluid therapy (15).

In our study, the mean amount of fluid given to patients was 2677 ml (11.3 ml/kg/h). The amount of fluid given is between the restrictive and standard groups in this study. In our study, no investigation was made in terms of morbidity and length of hospitalization. In our study, no examination was made in terms of postoperative complications.

In a randomized controlled study by Noblett et al., 108 patients undergoing colorectal surgery were examined. Patients were divided into targeted fluid therapy (3638 ml) and standard fluid therapy (3854 ml) groups. IL-6 levels were significantly lower in the targeted fluid treatment group. In a study on rats conducted by Klemann et al, it was observed that over-crystalloid loading induced an increase in both systemic inflammatory response markers and degradation of collagen.

In the results of this study, the hypothesis that the inflammatory process would delay wound healing was emphasized.

It has been reported that vasopressor therapy can be started early in order to prevent fluid overloading (16,17).

In our study, the mean amount of fluid given intraoperatively was found to be statistically higher in patients receiving IV vasopressor. As a result, it was thought that patients who underwent IV vasopressor may be present in high-risk surgery and high-risk patients and therefore may be at risk of developing more complications in the operation. Another finding that supports this is the high amount of fluid given to ASA III patients in the ASA III group when compared to ASA II patients. This suggests that vasopressor agents and fluid infusion are used together to achieve hemodynamic stability. In a study conducted by Jacob et al., in healthy adults undergoing elective surgery, it has been shown that preoperative long periods of fasting have negative effects on patients' cardiopulmonary function and provoke hypovolemia (18). In our study, preoperative fasting periods were significantly longer (mean fasting time: 10.7 hours) when different surgical branches were examined. Fasting patients for 9 hours or more make up 73% of all patients.

In our study, when the data related to the use of colloid in our clinic were examined; In 29.5% of patients, colloid was used. No case of colloid fluid replacement over 1000 ml was observed.

In a study by Perel et al., dilutional anemia may be considered as an important cause of shock (5th shock type) that disrupts nutrition at the cell level. It was stated that excessive fluid application would cause an increase in blood transfusion amount due to dilutional anemia and hemoglobin value would be decreased by approximately 1.1 g/dl after replacement of 500 ml fluid (19).

In our study; Intraoperative fluid administration was found to be higher in patients who underwent blood and plasma replacement during intraoperative period. This may be due to dilutional anemia or lack of intravascular volume lost by surgical bleeding.

In studies examining the effects of fluids on plasma, it has been observed that balanced replacement solutions least disrupt the electrolyte balance and positively affect the plasma pH value.

Hyperchloremic acidosis due to the physiological applications of serum manifests itself as a common problem (20,21). In our study, when the fluid types given in the intraoperative period are examined, we see that the most preferred crystalloid type is balanced crystalloid solution (isolyte-S) in 74%. The use of balanced crystalloid which has the closest plasma content is the most commonly preferred type of fluid in our clinical practice.

While fluid restriction is the standard practice in thoracic surgery, intraoperative fluid volume varies in the general surgery. In the study of 141 cases in colorectal surgery, the liberal and (2.7 L, largely colloid) restrictive (5.4 L, largely saline) fluid regimen were compared (22). In our study, postoperative complications were 51% in the liberal group, but significantly decreased in the restrictive group and were 33%. There was no increase in renal complications in restrictive group. In an article evaluating the effects of restrictive and liberal fluid regimens on postoperative outcome, it was emphasized that there is no clear definition for these two application protocols in clinical practice. It has been observed

that standard, restrictive and liberal fluid applications do not apply high amounts of liquid which will cause damage. There were no significant differences in the patients with postoperative complications (21-24).

Corcoran T and colleagues reported that targeted fluid treatment applications were significantly better than liberal fluid treatment (25).

According to other fluid treatment methods, individualized targeted fluid treatment and zero balance fluid treatment applications are more effective in achieving hemodynamic balance, increasing tissue perfusion and reducing surgical complications; It is reported to provide a reduction in hospital stay and maintenance costs (26).

They reported that “zero-balance fluid therapy” (which can be considered as one of the restrictive fluid strategies) is sufficient in the intraoperative period and that one of the most recent approaches, targeted fluid therapy, should be applied in all patients (27).

In our study, we concluded that the amount of fluid given to the patients during intraoperative fluid treatment was mostly missing from the amount of fluid that patients should take. We found that the amount of fluid given was not statistically significant, but was higher in ASA III group than in ASA I-II group. We concluded that the amount of fluid given was significantly higher in the 10 ml/ kg/h large surgical group. We also observed that in cases of prolonged surgery, we gave statistically significantly more incomplete fluid. In conclusion, in parallel with current approaches in our anesthesia clinic, we can conclude that in high-risk surgeries and high-risk patient groups, we pay more attention to avoiding liberal fluid applications with incomplete fluid applications in intraoperative period compared to other patient groups. However, since the calculation of the amount of fluid required by our patients is determined by a calculation considered as liberal fluid treatment, we should emphasize that the amount of the missing fluid may not be within the range that can be considered as restrictive fluid application.

In our study, we determined that the amount of deficient fluid given to patients undergoing ENT surgery was higher than the other groups. In our anesthesia clinic, we think that especially controlled hypotension applications that we perform in ENT operations are effective in this result. When the deficient fluids according to the operation time was analyzed, we found that the amount of intravenous deficient fluid was significantly higher in the group of patients with an operation time over 3 hours. In conclusion, we think that preoperative fluid deficits in the first three hours of operation may have an effect on the calculation of the amount of fluid that patients should receive.

CONCLUSION

In our study, due to the variability of the liberal and restrictive fluid regimen concepts and the non-standard clinical and physiological parameters targeted, no evidence-based guideline or procedure-specific fluid treatment could be established. Uniform approach for fluid management in high-risk patients will not be appropriate.

Especially in large surgical interventions, it is recommended that fluid treatment be performed during surgery with hemodynamic monitoring and according to the patient's needs. Adequate equipment and the presence of an anesthesiologist with sufficient clinical experience is an important factor that will increase the individualized targeted fluid treatment. In our study, we observed that fluid replacement was performed under the calculation we performed according to standard fluid treatment, but for our results, which are still at a liberal level, it would be beneficial to consider hemodynamic monitoring methods more frequently in patients in need, especially considering the fluid requirements of the patient in selected groups. There is a wide range of studies that can be used more safely for the individualized targeted fluid treatment approach in large surgical interventions and high-risk patient groups. Therefore, there is a need for new scientific studies on fluid treatment during the surgical procedure. In this way, by making the standard definition of liquid applications, the effects and results of these applications will be better understood.

Ethics Committee Approval: This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Akdeniz University Medical Faculty Ethical Committee, (approval number: 24.02.2016/148).

Informed Consent: All the participants' rights were protected and written informed consents were obtained before the procedures according to the Helsinki Declaration.

Author Contributions: Concept - H.T., B.K.; Design - H.T., B.K.,NK; Supervision - H.T., B.K.,NK.; Resources - H.T., B.K., NK.; Materials - H.T., B.K.,Y.T.; Data Collection and/or Processing - H.T., B.K.; Analysis and/ or Interpretation - H.T., B.K.; Literature Search - H.T., B.K.; Writing Manuscript - H.T., B.K.N.K.,Y.Ç.,Z.B.; Critical Review - H.T., B.K.N.K.,Y.Ç.,Z.B.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

REFERENCES

1. Yeager MP, Spence BC. Perioperative Fluid Management: Current consensus and controversies. *Semin Dial* 2006; 19: 472-9.
2. Kaye AD, Riopelle JM. Intravascular Fluid and Electrolyte Physiology. In: Miller RD. *Miller's Anesthesia* (7th ed). Elsevier Churchill Livingstone: Philadelphia 2010; 1728-30.
3. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 2002; 89: 622-32.
4. Chappel D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A Rational Approach to Perioperative Fluid Management. *Anesthesiology* 2008; 109: 723-40.
5. Nisanovich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005; 103: 25-32.
6. Arkilic CF, Taguchi A, Sharma N, Ratnaraj J, Sessler DI, Read TE, Fleshman JW, Kurz A. Supplemental perioperative fluid administration increases tissue oxygen pressure. *Surgery* 2003; 133(1): 49-55.
7. Kimberger O, Fleischmann E, Brandt S, Kugener A, Kabon B, Hildebrand L, Krejci V, Kurz A. Supplemental oxygen, but not supplemental crystalloid fluid, increases tissue oxygen tension in healthy and anastomotic colon in pigs. *Anesth Analg* 2007; 105(3):773-9.
8. Doherty M, Buggy D. Intraoperative fluids: how much is too much? *J British Journal of Anaesthesia* 2012; 109(1): 69-79.
9. Gupta R, Gan TJ. Peri-operative fluid management to enhance recovery. *Anaesthesia* 2016; 71 Suppl 1: 40-5.
10. Della Rocca G, Vetrugno L. Fluid therapy today: Where are we? *Turk J Anaesth Reanim* 2016; 44(5): 233-5.
11. Rocca GD, Vetrugno L, Tripi G, Deana C, Barbariol F, Pompei L. Liberal or restricted fluid administration: are we ready for a proposal of a restricted intraoperative approach? *Bio Medical Central Anesthesiology* 2014; 14: 62.
12. Nisanovich V, Feisenstein J, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005; 103: 25-32.
13. De Aguilar-Nascimento JE, Diniz BN, do Carmo AV, Silveira EAO, Silva RM. Clinical benefits after the implementation of a protocol of restricted perioperative intravenous crystalloid fluids in major abdominal operations. *World Journal of Surgery* 2009; 33(5): 925-30.
14. Warrillow SJ, Weinberg L, Parker F, Calzavacca P, Licari E. Perioperative fluid prescription, complications, and outcomes in major elective open gastrointestinal surgery. *Anaesth Intensive Care* 2010; 38: 251-65.
15. Holte K, Kristensen BB, Valentiner L, Kehlet H. Liberal Versus Restrictive Fluid Management in Knee Arthroplasty: A Randomized, Double-Blind Study. *Anesthesia and Analgesia* 2007; 105(2): 465-74.
16. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg* 2006; 93(9): 1069-76.
17. Kulemann B, Timme S, Seifert G, Holzner PA, Glatz T, Sick O, Chikhladze S, Bronsert B, Hoepner J, Werner M, Hopt VT, Marjanovic G. Intraoperative crystalloid overload leads to substantial inflammatory infiltration of intestinal anastomoses - a histomorphological analysis. *Surgery* 2013; 154(3): 596-603.
18. Jacob M, Chappell D, Conzen P, Finsterer U, Rehm M. Blood volume is normal after pre-operative overnight fasting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 522-9.
19. Perel A. Iatrogenic hemodilution: a possible cause for avoidable blood transfusions? *Critical Care* 2017; 21(1): 291.
20. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Bryn DW, Stollings JL, Kumar AB, Hughes CG, Hernandez A, Guillaumondegui OD, May AK, Weavind L, Casey JD, Siew ED, Shaw AD, Rice TW. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *The New England Journal of Medicine* 2018; 378: 829-39.
21. Bundgaard-Nielsen M, Secher NH, Kehlet H. 'Liberal' vs. 'restrictive' perioperative fluid therapy - a critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 843-51.
22. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen RS, Lanng C, Wallin L, Iversen LH, Gramkow CS, Okholm M, Blemmer T, Svedsen PE, Rottensten HH, Thage B, Riis J, Jeppesen IS, Teilum D, Christensen AM, Graungoard B, Pott F. Effect of intravenous fluid restriction on postoperative complications: Comparison of to perioperative fluid regimens: A randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003; 238: 641-8.

23. MacKay G, Fearson K, McConnachie A, Serpell MG, Molloy RG, O'Dwyer PJ. Randomized clinical trial of the effect of postoperative intravenous fluid restriction on recovery after elective colorectal surgery. *Br J Surg* 2006; 93: 1469-74.
24. Holte K, Foss NB, Anderson J, Valentiner L, Lund C, Bie P, Kehlet H. Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study. *Br J Anaesth* 2007; 99(4): 500-8.
25. Corcoran T, Rhodes JE, Clarke S, Myles PS, Ho KM. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesth Analg* 2012; 114(3): 640-51.
26. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 290-5.
27. Miller TE, Roche AM, Mythen MMG. Fluid management and goal-directed therapy as an adjunct to Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). *Canadian Journal of Anaesthesia, Journal Canadien* 2015; 62(2):158-68.

Korneal Arkus Senilis Olgularında, Gri Skala ve Spektral Doppler Ultrasonografi ile Karotis Arter Değerlendirilmesi

Evaluation of Carotid Artery by Gray Scale and Spectral Doppler Ultrasonography in Cases with Corneal Arcus Senile

Yelda YILDIZ TAŞÇI¹, Özlem ÜNAL²

1 Ankara Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

2 Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Yelda YILDIZ TAŞÇI

Correspondence Address
Ankara Şehir Hastanesi, Göz
Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
yeldayldz83@gmail.com

Geliş tarihi / Received : Ocak 18, 2021
Kabul tarihi / Accepted : Nisan 30, 2021
Elektronik yayın tarihi : Ocak 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf:
Cite this article as:
Yıldız Taşçı Y, Ünal Ö.
Korneal Arkus Senilis Olgularında,
Gri Skala ve Spektral
Doppler Ultrasonografi ile Karotis
Arter Değerlendirilmesi.
Akd Tıp D 2022; 8(1):42-47.

Yelda Yıldız Taşçı
ORCID ID: 0000-0003-2741-1646
Özlem Ünal
ORCID ID: 0000-0003-4297-4930

ÖZ

Amaç:

Bu çalışmada korneal arkus senilis olan hastalarda gri skala ultrasonografi ve spektral analizli renkli doppler ultrasonografi ile ana karotis arter değerlendirilmesini amaçladık.

Yöntemler:

Çalışmaya dahil edilen tüm korneal arkus senilisli hastalara detaylı bir oftalmolojik muayene yapıldıktan sonra tam kan sayımı, kan lipid profili, gri skala ultrasonografi ve spektral analizli renkli doppler ultrasonografi ile ana karotis arter değerlendirilmesi yapıldı.

Bulgular:

Çalışmaya 32 hastanın 64 gözü dahil edildi. Ortalama yaş $64,9 \pm 9,52$ (49-85) yıl ve kadın erkek oranı 10 (%30) / 22 (%70) idi. Tüm gözlerde arkus senilis bilateral, halka şeklindeydi ve hafif, orta, yoğun arkus senilis oranı sırasıyla %22, %26, %52 idi.

Arkus senilisli hastaların kandaki total kolesterol, TG, LDL, VLDL değerleri referans değerlere göre yüksekti. Arkus senilisin yoğunluğu arttıkça ana karotis arter intima-media kalınlığının arttığı gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Arkus senilisli olgularda ana karotis arter gri skala ultrasonografide %61 oranında plak tespit edildi ve bunların %65'i yumuşak karakterliydi. Arkus senilis yoğunluğu ile vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, nötrofil-lenfosit oranı ve kan lipid profili arasında bir istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$).

Sonuç:

Korneal arkus senilis olgularında, ana karotis arterde intima-media kalınlığının ve plak oluşumunun arttığı gözlemlendi. Daha fazla hasta sayısına ihtiyaç duymakla beraber, korneal arkus senilisin kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini söyleyebiliriz.

Anahtar Sözcükler: Arkus senilis, Karotis arter, Ultrasonografi

ABSTRACT

Objective:

In this study, we aimed to evaluate the common carotid artery by gray scale ultrasonography and spectral analysis color doppler ultrasonography in patients with corneal arcus senilis.

Methods:

After a detailed ophthalmologic examination of patients who included in the study with corneal

DOI: 10.53394/akd.1037473

arcus senilis, blood count, blood lipid profile, gray scale ultrasonography and spectral analysis color doppler ultrasonography evaluation of common carotid artery were performed.

Results:

64 eyes of 32 patients were included in the study. The mean age was 64.69±9.5(49-85) years, and the female to male ratio was 10(30%)/22(70%). In all eyes, the arcus senilis was bilateral and ring-shaped, and the rate of mild, moderate, dense arcus senilis was 22%, 26%, 52%, respectively. Total cholesterol, TG,LDL,VLDL values of the patients with arcus senilis were higher than the reference values. It was observed that intima-media thickness of the common carotid artery increased correlated with the density of the archus senilis and it was found to be statistically significant($p<0.05$). In cases with arcus senilis, 61% of plaques were detected in common carotid artery gray scale ultrasonography, and 65% of them had soft character. There was also no statistically significant relationship between arcus senilis density and body mass index, smoking, neutrophil lymphocyte ratio, blood lipid profile($p>0.05$).

Conclusion:

In corneal arcus senilis cases, it was observed that intima-media thickness and plaque formation increased in the common carotid artery. As well as more patients are needed, we can say that arcus senilis may be an independent risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases.

Key Words: Arcus senilis, Carotid Arteries, Ultrasonography

GİRİŞ

Arkus senilis periferik korneada lipid depolanması ile karakterize dejeneratif bir değişikliktir (1). Korneal arkus, gerontokson, arkus juvenilis, anterior embriyotokson olarak da adlandırılır. Görülme sıklığı yaşla beraber artmaktadır ve 4. dekatta %14, 7. dekatta % 75 oranında görülmektedir (1). Genellikle bilateraldir ve nadir de olsa tek taraflı olması aynı taraf karotis arter tıkanıklığını akla getirmelidir (2). Lipid depolanması klinik olarak gri-sarı bir yay şeklinde önce inferior korneadan başlar sonra süperior korneada görülür. Birikme ilerledikçe tam bir halka şeklini alır ve yoğunluğu artar. Bowman tabakasının kenarında saydam bir zon ile ayrıldığı için limbusta ilerleme olmaz. Lipid önce Descemet zarında sonra Bowman tabakasında depolanır ve ileri vakalarda stromal lameller arasında da birikir. Histopatolojik incelemede ekstrasellüler olarak kolesterol, kolesterol esterleri, fosfolipidler ve nötral gliseridlerin depolandığı görülmüştür. Bu depolanma vasküler kaynaklıdır ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL, low density lipoprotein) kapiller duvarı geçerek korneada birikmesi sonucu oluşmaktadır (3). Arkus senilisin anormal lipid seviyeleri ile ilişkisi bulunurken; aynı zamanda yaş, alkol alımı, sigara, Diabetes Mellitus, vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiş (4-8). Günümüzde arkus senilisin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini inceleyen çalışmalar

vardır (9,10). Fakat yapılan çalışmalarda arkus senilisin koroner kalp hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olup olamayacağı tam olarak ortaya konulamamıştır.

Biz de bu prospektif çalışmada korneal arkus senilis olan hastalarda tam kan sayımı ve kan lipid profili ile beraber ana karotis arterin (AKA) gri skala ultrasonografi (US) ve spektral analizli renkli doppler ultrasonografi (RDUS) ile değerlendirilmesini yaptık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Prospektif olarak yapılan bu çalışma Şubat 2019- Ağustos 2019 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmanın etik kurul onayı, 18.09.2019 tarihinde, 26379996-107 protokol numarası ile Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı. Tüm araştırma Helsinki Deklarasyon kurallarına uygun şekilde yürütüldü. Çalışmaya katılan tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, rutin göz muayenesi esnasında korneal arkus senilisi olan hastalar arasından randomize olarak seçildi. Çalışmaya korneal distrofi, skar, pannus, posterior embriyotokson, vernal keratokonjonktivite sekonder psödogerontokson, pterijum, refraktif cerrahi, topikal ilaç kullanımı, romatolojik hastalık öyküsü olanlar dahil edilmedi. Arkus senilisin derecesi biyomikroskopik olarak hafif, orta ve yoğun şekilde aynı göz hekimi tarafından (YYT) sınıflandırıldı. Çalışmaya dahil edilen arkus senilisli hastalara yine aynı göz hekimi tarafından görme keskinliği, Goldmann applanasyon tonometresi ile göz içi basıncı, biyomikroskop ile ön segment, dilate fundus muayeneleri, VKİ hesabı, sigara kullanım öyküsü, tam kan sayımı, kan lipid profili (total kolesterol, trigliserid (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL, high density lipoprotein), LDL, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL, very low density lipoprotein) değerlendirilmesi yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara deneyimli aynı radyolog (ÖÜ) tarafından sağ ve sol AKA'nın LOGIQ E9 GE (General Electric, Healthcare, USA) US cihazı ile incelenmesi yapıldı. Ölçümlerde yüksek rezolüsyonlu ML 6-15 MHz linear prob kullanıldı. Karotis arterleri önce gri skala US (B-mod inceleme) ile değerlendirildi sonra da sırasıyla RDUS ve spektral doppler US ile değerlendirildi. Hasta sırt üstü yatar pozisyondayken boynunu, görüntülenmekte olan tarafın karşıt yönüne doğru 45 derece kadar döndürüldü. Transdüser, sternokleidomastoid kasın ön tarafına yerleştirildi. Transdüserin yönü ile damar duvarının yönü birbirlerine paralel hale getirildi. Transvers ve longitudinal planda inceleme yapıldı. Karotis arterlerin görüntülenmesinde klavikulanın hemen üzerinden incelemeye başlandı ve karotislerin ikiye ayrıldığı yere kadar devam ettirildi. İlk inceleme olan gri skala incelemede intima-media kalınlığı (İMK), karotis arter sistemindeki plaklar ve darlıklar değerlendirildi. İntima-media kalınlığı ölçümü ideal olarak karotis ayrılmasından yaklaşık 1 cm önceki AKA'dan, arterin en kalın olduğu yerden ve arka duvardan ölçüldü. Ana karotis arter arka duvarının lümen-intima ve media-adventisya sınırları çift çizgi olacak şekilde görüntülendi. Daha sonra arter lümeninin doluşunu görmek için renkli doppler görüntülemeye faydalanıldı. En son olarak da spektral

doppler US incelemesi yapıldı. Bu inceleme ile karotis arterin non-invaziv anatomik ve hemodinamik değerlendirilmesi yapıldı. Karotis arterlerin darlık bölgesindeki akım hızının uygun değerlendirilmesi için transdüser yönü ve kan akımının yönü arasındaki açı 30-60 derece arasında idi. İstatistiksel Değerlendirme elde edilen veriler SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM) ve MedCalc (MedCalc Software version 12.3 bvba, Inc.) ortamında bilgisayara kaydedildi. Verilerin normal dağılımı Kolmogrov Smirnov testi ile değerlendirildi ve verilerin ortalaması, standart sapması hesaplandı. Elde edilen verilerin karşılaştırılması için non-parametrik testlerden Ki kare, Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testleri uygulandı. Ölçümler arasındaki korelasyon için Pearson Korelasyon analizi kullanıldı. Değerlendirmeler %95 güven aralığında yapıldı, p değerinin 0.05 den küçük olması istatistiksel anlamlı fark olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 32 hastanın 64 gözü dahil edildi ve ortalama yaş 64,6 ±9,5 (49-85) yıl ve kadın erkek oranı 10 (%30) / 22 (%70) idi. Ön segment muayenesinde, hastaların 22 (%69)'si doğal iken (arkus senilis dışında), ikisinde (%7) bilateral katarakt, yedisinde (%22) bilateral göz içi lensi mevcuttu. Dilate fundus muayenesinde ise iki (%7) hastanın tek taraflı epiretinal membranı tespit edildi. Hastaların ortalama görme keskinliği Snellen eşeline göre 0,97 ±0,10 (0,4-1,0) düzeyinde, ortalama göz içi basıncı 14,43 ±3,2 (8-23) mmHg idi. Tüm gözlerde arkus senilis bilateral, halka şeklindeydi ve hafif, orta, yoğun arkus senilis oranı sırasıyla %22 (14 göz), %26 (17 göz), %52 (33 göz) idi.

Arkus senilis olan hastaların özellikleri ve laboratuvar sonuçları Tablo I'de verilmektedir.

Hastaların tam kan sayımından hesaplanan nötrofil /lenfosit oranı (NLO) normal sınırlardaydı (Tablo I). Arkus senilisli hastaların referans değerlere göre kandaki total kolesterol, TG, LDL, VLDL değerleri yüksek, HDL değerleri düşüktü (Tablo I).

Tablo I. Korneal arkus senilisli olan hastaların özellikleri ve laboratuvar sonuçları

Hasta sayısı	
Sistemik hastalık olmayan	13 (%41)
HT	5 (%16)
DM	4 (%12)
HT + DM	1 (%3)
HT + KAH	3 (%9)
Hiperkolesterolemi	6 (%19)
Ortalama ±SD (min-maks)	
VKİ (kg/m ²)	26,21 ±5,07 (11,11-36,79)
Sigara (paket/yıl)	0,5 / 17,5
Nötrofil /Lenfosit	2,18 ±0,86 (0,99-5,08)
Kolesterol (mg/dL)	228,11 ±54,96 (113-343)
TG (mmol/L)	193,94 ±125,75 (64-634)
HDL (mmol/L)	50,05 ±9,44 (38-68)
LDL (mmol/L)	143,87 ±49,74 (51-261)
VLDL (mmol/L)	38,88 ±25,22 (13-127)

HDL: High density lipoprotein, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, LDL: Low density lipoprotein, TG: Trigliserid, VKİ: Vücut kitle indeksi, VLDL: Very low density lipoprotein.

Hastaların AKA gri skala US ve RDUS sonuçları Tablo II'de verilmektedir. Arkus senilisli hastalara yapılan AKA gri skala US'de ortalama İMK 1,22 ±0,27 mm idi (Tablo II). Hastaların gri skala US'sinde %61 oranında plak tespit edildi ve bunların %65'i yumuşak karakterliydi (Tablo II). AKA'nın RDUS ile ölçülen hemodinamik parametreleri ise normal sınırlardaydı (Tablo II).

Tablo II. Korneal arkus senilisli olan hastaların ana karotis arter gri skala ultrasonografi ve renkli doppler ultrasonografi sonuçları

	Ortalama ±SD (min-maks)
İMK	1,22 ±0,27 (0,8-2,10)
Plak	25 (%39) yok 39 (%61) var
Plak cinsi (kalsifik /yumuşak)	14 (%35) /25 (%65)
Plak boyutu (mm, boy x en)	11,29 ±7,38 (2,50-34,20) x 3,1 ±3,86 (1,30-18,0)
Peak sistolik hız (cm/sn)	72,72 ±15,34 (43,7-120,3)
End diastolik hız (cm/sn)	22,80 ±5,24 (15,0-37,70)
Peak sistolik hız/ end diastolik hız	3,22 ±0,38 (2,40-4,10)
Rezistif indeks	0,68 ±0,036 (0,62-0,76)

İMK: İntima-media kalınlığı.

Arkus senilisin yoğunluğuna göre AKA'da US verilerinin değerlendirilmesi Tablo III'te verilmektedir. Arkus senilisin yoğunluğu arttıkça İMK'nin arttığı gözlemlendi ve yoğun arkus senilis olanlarda İMK'nin hafif ve orta yoğunluktaki arkus senilisli olanlara göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05)(Tablo III). Arkus senilis yoğun olanlarda plak varlığının da yüksek olması istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi (p=0,049)(Tablo III). Diğer US bulguları ile AS yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0.05)(Tablo III).

Tablo III. Korneal arkus senilisin yoğunluğuna göre ana karotis arterin gri skala ultrasonografi ve renkli doppler ultrasonografik verileri

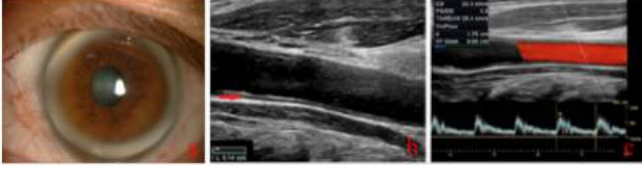
	Hafif AS	Orta AS	Yoğun AS	p
AKA (n)	14	17	33	
İMK	1,05 ±0,15 (0,80-1,30)	1,10 ±0,14 (0,90-1,30)	1,35 ±0,30 (1,0-2,10)	Hafif-orta AS: 0,418 Orta-yoğun AS: 0,005 Hafif-yoğun AS: 0,016
Plak	10 (%70) yok 4 (%30) var	7 (%42) yok 10 (%58) var	8 (%25) yok 25 (%75) var	0,049
Peak sistolik hız (cm/sn)	68,44 ±13,03 (43,7-88,5)	72,88 ±17,54 (55,3-120,3)	74,43 ±15,36 (47,7-103,1)	0,592
End diastolik hız (cm/sn)	22,7 ±4,12 (17,5-31,4)	22,96 ±5,62 (16,2-36,3)	22,85 ±5,64 (15-37,7)	0,987
Peak sistolik hız/ end diastolik hız	3,07 ±0,52 (2,40-4,10)	3,19 ±0,32 (2,63-3,80)	3,29 ±0,34 (2,70-4,0)	0,283
Rezistif indeks	0,67 ±0,04 (0,62-0,76)	0,68 ±0,03 (0,62-0,74)	0,69 ±0,03 (0,63-0,75)	0,384

AKA: Ana karotis arter, AS: Arkus senilis,

İMK: İntima-media kalınlığı.

Arkus senilisi yoğun olan bir hastanın ön segment fotoğrafı, gri skala US ve spektral analizli RDUS görüntüsü Şekil 1'de görülmektedir.

Şekil 1: Korneal arkus senilisi yoğun olan bir hastanın ön segment biyomikroskopik görüntüsü (a), aynı hastanın gri skala ultrasonografi incelemesinde ana karotis arter intima-media kalınlığı (b), kırmızı ok: İntima-media kalınlığı (1.4mm), spektral analizli renkli doppler ultrasonografi görüntüsü (c).



Arkus senilis yoğunluğu ile VKİ, sigara kullanımı, NLO ve kan lipid profilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Hastaların lipid profilleri ile gri skala US, RDUS değerleri arasında yapılan Pearson Korelasyon analizi Tablo IV'te verilmektedir. Kandan ölçülen total kolesterol ve LDL değerleri ile AKA plak boyutları arasında anlamlı korelasyon görüldü (Tablo IV).

Tablo IV. Korneal arkus senilisi olan hastaların lipid profilleri ile ana karotis arterin gri skala ultrasonografi ve renkli doppler ultrasonografik değerleri arasındaki Pearson Korelasyon analizi

		Kolesterol	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	VLDL (mmol/L)
İMK	r	0,130	-0,029	-0,187	0,449	-0,072
	p	0,620	0,912	0,458	0,093	0,777
Plak boyutu (boy, mm)	r	0,525	-0,071	-0,135	0,743*	-0,079
	p	0,097	0,836	0,676	0,022	0,808
Plak boyutu (en, mm)	r	0,642*	-0,090	-0,354	0,790**	-0,068
	p	0,025	0,81	0,235	0,007	0,826
Peak sistolik hız (cm/sn)	r	-0,180	0,082	-0,341	-0,340	0,132
	p	0,489	0,754	0,166	0,216	0,602
End diastolik hız (cm/sn)	r	-0,074	0,149	-0,286	-0,254	0,192
	p	0,777	0,567	0,251	0,360	0,444
Rezistif indeks	r	-0,185	-0,085	-0,111	-0,181	-0,073
	p	0,476	0,746	0,662	0,517	0,775

HDL: High density lipoprotein, İMK: İntima-media kalınlığı, LDL: Low density lipoprotein, TG: Trigliserid, VLDL: Very low density lipoprotein, r: Korelasyon katsayısı, *: p değeri 0.01 düzeyinde anlamlı korelasyon, **: p değeri 0.05 düzeyinde anlamlı korelasyon.

TARTIŞMA

Biyomikroskop ile tanı konulan arkus senilisi korneada lipid depolanması ile karakterize dejeneratif bir durumdur. Arkus senilisin sadece kandaki yüksek kolesterolden kaynaklanan bir görüntü mü veya kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü mü, bu sorunun cevabı 100 yıldan fazladır tartışılmaktadır (11). Aterosklerotik hastalıkların vücuttaki görsel bulgularından Frank işareti (diyagonal kulak memesi kıvrımı) ve ksantelazma ile beraber arkus senilisi de yer almaktadır (12). Arkus senilisin görülme sıklığı yaş ile artarken genç hastalarda (35 yaşından önce parsiyel, 50 yaşından önce halka şeklinde) görülmesi ailevi hiperkolesterolemiyi düşündürmelidir ve nadir de olsa lesitin kolesterol açıl transferaz eksikliği ile seyreden Fish-eye hastalığında da erken yaşta görülebilir (13,14).

Yapılan bazı çalışmalar arkus senilisin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğunu desteklerken, bazı

çalışmalar ise bu görüşü desteklememektedir (8,15-17).

Önceden yapılan çalışmalarda arkus senilisin yüksek kan lipid düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5, 9). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olacak şekilde arkus senilisi olgularının kandaki total kolesterol, TG, LDL, VLDL değerleri yüksek, HDL değeri düşük ölçülmüştür. Kardiyovasküler hastalık ile inflamasyon arasındaki ilişki önceki çalışmalarda incelenmiş ve plak formasyonunda ve ateroskleroz progresyonunda inflamasyonun rol oynadığı bulunmuştur (9). Arkus senilisi ile C-reaktif protein (CRP) ilişkisini değerlendiren bir çalışmada CRP ile arkus senilisi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiş (9). Bizim çalışmamızda arkus senilisi olgularda inflamasyonun bir bulgusu olan NLO'yu değerlendirdik ve arkus senilisi olgularda NLO'yu normal sınırlarda bulduk. Ancak inflamasyon ile arkus senilisi arasında ilişki olup olmadığını göstermek için daha geniş hasta popülasyonuna ihtiyaç vardır.

Renyi ve ark.'nın (9) Asya popülasyonunda yaptığı bir çalışmada arkus senilisi olgularda, periferik arter hastalıkları ve kronik böbrek hastalığı açısından değerlendirme yapılmış ve sonucunda da arkus senilisi olgularda hiperkolesterolemi, periferik arter hastalığı ve kronik böbrek hastalığı ile ilişkisi olabileceği öne sürülmüştür. Aynı zamanda 50 yaş üzerindeki hastalarda periferik arter hastalığı ile arkus senilisi arasında bağımsız bir ilişki bulunmuşlardır ve arkus senilisi erkek hastalarda ve 50 yaş üzerinde kronik böbrek hastalığı görülme oranının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (9). Periferik arter hastalığı aterosklerotik bir hastalık olduğu için kardiyovasküler kaynaklı mortalite ve morbidite nedeni olarak görülmektedir. Bu nedenle arkus senilisi ile kardiyovasküler hastalıklar ilişkilendirilmektedir. Wong ve ark.'nın (18) yaptığı bir çalışmada 40-80 yaş arası Asya popülasyonunda, 6 yıllık takiplerinde yeni gelişen kardiyovasküler hastalık, miyokard infarktüs, anjina pektoris ve inme açısından değerlendirilmiştir. Bu 6 yıllık takipte arkus senilisi olanlarda kardiyovasküler hastalık görülme oranı %7.5 iken, olmayanlarda %4.9 oranında ve arkus senilisi olanlarda ortalama odds oranı erkek cinsiyetinde 1.73, kadın cinsiyetinde 1.05 düzeyinde bulunmuş (18). Bu çalışmanın sonucunda da özellikle erkek hastalarda kardiyovasküler hastalıklar için olan kan lipid düzeyi ve geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak arkus senilisi varlığı yeni kardiyovasküler hastalık ile ilişkilendirilmiş ve erkek hastalarda arkus senilisi kardiyovasküler hastalık için bir işaret olduğu öne sürülmüştür (18). Ang ve ark.'nın (19) yaptığı bir çalışmada ise 40-80 yaş arası arkus senilisi görülme oranı %50,1 oranında olup; ileri yaş, erkek cinsiyet, yüksek total kolesterol ve sigara kullanımı olanlarda daha fazla gözlenmiş ve arkus senilisi için kardiyovasküler hastalıklar ile arasında bağımsız bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür.

Mette ve ark.'nın (20) yaptığı bir çalışmada, 30 yıllık süre içerisinde gelişen miyokard infarktüsü, iskemik stroke, serebrovasküler olay ve ölüm durumlarında hastaların ksantelazma, arkus senilisi varlığı değerlendirilmiş ve ksantelazma ile iskemik olaylar arasında anlamlı bir ilişki tespit edilirken, arkus senilisi ile bir ilişki kurulamamıştır. Literatürde bilateral arkus senilisi olan hastalarda karotis arteri değerlendiren tek bir çalışmaya rastlanmıştır ve bu

çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu olacak şekilde arkus senilisli olgularda karotis arter İMK'nın normalden daha kalın olduğu gösterilmiştir (21). ARIC çalışmasında (Atherosclerosis Risk In Communities Study), yaş, ırk, diyabet, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve sigara gibi risk faktörleri olmadan bile, karotis İMK ile akut miyokart enfarktüsü geçirme riski arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (22). Lorenz ve ark.'nın (23) yapmış oldukları bir çalışmada İMK'deki her 0,1 mm'lik artışın miyokart enfarktüsü ve iskemik serebrovasküler olay geçirme risk oranını %5 yükselttiği gözlemlenmiştir. Benzer şekilde Yao City çalışmasında, karotis İMK ölçümü ile miyokart enfarktüsü, serebrovasküler olay ve kardiyovasküler kaynaklı ölüm arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (24). AKA'de İMK'nın normal kalınlığı 0,8 mm'dir (25). Bizim çalışmamızda arkus senilis olan hastalarda ortalama İMK 1,22 mm bulduk ve arkus senilis yoğunluğunun artmasıyla İMK'nın arttığını gözlemledik. Bu da bize özellikle yoğun arkus senilisi olan olguların kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riski oluşturması açısından ayrıca önem taşıdığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda arkus senilisli hastalarda %61 oranında plak tespit ettik. Bununla beraber yumuşak karekterli plakların (ekojenitesi düşük ekolüsen), kalsifiye plaklara (ekojenitesi fazla) oranla daha fazla görüldüğünü ve arkus senilisin yoğunluğunun artmasıyla plak görülme oranının arttığını gözlemledik. Yumuşak plaklar fibröz yağlı plaklar olup lipid içeriği yüksek plaklardır. Bu nedenle arkus senilis olgularında kandaki yüksek kolesterol düzeyleri nedeniyle yumuşak plak görülmesi beklenen bir durumdur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları:

Ön segment biyomikroskop ile yapılan arkus senilis sınıflandırmasının, ön segment fotoğrafı veya ön segment optik koherens tomografi gibi daha objektif yöntemlerle yapılamamış olması ve cinsiyet gibi alt gruplar arası karşılaştırmanın değerlendirilebilmesi için daha geniş seride hasta sayısına ihtiyacın olması bu çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

SONUÇ

Korneal arkus senilis kandaki yüksek kolesterol seviyesinin görsel bir bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Arkus senilis olan olgularda AKA'da her ne kadar hemodinamik parametreler değişmese de, İMK artmakta ve plak oluşumu gözlenmektedir. Bu nedenle kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmak için, daha fazla hasta popülasyonu ile desteklenmeye ihtiyaç duymakla beraber, korneada arkus senilis varlığı daha önemli bir klinik bulgu haline gelebilir; ileri çalışmaların da desteklemesi durumunda kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olabilir.

Etik Komite Onayı: Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yıldırım Beyazıt Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 2019 / 26379996-107).

Hasta Onamı: Tüm katılımcıların hakları korunmuş ve Helsinki Deklarasyonuna göre prosedürlerden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - Y.Y.T., Ö.Ü.; Tasarım - Y.Y.T., Ö.Ü.; Denetleme - Y.Y.T., Ö.Ü.; Kaynaklar - Y.Y.T.; Malzemeler - Y.Y.T., Ö.Ü.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - Y.Y.T., Ö.Ü.; Analiz ve/veya Yorum - Y.Y.T., Ö.Ü.; Literatür Taraması - Y.Y.T.; Yazıyı Yazan - Y.Y.T.; Eleştirel İnceleme - Y.Y.T., Ö.Ü.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Friedlander MH, Smolin G. Corneal degenerations. *Ann Ophthalmol* 1979; 11:1485.
2. Sugimura G. Unilateral corneal arcus. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:780.
3. Coşar B. Korneanın keratokonus dışı dejeneratif hastalıkları. Tamçelik N, ed. *Kornea*, 1. Baskı, Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:11, İstanbul, 2009:237-8.
4. Rifkind BM, Dickson C. The incidence of arcus senilis in ischemic heart disease, its relation to serum-lipid levels. *Lancet* 1965: 312-4.
5. Hickey N, Maurer B, Mulcahy R. Arcus senilia: its relation to certain attributes and risk factors in patients with coronary artery disease. *Br Med J* 1970; 32:449-52.
6. Chua BE, Mitchell P, Wang J, Rochtchina E. Corneal arcus and hyperlipidemia: findings from an older population. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:363-5.
7. Barchiesi BJ, Eckel RH, Ellis PP. The cornea and disorders of lipid metabolism. *Surv Ophthalmol* 1991; 36:1-22.
8. Chambless LE, Fuchs FD, Linn S, Kritchevsky SB, Larosa JC, Segal P, Rifkind BM. The association of corneal arcus with coronary heart disease and cardiovascular disease mortality in the Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. *Am J Public Health* 1990; 80:1200-4.
9. Wu R, Wang JJ, Tai ES, Wong TY. Cardiovascular risk factors, inflammation, and corneal arcus: the singapore malay eye study. *Am J Ophthalmol* 2010; 150:581-7.
10. Fernandez A, Sorokin A, Thompson PD. Corneal arcus as coronary artery disease risk factor. *Atherosclerosis* 2007; 193:235-40.
11. Virchow VR. Uber parenchymatose entzündun. *Virchows Arch Pathol Anat* 1852; 4:261.
12. Baboujian A, Bezwada P, Ayala-Rodriguez C. Diagonal Earlobe Crease, a Marker of Coronary Artery Disease: A Case Report on Frank's Sign. *Cureus* 2019; 11:4219.
13. Lock JH, Ross CA, Flaherty M. Corneal arcus as the presenting sign of familial hypercholesterolemia in a young child. *J AAPOS* 2018; 22:467-8.
14. Mayalı H, Kılıç Ş, Cansız Ç, Türkoğlu MŞ, Başer EF. Corneal Haze and Peripheral Corneal Arcus in a Young Patient: Lecithin-Cholesterol Acyltransferase Deficiency. *Turkish Journal of Ophthalmology* 2014; 44:319-21.
15. Hoogerbrugge N, Happee C, van Domburg R, Poldermans D, van den Brand MJ. Corneal arcus: indicator for severity of coronary atherosclerosis? *Neth J Med* 1999; 55:184-7.
16. Fernandez AB, Keyes MJ, Pencina M, D'Agostino R, O'Donnell CJ, Thompson PD. Relation of corneal arcus to cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study data set). *Am J Cardiol* 2009; 103:64-6.
17. Dikmetaş Ö, Mocan MC, Sevim DG, İrkeç M. The association of arcus senilis with exfoliation syndrome and cardiovascular disease in elderly population. *Turkish Journal of Geriatrics* 2015; 18:36-41.
18. Wong MYZ, Man REK, Gupta P, Lim SH, Lim B, Tham YC, Sabanayagam C, Wong TY, Cheng CY, Lamoureux EL. Is Corneal Arcus Independently Associated With Incident Cardiovascular Disease in Asians? *Am J Ophthalmol* 2017; 183:99-106.
19. Ang M, Wong W, Park J, Wu R, Lavanya R, Zheng Y, Cajucom-Uy H, Tai ES, Wong TY. Corneal arcus is a sign of cardiovascular disease, even in low-risk persons. *Am J Ophthalmol* 2011; 152:864-71.
20. Christoffersen M, Frikke-Schmidt R, Schnohr P, Jensen GB, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Xanthelasmata, arcus corneae, and ischaemic vascular disease and death in general population: prospective cohort study *BMJ* 2011; 15:343.
21. Rouhiainen P, Salonen R, Rouhiainen H, Salonen JT. Association of corneal arcus with ultrasonographically assessed arterial wall thickness and serum lipids. *Cornea* 1993; 12:142-5.
22. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1600-7.
23. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115:459-67.
24. Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, Sato S, Kiyama M, Tanigawa T, Yamagishi K, Shimamoto T. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke* 2004; 35:2788-94.
25. Tosetto A, Prati P, Baracchini C, Manara R, Rodeghiero F. Ageadjusted reference limits for carotid intima-media thickness as better indicator of vascular risk: population-based estimates from the VITA Project. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1224.

Serviks Kanseri İçin İki Farklı Brakiterapi Tedavi Planlama Tekniğinin Dozimetrik Karşılaştırması

Dosimetric Comparison of Two Different Brachytherapy Treatment Planning Techniques for Cervical Cancer

Osman Vefa GÜL, Gökçen İNAN, Hamit BAŞARAN

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Osman Vefa GÜL

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı,
Konya, Türkiye

vefagul@selcuk.edu.tr

Geliş tarihi / Received : Kasım 05, 2020
Kabul tarihi / Accepted : Aralık 30, 2020
Elektronik yayın tarihi : Ocak 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf:

Cite this article as:

Gül O.V, İnan G, Başaran H.
Serviks Kanseri İçin İki Farklı
Brakiterapi Tedavi
Planlama Tekniğinin Dozimetrik
Karşılaştırması.
Akd Tıp D 2022; 8(1):48-54.

Osman Vefa Gül

ORCID ID: 0000-0002-6773-3132

Gökçen İnan

ORCID ID: 0000-0003-2995-0256

Hamit Başaran

ORCID ID: 0000-0002-2122-8720

ÖZ

Amaç:

Bu çalışmanın amacı, servikal kanserin brakiterapisinde manuel olarak optimize edilmiş (MO) planlama yaklaşımı ile inverse optimize edilmiş (IO) planlama yöntemleri arasındaki dozimetrik farklılıkları değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler:

Bu çalışmaya on beş hasta dahil edildi. Yüksek riskli klinik hedef hacim (CTVHR) ve orta riskli hedef hacim (CTVIR) CTV'ler olarak tanımlandı, ayrıca riskli organlar olarak (OAR) rektum, mesane, ince bağırsak, sigmoid ve üretra tanımlandı. Her hasta için iki farklı tedavi planları oluşturuldu. Bütün hastalara 50.4 Gy external ışın radyoterapisi (EBRT) uygulandıktan sonra, 4 fraksiyonda 28 Gy yüksek doz oranı (HDR) tümör merkezine verildi. Bu tedavi planlarından alınan dozimetrik sonuçlar, CTV'ler, OAR'lar, uygunluk indeksi (CI) ve toplam tedavi süresi gibi dozimetrik parametreler karşılaştırıldı.

Bulgular:

CTVHR' in D90, CTVIR'in D50 için anlamlı fark bulunamamıştır fakat CTVHR' in D98 değeri için ($p<0.000$), CTVIR'in D90 için ($p<0.000$) ve D98 için ($p<0.000$), CI ($p<0.000$), toplam dwell time ($p<0.002$). OAR'ler açısından, IO MO'dan önemli ölçüde daha iyi olduğu bulundu. (rektumun D2cm3 için $p<0.043$, mesanenin D2cm3, D0.1cm3 ve V5Gy için $p<0.000$, ince bağırsağın V5Gy için $p<0.041$, sigmoidin V5Gy için $p<0.041$, üratrının D2cm3, D0.1cm3 ve V5Gy için $p<0.000$).

Sonuç:

OAR'lar ve hedef hacim göz önüne alındığında, IO serviks kanserinin yüksek doz oranlı brakiterapi için en uygun teknik olarak görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Brakiterapi, Serviks kanseri, Inverse optimizasyon, Manuel optimizasyon

ABSTRACT

Objective:

The purpose of this study was to evaluate the dosimetric differences between inverse optimized (IO) planning methods with the manual optimized (MO) planning approach for brachytherapy of cervical cancer.

DOI: 10.53394/akd.1037517

Methods:

Fifteen patients were included in this study. High-risk clinical target volume (CTVHR) and intermediate-risk CTV (CTVIR) were defined as CTVs, and rectum, bladder, small-bowel, sigmoid and urethra, were defined as organs at risk (OARs). Two different treatment plans were created for each patient: MO and IO. After all patients received 50.4 Gy external beam radiotherapy (EBRT), 28 Gy high-dose-rate (HDR) in 4 fractions was delivered to central disease. Dosimetric outcomes from these treatment plans were compared with dosimetric parameters, such as CTVs, OARs, conformity index (CI) and total dwell time.

Results:

There were no significant differences in D90 values of CTVHR and D50 values of CTVIR, however significant differences were found D98 values of CTVHR ($p<0.000$), and D90 values of CTVIR ($p<0.000$), and D98 values of CTVIR ($p<0.000$), CI ($p<0.000$), total dwell time ($p<0.002$). In terms of OARs, IO was found to be significantly better than MO ($p<0.043$ for D2cm3 of rectum, $p<0.000$ for D2cm3, D0.1cm3 and V5Gy of bladder, $p<0.041$ for V5Gy of small bowels, $p<0.000$ for V5Gy of sigmoid, $p<0.000$ for D2cm3, D0.1cm3 and V5Gy of urethra).

Conclusion:

Considering the OARs and target volume, IO appears to be the most appropriate technique for high dose rate brachytherapy of cervical cancer.

Key Words: Brachytherapy, Cervix cancer, Inverse optimization, Manual optimization

GİRİŞ

Brakiterapi (BRT); radyoaktif kaynakların kanserli dokunun içine ya da yakınına yerleştirilmesiyle gerçekleştirilen bir tedavi biçimidir. Brakiterapi yunancada kısa anlamına gelmektedir. BRT jinekolojik kanserlerin içinde özellikle lokal ileri hastalıkların tedavisinde önde gelen bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır(1,2). 1896 yılında Becquerel uranyum kristalleri üzerinde deney yaparken radyoaktiviteyi bulmuş ve bunu 1898 yılında Marie ve Pierre Curie'nin radyumu keşfi takip etmiştir. Kanserli yapılarda ilk başarılı radyum brakiterapisi 1903 yılında St.Petersburg'da yüzeysel bazal cell karsinomlu iki hastanın tedavisi ile yapılmıştır. Aynı yıl serviks kanserlerinde radyum uygulamasının etkisi rapor edilmiş ve jinekolojide brakiterapi uygulamaları başlamıştır (3). BRT özellikle jinekolojik kanserler için hayati bir önem taşımaktadır. Günümüzde eksternal tedavi ve kemoterapi ile birlikte standart tedavi metodu olarak uygulanır (4). Lokal tümör tedavisinde BRT'nin özellikle kritik organları koruma açısından büyük bir üstünlüğü vardır. BRT, kullanımı açısından hastalığın evrelemesine göre değişiklik göstermektedir. Evreye göre, erken evrelerde tek başına, ileri evrelerde ise kemoradyoterapi tercih edilebilmektedir (5).

Brakiterapide kullanılan kaynaklar farklı doz hızlarına sahiptir. Kaynak hızlarına göre brakiterapi International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 38 no'lu

raporuna göre dört sınıfa ayrılabilir. Düşük doz hızlı (LDR); doz hızı 0,4-2 Gy/saat aralığındadır, kullanılan kaynak aktiviteleri 1-5 mCi/cm arasında değişir ve tedavi günler sürebilir. Orta doz hızlı (MDR); doz hızı 2-12 Gy/saat aralığındadır, tedavisi ortalama 6-8 saat aralığında sürmektedir bu yüzden çok kullanılan bir yöntem değildir. Yüksek doz hızlı (HDR); doz hızı 12 Gy/saat'den daha büyük doz hızına sahiptir, tedavi dakikalar mertebesindedir ve uygulama sekline göre 4-6 fraksiyon uygulanmaktadır, HDR cihazlarda kullanılan kaynak aktivitesi 10 Ci civarındadır. Puls doz hızlı (PDR);doz hızı saatte 1-3 Gy/saat'dir, 0.5-1 Ci aktiviteli Ir192 kaynakları kullanılarak belirli aralıklar ile 5-10 dk. süren HDR pulsları şeklinde uygulanır, HDR cihazı kullanılarak LDR tedavilerinin radyobiyojik etkisi elde edilir (6). HDR brakiterapide doz hızı etkisi kritik bir faktördür. Doz hızındaki bir artış, toplam dozda bir azalmayı gerektirir ki, çevre normal dokularda aşırı doza neden olmasın (7).

İridyum-192, kaynağının yaydığı gamma ışının spektrumun ortalama enerjisi 0.38 MeV'dir. Günde yaklaşık %1 kadarlık radyoaktif bozunuma uğramaktadır. Ir-192 radyoaktif kaynağına HVL' (yarı değer kalınlığı) si doku için 6 cm; kurşun için 2,5 mm' lik kurşun yeterli gelmektedir. Ir-192 %95 oranında beta bozunumu yaparak Pt-192' ye dönüşmektedir. Kaynağın aktivitesi 10 Ci (Curie)'dir. Gamma ışını yayarak stabil hale gelir (8).

Brakiterapi tedavilerinde, hedef hacmin yakınındaki vücut boşluklarına radyoaktif kaynakların yerleştirilmesiyle yapılan intrakaviter tedavi ve radyoaktif kaynakların hedef hacmin içine yerleştirilerek yapılan intertisyel tedavi olmak üzere başlıca iki tedavi yöntemi vardır. Diğer tedavi yöntemleri ise radyoaktif kaynakların tedavi edilecek dokunun üzerine yerleştirilmesine yüzeysel (mold) uygulama, bir lümen içine yerleştirilmesine intraluminal uygulama, ameliyat sırasında hedef hacmin içine yerleştirilmesine intraoperatif uygulama, tek bir kaynağın arterlerin içine yerleştirilmesine de intravasküler uygulama olarak adlandırılır. İntertisyel uygulamalar geçici veya kalıcı olabilirken intrakaviter brakiterapi tedavileri her zaman geçici ve kısa sürelidir (9,10). Eskiden brakiterapi'de kaynaklar, aplikatör içine ve hedef hacim içine elle yerleştirilip geri alındığı için tıbbi ve teknik personel radyasyona maruz kalmaktaydı. Radyasyona maruz kalma riskini en aza indirmek için uzaktan sonradan yüklemeli (remote afterloading) sistemler geliştirilmiştir (11,12). Serviks, uterusun alt kısmına verilen addır. Serviks üreme sistemimizin bir parçası olup; uterus ve vajinayı birleştiren iki kısımdan oluşmaktadır. Günümüzde serviks kanseri kadınlar için önemli bir sağlık sorununu teşkil etmektedir. Primer tümörün boyutunu ve yayılımını değerlendirmek hastalığın yönetim planını belirlemede en önemli basamaktır. Bu değerlendirme klinik The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) evrelemesi, cerrahi evreleme (laparoskopik ve laparotomik) ve görüntüleme yöntemleri ile MRG, pozitron emisyon tomografi (PET) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılabilir. Erken evre serviks kanserinde cerrahi ve EBRT eşdeğer sağ kalım oranları elde edilmekte; ileri evre serviks kanserlerinde lokal kontrol EBRT ile sağlanmaktadır. Kanserlin evresi tedavi uygula-

masında belirleyicidir, erken evrelerde BRT tek başına uygulanır (13).

Brakiterapide farklı tedavi optimizasyonları bulunmaktadır. HDR BRT’ de doz, planlama aşamasında kaynak duruş yerlerindeki ışınlama sürelerinin değiştirilmesiyle kontrol edilir. BRT planlamalarında kaynak duruş sürelerinin veya ağırlıklarının manuel değiştirme yoluyla optimizasyon işlemine manuel optimizasyon (MO) denir. Bu metotta, duruş sürelerinin sürekli değiştirilmesiyle, kriterleri sağlayan doz dağılımı deneme-yanılma yöntemiyle elde edilmeye çalışılmaktadır. Bu süreç planlayıcının tecrübesine bağlı olarak değişir (14). BRT planlamasında çok sayıda kaynak pozisyonu ve hedeflenen çok sayıda kriterin olduğu uygulamalarda optimum planı oluşturmak için kullanılan optimizasyon işlemine inverse optimizasyon (IO) denir. IO, BRT planlamalarında daha hızlı çözümler sunarak, istenene en yakın doz dağılımları elde edilmesini sağlayabilir(15-17).

Bu çalışmada amacımız retrospektif olarak elde edilen FIGO evrelemesi IIB ve IIIB olan 15 serviks kanseri tanılı her bir hasta için, CTVHR’e 4 fraksiyonda toplamda 28 Gy alacak şekilde yapılan MO ve IO planlarının ortalamalarını dozimetrik olarak karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2020-Eylül 2020 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı’nda brakiterapi tedavisi gören 15 serviks kanseri hasta retrospektif olarak yeniden değerlendirildi. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu’ndan 30.09.2020 tarih 2020/424 sayılı izin alındı ve makalede Araştırma ve Yayın Etiğine uyuldu. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı’nda eşzamanlı kemoradyoterapi (KRT) ile tedavi edilen FIGO evre II ve III serviks kanseri olan 15 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların FIGO evreleme dağılımı Tablo I’ de sunulmuştur.

Hasta	Yaş	Tedavi	FIGO Evre	Histoloji	Dose/Fr Gy / Gün	BRT (cGy)
1	76	EBRT+BRT	IIB	SCC	50 4/28	4X700
2	82	EBRT+BRT	IIIB	SCC	50 4/28	4X700
3	58	EBRT+BRT	IIIB	SCC	50 4/28	4X700
4	60	EBRT+BRT	IIIB	SCC	50 4/28	4X700
5	42	EBRT+BRT	IIB	SCC	50 4/28	4X700
6	49	EBRT+BRT	IIB	SCC	50 4/28	4X700
7	56	EBRT+BRT	IIIB	SCC	50 4/28	4X700
8	58	EBRT+BRT	IIIB	SCC	50 4/28	4X700
9	65	EBRT+BRT	IIIA	SCC	50 4/28	4X700
10	45	EBRT+BRT	IIB	SCC	50 4/28	4X700
11	55	EBRT+BRT	IIIB	SCC	50 4/28	4X700
12	68	EBRT+BRT	IIB	SCC	50 4/28	4X700
13	72	EBRT+BRT	IIB	SCC	50 4/28	4X700
14	58	EBRT+BRT	IIIA	SCC	50 4/28	4X700
15	60	EBRT+BRT	IIB	SCC	50 4/28	4X700

Tüm hastalara Varian DHX lineer hızlandırıcı ile yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) kullanılarak 28 fraksiyonda 50.4 Gy tüm pelvik EBRT verildi. EBRT tedavisinden sonra HDR BRT, Ir192 kaynaklı GammaMed Plus BRT cihazı kullanılarak 4 fraksiyonda 28 Gy merkezi hastalığa verildi.

Bu çalışmada bilgisayarlı tomografi(BT) ve manyetik rezonans (MR) uyumlu tandem ovoid (TO) aplikatörler kullanıldı.

2.1. İntrakaviter BRT Aplikasyonu

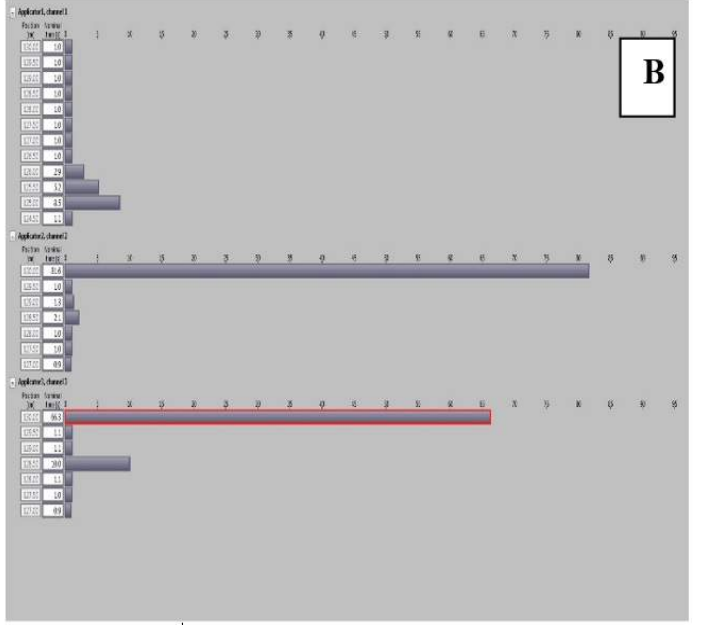
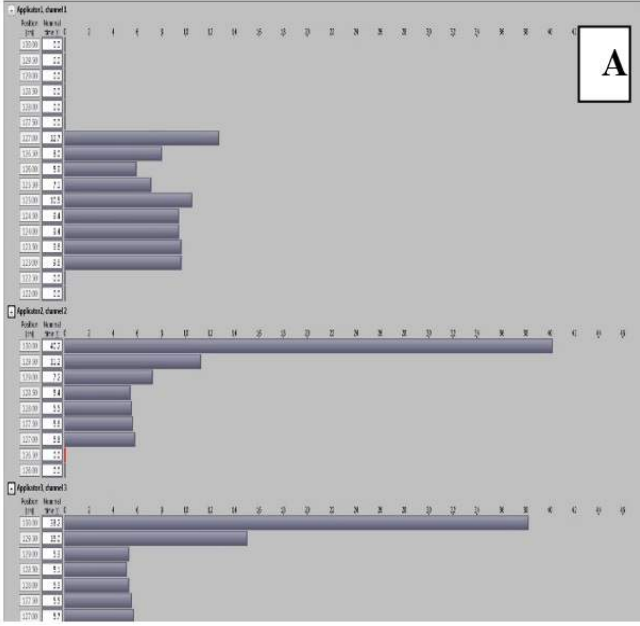
Tedavi öncesinde damar yolunun açılması, hastanın aç karnına olması ve rektumun boş olması önemlidir. İntrakaviter BRT aplikasyonu yapılmadan önce anestezi altında ayrıntılı bir jinekolojik muayene yapılmalıdır. Muayenede uterusun ve vajinanın boyutları ve pozisyonları değerlendirilmelidir. Kullanılacak aplikatörler mutlaka düzenli olarak sterilize edilmelidir. Mesaneye uygun boyutta idrar sondası yerleştirilir. Tandem ve ardından ovoid dikkatli bir şekilde yerleştirilip sabitlenir daha sonra packing işlemine geçilir. Packing, radyopak madde içeren gazlı bezlerin vajen içerisine yerleştirilmesidir. Bu işlemin amacı rektum ve mesane gibi kritik organların mukozalarının aplikatörden uzaklaştırılmasıdır. Tandem ovoid aplikatör uygulamasında 15 hastanın her biri için uzunluğu 14 cm ve 45° açılı tandem, 3 cm çapında fletcher tipi ovoidler kullanılmıştır. Uygun ovoid seçimi, doktor ve merkezlere bağlı değişmekte olup mümkün olan en geniş çaplı aplikatörün seçilmesi önemlidir.

2.2.Simülasyon ve Tedavi Planlaması

Bütün hastalara, aplikatörler yerleştirildikten sonra BT taraması yapıldı. BT simülasyon protokolü olarak 100-120 kVp tüp gerilimi, 300-350 mA akım değeri ve 2 mm kesit kalınlığı kullanıldı. Simülasyon işlemlerinden sonra BT görüntüleri, tıpta dijital görüntüleme ile iletişim (DICOM) bağlantısı yoluyla Varian Eclips–Brachyvision Versiyon 15.1 (Varian, Palo Alto, CA) brakiterapi tedavi planlama sistemine aktarıldı. Konturlama kısmında, yüksek riskli (HR) ve orta riskli (IR) CTV’ler tanımlandı. OAR’ler için; mesane, rektum, sigmoid, ince bağırsak ve üretra çizildi.

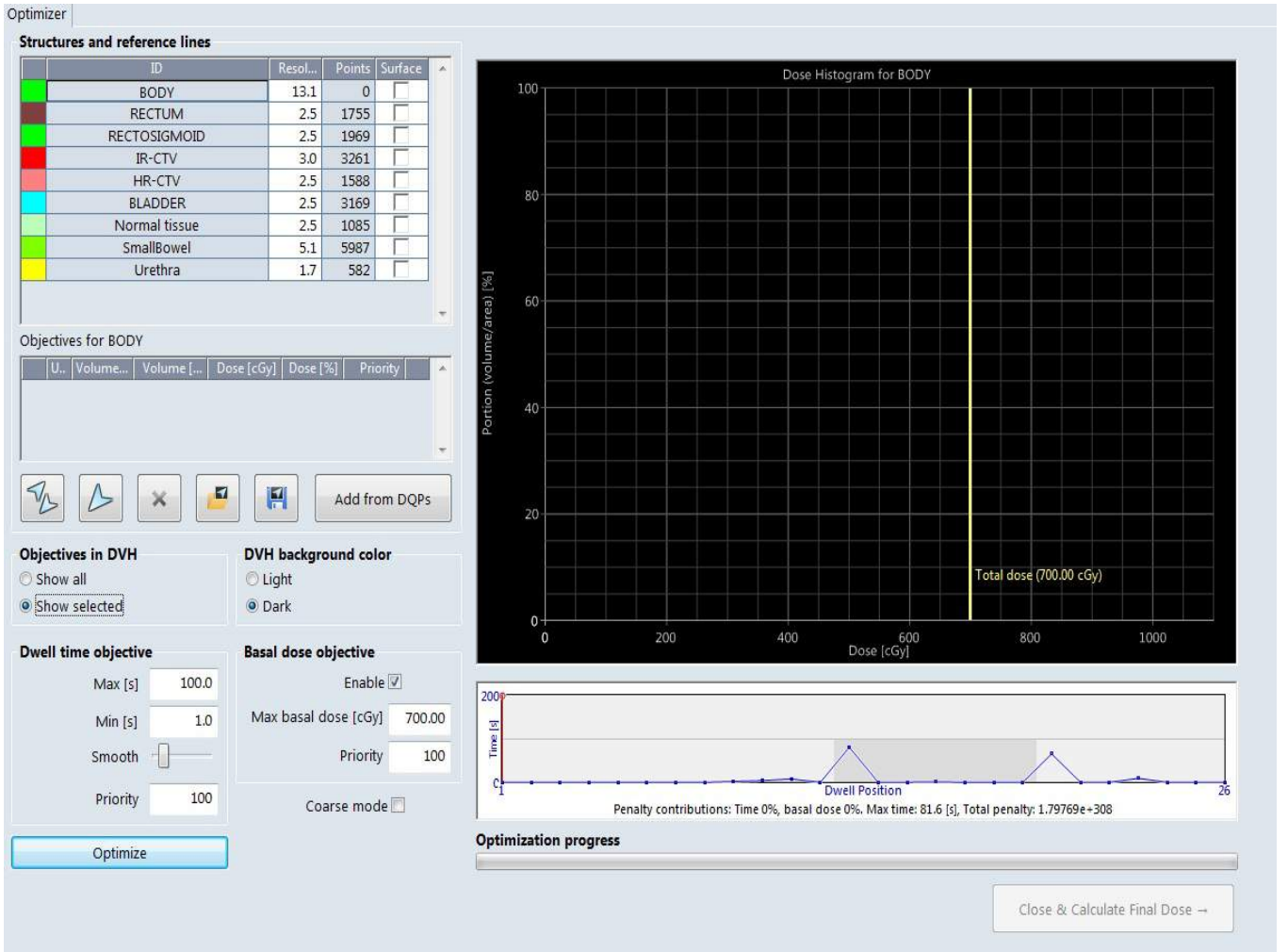
HDR BRT için tedavi planlaması ve doz hesaplaması Varian Eclips–Brachyvision Versiyon 15.1 brakiterapi tedavi planlama sistemi (TPS) kullanılarak yapıldı. Tedavi planlarının inverse optimizasyonu sırasında hacim optimizasyon ve aplikatör geometrileri için kullanıcının bağımsız olmasını sağlamak için benzer optimizasyon parametreleri kullanıldı. Ovoidler için maksimum aktif pozisyon aralığı, kateterin ucundan 4 cm, tandem için ise 6 cm olarak ayarlandı. Klinik protokolü olarak, CTVHR’in %90’ı için 2 Gy fraksiyonunda eşdeğer doz (EQD2) (EBRT+BRT) için en az 85 Gy ve CTVIR’in %90’ı için EQD2’nin en az 65 Gy olması göz önünde bulundurulmuştur. OAR’lerin D2cm3’nün mesanenin 90 Gy ayrıca rectum, sigmoid ve ince bağırsağın 75 Gy’ in altında olmasına dikkat edilmiştir. CTV’ler için α/β oranı 10 Gy, OAR’ler için α/β 3 Gy alınmıştır.

Brakiterapide farklı tedavi optimizasyonları bulunmaktadır. Şekil 1.a.’da gösterildiği gibi manuel optimizasyon tekniğinde, istenen doz seviyesini elde etmek için kaynağın süresi ve duruş yeri manuel olarak ayarlanır ve hedefe gidilmeye çalışılır. Manuel optimizasyon için hedeflenen plan parametreleri Tablo II.’ de verilmiştir. Şekil 1.b.’ de gösterildiği gibi manuel optimizasyonun aksine inverse optimizasyon tekniğinde hedef hacim için almasını istediğimiz dozlar tanımlanır, OAR için ise maksimum



Şekil 1. A:Manuel optimizasyon kaynak duruş ve süreleri

B:İnverse optimizasyon kaynak duruş ve süreleri



Şekil 2. İnverse optimizasyon penceresi

almasını istediğimiz doz ve hacimi tanımlanarak istediğimiz dozların elde edilmesi amaçlanır. Bu istekler doğrultusunda IO' da kaynak duruş yeri ve süresi otomatik tanımlanır. İnverse optimizasyon kısmı Şekil 2.' de gösterilmiştir ayrıca plan parametreleri Tablo III.' de verilmiştir.

Tablo II. Manuel optimizasyon için hedeflenen plan parametreleri

Parametreler	Optimizasyon hedefleri
CTV _{HR}	D90 ≥ 700 cGy/fr
CTV _{IR}	D50 ≥ 700 cGy/fr
Rektum	D2cm ³ ≤ 500 cGy/fr
Mesane	D2cm ³ ≤ 700 cGy/fr
İnce bağırsak	D2cm ³ ≤ 150 cGy/fr
Sigmoid	D2cm ³ ≤ 200 cGy/fr
Üretra	D2cm ³ ≤ 600 cGy/fr

CTV_{HR} - yüksek riskli klinik hedef volüm,
CTV_{IR} - orta riskli klinik hedef volüm

Tablo III. İnverse optimizasyon için plan parametreleri

Parametreler	Optimizasyon hedefleri	Ağırlıklar
CTV _{HR}	D90 ≥ 700 cGy/fr	100
	D5 ≤ 700 cGy/fr	50
CTV _{IR}	D50 ≥ 700 cGy/fr	100
Rektum	D2cm ³ ≤ 500 cGy/fr	80
Mesane	D2cm ³ ≤ 600 cGy/fr	75
İnce bağırsak	D2cm ³ ≤ 150 cGy/fr	60
Sigmoid	D2cm ³ ≤ 200 cGy/fr	60
Üretra	D2cm ³ ≤ 600 cGy/fr	60

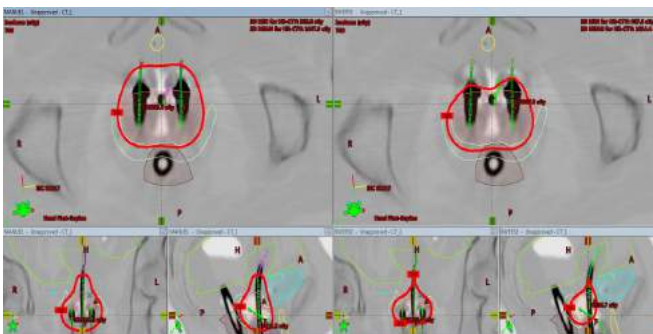
CTV_{HR} - yüksek riskli klinik hedef volüm,
CTV_{IR} - orta riskli klinik hedef volüm

2.3. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket (SPSS) yazılımında (sürüm 25.1, IBM) kaydedildi ve analiz edildi. İki farklı tedavi planı için ortalama ile standart sapma hesaplandı ve arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Paired Samples t- testi kullanıldı. P < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yapılan çalışmada 15 hastada MO ve IO planlamalar hem hedef hem de kritik organlar açısından değerlendirilmiştir ve CTV_{HR} için doz sarısı Şekil 3' de gösterilmiştir.



Şekil 3. Manuel ve İnverse optimizasyon için 700cGy doz dağılımı

Önerilerine göre hedef hacim için dose volüm histogram (DVH)' dan CTV_{HR} D90'ın ve CTV_{IR} D50'nin 700 cGy değerine; kritik organlardan D2cm³'lik volümler için özellikle mesanenin 700 cGy, rectum ve sigmoidin ise 500cGy altında kalması göz önünde bulundurularak optimizasyonlar yapılmıştır. CTV ve OAR' ler için DVH parametreleri Tablo IV. ve Tablo V.' de verilmiştir.

Tablo IV. Klinik hedef hacim için doz istatistik karşılaştırması

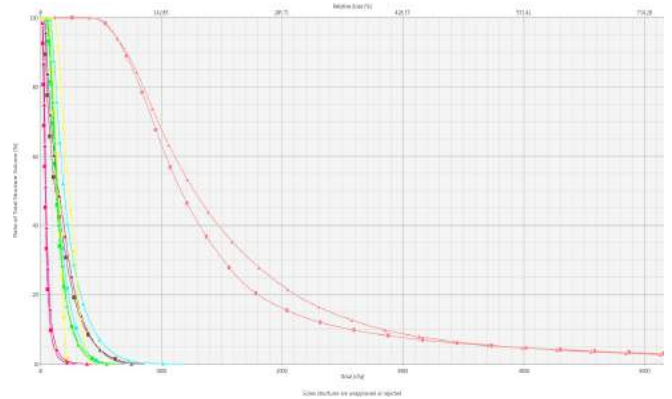
CCT (mm)	HC (cm)			BL (cm)			BW (kg)		
	Birth-1st month	1st - 2nd months	2nd - 3rd months	Birth-1st month	1st - 2nd months	2nd - 3rd months	Birth-1st month	1st - 2nd months	2nd - 3rd months
	0.859	0.155	-0.074	0.585	0.109	0.509	0.094	0.407	0.801
1st month-2nd month*	0.140	-0.161	-0.134	0.162	-0.476*	-0.102	-0.092	-0.112	-0.264
	0.468	0.403	0.487	0.401	0.009	0.599	0.635	0.562	0.167
2nd month-3rd month*	0.108	-0.209	0.045	-0.085	0.099	-0.028	0.360	-0.062	0.365
	0.578	0.277	0.815	0.663	0.608	0.887	0.055	0.751	0.051

Pearson correlation analysis, p<0.05* CCT: central corneal thickness, HC: head circumference, BL: body length, BW: body weight *Results are expressed as (r : p)

Tablo V. Kritik organlar için doz istatistik karşılaştırması

Parametreler	MO (Ortalama±SS)	IO (Ortalama±SS)	ΔOrtalama±SS (MO-IO)	p	
Rektum	D2cm ³ (cGy)	531.08±39.38	493.86±45.70	37.22±53.31	0.043
	D0.1cm ³ (cGy)	701.24±62.63	677.74±68.30	23.50±71.29	0.300
	V5Gy (cm ³)	3.02±1.15	2.07±1.00	0.95±1.48	0.059
Mesane	D2cm ³ (cGy)	615.93±121.76	430.65±74.06	185.27±84.67	0.000
	D0.1cm ³ (cGy)	860.98±189.05	586.15±112.29	274.83±129.87	0.000
	V5Gy (cm ³)	7.09±4.94	0.91±0.72	6.17±4.71	0.001
İnce bağırsak	D2cm ³ (cGy)	143.12±63.77	149.53±86.07	6.40±45.34	0.649
	D0.1cm ³ (cGy)	250.58±165.87	223.80±174.77	26.77±43.08	0.066
	V5Gy (cm ³)	0.10±0.13	0.45±0.56	0.35±0.49	0.041
Sigmoid	D2cm ³ (cGy)	226.11±78.44	212.29±74.89	13.82±40.07	0.279
	D0.1cm ³ (cGy)	271.51±109.25	258.95±121.84	12.56±33.10	0.237
	V5Gy (cm ³)	0.16±0.07	0.02±0.03	0.14±0.08	0.000
Üretra	D2cm ³ (cGy)	659.66±176.01	415.28±189.24	244.38±132.51	0.000
	D1cm ³ (cGy)	687.95±184.06	458.60±168.21	229.34±122.48	0.000
	D0.1cm ³ (cGy)	724.07±195.80	505.85±161.53	218.22±133.18	0.000

Hedef hacim olan CTV_{HR}D90 ve CTV_{IR} D50 için iki tedavi plan optimizasyonu için benzer sonuçlar bulunmuştur ancak CTV_{HR}D90 ile CTV_{IR} D90 ve CTV_{IR} D98 için IO'un üstünlüğü görülmektedir (p=0.000). Kritik organlar açısından rektumun D2cm³ için (p<0.043), mesanenin D2cm³, D0.1cm³ ve V5Gy için (p<0.000), ince bağırsağın V5Gy için (p<0.041), sigmoidin V5Gy için (p<0.041), üratranın D2cm³, D0.1cm³ ve V5Gy için (p<0.000) anlamlı fark bulunmuş ve IO' un MO göre kritik organları daha iyi koruduğu görülmüştür (Şekil 4).



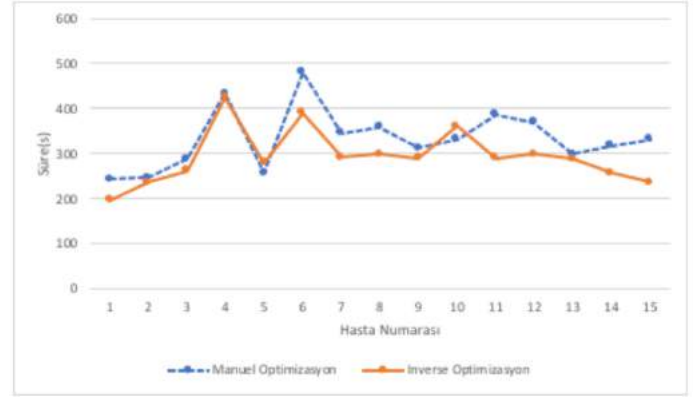
Şekil 4. Manuel ve İnverse optimizasyon için doz volüm histogram karşılaştırması; Turuncu CTV_{HR}, kahverengi: rektum, mavi: mesane, yeşil: sigmoid, sarı: üretra, pembe: bağırsak
▲: Manuel optimizasyon ■: İnverse optimizasyon

Şekil 5'den görüleceği gibi inverse optimizasyon ile yapılan tedavi planlarının ışınlama süreleri manuel optimizasyona göre daha kısadır. Ayrıca inverse optimizasyonda hedef ve kritik organlar için girilen optimizasyon parametreleri kaydedilmesi ve sonraki benzer hastalarda kullanım kolaylığı sağlaması açısından planlama süresinde de kısalma sağlayacaktır.

TARTIŞMA

Brakiterapi serviks kanseri tedavisinin çok önemli bir parçasıdır. Bu çalışmanın amacı, serviks kanseri hastalarında manuel ve inverse optimizasyon yöntemleri ile elde edilen HDR tandem-ovoid brakiterapi planlarında ki DVH parametrelerinin karşılaştırılmasıdır. GEC-ESTRO jinekolojik çalışma grubu, hedef hacimlerin çizilmesinde ortaya çıkan farkları ortadan kaldırmak için, CTVHR ve CTVIR tanımlanmasını önermektedir. Özellikle inverse optimizasyon yönteminde hedef ve riskli organların doğru olarak tanımlanması daha da önem kazanmaktadır. Çalışmamızda MO ve IO teknikleri ile yapılan planlarda sırasıyla CI değerleri 1.54 ve 1.27 olarak bulunmuştur. Serviks intrakaviter brakiterapisinde IO, MO kıyasla hedef hacim kapsamı ve uygunluk endeksinde özellikle yüksek oranda doz sarışı ile önemli bir iyileşme göstermiştir. Palmqvist ve ark. (17) serviks kanseri brakiterapisi için yaptıkları MO ve IO planlama yaklaşımları arasındaki dozimetrik karşılaştırmasında, iki tekniğin kritik organların korumasında yakın sonuçlar verdiğini ancak hedef volüm kapsamında IO tekniğinin üstünlüğünü göstermişlerdir. Bizim yapmış olduğumuz çalışma Palmqvist ve ark. araştırması ile uyumludur. Ayrıca IO tekniğinin kritik organları daha iyi koruduğu görülmüştür. Ram Abhinav Kannan ve ark. (18) bizim çalışmamızda olduğu gibi IO hedef hacim kapsamı açısından MO ile karşılaştırıldığında, IO tekniğinin daha üstün olduğunu bulmuşlardır.

Trnkova ve ark. (19) tarafından manuel ve inverse optimizasyon yöntemleri ile elde edilen planlamaların karşılaştırıldığı çalışmada ise mesanenin D2cc hacminin aldığı doz değerlerinde inverse optimizasyonda anlamlı bir değişiklik görülmezken, rektumun D2cc hacminin aldığı doz değerleri anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da MO için mesanenin D2cm3 615.93 cGy çıkmış iken, IO için mesane D2cm3 430.65 cGy ayrıca rektum için D2cm3 531.08 cGy çıkmış iken, IO'da rektum D2cm3 493.96 cGy çıkmıştır. Swamidas ve ark. (20) tandem ovoid'in kullanıldığı intrakaviter brakiterapi için manuel ve inverse optimizasyonun karşılaştırıldığı dozimetrik çalışmada, CTVHR D90 için anlamlı bir fark bulunmamış iken, kritik organlardan mesane için anlamlı fark bulunmuş ve MO için mesane D2cm3 710 cGy, IO için mesanenin D2cm3 650 cGy bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise MO için mesanenin D2cm3 615.93 cGy, IO için mesanenin D2cm3 430.65 cGy bulunmuştur. Ayrıca bu üstünlük sadece mesane için değil diğer kritik organlardan rektum ve üretra için de geçerlidir. İntrakaviter serviks brakiterapisinde, hasta içerisinde aplikatörler sabitlendiği için zaman çok önemlidir. IO tedavi planlama süresi ve Şekil 5.' de gösterildiği gibi aktif ışınlama süresi MO tekniğine göre daha kısa sürmektedir.



Şekil 5. Manuel optimizasyon ile inverse optimizasyon ışınlama süresi karşılaştırması

SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışmada IO yöntemi kullanılarak yapılan planlarda MO planlarına göre, aplikasyon içindeki homojen doz dağılımı daha iyi olmakla birlikte, istenen doz dağılımıyla tümör hacminin daha iyi kapsanması, mesane, rektum ve sigmoid gibi kritik organların daha az doz alması sağlanmıştır.

Etik Komite Onayı: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 30.09.2020 tarih 2020/424 sayılı izin alındı ve makalede Araştırma ve Yayın Etiğine uyuldu.

Yazar Katkıları: Fikir - O.G.; Tasarım - O.G.; Denetleme - O.G.; Kaynaklar - H.B.; Malzemeler - H.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - G.İ.; Analiz ve/veya Yorum - O.G.; Literatür Taraması - H.B.; Yazıyı Yazan - O.G.; Eleştirel İnceleme - G.İ.;

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Khan F.M: The Physics of Radiation Therapy 3rd Edition. Lippincott Williams & Wilkins Company, USA, 2010.
2. Lee D.H, Cho J.K, Shin K.H, Shin D, Yoon M, Park S.Y, Lee S.B, Kim J.Y, Cho K.H, Lee J.W, Chung J.B, Choe B.Y, Choi K.S, Suh T.K. Intravaginal Packing Effects of CT-Guided Intracavitary Radiotherapy for Cervical Cancer. Korean Physical Society 2009; 54: 250-254.
3. Baltas, Sakelliou D, Zamboglou L. The Physics of Modern Brachytherapy for Oncology 2007.
4. Holloway C, Racine M.L, Cornack R.A, O'Farrell D.A, Viswanathan A.N. Sigmoid Dose Using 3D Imaging in Cervical-Cancer Brachytherapy. Radiotherapy and Oncology 2009; 93(2): 307-310.
5. Haie-Meder C, Pötter R, Limbergen E.V, Briot E, DeBrabandere M, Dimopoulos J, Dumas I, Hellebust T.P, Kirisits C, Lang S, Muschitz S, Nevinson J, Nulens A, Petrow P, Serstner N.W. Recommendations from Gy naecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group(I): concept sand terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. Radiotherapy and Oncology 2005; 74: 235-245.
6. International Commission on Radiation Unit sand Measurements. Gynaecological brachytherapy, 1985.
7. Limbergen E.V, Pötter R, Hoskin P, Baltas D: GEC ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology) Handbook of Brachytherapy. ESTRO, 2014.
8. Muller R, Runkel R. Measurement of dosimetric parameters for the Alphaomega high-dose-rate iridium-192 source. Medical Dosimetry 2005; 30(3):139-142.
9. Podgorsak E.B: Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers sand Students. IAEA, 2005.
10. Khan, F.M: The Physics of Radiation Therapy. Third Edition. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins, 2003.
11. Glenn P. Glasgow, Chairman J. Daniel Bourland Perry W. Grigsby Jerome A. Meli Keith A. Weaver : Remote Afterloading Technology. Published for the American Association of Physicists in Medicine by the American Institute of Physics, 1993.
12. Plato Brachytherapy Remote Afterloading User Manuel.14.0 version. The Netherlands. Nucletron.
13. Perez C.A., Grigsby P.W., Castro-Vita H., Lockett M.A. "Carcinoma of theuterinecervix. I. impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiationtherapy". Int J Radiation Oncology Biology Physics 1995;32(5):1275-1288.
14. Anbumani S, Anchineyan P, Narayanasamy A, Palled SR, Sathisan S, Jayaraman P, et al. Treatment planning methods in high dose rate interstitial brachytherapy of carcinoma cervix: a dosimetric and radiobiological analysis. ISRN Oncol 2014; 2014:125020.
15. Gelover E, Katherine C, Mart C, Sun W, Kim Y. Patient's specific integration of OAR doses (D2 cc) from EBRT and 3D image-guided brachytherapy for cervical cancer. J Appl Clin Med Phys 2018; 19(2):83-92.
16. Kannan RA, Gururajachar JM, Ponni A, Koushik K, Kumar M, Alva RC, et al. Comparison of manual and inverse optimisation techniques in high dose rate intracavitary brachytherapy of cervical cancer: A dosimetric study. Rep Pract Oncol Radiother 2015; 20(5):365-9.
17. Palmqvist T, Dybdahl Wanderas A, Langeland Marthinssen AB, Sundset M, Langdal I, Danielsen S, et al. Dosimetric evaluation of manually and inversely optimized treatment planning for high dose rate brachytherapy of cervical cancer. Acta Oncol 2014; 53(8):1012-8.
18. Kannan R.A., Gururajachar J.M., Ponni A., Koushik K., Kumar M., Alva R.C., Harjani R., Murthy A. Comparison of manual and inverse optimisation techniques in high dose rate intracavitary brachytherapy of cervical cancer: A dosimetric study. Reports of Practical Oncology & Radiotherapy 2015;20(5):365-369.
19. Trnkova P, Pötter R, Baltas D, Karabis A. New inverse planning technology for imageguided cervical cancer brachytherapy: Description and evaluation with in a clinical frame. Radiotherapy and Oncology 2009; 93:331-340.
20. Swamidas V. Jamema, Christian Kirisits , Umesh Mahantshetty. et al. Comparison of DVH parameters and loading patterns of standard loading, manual and inverse optimization for intracavitary brachytherapy on a subset of tandem/ovoid cases Radiother Oncol. 2010;97(3):501-506.

Spontaneous Pneumomediastinum in Children: The Experience of a Pediatric Tertiary Center in Antalya

Çocukluk Çağında Spontan Pnömomediastinum: Antalya' daki Üçüncü Basamak bir Merkezin Deneyimi

Abdurrahman Erdem BASARAN¹, Hasan Serdar KIHTIR², Mahir CEVİZOĞLU³

1University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Pediatric Pulmonology, Antalya, Turkey

2University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Pediatric Intensive Care, Antalya, Turkey

3University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Pediatrics, Antalya, Turkey

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Abdurrahman Erdem BASARAN

University of Health Sciences, Antalya
Training and Research Hospital,
Pediatric Pulmonology,
Antalya, Turkey

erdembasaran15@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : Aralık 28, 2020

Kabul tarihi / Accepted : Mart 04, 2021

Elektronik yayın tarihi : Ocak 01, 2021

Online published

Bu makalede yapılacak atf:

Cite this article as:

Basaran A.E, Kihtr H.S, Cevizoğlu M.
Spontaneous Pneumomediastinum in
Children: The Experience of a Pediatric
Tertiary Center in Antalya.

Akd Med J 2022; 8(1):55-60.

Abdurrahman Erdem Basaran

ORCID 0000-0002-9092-6936

Hasan Serdar Kihtr

ORCID 0000-0003-0120-8711

Mahir Cevizoğlu

ORCID 0000-0001-9791-8587

This study was presented as a poster
presentation at the 4th Congress of
Pediatric Chest Diseases 9-11
October 2019, İstanbul, Turkey.

ABSTRACT

Objective:

To evaluate the demographic data, clinical findings, complications and prognosis of children with spontaneous pneumomediastinum.

Material and Methods: This was a retrospective chart review including demographic characteristics, trigger factors, underlying diseases, symptoms, signs, length of hospital stay, complications, treatments, and outcomes of 15 children aged <18 years with a discharge diagnosis of pneumomediastinum, between January 2009 and August 2019, at the University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital.

Results:

The mean age of the 12 boys (80%) and three girls (20%) with spontaneous pneumomediastinum was 11.33 ± 7 years, with a range of 4 months to 17 years. The most common trigger factor was severe cough and/or bronchospasm due to respiratory tract infection. In 8 patients with pneumomediastinum seen radiologically on the chest X-ray, thoracic computed tomography was also taken. Pneumorrhachis was determined on the thoracic computed tomography of 3 (20%) patients. Pneumomediastinum was accompanied by pneumothorax in 7 (46.6%) cases. The mean length of hospital stay was 8.4 ± 4.5 days (3-18 days). All patients except one recovered and were discharged and followed up for 1-72 months. Hospital records showed no recurrence during the follow-up period.

Conclusions:

Spontaneous pneumomediastinum is a rare, self-limiting condition in childhood and the prognosis depends on the underlying disease. The problem of whether or not routine chest computed tomography scanning should be performed in children with spontaneous pneumomediastinum has not yet been resolved, but if chest computed tomography scanning is performed in every patient with spontaneous pneumomediastinum, pneumorrhachis might be detected more frequently.

Key Words: Spontaneous pneumomediastinum, Pneumorrhachis, Pneumomediastinum, Pneumothorax

ÖZ

Amaç: Spontan pnömomediastinumlu çocuk olguların demografik verilerini, klinik bulgularını, komplikasyonlarını ve prognozlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntemler:

Ocak 2009- Ağustos 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve

Araştırma Hastanesinden pnömomediastinum tanısıyla taburcu edilen 15 çocuk olgunun demografik özellikleri, tetikleyici faktörleri, altta yatan hastalıkları, semptomları, bulguları, hastanede kalış süreleri, komplikasyonları, tedavileri ve sonuçları içeren verileri geriye dönük incelendi.

Bulgular:

Spontan pnömomediastinum olan 12 erkek (% 80) ve üç kızın (% 20) ortalama yaşları 11.33 ± 7 yıldır (4ay-17 yıl). En sık tetikleyici faktör solunum yolu enfeksiyonuna bağlı şiddetli öksürük ve / veya bronkospazmdır. Sekiz olguya akciğer grafisinde pnömomediastinum saptanmasına rağmen toraks bilgisayarlı tomografi de çekilmişti. Üç (% 20) olgunun toraks bilgisayarlı tomografisinde pnömorajisi mevcuttu. Yedi (% 46.6) olguda pnömomediastinuma pnömotoraks eşlik etmekteydi. Ortalama hastanede kalış süreleri 8.4 ± 4.5 (3-18) gündü. Bir hasta dışında tümü iyileşerek taburcu edildi ve 1-72 ay boyunca takip edildi. Takip süresi boyunca olgularda nüks saptanmadı.

Sonuçlar:

Spontan pnömomediastinum çocukluk çağında nadir görülen, kendi kendini sınırlandıran bir durumdur ve prognozu altta yatan hastalığa bağlıdır. Spontan pnömomediastinumlu çocuk olgulara rutin akciğer tomografisi çekilip çekilmeyeceği henüz net değildir. Tüm spontan pnömomediastinumlu olgulara akciğer tomografisi çekilirse pnömorajisi daha sık tespit edilebilir.

Anahtar Sözcükler: Spontan pnömomediastinum, Pnömorajisi, Pnömomediastinum, Pnömotoraks

INTRODUCTION

Spontaneous pneumomediastinum (SPM) is defined as the presence of interstitial air in the mediastinum, without any obvious trigger factors such as chest trauma, invasive procedure or positive pressure ventilation (1). It is rarely seen in children and mainly occurs in male adolescents (2).

The pathogenesis of SPM is described as secondary to a sudden increase in intrathoracic pressure that causes an increase in intra-alveolar pressure. This causes alveolar ruptures and air leakage from ruptured alveoli, escapes and may reach the hilum and spread into the mediastinum. If leaked air spreads into subcutaneous tissues in the chest wall and neck, and through facial planes, subcutaneous emphysema occurs (3, 4).

Clinically, patients usually present with dyspnea, chest pain, subcutaneous emphysema, tachypnea, cough, or pharyngalgia. In most patients, physical examination and chest X-ray are sufficient for the diagnosis of PM. It is thought to be a benign condition and usually resolves without any complications. The aim of this study was to evaluate the demographic data, clinical findings, complications and prognosis of children with SPM.

MATERIAL and METHODS

This was a retrospective chart review of 15 children aged <18 years with a discharge diagnosis of PM, during the 10-year

period of January 2009 to August 2019, at University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital. Approval for the study was granted by the Clinical Research Ethics Committee of University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital (decision no:2020-017, dated: 23.01.2020). This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

The criteria for inclusion of the patients in the study were a clinical history consistent with PM, the presence of interstitial air in the mediastinum on chest X ray and/or thoracic computed tomography (CT), the absence of a clearly defined triggering cause, and age <18 years. Patients were excluded from the study if they were younger than one month old, or if they had evidence of a clear trigger factor for the PM, such as chest trauma, invasive procedure, or positive pressure ventilation. The demographic data, trigger factors, underlying diseases, symptoms, signs, length of hospital stay, complications, treatments, and outcomes were analyzed.

Statistical Analysis

Data obtained in the study were analyzed statistically using SPSS 23.0 software. Descriptive statistics were presented as number (n) and percentage (%), mean \pm standard deviation (SD), minimum and maximum values. In the analysis of categorical data, Fisher's Exact Test was used if the expected value was <5 in >20% of cells and if it was smaller, the Pearson Chi-Square Test was used. Normality assumption was evaluated with the Shapiro Wilks Test. The Mann-Whitney U test was used to compare the age and length of hospital stay of the two groups, since the data did not conform to normal distribution. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

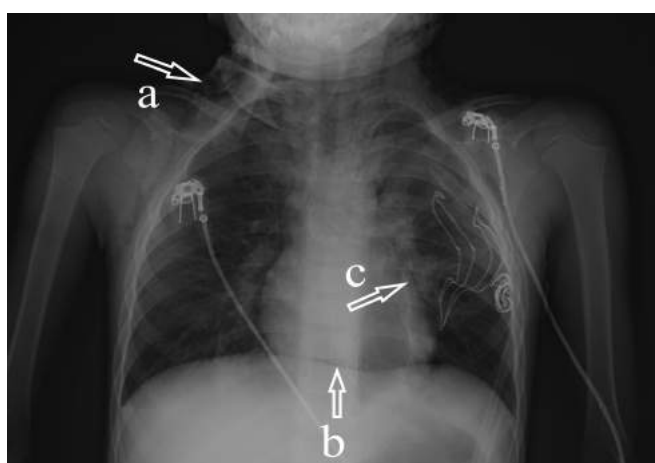
The mean age of the 12 boys (80%) and three girls (20%) with SPM was 11.33 ± 7 years, with a range of 4 months to 17 years. The presence of PM was confirmed radiologically in all cases. The demographic data, trigger factors, symptoms, signs, complications, treatments, and outcomes are summarized in Table I.

The most common trigger factor was severe cough and/or bronchospasm due to a respiratory tract infection (n=6, 40%) (pneumonia in 4 cases, bronchiolitis in 1, croup in 1) followed by lifting a heavy object (n=1, 6.7%), convulsion (n=1, 6.7%), and sudden movement (n=1, 6.7%). Six patients were idiopathic (n=6, 40%). Three patients (20%) had asthma.

The most frequent symptoms at presentation were chest pain (n=7, 46.6%), dyspnea (n=4, 26.7%), cough (n=3, 20%), back pain (n=2, 13.3%) and sore throat (n=2, 13.3%). Upon physical examination, the most common sign was pneumoderma in 11 (73.3%) cases. Neck and facial swelling was observed in 9 patients and dysphonia in one. A chest X-ray was performed in all patients and thoracic CT was performed in 12 (80%) patients. Chest X-rays showed pneumoderma in 9 cases, vertical lucent sign and continuous diaphragm in 3 cases, and pneumopericardium in 1 case (Figure 1. a, b, c).

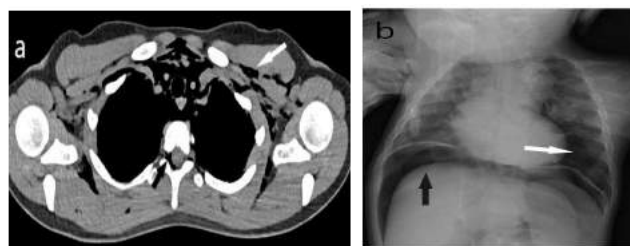
Table I. Demographic data, predisposing factors, symptoms, signs, complications and treatments in children with spontaneous pneumomediastinum

Parameter	Value, n (%) or mean \pm standard deviation
Male / female gender	12 (80) / 3 (20)
Age (years)	11.3 \pm 7
Predisposing Event	
Cough/Upper-Lower Respiratory Tract Infections	6 (40)
Lifting heavy object	1 (6.7)
Convulsion	1 (6.7)
Sudden movement	1 (6.7)
None (at rest)	6 (40)
Symptom	
Chest pain	7 (46.6)
Dyspnea	4 (26.6)
Cough	3 (20)
Back pain	2 (13.3)
Pharyngalgia	2 (13.3)
Signs	
Pneumoderma	11 (73.3)
Face or neck swelling	9 (60)
Dysphonia	1 (6.6)
Complications	
Pneumothorax	7 (46.6)
Pneumorrhachis	3 (20)
Pneumoperitoneum	1 (6.6)
Pneumopericardium	1 (6.6)
Treatments	
Oxygen therapy	15 (100)
Analgesics	11 (73.3)
Bronchodilators	9 (60)
Antibiotics	9 (60)
Length of hospital stay (days)	8.4 \pm 4.5
Mortality	1 (6.6)

**Figure 1.** (a) Pneumoderma, (b) Continuous diaphragm and (c) Vertical lucent sign on the left side of the heart on chest x-ray.

PM was observed radiologically on the chest X-ray of 8 patients, and thoracic CT was also taken. Pneumorrhachis was determined on thoracic CT of 3 (20%) patients (Figure 2a). No statistically significant difference was determined between patients with and without pneumorrhachis accompanying SPM in terms of age ($p = 0.53$), gender ($p = 0.08$), accompanying pneumothorax ($p = 0.99$), subcutaneous emphysema ($p = 0.51$), need for intensive care unit ($p = 0.2$) and duration of hospital stay ($p = 0.18$). PM was accompanied by pneumothorax in 7 (46.6%) cases.

The primary treatments offered were management of the underlying disease and primary analgesics. Oxygen therapy was given to all patients, 11 patients received analgesics and 9 patients received bronchodilators and antibiotics. Chest tube drainage was required by 5 patients because of the associated pneumothorax. The mean length of stay was 8.4 ± 4.5 days (range, 3-18 days) and all patients except one, recovered and were discharged. The remaining patient was 3 years old and presented with a fever, convulsions and dyspnea. Pneumoperitoneum, PM and pneumothorax were detected on the chest X-ray (Figure 2b).

**Figure 2.** (a) Pneumoderma (white arrow) and pneumorrhachis (black arrow) on thoracic CT. (b) Pneumoperitoneum (black arrow), pneumomediastinum and pneumothorax (white arrow) on chest x-ray.

This patient was hospitalized in the intensive care unit and underwent exploratory laparotomy because of the poor general condition and suspected intra-abdominal perforation. No perforation was detected. Acute respiratory distress syndrome developed due to pneumonia and sepsis and the patient died. All discharged patients were followed up with outpatient visits. The median follow-up time was 7 months (range, 1-72 months) and hospital records showed no recurrence during the follow-up period.

DISCUSSION

SPM is a rare, self-limiting condition in childhood and the prognosis depends on the underlying disease. After transient worsening of symptoms, it usually resolves spontaneously within 3-15 days (5). In the pediatric population younger than 18 years presenting at the emergency department, the incidence is 1/800 to 1/42,000 (2). While SPM is in itself benign, the main concern is the risk of missing associated complications. Interestingly, according to the current study, pneumorrhachis may be more common than previously thought in children with SPM.

Most publications related to SPM include small case series of children and adults, pediatric case series and case reports. Most publications focus on patient presentation and only a few small studies have reported complications associated with SPM. Perna et al. reported a case series of 47 patients with SPM and one new case, where surgical intervention was necessary (6). Bakhos et al. (7) also reported a case series of 49 patients with SPM and only one patient requiring intubation for a severe asthma attack (PM was diagnosed before intubation). However, no mortality was recorded in those studies. Furthermore, in the literature, a case of laryngeal compression with stridor has been reported in a child (8). Other rare complications are pneumothorax, pneumopericardium, pneumoperitoneum, pneumorrhachis, gas embolism and respiratory distress.

Pneumorrhachis is defined as the presence of air in the epidural space. The mechanism of entry of air from the mediastinum to the epidural space is uncertain. Balachandran et al. (9) stated that the air in the retropharyngeal space has a connection with the epidural space through the neural foramina, and it was suggested that this is the probable pathway through which SPM causes epidural pneumatosis. Pneumorrhachis presents with vague clinical findings and is difficult to diagnose on chest radiographs. If abnormal neurological findings are detected, an additional CT is required for further neurological evaluation and the treatment plan. This rare complication was observed in 3 of the 15 cases in the current study. Recently, Yaginuma et al. reviewed the relevant literature regarding children with pneumorrhachis accompanying PM and retrieved 25 articles, reporting 32 cases (10). In literature there is only one study about the incidence of pneumorrhachis accompanying SPM. Kono et al. (11) reported pneumorrhachis in 4 (9.5%) of 42 cases with SPM. The problem of whether or not routine CT scanning should be performed in children with SPM has not yet been resolved, but if CT scanning is performed in every patient with SPM, pneumorrhachis might be detected more frequently. In the current study, 20% of the cases were accompanied by pneumorrhachis and none had neurological deficits. This finding can be considered to be due to the high proportion of the study patients undergoing CT scanning.

Although SPM may occur spontaneously in children, a trigger can be found in 70-90% of cases (12). The most frequent triggers in children are asthma, vomiting, situations reproducing the Valsalva maneuver (e.g. coughing, shouting) and intense sport activities (2). In the current study, trigger factors were found in 60% of the cases with SPM and excessive coughing and/or bronchospasm due to respiratory tract infection was the major cause. Bronchopneumonia was the key trigger factor among infectious diseases.

Clinically SPM should come to mind in children with prevalent acute chest pain, dyspnea and subcutaneous emphysema. This combination has been reported in literature to be found in 40% of cases. Chest pain, present in 50-90% of cases, is often retrosternal, is worsened by postural changes and deep inspiration, and radiates to the arms, shoulders or back. Additionally, some extra-thoracic signs, such as neck swelling or

pain, dysphonia, or dysphagia, may also be present (2). In the current study, chest pain, the most frequent symptom at presentation, was observed in 46.6% of cases, similar to the literature. Face or neck swelling was seen in 9 patients and one patient had dysphonia as extra-thoracic signs.

History, physical examination, and direct radiography are usually sufficient for diagnosis and further investigations are rarely needed. Specific findings on frontal and lateral chest radiographs are the spinnaker sail sign, the continuous diaphragm sign, a vertical lucent sign, pneumoderma and finding air in the retrosternal space (13). In the current study population, chest X-rays showed pneumoderma in 9 cases, and the vertical lucent sign and continuous diaphragm sign in 3 cases. Most studies have reported that thoracic CT and/or esophagography are frequently used for routine evaluation of patients with SPM. Thoracic CT is superior to chest X-rays for the detection of subcutaneous air, subdiaphragmatic air, esophageal or tracheal injury, pulmonary interstitial opacities, interstitial fibrosis, or pulmonary interstitial emphysema. However, there is a higher risk of radiation and it is more expensive (14). Evidence of esophageal perforation must be investigated with further investigative tools (e.g. esophagography, thoracic CT) when PM occurs after violent vomiting and is associated with pleural accumulation of fluid or fluid and gases on chest X ray. Bakhos et al. (7) reported the need to restrict further imaging tests to SPM patients with clinical presentation concerning esophageal injury, as additional imaging tests are often negative. In two recent studies including high numbers of pediatric cases with SPM, Noorbakhsh et al. (15) and Abbas et al. (16) reported that there was potentially no added benefit from further studies such as thoracic CT or esophagography. Chest computed tomography was applied to 68 (37%) of 183 patients with SPM in the Noorbakhsh et al. study (15) and to 32 (24.8%) of 129 patients in the Abbas et al. study (16). In the current study, thoracic CT was taken of 12 (80%) of 15 patients, which was a much higher rate than previously reported in the literature. In 8 of the current study patients, although SPM was diagnosed on chest X-rays, thoracic CT was also taken and no treatment changes were made in any of these cases. Considering the benign nature of this condition, further investigations should be used only if there is a suspicion in the diagnosis or if there is a specific treatment option for the underlying cause.

Treatment for SPM includes bed rest, oxygen therapy, analgesics, bronchodilators for wheezing and asthma attack, and management of underlying conditions. Rarely, PM may be extensive, where a large volume of entrapped air interferes with adequate circulation and respiration, and would require surgical treatment. Cervical mediastinotomy with a supra-sternal incision and dissection with a small bore catheter insertion may be necessary in these patients. Even the issue of whether to hospitalize patients with SPM is contradictory. Outpatient treatment and follow up is suitable for stable patients with no complications (17, 18), but if the child is young and the history of triggering events cannot be clearly established, a short in-hospital observation may be required

(19). For inpatients with a good general condition, if the treatment for the underlying disease is finished, complete resolution of the symptoms is sufficient for discharge on condition of close follow up after discharge. The length of hospital stay in previous studies varied between 1 and 53 days (20). In the current study, the mean length of stay was longer at 8.4 ± 4.5 days, which could be attributed to the high incidence of associated complications, such as pneumothorax (46.6% of the patients) and underlying conditions, such as lower respiratory tract infections.

The major limitations of this study were the small sample size and the retrospective design. The data used in this study were obtained from retrospective hospital records, and many clinical details may not have been complete, such as oxygen flow rate during oxygen treatment and long-term follow-up pulmonary function test results.

CONCLUSION

Considering the benign nature of SPM, further investigation tools should be used only if there is a specific treatment option or if there is suspicion in the diagnosis of the underlying cause. The problem of whether or not routine CT scanning should be performed in children with SPM has not yet been resolved, but if CT scanning is performed in every patient with SPM, pneumorrhachis might be detected more frequently.

Ethics Committee Approval: Approval for the study was granted by the Clinical Research Ethics Committee of University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital (decision no:2020-017, dated: 23.01.2020). This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Declaration of Interests: There are no conflicts of interest to declare.

REFERENCES

1. Hamman L. Spontaneous mediastinal emphysema. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1939; 64:1–21.
2. Chalumeau M, Le Clainche L, Sayeg N, et al. Spontaneous pneumomediastinum in children. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:67–75.
3. Tortajada M, Moreno P, Laguna D et al. Spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema as a complication of asthma in children: case report and literature review. *Ther Adv Respir Dis* 2016;10(5):402-9.
4. Macklin CC. Transport of air along sheaths of pulmonic blood vessels from alveoli to mediastinum: clinical implications. *Arch Intern Med* 1939; 64:913–26.
5. Dekel B, Paret G, Szeinberg A, et al. Spontaneous pneumomediastinum in children: clinical and natural history. *Eur J Pediatr* 1996; 155:695-697.
6. Perna V, Vilà E, Guelbenzu JJ, et al. Pneumomediastinum: is this really a benign entity? When it can be considered as spontaneous? Our experience in 47 adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 573–5.
7. Bakhos CT, Pupovac SS, Ata A, et al. Spontaneous pneumomediastinum: an extensive workup is not required. *J Am Coll Surg* 2014;219: 713–7.
8. Roe PF, Kulkarni BN. Pneumomediastinum in children with cough. *Br J Dis Chest* 1967; 61:147-150.
9. Balachandran S, Guinto FC, Goodman P, Cavallo FM. Epidural pneumatosis associated with spontaneous pneumomediastinum. *AJNR Am. J. Neuroradiol* 1993; 14: 271 – 2.
10. Yaginuma K, Watanabe M, Saito Y, et al. Pneumorrhachis in children: A report of two cases and review of the literature. *Radiology Case Reports* 2019; 14:1325–1329.
11. Kono T, Kuwashima S, Fujioka M, et al. Epidural air associated with spontaneous pneumomediastinum in children: Uncommon complication? *Pediatrics International* 2007; 49: 923–927.
12. Lee CY, Wu CC, Lin CY. Etiologies of Spontaneous Pneumomediastinum in Children in Middle Taiwan *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 869-73.
13. Zylak CM, Standen JR, Barnes GR, et al. Pneumomediastinum revisited. *Radiographics* 2000; 20: 1043–1057.
14. Ho AS, Ahmed A, Jessica S, et al. Multidetector computed tomography of spontaneous versus secondary pneumomediastinum in 89 patients. *J Thorac Imaging* 2012; 27: 85-92.
15. Noorbakhsh KA, Williams AE, Langham JW et al. Management and Outcomes of Spontaneous Pneumomediastinum in Children. *Pediatr Emerg Care*; 2019. Online ahead of print.
16. Abbas PI, Akinkuotu AC, Peterson ML, et al. Spontaneous pneumomediastinum in the pediatric patient. *The American Journal of Surgery* 2015; 210: 1031-1036.
17. Panacek EA, Singer AJ, Sherman BW, et al. Spontaneous pneumomediastinum: clinical and natural history. *Ann Emerg Med* 1992; 21:1222–7.
18. Yellin A. Spontaneous pneumomediastinum. *Chest* 1992; 101:1742–3.
19. Chen C, Tseng CM, Hsu JH, et al. Spontaneous Pneumomediastinum in Adolescents and Children. *Kaohsiung J Med Sci* 2010; 26 :84-8.
20. Gasser C, Pellaton R, Rochat CP. Pediatric Spontaneous Pneumomediastinum: Narrative Literature Review. *Pediatr Emerg Care* 2017; 33: 370-374.

Evaluation of Game Addiction, Social Media Addiction and Loneliness Levels in Adolescents with School Attendance Problems

Okula Devam Problemi Olan Ergenlerde Sosyal Medya Bağımlılığı, Oyun Bağımlılığı ve Yalnızlık Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Arif ÖNDER,¹ Özge GİZLİ ÇOBAN,¹ Aslı SÜRER ADANIR,¹ Öznur BİLAÇ,² Canem KAVURMA³

¹ Department of Child and Adolescent Psychiatry, Akdeniz University School of Medicine, Antalya, Turkey

² Department of Child and Adolescent Psychiatry, Celal Bayar University School of Medicine, Manisa, Turkey

³ Child and Adolescent Psychiatry Unit, Manisa Mental Health and Diseases Hospital, Manisa, Turkey

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Arif ÖNDER

Department of Child and Adolescent Psychiatry, Akdeniz University School of Medicine, Antalya, Turkey

arifonder86@gmail.com

Geliş tarihi / Received : Aralık 24, 2020
Kabul tarihi / Accepted : Mart 05, 2021
Elektronik yayın tarihi : Ocak 01, 2021
Online published

Bu makalede yapılacak atf:

Cite this article as:

Önder A, Gizli Çoban Ö,
Sürer Adanır A, Bilaç Ö,
Kavurma C.

Evaluation of Game Addiction,
Social Media Addiction and
Loneliness Levels in Adolescents
with School Attendance Problems.

Akd Med J 2022; 8(1):61-67.

Arif Önder

ORCID 0000-0003-0571-9295

Özge Gizli Çoban

ORCID 0000-0003-4533-105X

Aslı Sürer Adanır

ORCID 0000-0002-6223-756X

Öznur Bilaç

ORCID 0000-0001-8369-6215

Canem Kavurma

ORCID 0000-0003-0086-8726

ABSTRACT

Objective:

School attendance problem (SAP) is a serious issue, and its coexistence with psychiatric disorders is common. Several studies have evaluated the relationship between SAP and alcohol and substance addiction. Although there are many studies on SAP, studies examining the relationship between SAP and game and social media addiction are limited.

Method:

Thirty-one adolescents with SAP between the ages of 12-19 and 33 age and sex-matched healthy controls were included in the study. Psychopathology was evaluated with a diagnostic interview according to DSM 5. Internet Gaming Disorder Scale-Short Form (IGDS9-SF), Social Media Disorder Scale and UCLA Loneliness Scale were given to both of the groups.

Results:

The most common disorders in the study group are attention deficit hyperactivity disorder, oppositional disorder and behavioral disorder. In the study group, the UCLA Loneliness Scale and IGDS9-SF scores were also significantly higher than those in the controls.

Conclusion:

Game addiction and loneliness problems should also be examined in the evaluation of children and adolescents with school attendance problems.

Key Words: School Attendance Problem, School Refusal, Game Addiction, Social Media Addiction, Loneliness

ÖZ

Amaç:

Okula devam problemleri (ODP) çok sayıda psikiyatrik rahatsızlıkla birliktelik gösterebilen ciddi bir sorundur. ODP ile alkol ve madde bağımlılığını değerlendiren çalışmalar mevcuttur. ODP ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen ODP'nin oyun ve sosyal medya bağımlılığı ile ilişkisini inceleyen çalışma sayısı kısıtlıdır.

DOI: 10.53394/akd.1037565

Yöntem:

Çalışmaya 12-19 yaş arasında olup ODP olan 31 ergen ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 33 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Çalışma grubunda psikopatoloji, DSM 5'e göre düzenlenmiş tanısal görüşme ile değerlendirilmiştir. Her iki grubu da İnternet oyun oynama bozukluğu ölçeği kısa formu (İOBS9-KF), Sosyal medya bağımlılık ölçeği kısa formu ve UCLA yalnızlık ölçeği uygulanmıştır.

Bulgular:

Çalışma grubunda en sık dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, karşı olma karşı gelme bozukluğu ve davranım bozukluğu tanıları saptanmıştır. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre UCLA yalnızlık ölçeği ve İOBS9-KF puanları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Sonuç:

Okula devam problemleri olan çocuk ve ergenlerin değerlendirilmesinde oyun bağımlılığı ve yalnızlık sorunları da sorgulanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Okula devam problemleri, Okul reddi, Oyun bağımlılığı, Sosyal medya bağımlılığı, Yalnızlık

INTRODUCTION

School attendance problems (SAP) have been the focus of interest from the beginning of the 20th century. Numerous studies have been conducted since Broadwin first described the symptoms in 1932 (1). Despite almost a century of SAP history, there is no consensus on its definition and classification. There are many terms used in different ways and meanings, such as skipping school, avoiding school, school phobia and SAP. Among these terms, SAP is most frequently used. It refers to situations in which a child cannot attend school for any reason and cannot stay in the classroom even if he/she attends. It includes concepts such as school refusal, truancy and school withdrawal (2, 3). Although there are many definitions for SAP in the literature, the definition proposed by Kearny is one of the most recent. It includes two main criteria: 1- For at least 2 weeks, missing at least 25% of total school time, 2- Having serious difficulty in attending classes for at least 2 weeks in a way that significantly disrupts the daily routine of the child and family. A third criterion added to these criteria is the absence of a total of at least 10 days for 15 weeks while the school is open (4). Another concept, school refusal, is defined as school avoidance within the knowledge of the parents due to the child's anxiety and negative emotions. Truancy is defined as the child not going to school without any valid justification (5, 6).

School refusal occurs in 1-5% of all school children. Its frequency peaks at the ages of 5-7, 11 and 14. It is seen in all socioeconomic classes, and girls and boys are affected equally (7).

Children and adolescents with SAP are also at risk for many mental, emotional, social and academic disorders (8). There is a correlation between school refusal and psychiatric disorders such as anxiety and depression (9).

In a study conducted by Havik et al. on 5465 students from 45 schools, poor relationships with peers were found to be an important risk factor for school refusal (10).

Nowadays, game addiction, excessive gameplay and video game addiction are frequently used terms for excessive game playing (11). Although it is not an official diagnosis, Internet gaming disorder is included in DSM-5 in the section of the manual known as "Conditions for Further Study," and this disorder is frequently seen in 12 to 20-year-old men (12). Internet game playing disorder has been defined as repetitive internet gaming, leading to clinically significant impairment or distress. The diagnostic criteria (similar to those for substance addiction) include excessive mental involvement in playing games, withdrawal symptoms, unsuccessful attempts to control the gaming behaviour and loss of interest in other activities (12). The risk of game addiction is higher among young people who spend most of their leisure time with video games (13). The frequency of online game addiction varies between 2.2% and 12%, depending on the method chosen and study design (14). Video game addiction affects children, adolescents and adults in many areas. A significant relationship was found between violent games and aggression (15). Moreover, it can lead to consequences such as unhappiness, anxiety, decreased academic success and loneliness (16). Game addiction was found to be associated with depression, behavioural problems, obesity and related conditions (17, 18).

Children and adolescents spend an important part of their leisure time on social media networks such as Facebook, Twitter and Instagram. While girls use social media more often, boys mostly prefer playing video games (19, 20). A vast majority of adolescents aged 13-17 sign in to their social media accounts more than once a day (20). There are no generally accepted criteria for social media addiction/overuse yet. Even so, there are different definitions, such as Facebook addiction, Twitter addiction and social media addiction (21). Although the diagnostic criteria are not determined precisely, many studies have shown the social media addiction's effects on children and adolescents. Excessive social media use is associated with a decrease in academic success, low self-esteem and deterioration in peer relations (22-24). Moreover, it is also related to psychiatric disorders such as attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), obsessive compulsive disorder, anxiety and depression (25).

Loneliness levels were higher in children with SAP than in those without SAP (26). Individuals who were lonely or lacked appropriate social skills could develop Internet use behaviours in a strong compulsive pattern, which may result in negative life outcomes (27). Loneliness was evaluated in our study because it affects both school rejection and game-playing behaviour.

Several studies have evaluated the relationship between SAP and alcohol and substance addiction. Although there is no chemical intake in online game addiction, excessive game playing can lead to physical dependence and changes in brain activity like other addictive substances. We hypothesized that

adolescents with SAP have more game addiction, social media addiction and higher loneliness levels than their counterparts without SAP.

MATERIAL and METHODS

Participants: Thirty-one adolescents between the ages of 12-19 who met the criteria for SAP by Kearny, and 33 healthy controls who did not meet the SAP criteria and had no previous psychiatric application were included in the study. The study group was selected from patients who applied to our outpatient clinic from May 2019 to February 2020. The cohort of SAP participants in our study consisted of children who attended school without exhibiting difficulties until adolescence, at which time the issue of school refusal became apparent. As the study aims to examine the school attendance problems beginning in adolescence, children who exhibited attendance problems since they began to elementary school were not included. Children who were unable to attend school due to health problems or unwilling parents were also excluded. Adolescents who did not have any school attendance problems and did not apply to a child-adolescent psychiatry outpatient clinic before were included as the control group. The study group was compared with healthy controls for game addiction, social media addiction and loneliness. All the children participating in the study were evaluated with a diagnostic interview according to DSM 5 by a child and adolescent psychiatrist with at least 5 years of clinical experience in the field; the scales described below were applied.

Measures:

Sociodemographic form: Sociodemographic data including age, sex, socioeconomic level, parent-reported school achievement, duration of school absenteeism and academic grade were noted by researchers.

The Internet Gaming Disorder Scale – Short Form (IGDS9-SF):

The IGDS9-SF scale was developed by Pontes and Griffiths in 2015 (28). Aricak et al. proved its validity and reliability for use in the Turkish population (29). It is a 5-point Likert self report scale consisting of nine items referring to the nine criteria proposed in DSM-5. Increasing scores in the scale indicate that the severity of internet game addiction has increased.

Social Media Disorder Scale (SMDS):

SMDS is a yes/no scale developed by van den Eijnden et al., consisting of 9 items (30). Tas demonstrated its validity and reliability for use in the Turkish language (31). A yes answer is coded as 1 point, and no point is deducted for a no answer. It is a self-report scale, and increasing scores indicate that the severity of social media addiction increases.

UCLA Loneliness Scale:

It is consisted of 20-items and used to measure one’s subjective feelings of social isolation and loneliness levels. It was developed by Russel et al. in 1978 and revised in 1980 (32,

33). Demir proved its validity and reliability for use in the Turkish population (34). The score obtained from the scale varies from 20-80. An increase in scale points indicates an increase in the loneliness level of the participant.

Statistical analysis:

SPSS 20 was used for statistical analysis. T-test or Mann-Whitney U test was used to compare the scale scores of the groups, and the chi-square method was used to identify the differences between the frequencies of discrete data. Spearman test was used for correlation evaluation. The statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS

The study included 31 patients and 33 healthy controls. There was no significant difference between groups for age, gender, mother’s age, father’s age, mother’s education, father’s education and family income (Table I). Absenteeism of children with SAP in the last 30 school days was 13.81 ± 6.23 days. They attended school irregularly for an average of 7.98 months (long term holidays such as summer vacation and semester break were not included in the calculation of this period). Academic success and academic grade were found to be statistically significant between 2 groups (Table I).

Table I: Comparison of Study and Control groups in terms of sociodemographic data

	Patient group (n=31)	Control group (n=33)	P
Sex (male/female) ^a (N/%)	23/8 (%74.2/25.8)	19/14 (%57.6/42.4)	0.195
Age ^b (Median+Q1-Q3)	14 (13-15)	16 (13-17)	0.145
Academic grade ^b (Median+Q1-Q3)	8 (7-10)	11 (8.25-12)	0.018
Academic success ^{1-a}	8/11/12	13/17/1	0.003
Absenteeism in the last 30 school days ^b (Median+Q1-Q3)	16 (8-20)	1 (1-3)	<0.001
Mother’s age ^b (Median+Q1-Q3)	42 (39.25-48)	40 (37-43)	0.080
Father’s age ^b (Median+Q1-Q3)	45.50 (39-50.25)	44 (39.5-47)	0.531
Mother’s education ^{2-a}	14/7/5	10/15/3	0.135
Father’s education ^{2-a}	9/11/5	8/16/4	0.628
Family Income ^{3-a}	7/16/8	8/18/4	0.472
BMI (Median+Q1-Q3)	21.61 (20.08-24.72)	21.98 (19.50-23.23)	0,768

1 Good/moderate/bad , 2 Primary school/secondary school-high school/ University
 3 Below the minimum wage/above the minimum wage but less than twice the minimum wage/ those who have more than twice the minimum wage.
 a Chi Square b Mann Whitney U

In the group with SAP, ADHD was the most common diagnosis, followed by oppositional defiant disorder, conduct disorder and major depression. Table II shows all diagnoses with their rates.

Table II: Psvchiatric disorders in the studv group

Psychiatric disorders	N(%)
Attention deficit hyperactivity disorder	13(%41.9)
Oppositional defiant disorder	8(%25.8)
Conduct disorder	7(%22.5)
Major depression	6(%19.3)
Generalized anxiety disorder	4(%12.9)
Social anxiety disorder	3(%9.6)
Enuresis	2(%6.5)
Substance abuse	1(%3.23)
Bipolar affective disorder	1(%3.23)
Obsessive compulsive disorder	1(%3.23)

Game addiction and loneliness levels were significantly higher in the study group compared to control group. There was no significant difference between groups for social media addiction (Table III).

Table III: Comparison of Study and Control groups in terms of scale scores a T Test, b Mann Whitney U

	Patient group (n =31)	Control group (n=33) Mean ± SD	t or z	p
IGDS9-SF scores ^a (Mean ± SD)	25.29 ± 8.46	16.06 ± 5.56	5.13	<0.001
SMDS scores ^b (Median+Q1-Q3)	4 (1-6)	2 (0-4)	-1.88	0.061
UCLA scores ^b (Median+Q1-Q3)	56.00 (40.25-64.50)	34 (27.50-40)	-4.51	<0.001

a T Test, b Mann Whitney U

A positive correlation was found between absenteeism frequency and game addiction and loneliness. There was also a positive correlation between social media addiction and IGDS9-SF scores. (Table IV).

Table IV: Correlation coefficients of study variables

	1	2	3	4	5
1-Absenteeism frequency	-	-	-	-	-
2-Academic success	-0.25	-	-	-	-
3- IGDS9-SF scores	0.35**	-0.28*	-	-	-
4- SMDS scores	0.13	-0.24	0.27*	-	-
5-Ucla scores	0.42**	-0.07	0.25	0.20	-

Spearman correlation analysis, *P<0.05, **P<0.01

In the study group, a comparison of game addiction, social media addiction and loneliness levels for gender showed that game addiction was significantly higher in boys than in girls (boys/girls (mean and standard deviation): 27.91 ± 7.57/17.75 ± 6.25, Z:-2.89 p: 0.004).

DISCUSSION

Although many studies have evaluated the reasons for SAP, no study has examined its relationship with game addiction and social media addiction. Although SAP is not included as a separate diagnosis in DSM-5, Internet gaming disorder takes place in the section of the manual known as “Conditions for Further Study.” DSM has identified 9 criteria. The 9th criterion emphasised that Internet gaming disorder may negatively impact education (12, 35).

According to a model developed by Kearney and Silverman to understand SAP, negative reinforcers such as avoiding situations that cause anxiety in school, or social conditions and/or positive reinforcers such as having an enjoyable time when not attending school, receiving tangible benefits or gaining parents’ attention have been effective in school refusal behaviour. The pleasure that video games create in the child during the game can also be a positive reinforcer for school refusal. Studies show that reinforcers such as watching TV and having fun at home during school time worsen SAP (8, 36).

Several studies have evaluated the relationship between SAP and addiction. Research reveals that skipping school is a significant risk factor for alcohol, cigarette and marijuana use (37). Hallfors et al. showed that students with higher school absenteeism and below-average graduation degrees were more likely to use cigarettes, alcohol and marijuana than other students. Moreover, they were more prone to get involved in crime and attempt suicide (38). Although there is no chemical intake in online game addiction, excessive game playing can lead to physical dependence and changes in brain activity like other addictive substances (39). SAP may cause alcohol and substance addiction and increase the risk of game addiction. In our study, the high level of game addiction in the study group can be explained with these findings.

Research shows a relationship between the time spent in game-playing and academic achievement in high school students (40). Similarly, a negative correlation between academic success and game addiction scores was found in our study. A study conducted by Carroll showed a correlation between absenteeism for a school term and a decrease in reading and math test scores in 7 to 11-year-old children (41). Gottfried demonstrated that unexcused absence caused a drop in reading and math test scores (42). Anand et al. observed that there was a negative correlation between the amount of time spent on playing video games and students’ grade-point average and Scholastic Aptitude Test scores (43).

The study group showed higher SMDS scores than the control group, but this difference did not reach a statistically significant level. Young people use social media for different purposes, such as meeting their friends, messaging, playing games, meeting new people and sharing photos (21).

Although the use of social media brings many risks, it can also be useful for improving the communication skills of children and adolescents, increasing their knowledge and expanding their social network. The use of social media may not result in SAP for this reason. However, video games may result in school refusal as they increase social isolation. Social media addiction was also high in the control group (18%). Thus, a high rate of social media addiction was found not only in the SAP group but also in the control group.

Another important difference between the study group and the control group was the level of loneliness. In the study group, loneliness levels were found to be significantly higher. Similarly, Havik et al.'s study on 5465 students from 45 schools showed that poor relationships with peers were important risk factors for school refusal (10). A study conducted on 1009 high school students revealed that loneliness was associated with many psychiatric symptoms and disorders such as depression, anxiety, social phobia, suicidal thoughts, self-injurious behaviour and eating disorders (44). In another study, Odacı and Kalkan found a positive correlation between problematic internet use and loneliness levels (45). A study examining loneliness and SAP demonstrated that children with SAP had difficulties in peer relationships and felt more alone (46). Loneliness can lead to school rejection and increased game-play behaviour. The lonely children will be disrupted from school, which will cause them to play more games. An increased amount of time spent playing games may worsen feelings of loneliness (47).

An examination of the diagnoses in the study group showed that ADHD and disruptive behaviour disorders (conduct disorder and oppositional defiant disorder) were leading the pack. Considering the studies examining the relationship between school refusal and psychopathology, Egger et al. reported that patients with mixed type of school refusal showed significantly high conduct disorder, ADHD, oppositional defiant disorder and substance use (48). Andreassen and colleagues noted a significant relationship between game addiction and ADHD (25). In a study conducted by Egger et al., the rate of a comorbid psychiatric disorder was found in 88.2% of the children with anxiety-based school refusal and truancy. Anxiety-based school refusal was associated with separation anxiety and depression. Truancy was associated with disruptive behaviour disorders and depression (48).

In our study, the rate of anxiety disorders was relatively low. One explanation for this finding may be that our study group consisted of secondary school students. Anxiety-based school refusal usually starts at an earlier age (48, 49). The mean age of our study group was 14.26 years, which may result in fewer anxiety disorders and more disruptive behavioural disorders. In addition, excluding school refusals beginning in primary school period may have caused a decrease in the rate of anxiety disorders.

In our study, game addiction scale scores were higher in boys than in girls. This finding is consistent with the research of Andreassen et al. that being female was significantly associ-

ated with the use of social media; being male was significantly associated with the problematic use of video games (25).

CONCLUSIONS

In our study, particularly game addiction and loneliness levels were higher in the study group. It would be useful to focus on these two factors in the evaluation and treatment of school refusals.

There are strengths and limitations of the study. To the best of our knowledge, this is the first study examining the relationship between SAP and Internet gaming disorder. The most important limitation of our study is its cross-sectional nature. It is difficult to predict whether game addiction is the cause or result of SAP. Therefore, follow-up studies are imperative. The study was also limited by its small sample size. An important reason could be that students who were rarely absent from school were not included. In our study, the mean duration of absenteeism was 13.93 days in the last month. The mean period since the beginning of the absenteeism was approximately 8 months. Working with a group that was absent for such a long time and not dismissed from school led to a decrease in our sample size.

Declarations:

Ethics Committee Approval: Ethics approval and Consent to participate: Approval was obtained from the Akdeniz University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee for the study (2019/368). This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration. All children and parents participating in the study were given information about the study, and the parents provided written consent.

Informed Consent: According to the Helsinki Declaration, all the rights of the participants were protected and written informed consents were obtained before the procedures.

Author Contributions: Concept – AÖ, ÖGÇ, ASA; Design – AÖ, ÖGÇ, ASA, CK, ÖB; Supervision – ASA; Resources – AÖ, ÖGÇ, ASA, CK, ÖB; Materials – AÖ, ÖGÇ, ASA, CK, ÖB; Data Collection and/or Processing – AÖ, CK, ÖB; Analysis and/or Interpretation – AÖ, ÖGÇ; Literature Search – AÖ, ÖGÇ, ASA, ÖB; Writing Manuscript – AÖ, ÖGÇ, ASA; Critical Review – ÖG, CK, ÖB.

Conflict of Interest: The authors declared that there is no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support has received for this study.

REFERENCES

1. Broadwin IT. A contribution to the study of truancy. *Am J Orthopsychiatry* 1932; 2:253.
2. Kearney CA, Turner II D, and Gauger M. School Refusal Behavior. In: *The Corsini Encyclopedia of Psychology*. American Cancer Society 2010; 1–2.
3. Heyne D, Gren-Landell M, Melvin G, and Gentle-Genitty C. Differentiation between school attendance problems: why and how? *Cogn Behav Pract* 2019; 26:8–34.
4. Kearney CA. An interdisciplinary model of school absenteeism in youth to inform professional practice and public policy. *Educ Psychol Rev* 2008; 20:257–282.
5. Kearney CA. The evolution and reconciliation of taxonomic strategies for school refusal behavior. *Clin Psychol Sci Pract* 1996; 3:339–354.
6. Sutphen RD, Ford JP, and Flaherty C. Truancy interventions: A review of the research literature. *Res Soc Work Pract* 2010; 20:161–171.
7. Heyne D, King NJ, Tonge BJ, and Cooper H. School refusal: epidemiology and management. *Paediatr Drugs* 2001; 3:719–732.
8. Dube SR and Orpinas P. Understanding excessive school absenteeism as school refusal behavior. *Child Sch* 2009; 31:87–95.
9. Fremont WP. School refusal in children and adolescents. *Am Fam Physician* 2003; 68:1555–1560.
10. Havik T, Bru E, and Ertesvåg SK. School factors associated with school refusal-and truancy-related reasons for school non-attendance. *Soc Psychol Educ* 2015; 18:221–240.
11. Griffiths M. Internet and video-game addiction. In: *Adolescent Addiction*. Elsevier 2008; 231–267.
12. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub 2013: 175.
13. Grüsser SM, Thalemann R, and Griffiths MD. Excessive computer game playing: evidence for addiction and aggression? *Cyberpsychology Behav* 2006; 10:290–292.
14. Kuss DJ and Griffiths MD. Internet gaming addiction: A systematic review of empirical research. *Int J Ment Health Addict* 2012; 10:278–296.
15. Anderson CA and Carnagey NL. Causal effects of violent sports video games on aggression: Is it competitiveness or violent content? *J Exp Soc Psychol* 2009; 45:731–739.
16. Gentile DA, Choo H, Liau A, Sim T, Li D, Fung D, et al. Pathological video game use among youths: a two-year longitudinal study. *Pediatrics* 2011; 127:e319–e329.
17. Vandewater EA, Shim M, and Caplovitz AG. Linking obesity and activity level with children’s television and video game use. *J Adolesc* 2004; 27:71–85.
18. Brunborg GS, Mentzoni RA, and Frøyland LR. Is video gaming, or video game addiction, associated with depression, academic achievement, heavy episodic drinking, or conduct problems? *J Behav Addict* 2014; 3:27–32.
19. Ahn J. The effect of social network sites on adolescents’ social and academic development: Current theories and controversies. *J Am Soc Inf Sci Technol* 2011; 62:1435–1445.
20. Lenhart A, Duggan M, Perrin A, Stepler R, Rainie H, and Parker K. Teens, social media & technology overview 2015. Pew Research Center [Internet & American Life Project]; 2015.
21. Bányai F, Zsila Á, Király O, Maraz A, Elekes Z, Griffiths MD, et al. Problematic social media use: Results from a large-scale nationally representative adolescent sample. *PLoS One* 2017; 12:e0169839.
22. Wegmann E, Stodt B, and Brand M. Addictive use of social networking sites can be explained by the interaction of Internet use expectancies, Internet literacy, and psychopathological symptoms. *J Behav Addict* 2015; 4:155–162.
23. Malik S and Khan M. Impact of facebook addiction on narcissistic behavior and self-esteem among students. *J Pak Med Assoc* 2015; 65:260–263.
24. Akhter N. Relationship between internet addiction and academic performance among university undergraduates. *Educ Res Rev* 2013; 8:1793–1796.
25. Andreassen CS, Billieux J, Griffiths MD, Kuss DJ, Demetrovics Z, Mazzoni E, et al. The relationship between addictive use of social media and video games and symptoms of psychiatric disorders: A large-scale cross-sectional study. *Psychol Addict Behav* 2016; 30:252.
26. Romani J, Campredon S, and Da Fonseca D. School refusal: Psychopathological profiles of adolescents

- followed in a day hospital setting. *Arch Pediatr Organe Off la Soc Fr Pediatr* 2017; 24:950–959.
27. Kim J, LaRose R, and Peng W. Loneliness as the cause and the effect of problematic Internet use: The relationship between Internet use and psychological well-being. *Cyberpsychology Behav* 2009; 12:451–455.
 28. Pontes HM and Griffiths MD. Measuring DSM-5 Internet gaming disorder: Development and validation of a short psychometric scale. *Comput Human Behav* 2015; 45:137–143.
 29. Arıcağ OT, Dinç M, Yay M, and Griffiths MD. Adapting the Short Form of the Internet Gaming Disorder Scale into Turkish: Validity and Reliability. *Addicta Turkish J Addict* 2018; 5:615–636.
 30. Van Den Eijnden RJJM, Lemmens JS, and Valkenburg PM. The social media disorder scale. *Comput Human Behav* 2016; 61:478–487.
 31. Taş İ. The Social Media Addiction Scale (SF) for Adolescents: A Study of Validity and Reliability. *Online J Technol Addict Cyberbullying* 2017; 4:27–40.
 32. Russell D, Peplau LA, and Ferguson ML. Developing a measure of loneliness. *J Pers Assess* 1978; 42:290–294.
 33. Russell D, Peplau LA, and Cutrona CE. The revised UCLA Loneliness Scale: concurrent and discriminant validity evidence. *J Pers Soc Psychol* 1980; 39:472.
 34. Demir A. UCLA yalnızlık ölçeğinin geçerlik ve güvenirliği (Validity and reliability of the UCLA loneliness scale). *Psikol Derg* 1989; 7:14–18.
 35. Adanır AS, Özatalay E, and Doğru H. Oyuna adanmış yaşam: Bir olgu sunumu üzerinden internet oyun oynama bozukluğuna kısa bir bakış (Life committed to game: A short look to internet gaming disorder upon a case report). *Turkish J Fam Pract* 2016; 20:85–90.
 36. Kearney CA and Silverman WK. Measuring the function of school refusal behavior: The School Refusal Assessment Scale. *J Clin Child Psychol* 1993; 22:85–96.
 37. Henry KL and Huizinga DH. Truancy's effect on the onset of drug use among urban adolescents placed at risk. *J Adolesc Heal* 2007; 40:358–e9.
 38. Hallfors D, Cho H, Brodish PH, Flewelling R, and Khatapoush S. Identifying high school students “at risk” for substance use and other behavioral problems: Implications for prevention. *Subst Use Misuse* 2006; 41:1–15.
 39. Dong G, Hu Y, and Lin X. Reward/punishment sensitivities among internet addicts: implications for their addictive behaviors. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2013; 46:139–145.
 40. Harris MB and Williams R. Video games and school performance. *Education* 1985; 105.
 41. Carroll HCM. The effect of pupil absenteeism on literacy and numeracy in the primary school. *Sch Psychol Int* 2010; 31:115–130.
 42. Gottfried MA. Excused versus unexcused: How student absences in elementary school affect academic achievement. *Educ Eval Policy Anal* 2009; 31:392–415.
 43. Anand V. A study of time management: The correlation between video game usage and academic performance markers. *CyberPsychology Behav* 2007; 10:552–559.
 44. Lasgaard M, Goossens L, Bramsen RH, Trillingsgaard T, and Elklit A. Different sources of loneliness are associated with different forms of psychopathology in adolescence. *J Res Pers* 2011; 45:233–237.
 45. Odacı H and Kalkan M. Problematic Internet use, loneliness and dating anxiety among young adult university students. *Comput Educ* 2010; 55:1091–1097.
 46. Jones AM and Suveg C. Flying under the radar: School reluctance in anxious youth. *School Ment Health* 2015; 7:212–223.
 47. Lee J, Ko DW, and Lee H. Loneliness, regulatory focus, inter-personal competence, and online game addiction. *Internet Res* 2019.
 48. Egger HL, Costello JE, and Angold A. School refusal and psychiatric disorders: A community study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42:797–807.
 49. Bahali K, Tahiroğlu AY, and Avcı A. The clinical features of children and adolescents with school refusal. *Anadolu Psychiatry J* 2009; 10:310–317.

Bir Nöromusküler Hastalıklar Merkezinden Hereditör Polinöropati Hastalarının Klinik, Elektrofizyolojik ve Genetik Profili

Clinical, Electrophysiological and Genetic Profile of Hereditary Polyneuropathy Patients From a Single Center of Neuromuscular Diseases

Onur AKAN¹, Tuğçe AKSU UZUNHAN², Biray ERTÜRK³, Leyla BAYSAL KIRIÇ⁴

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

3 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

4 Trakya Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Onur AKAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir
Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

drnurakan@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : Kasım 13, 2020
Kabul tarihi / Accepted : Mart 12, 2021
Elektronik yayın tarihi : Ocak 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf:

Cite this article as:

Akan O, Aksu Uzunhan T,
Ertürk B, Baysal Kırıç L.
Bir Nöromusküler Hastalıklar
Merkezinden Hereditör
Polinöropati Hastalarının Klinik,
Elektrofizyolojik ve Genetik Profili.
Akd Tıp D 2022; 8(1):68-74.

Onur Akan

ORCID 0000-0001-8520-670X

Tuğçe Aksu Uzunhan

ORCID 0000-0003-0596-2690

Biray Ertürk

ORCID 0000-0002-0348-6267

Leyla Baysal Kırıç

ORCID 0000-0001-6647-4485

ÖZ

Giriş/Amaç:

Hereditör polinöropati ön tanılı olguların klinik ve elektrofizyolojik özelliklerinin gözden geçirilmesi.

Gereç ve Yöntemler:

Erişkin ve çocuk nöroloji kliniklerinde takip edilen ve tıbbi genetik laboratuvarına rutin tanı testi amacıyla yönlendirilen hereditör polinöropati ön tanılı 75 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olgular, genetik test sonuçlarına göre Charcot Marie Tooth (CMT) 1A, hereditör basınca duyarlı polinöropati (HNPP) ve mutasyon saptanmayanlar şeklinde üç gruba ayrılarak klinik özellikleri ve elektrofizyolojik bulgularına göre değerlendirildi.

Bulgular:

Çalışmaya alınan 45 (%60) erkek, 30 (%40) kadın toplam 75 olgunun yaş ortalaması 42,87±16,82 (6-78) idi. Yirmi beş olguda CMT 1A, 10 olguda HNPP olmak üzere hastaların %46'sında genetik inceleme ile tanıya ulaşıldı. CMT 1A hastalarında en sık saptanan nörolojik muayene bulgusu distal kas atrofisi ve arefleksi/hiporefleksi olup bunların 21'inde ayak deformitesi mevcuttu. Diğer taraftan HNPP tanısı alan hastalarda en sık nörolojik muayene bulgusu birden fazla periferik sinirde duyu kaybı ile birlikte asimetric distal kuvvetsizlik olup bu olguların ikisinde ayak deformitesi tespit edildi. Mutasyon saptanmayan 40 olgunun nörolojik muayenelerinde ise yine en sık bulgu distal kas atrofisi ve arefleksi/hiporefleksi idi. Aile öyküsü alınmayan 4 olguda CMT 1A, 3 olguda ise HNPP saptandı.

Sonuç:

Aile öyküsü negatif olsa da spesifik klinik ve elektrofizyolojik ipuçları varlığında hastaların uygun genetik testlere yönlendirilmesi önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Hereditör polinöropati, Charcot-Marie-Tooth (CMT) hastalığı, PMP 22 gen mutasyonu, Elektromiyografi

ABSTRACT

Objective:

To assess the clinical and electrophysiological features of patients with a pre-diagnosis of hereditary polyneuropathy.

DOI: 10.53394/akd.1037759

Methods:

The files of 75 patients with a pre-diagnosis of hereditary polyneuropathy who were followed up in adult and pediatric neurology clinics and referred to the medical genetics laboratory for routine diagnostic testing were retrospectively reviewed. According to the genetic results, the cases were divided into three groups as Charcot Marie Tooth (CMT 1A), hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP), and those without the mutation. The clinical features and electrophysiological findings of the patients were evaluated.

Results:

A total of 75 cases, 45 (60%) male and 30 (40%) female, were included in the study. The mean age of the patients was 42.87 ± 16.82 (6-78). The diagnosis was achieved by genetic examination in 46% of the patients, including CMT 1A in 25 cases and HNPP in 10 cases. The most common neurological examination findings in CMT 1A patients were distal muscle atrophy and areflexia/hyporeflexia, and 21 of these CMT 1A patients had foot deformity. The most common neurological examination finding in patients diagnosed with HNPP was asymmetric distal weakness with loss of sensation in more than one peripheral nerve and foot deformity was detected in two of these cases. CMT 1A was detected in 4 cases and HNPP was detected in 3 cases without a family history.

Conclusion:

Although the family history is negative, it is important to refer patients to appropriate genetic tests in the presence of specific clinical and electrophysiological clues.

Key Words: Hereditary polyneuropathy, Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease, PMP 22 gene mutation, Electromyography

GİRİŞ

Kalıtısal periferik nöropatiler, 2500 kişide bir prevalans ile en yaygın kalıtısal nörolojik hastalıklar arasında olup hafif semptomatik formlardan ağır formlara kadar geniş bir yelpazeyi kapsayan, klinik olarak heterojen bir grup hastalıktan oluşur (1,2). Bunlar arasında en sık görüleni Charcot-Marie-Tooth (CMT) hastalığı, diğer adıyla herediter motor ve duysal nöropatidir. Klasik CMT hastalığı, distal duyu kaybı ve kas zayıflığı, derin tendon refleksi anormallikleri ve iskelet deformiteleri ile karakterize edilen uzunluğa bağlı aksonal dejenerasyonu yansıtır. Bugüne kadar CMT hastalığı ile ilişkili 80'den fazla nedensel geni tanımlanmakla birlikte daha pek çok gen de bilinmemektedir. Dört demiyelinizan alt tip (CMT1A, CMT1X, herediter basınca duyarlı nöropati ve CMT1B) genetik olarak tanımlanabilen kalıtısal nöropatilerin %88'ini temsil eder (3). CMT hastalarının yaklaşık %55'inde görülen ve en yaygın tanımlanabilir alt formu olan CMT1A, PMP22 geninin kromozom 17 üzerinde yer alan kısa bir parçanın duplikasyonundan kaynaklanır. Herediter basınca duyarlı nöropati (HNPP) alt tipi ise yine aynı PMP22 genindeki delesyonlar nedeniyle otozomal dominant kalıtım-

la geçen ve kalıtısal nöropati hastalarının %9'unda görülen bir hastalıktır. CMT 2 aksonal transport, membran trafiği gibi intraselüler süreçleri etkileyen genleri ilgilendiren, otozomal dominant kalıtım özellikleri sergileyen daha nadir görülen formdur (4,5). CMT hastalığı için mevcut genetik test algoritmaları, klinik değerlendirme, ayrıntılı aile öyküsü ve kapsamlı nörofizyolojik verilere dayanmaktadır (6). Herediter polinöropati hastalarında belirli klinik ve elektromiyografi (EMG) bulguları varlığında genetik test istenmesi önemlidir. Bu retrospektif çalışmada, CMT 1A hedefli gen paneli çalışılan herediter polinöropati ön tanılı olguların klinik ve elektrofizyolojik özelliklerinin gözden geçirilmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada, 2016-2020 yılları arasında SBÜ Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi nöroloji kliniği nöromusküler hastalıklar ve çocuk nöroloji polikliniğinden takip edilen, edinsel nöropatinin diğer yaygın nedenleri dışlanmış, yavaş ilerleyen kronik nöropatili 75 hastanın tıbbi dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, yakınması, aile öyküsü, nörolojik muayene bulguları, laboratuvar ve elektrofizyolojik bulguları ile genetik test sonuçları kaydedildi. Şikayetleri akut ya da subakut olarak başlayan olgular ile polinöropati etyolojisi araştırılırken başka bir etyolojik neden saptanmış olgular (inflamatuvar, diyabetik, metabolik, toksik ve paraneoplastik nedenlere bağlı olgular) çalışmaya dahil edilmedi. Klinik verileri yetersiz olan 7 olgu çalışma dışı bırakıldı. Aile öyküsü gözlemlenmeyen klinik öyküsü ve elektrofizyolojik bulguları CMT hastalığı ile uyumlu olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayırıcı tanı yapılırken herediter nöropati şüphesiyle genetik inceleme yapılan olgular da çalışmaya dahil edildi. Olguların demografik verileri, aile öyküsü, nörolojik muayene bulguları ve EMG sonuçları hasta dosyalarından kaydedildi.

Klinik Bilgiler:

Hastaların yaş, cinsiyet, fenotipik ve klinik bulguları, ailede benzer hastalık öyküsü ve kalıtım paterni varlığı kaydedildi. Sensorimotor polinöropati, uzunluğa bağlı duyu kaybı, güçsüzlük ve atrofinin yanı sıra azalmış derin tendon reflekslerinin varlığına göre teşhis edildi. Ayrıca bir veya birden fazla periferik sinirde duyu kaybı ile asimetrik distal kuvvetsizlik not edildi.

Sinir İletim Çalışmaları:

Polinöropatiyi doğrulamak için sinir iletim çalışmaları kullanıldı. Elektrofizyoloji incelemesi için standart yöntemler kullanıldı. EMG yapılırken ekstremitelerde sıcaklıkları gözetildi. Sinir iletim çalışmalarında motor distal latansların en az iki sinirde üst sınırın %50'sinden uzun olması ya da motor sinir ileti hızlarının en az iki sinirde alt sınırın %30'undan düşük olması (üst ekstremitelerde 38 m/sn altında, alt ekstremitelerde 30 m/sn altında iletim hızları) demiyelinizan polinöropati olarak kabul edildi (7). Sinir ileti çalışmalarında tuzak yerleri dışında temporal dispersiyon ve ileti bloğu varlığı değerlendirildi. Sinir iletim hızında belirgin yavaşla-

ma olmaksızın duysal cevap amplitüdü ve motor cevap amplitüdünde düşme aksonal polinöropati olarak kabul edildi (8). Hastaların EMG sonuçları uniform sensorimotor demiyelinizan polinöropati, uniform olmayan sensorimotor demiyelinizan polinöropati, sensorimotor aksonal polinöropati şeklinde sınıflandırıldı. Ayrıca aksonal/demiyelinizan polinöropati ayrımı yapılamayan ağır aksonal etkilenim ile sensorimotor polinöropati zemininde birden fazla periferik sinirde tuzak nöropati not edildi. Bunların yanı sıra median ve ulnar sinir tuzak nöropati birlikteliği ile peroneal sinir tuzak nöropatisi not edildi.

Genetik inceleme için tüm hastalardan aynı laboratuvarında çalışılmak üzere 2 cc EDTA'lı periferik kan alınarak DNA izolasyonu yapıldı. Kromozom 17q üzerindeki PMP 22 genini kapsayan 1.5 Mb'lık bölgenin kopya sayısı internal kontrollerle karşılaştırmalı olarak Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) yöntemi ile analiz edildi. Genetik sonuçlara göre CMT 1 A, HNPP saptanan olgular ve mutasyon saptanmayan olgular olmak üzere 3 gruba ayrılarak incelendi. Genetik test sonuçlarına göre PMP22 geni ile ilişkili mutasyon saptanan ve mutasyon saptanmayan hastaların klinik ve elektrofizyolojik özellikleri karşılaştırıldı. Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizi için IBM SPSS Statistics versiyon 22.0 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde minimum-maksimum) olarak belirtildi. Kategorik ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılması pearson ki-kare testi ile yapıldı. Tüm testler için $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma için Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi etik komitesi tarafından izin alındı (02.06.2020/151) ve çalışma 1964 Helsinki Bildirisi'nde belirtilen etik standartlara göre yapıldı. Çalışmamızda araştırma ve yayın etiğine uyuldu.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 45 (%60) erkek, 30 (%40) kadın toplam 75 olgunun yaş ortalaması $42,87 \pm 16,82$ (6-78) idi. Hastaların %33,3'ünde CMT 1A, %13,3'ünde HNPP tanısı doğrulanarak %46'sında genetik tanıya ulaşıldı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

CMT 1A tanılı 25 olgunun 13'ü erkek, 12'si kadın olup yaş ortalaması $43,4 \pm 16,41$ (17-78) idi. Hastaların hepsinde distal kas atrofisi, arefleksi/hiporefleksi saptanmış olup bunların 21'inde ayak deformitesi (pes cavus ya da çekiç parmak) mevcuttu. Asemptomatik olan iki olgu, hasta aile bireylerinin klinik viziti sırasında değerlendirilmeye alındı ve bu hastalarda genetik inceleme sonucu mutasyon tespit edildi. Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KIDP) ön tanısıyla izlenen ve immünomodülatör tedavilere yanıt alınamayan bir olguda alternatif tanıdan şüphelenilme neticesinde PMP22 duplikasyonu saptandı. CMT 1 A olgularının 21'inde (%84) ailede benzer hastalık öyküsü ve otozomal dominant kalıtım paterni mevcuttu. Dört olguda (%16) ailede benzer hastalık yoktu. Tüm CMT 1A olgularının EMG incelemesinde uniform sensorimotor demiyelinizan polinöropati saptandı.

Genetik olarak HNPP tanısı doğrulanmış 8 erkek, 2 kadın toplam 10 olgunun yaş ortalaması $38,4 \pm 15,31$ (14-64) idi. Bu hastalarda en sık görülen nörolojik muayene bulgusu (%70) birden fazla periferik sinirde duyu kaybı ile birlikte asimetric distal kuvvetsizlikti. İki olguda ayak deformitesi ile birlikte distal kas atrofisi ve arefleksi/hiporefleksi mevcuttu. EMG incelemesinde HNPP olgularının tamamında sensorimotor polinöropati zemininde birden fazla periferik sinirde tuzaklanma saptandı. Tuzaklanmanın en sık ulnar ve peroneal sinirde olduğu dikkati çekti. Ailede benzer hastalık öyküsü 7 olguda (%70) mevcut olup otozomal dominant kalıtım paterni saptandı. Üç olguda (%30) ailede benzer hastalık öyküsü yoktu.

Genetik mutasyon saptanmayan diğer grupta ise 24'ü erkek, 16'sı kadın toplam 40 (%53,3) olgunun yaş ortalaması $43,7 \pm 15,46$ (6-70) idi. Nörolojik muayenelerinde en sık bulgu (%67,5) distal kas atrofisi, arefleksi/hiporefleksi idi. Yedi olguda birden fazla periferik sinirde duyu kaybı ile birlikte asimetric distal kuvvetsizlik, 1 olguda bir periferik sinir dağılımına uyan duysal ve motor bulgular, 5 olguda izole ayak deformitesi mevcuttu. EMG incelemesi 34 hastaya yapıldı. Aksonal /demiyelinizan polinöropati ayrımı yapılamayan ağır aksonal etkilenim (%32,5) en sık görülen bulguydu. Median ve ulnar sinir tuzak nöropati birlikteliği 8 olguda, sensorimotor aksonal polinöropati 5 olguda, uniform olmayan sensorimotor demiyelinizan polinöropati 4 olguda, peroneal tuzak nöropati 3 olguda, uniform sensorimotor demiyelinizan polinöropati 1 olguda mevcuttu. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) nedeniyle lösemi tedavisi gören, ağır aksonal etkilenimi olan ve hızlı klinik progresyon gelişen bir olguda ayırıcı tanıya yönelik herediter polinöropati tanısı araştırılmıştı. KIDP ön tanısıyla izlenirken tedaviye yanıtızsızlık durumu nedeniyle beş olgudan genetik inceleme istenmişti. Bu olgulardan birinin ileri incelemesinde önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) saptanmıştı. Yavaş ilerleyen kronik nöropatili altı olguda, EMG incelemesi hasta uyumsuzluğu, genel durum bozukluğu gibi çeşitli nedenlerle yapılamamıştı.

Tablo 1'de CMT 1A, HNPP olguları ile mutasyon saptanmayan olguların klinik ve elektrofizyolojik bulguları özetlenmiştir.

Tablo 1: CMT 1 A, HNPP olguları ile mutasyon saptanmayan olguların klinik ve elektrofizyolojik bulguları

	CMT 1A (n=25) (%)	HNPP (n=10) (%)	Mutasyon saptanmayan (n=40) (%)	Total (n=75) (%)
Ortalama Yaş	41,46±16,41	38,4±15,31	41,7±15,46	42,87 ± 16,82
Mia-ama yaş	17-78	14-64	6-70	6-78
Cinsiyet				
Erkek	13 (%52)	8 (%80)	24 (%60)	45 (%60)
Kadın	12 (%48)	2 (%20)	16 (%40)	30 (%40)
Aile öyküsü				
Var	21 (%84)	7 (%70)	8 (%20)	36 (%48)
Yok	4 (%16)	3 (%30)	32 (%80)	39 (%52)
Nörolojik Muayene Bulguları				
-Distal kas zafı ve atrofi, arefleksi/hiporefleksi	4 (%16)	0	27 (%67,5)	31 (%41,33)
-Distal kas zafı ve atrofi, arefleksi/hiporefleksi, ayak deformitesi	21 (%84)	2 (%20)	0	23 (%30,66)
-İste periferik sinir dağılımına uyum dayalı ve motor bulgular	0	0	1 (%2,5)	1 (%1,33)
-Böden fazla periferik sinirde duyu kaybı ile birlikte asimetric distal kovanestizlik	0	7 (%70)	7 (%17,5)	14 (%18,66)
-İzole ayak deformitesi	0	1 (%10)	5 (%12,5)	6 (%8)
EMG sonucu				
- Uniform sensorimotor demiyelinizan polinöropati	25 (%100)	0	1 (%2,5)	26 (%34,66)
- Uniform olmayan sensorimotor demiyelinizan polinöropati	0	0	4 (%10)	4 (%5,33)
- Aksonal demiyelinizan polinöropati sızma yapılmayan ağır aksonal etkilenim	0	0	13 (%32,5)	13 (%17,33)
- Sensorimotor polinöropati semisinde bütün fazla periferik sinirde tuzak olguları	0	10	0	10 (%13,33)
- Medial ve ulnar sinir tuzak olguları biriktirilebilir	0	0	8 (%20)	8 (%10,66)
- Sensorimotor aksonal polinöropati	0	0	5 (%12,5)	5 (%6,66)
- Peroneal sinir tuzak olguları	0	0	3 (%7,5)	3 (%4)
- EMG incelemesi yapılmayan	0	0	6 (%15)	6 (%8)

TARTIŞMA

Çalışmamızda PMP 22 gen analizi yapılan 75 hastanın klinik ve elektrofizyolojik özellikleri ile tanıya giden süreçleri analiz edilmiştir. Olguların 25'ine (%33,3) CMT 1A ve 10'unda (%13,3) HNPP alt tipleri genetik olarak doğrulandı. Bu çalışma, hedeflenen gen panellerinin klinik ve elektrofizyolojik verilerle desteklendiğinde CMT moleküler tanısı için yararlı bir araç olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır.

CMT 1A hastalığı yavaş ilerleyen bir bozukluk olup genellikle yaşamın ilk yirmi yılında bacaklarda güçsüzlük ile başlamaktadır. Hastalar; distal kas güçsüzlüğü, atrofi, duyu kaybı, hiporefleksi ve iskelet deformitesi (pes cavus, çekiç ayak parmakları gibi morfolojik özellikler) ile karakterize edilen "klasik CMT fenotipi" ile başvururlar (9). Çalışmamızda en sık muayene bulgusu distal kaslarda atrofi, zaaf ve hiporefleksi/arefleksi idi. Bu muayene bulgusunda mutasyon sıklığı düşük saptanmıştır ancak muayenede iskelet anormallikleri gibi fenotipik bulguların da eşlik etmesi önemli bir ipucu olup hastalık tanısına daha çok yönlendirdiği dikkati çekmektedir. Literatür ile benzer şekilde nöropati klinik bulguları ile başvuran CMT 1A hastalarında pozitif moleküler tanı oranı daha yüksek bulundu (6,10,11).

Bazı CMT hastaları çok daha şiddetli hastalıkla daha erken klinisyene başvururken asemptomatik seyredenler yetişkinliğe kadar tespit edilememektedir. (12). Hastalık özellikle hayatın erken dönemlerinde asemptomatik olabildiğinden veya belirtiler hastalar tarafından göz ardı edildiğinden tanı gözden kaçabilir. Her çalışmada bildirilen prevalansı etkileyen önemli bir faktör etkilenen bazı bireylerin semptomlarının hafif olması veya hiç semptom göstermemesidir (12). Çalışmamızda asemptomatik üç olgu, birinci derece akrabaları CMT 1A nedeniyle takip edilirken tesadüfi klinik bulgular saptanması ve istenen genetik incelemede PMP 22 duplikasyonunun tespit edilmesinden sonra tanı almıştır. Aynı gen defekti olan hastalarda klinik bulguların şiddeti oldukça farklı olabilir. Bu nedenle, hastaları ve ailelerini dikkatli bir

klinik yaklaşımla değerlendirmek önemlidir (2). Öyküde uzun süreli nöromusküler semptomların aranması ve ayrıntılı aile öyküsünün alınmasının yanında çekiç parmak, yüksek ayak arka gibi ayak deformiteleri ve skolyoz gibi iskelet anormalliklerinin saptanması ayrıca, hasta yakınlarının da nörolojik değerlendirmelerinin yapılması önceden tahmin edilmeyen kalıtsal bir nöropatinin tanınmasında yol gösterici olacaktır. Çok sayıda akrabasının sistematik taranması da hastalığın erken tespiti için önemlidir (13).

CMT hastalarının büyük çoğunluğunda kalıtsal patern tanınamayabilir (6). Yoshimura ve arkadaşlarının çalışmasında sporadik vakaların tespit oranı %21,9 olarak rapor edilmiştir (11). Bir çok hastanın aile öyküsü olmadan başvurduğunu vurgulamak önemli olmakla birlikte aile öyküsünün olmaması genetik inceleme yapılmadan otozomal dominant kalıtımı dışlamak için yeterli değildir (11). Bunun yanında aile öyküsü kesin negatif olsa da herediter nöropati tanısı atlanmamalıdır. Aile öyküsü her zaman olmayabileceğinden klinik bulguların ve EMG bulgularının varlığında yine de herediter polinöropatiden şüphe etmek gereklidir. Çalışmamızda olguların büyük çoğunluğunda aile öyküsü mevcuttu. Aile öyküsü olmayan 4 olguda CMT 1 A, 3 olguda HNPP saptanmış olup bu durumun yeni bir mutasyon varlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yeni bir mutasyon varlığının ortaya konulması için anne ve babanın genetik analizi yapılması gereklidir. Ancak erişkin hasta grubunda aile fertlerine ulaşamadığından bu durum ortaya konulamamıştır. CMT'de de novo dominant vakalar nispeten sık görülür, bu nedenle bazı hastaların ailesinde CMT öyküsü olmayabilir (14). Çalışmamızda pozitif aile öyküsü artan pozitif test olasılığı ile ilişkilidi. Öte yandan çalışmamızda aile öyküsü alınmamış olgularda da herediter polinöropatinin gösterilmiş olması, spesifik klinik ve elektromiyografi bulguları varlığında genetik test istenmesinin önemine işaret etmektedir.

Genetik testlerden önce yapılan elektrodagnostik değerlendirmeler moleküler genetik çalışmalarda aday genlerin seçilmesinde ve semptomları olmayan hastaların tanımlanmasında oldukça faydalıdır (1,4,15-17). Sinir iletiminde uniform yavaşlama CMT hastalığını diğer edinilmiş demiyelinizan polinöropatilerden ayırt etmek için kullanılmıştır. Bir sinirin uzunluğu boyunca uniform yavaşlamanın görülmesi bütün sinirlerde ve sinirlerin bütün segmentlerinde iletimi aynı derece etkileyen kalıtsal bir nöropatiye işaret eder. Edinsel demiyelinizan polinöropatilerde ise multifokal veya heterojen iletim yavaşlamasıyla birlikte artmış temporal dispersiyon ve iletim bloğu gibi özellikler göstermektedir. Elektromiyografi incelemesinde sinir iletim çalışmalarında 38 m/sn'nin altında (genellikle yaklaşık 20 m/sn) altında uniform şekilde yavaşlamış sinir iletim hızları CMT1A'yı oldukça düşündürür (5). Bizim çalışmamızda da elektromiyografi incelemesinde uniform sensorimotor demiyelinizan polinöropati saptanan 25 olgunun tamamında PMP 22 duplikasyonu saptanmıştır. EMG incelemesinde uniform olmayan demiyelinizan polinöropati saptanan olgularda ise

mutasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda fizik muayene bulgularına ek olarak elektrofizyolojik anormallik birlik-teliğinde tanısallı doğrulama oranının arttığını gözledik. Elektrodiagnostik değerlendirmeler kalıtsal ve inflamatuvar nöropati arasında örtüşmenin olduğu zorlayıcı hastaların yönetiminde de yol gösterici olabilir. CMT olgularında kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KIDP) hastalarındaki bulgularla çakışabilecek şekilde sinir iletiminde yavaşlama gösterebilir (16). CMT1A ve KIDP'nin klinik prezentasyonu ve aile öyküsü genellikle farklı olsa da, bazen de sinir iletim çalışmalarında sonuçlar benzer olup yaygın demiyelinizasyonu yansıtır. Kronik edinsel demiyelinizan nöropatili hastaların izlemlerinde immünmodülatuar tedaviye yanıt gözlenmemesi durumunda herediter nöropatiler açısından inceleme yapılması önerilmektedir. Çalışmamızda 5 KIDP olgusunda tedaviye yanıtızlık nedeniyle tanı yeniden gözden geçirilmiş ve bir olguda PMP 22 duplikasyonu saptanmıştır. Herediter demiyelinizan polinöropati hastalarında yanlış tanı gereksiz tedaviye, tedavi yan etkilerine bağılı güçlüklerle ve zaman kaybına neden olabilir. Bu açıdan edinsel olduğu düşünölen demiyelinizan sensorimotor polinöropati hastalarında tedaviye yetersiz yanıt söz konusu olduğunda herediter polinöropati olasılığı göz ardı edilmemelidir.

Jeneralize polinöropatili hastaların elektrofizyolojik değerlendirilmesinde nöropatinin altında yatan primer patofizyolojiyi aksonal veya demiyelinizan olarak tanımlamak oldukça önemlidir. Mümkün olduğunca ikisinden birini birincil veya baskın anormallik olarak tanımlanmalıdır ancak birçok nöropati, bu patolojik değişikliklerin bir kombinasyonu ile karakterize olabilir (16). Ayrıca motor ve duysal yanıtların kaydedilemeyecek şekilde ağır aksonal etkilenimin olduğu durumlarda, bu ayrımı yapmak güç olabilir. Çalışmamızda elektromiyografi incelemesinde ağır aksonal etkilenim nedeniyle edinsel/herediter demiyelinizan polinöropati ayrımı yapılamayan 13 olguda CMT 1 A testi istenmiş olup sonuç hepsinde negatifti. Bu hastalarda CMT ile ilişkili başka genlerde mutasyon olabilir. Bu olgulardan 1 tanesinin klinik takiplerinde önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) teşhisi kondu.

HNPP hastalarında periferik sinirlerin mekanik traksiyonlara ve kompresyonlara hassasiyeti artmıştır. Hastalar başlangıçta asemptomatik olabilir. Hastalar tuzaklanmaya yatkın sinirleri etkileyen tekrarlayan ağrısız uyuşma ve güçsüzlük atakları ile başvururlar (15). Çalışmamızda HNPP'li 7 olguda birden fazla periferik sinirde duyu kaybı ile birlikte asimmetrik distal kuvvetsizlik bulgusu varken 2 olguda distal kaslarda atrofi, hiporefleksi/arefleksi ve ayak deformitesi bulgusu mevcuttu. HNPP hastalarında sinir iletim çalışmaları median ve ulnar sinirin iletiminde ön kol segmentlerinde hafif yavaşlama ile birlikte uzamış distal latanslar, kompresyon bölgelerinde ulnar ve peroneal sinirlerin fokal yavaşlaması ve duyu sinir aksiyon potansiyellerinde yaygın düşüşler ile karakterize bir patern gösterir (15). Tekrarlayan fokal sinir palsilerine ek

olarak çoğu hastada kronik yavaş ilerleyici sensorimotor polinöropati vardır. Bizim çalışmamızda da mutad tuzaklanma bölgelerinde birden fazla periferik sinirde tuzak nöropati tespit edilen, eş zamanlı sensorimotor aksonal polinöropati saptanan 10 olguda PMP 22 delesyonu saptanmıştır. Etiyolojide açıklayıcı neden bulunamayan düşük ayak nedeniyle başvuran ve elektrofizyoloji incelemesinde de polinöropati bulguları olmaksızın peroneal tuzak nöropati tespit edilen 3 olguda mutasyon saptanmamıştır. Bu durum EMG incelemesinde tuzak nöropatiye eşlik eden sensorimotor polinöropati varlığında HNNP saptama olasılığının daha yüksek olacağı düşündürmektedir.

Graf ve arkadaşlarının retrospektif vaka serisinde CMT 1A hastalarında vincristin ve diğer kemoterapötik nörotoksik ajanların çok şiddetli reaksiyonlara neden olabileceği, açıklanamayan kronik nöropati ve ailede nöropati öyküsü bulunan hastalarda kanser kemoterapisine başlamadan önce CMT 1A'nın mutlaka ekarte edilmesi gerektiği bildirilmiştir (18). Bizim çalışmamızda da bir olgu ALL nedeniyle vincristin kullanımı olan motor liflerde ağır akson kaybına yol açan polinöropati olgusunda beklenmedik klinik kötüleşme karşısında ayırıcı tanı için genetik test istenmiş olup mutasyon saptanmamıştır.

Günümüze kadar yapılan genetik çalışmalar kalıtsal nöropatilerin etyolojileri ile bağlantılı olan birçok gen mutasyonlarının varlığını ortaya konmuştur. CMT ve ilişkili diğer periferik nöropatiler için moleküler tanı testleri oldukça önemlidir ancak bütün genetik test yöntemlerini içerecek şekilde rastgele uygulamalardan da kaçınmak maliyet açısından önemlidir (2). Bu nedenle klinisyenin hastayı uygun genetik teste yönlendirmesi zor bir görevdir. CMT alt tipinin tanımlanmasına yönelik tanısallı yaklaşım için dikkatli fenotipik tanımlama, pes cavus, çekiç parmak ve skolyoz gibi iskelet deformiteleri varlığı, spastisite, piramidal belirtiler gibi bazı diğer klinik ipuçları, klinik ve elektrofizyolojik özellikler, kalıtım paterni klinisyenin hastayı uygun genetik test için yönlendirmesine yardımcı olabilir (3). Genetik test CMT için kesin tanı şekli olmasına rağmen, elektrofizyolojik testler, kalıtsal nöropatiden şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde hala ayrılmaz bir araçtır (19). Tanının akla gelmesi önemlidir ancak pahalı bir inceleme yöntemi olduğundan gereksiz istemden kaçınılmalı, uygun hasta ve hedefe yönelik uygun tetkik istenmelidir. Elektrofizyolojik inceleme sonuçlarının klinik bulgular ışığında değerlendirilmesi, ayırıcı tanı yapılırken genetik testlerin belirli hedeflere yönelik daraltılması klinisyenin doğru ve hızlı tanı koymasına yardımcı olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları hasta sayısının az olması ve CMT ile ilişkili olduğu bilinen tüm genleri analiz etmememizdir. CMT ile ilişkili genlerin geniş bir şekilde taranması muhtemelen mutasyon tespit oranını arttıracaktır. Bu çalışma, planlanan genetik test incelemelerinin çeşitliliğini azaltmak ve tanısallı isabet oranını artırmak için kapsamlı bir klinik ve elektrofizyolojik çalışmanın önemine işaret eder.

SONUÇ

Spesifik klinik ve elektrofizyolojik ipuçlarının araştırılarak hastaların uygun genetik testlere yönlendirilmesi klinisyenler için temel hedeflerdendir.

Etik Komite Onayı: Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi etik komitesi tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 02.06.2020/151).

Hasta Onamı: Çalışma retrospektif olarak yürütülmüş olup hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

Yazar Katkıları: Fikir – O.A.; Tasarım – O.A., TUA., B.E.; L.B.K.; Denetleme- O.A., TUA., B.E.; L.B.K. Kaynaklar- O.A., TUA., B.E.; L.B.K.; Malzemeler- O.A., TUA., B.E.; L.B.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- O.A., TUA., B.E.; L.B.K.; Analiz ve/veya Yorum- O.A., TUA., B.E.; L.B.K.; Literatür Taraması- O.A., TUA., B.E.; L.B.K.; Yazıyı Yazan- O.A., TUA., B.E.; L.B.K.; Eleştirel İnceleme- O.A., TUA., B.E.; L.B.K.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Pareyson D, Saveri P, Pisciotta C. New developments in Charcot-Marie-Tooth neuropathy and related diseases. *Curr Opin Neurol* 2017; 30(5):471-80.
- Parman Y. Hereditary neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2007; 20(5):542-7.
- Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, Feely SM, Siskind CE, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol* 2011; 69:22-33.
- Berciano J, García A, Gallardo E, Peeters K, Pelayo-Negro AL, Álvarez-Paradelo S, vd. Intermediate Charcot-Marie-Tooth disease: an electrophysiological reappraisal and systematic review. *J Neurol* 2017; 264(8):1655-77.
- Patzkó A, Shy ME. Update on Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11(1):78-88.
- Østern R, Fagerheim T, Hjellnes H, Nygård B, Mellgren SI and Nilssen Ø. Diagnostic laboratory testing for Charcot Marie Tooth disease (CMT): the spectrum of gene defects in Norwegian patients with CMT and its implications for future genetic test strategies. *BMC Med Genet* 2013; 14:94.
- Van den Bergh PYK, Hadden RD, Bouche P, Hadden RDM, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Koski CL, Leger JM, Nebil-Orazio E, Pollard J, Sommer C, van Doorn PA, van Schaik IN. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-first revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 356-363.
- Mccorquodale D, Smith AG. Clinical electrophysiology of axonal polyneuropathies. *Handbook of Clinical Neurology* 2019; 161:217-240.
- Jani-Acsadi A, Ounpuu S, Pierz K, Acsadi G. Pediatric Charcot-Marie-Tooth disease. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62(3):767-86.
- Cortese A, Wilcox J E, Polke JM, Poh R, Skorupinska M, Rossor AM, Laura M, Tomaselli PJ, Houlden H, Shy ME, and Reilly MM. Targeted next-generation sequencing panels in the diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology* 2020; 94 (1):51-61.
- Akiko Yoshimura, Jun-Hui Yuan, Akihiro Hashiguchi, Masahiro Ando, Yujiro Higuchi, Tomonori Nakamura, Yuji Okamoto, Masanori Nakagawa, Hiroshi Takashima. Genetic profile and onset features of 1005 patients with Charcot-Marie-Tooth disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(2):195-202.
- Fridman V, Bundy B, Reilly MM, Pareyson D, Bacon C, Burns J, Day J, Feely S, Finkel RS, Grider T, Kirk CA, Herrmann DB, Laura M, Li J, Lloyd T, Sumner CJ, Muntoni F, Piscoquito G, Ramchandren S, Shy R, Siskind CE, Yum SW, Moroni I, Pagliano E, Zuchner S, Scherer SS, Shy ME. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross-sectional analysis. *Inherited Neuropathies Consortium. J Neurosurg Psychiatry* 2015; 86(8):873-8.
- Barreto LCLS, Oliveira FS, Nunes PS, Costa IMPF, Garcez CA, Goes GM, Neves ELA, Quitans JSS, Araújo AAS. epidemiologic study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A systematic review. *Neuroepidemiology* 2016; 46(3):157-65.
- Murphy SM, Laura M, Fawcett K, Pandraud A, Liu YT, Davidson GL, Rossor AM, Polke JM, Castleman V, Manji H, Lunn MP, Bull K, Ramdharry G, Davis M, Blake JC, Houlden H, Reilly MM. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(7):706-10.
- Bowley MP, Chad DA. Clinical neurophysiology of demyelinating polyneuropathy. *Handb Clin Neurol* 2019; 161:241-68.
- Stanton M, Pannoni V, Lewis RA, Logigian EL, Naguip D, Shy ME, Cleland J, Herrmann DN. Dispersion of compound muscle action potential in hereditary neuropathies and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2006 ; 34 (4):417-22.
- Morena J, Gupta A, Hoyle JC. Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy. *Int J Mol Sci* 2019; 20(14):3419.
- Graf WD, Chance PF, Lensch MW, Eng LJ, Lipe HP, Bird TD. Severe vincristine neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cancer* 1996; 77(7):1356-62.
- England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, Asbury AK, Sziget K, Lupski JR, Latov N, Lewis RA, Low PA, Fisher MA, Herrmann D, Howard JF, Lauria G, Miller RG, Polydefkis M, Sumner AJ. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). *Muscle Nerve* 2009; 39:116-125.

Obez ve Obez Olmayan Polikistik Over Sendromlu Adolesanların Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Comparison of The Clinical and Laboratory Characteristics of Obese and Non-Obese Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome

Aynur BEDEL¹, Hale TUHAN², Eren İSMAİLOĞLU³, Deniz ÖZALP KIZILAY², Sezer ACAR⁴

1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

2 Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

3 Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

4 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Aynur BEDEL

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı,
Antalya, Türkiye

bedelaynur@gmail.com

Geliş tarihi / Received : Aralık 24, 2020

Kabul tarihi / Accepted : Mart 04 2021

Elektronik yayın tarihi : Ocak 01, 2022

Online published

Bu makalede yapılacak atıf:

Cite this article as:

Bedel A, Tuhan H, İsmailoğlu E,
Özalp Kızılay D, Acar S.

Obez ve Obez Olmayan Polikistik
Over Sendromlu Adolesanların Klinik
ve Laboratuvar Özelliklerinin
Karşılaştırılması.

Akd Tıp D 2022; 8(1):75-81.

Aynur Bedel

ORCID 0000-0001-6074-7606

Hale Tuhan

ORCID 0000-0002-7637-9630

Eren İsmailoğlu

ORCID 0000-0001-9998-6081

Deniz Özalp Kızılay

ORCID 0000-0003-4529-4404

Sezer Acar

ORCID 0000-0002-0768-835X

ÖZ

Giriş/Amaç:

Bu çalışmanın amacı, obez ve obez olmayan Polikistik Over Sendromu tanılı kız çocuklarındaki klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesidir.

Yöntem:

Çalışmaya yaşları 13-18 arasında değişen 54 Polikistik Over Sendromu tanılı adolesan olgu dahil edildi. Obez ve obez olmayan Polikistik Over Sendromu tanılı olguların klinik, demografik, laboratuvar ve pelvik ultrasonografi bulguları karşılaştırıldı.

Bulgular:

Obez ve obez olmayan gruplar karşılaştırıldığında serum; folikül stimule edici hormon (FSH), lüteinleştirici hormon (LH), serbest testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat, 17-OH progesteron, androstenedion, açlık kan şekeri, düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri ve pelvik ultrasonografi iki grupta benzer bulundu. Obez olgularda, açlık insülin düzeyi, HOMA-IR skoru, trigliserid düzeyi anlamlı olarak daha yüksek iken, yüksek dansiteli lipoprotein ise düşük saptandı. Androjen düzeyleri ile bel çevresi, kol çevresi, derialtı yağ kalınlığı, vücut yağ oranı ve over volümleri arasında ilişki saptanmaz iken LH/FSH oranı ile serbest testosteron, 17-OH progesteron ve androstenedion düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç:

Adolesan dönemde Polikistik Over Sendromu tanısı konulduğunda mutlaka metabolik sendrom açısından değerlendirme yapılmalıdır. Metabolik sendrom riski saptanan olgularda bu dönemde dengeli diyet ve düzenli egzersiz alışkanlığı edinmek erişkinlik döneminde eşlik edebilecek komorbid hastalıklar sıklığının azaltılmasında anahtar rol oynamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Polikistik over sendromu, Adolesan, Obezite, Hirsutizm

ABSTRACT

Objective:

The present study aimed to evaluate the clinical and laboratory findings in obese and non-obese girls diagnosed with Polycystic Ovary Syndrome.

Methods:

The total sample size was obese and non-obese 54 adolescents diagnosed with Polycystic Ovary

DOI: 10.53394/akd.1037762

Syndrome aged between 13-18 years. Demographic, clinic, laboratory, and pelvic ultrasonography findings of both groups were compared.

Results:

Both obese and non-obese adolescents with PCOS features have shown similarities in the levels of serum Follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), free testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, 17-OH progesterone, androstenedione, fasting blood glucose, low-density lipoprotein levels and pelvic ultrasonography. Fasting insulin level, HOMA-IR score, and triglyceride level were significantly higher in obese patients, though high-density lipoprotein was found to be low. There was no correlation between androgen levels and waist circumference, arm circumference, subcutaneous fat thickness, body fat ratio, and ovarian volume. A positive correlation was found between LH / FSH ratio and free testosterone, 17-OH progesterone and androstenedione levels.

Conclusions:

Adolescents diagnosed with the Polycystic Ovary Syndrome should be evaluated in terms of metabolic syndrome. In cases with metabolic syndrome risk, healthy balanced diet accompanied by regular exercise play an important role in reducing the frequency of comorbid diseases that can occur in adulthood.

Key Words: Polycystic ovary syndrome, Adolescent, Obesity, Hirsutism

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) sıklıkla adolesan dönemde başlayan başlıca ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenizm ile karakterize heterojen kliniğe sahip bir hastalıktır (1). Buna ek olarak, bu hastalık artmış metabolik sendrom, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinom riski ile ilişkilendirilmektedir (2). Adolesanlarda sıklığı %6-18 aralığında bildirilmektedir (3). Polikistik over sendromunun etiyojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte genetik yatkınlık ve androjen fazlalığı hastalığın patogenezinde önemli rol oynar (1).

Adolesan dönemde erişkin dönemden farklı olarak menarştan iki yıl sonra devam eden adet düzensizliği, klinik ve/veya laboratuvar olarak kanıtlanmış hiperandrojenizm bulguları PKOS tanı kriterleri olarak kullanılırken, polikistik over morfolojisinin pubertal dönemde gözlenen fizyolojik değişikliklerle karışması sebebiyle tanı kriteri olarak kullanılması önerilmemektedir (1).

Polikistik over sendromu tanıli adolesanlarda insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet ve obezite birlikteliğinin sık olduğu bilinmektedir. PKOS'lu olgulardaki obezite sıklığı %30 ile %75 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (4). Obezitenin eşlik ettiği PKOS'lu olgularda metabolik sendrom riskinin 14 kat arttığı gösterilmiştir (5). Obeziteye ek olarak, vücut yağ dağılımı da önem arz etmektedir. Öyle ki, PKOS'lu olgulardaki abdominal yağlanma ile metabolik sendrom gelişimi arasındaki yakın ilişki pek çok çalışmada

gösterilmiştir (6). Bu nedenle, PKOS'lu olgularda obezite gelişimi ve özellikle visseral yağlanmanın ortaya çıkması mortalite ve morbiditeyi arttırıcı yönde etki etmektedir.

Polikistik over sendromlu olgularda obeziteden bağımsız olarak artan insülin düzeyi adrenal ve gonadal steroidogenezis ve dolayısıyla androjen sekresyonunu (testosteron) arttırır (1). İnsülin mitojenik özellikteki bu etkisini hipotalamo-hipofizer-gonadal aksının çeşitli dokularında bulunan insülin reseptörleri üzerinden gerçekleştirir ve bu yolla steroidogenezisi etkiler. Hiperinsülinizm etkisi ile artan serum androjen düzeyleri cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) sentezinin azalmasına ve hiperandrojenizm kliniğinin derinleşmesine yol açar. İlginç olarak, karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusunda insülin direnci gözlenirken steroid üreten dokular ve hipofiz insülin duyarlılığını korur (insülin sinyal paradoksu) (1,7).

Bu çalışmanın amacı, PKOS tanıli kız çocuklarının klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ve obezitenin PKOS üzerine etkisinin değerlendirmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma tek merkezli yapılmış olup yaşları 13-18 arasında olan 54 PKOS tanıli adolesan içermektedir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde, Çocuk Endokrinoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 13-18 yaş arasında olma, ilk adet tarihinden sonra en az iki yıl geçmiş olması ve i) oligo- ve/veya amenore, ii) klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulgularının varlığı (1). Pelvik ultrasonografide polikistik over görünümü (over volümünün >10ml olması, periferik yerleşimli 2-9 mm çapında 12 den fazla folikül kisti varlığı) destekleyici bulgu olarak kullanılmıştır. Kronik hastalığı olan olgular, herhangi bir ilaç kullanan olgular çalışmadan çıkarıldı. Serum tiroid stimüle edici hormon düzeyi ile tiroid disfonksiyonu, serum bazal 17-OH progesteron düzeyi ile geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, serum prolaktin düzeyleri ile hiperprolaktinemi dışlandı.

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.04.2019 tarihinde 2019/294 protokol numarası ile izin alınmış ve Helsinki kriterlerine uygun olarak yürütülmüştür.

Tüm olguların boy, vücut ağırlığı, bel ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Vücut ağırlığı giysilerle sabah 12 saatlik açlık sonrası ölçüldü. Boy ölçümleri çıplak ayakla, ayakta dik durumda ve derin inspirasyonda yapıldı. Beden kitle indeksi, vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine oranları ile elde edildi (ağırlık/boy²=kg/m²). Kan basıncı ölçümleri 10 dakika oturarak dinlendikten sonra uygun manşon ile yapıldı. Olguların vücut yağ analizi "TANİTA MC 780 P" marka BIA kullanılarak sabah 12 saatlik açlık sonrası ölçüldü. Olguların hirsutizm skoru modifiye Ferriman-Gallwey (FG) skorlaması yöntemi ile yapıldı. Ferriman-Gallwey puanı < 8 olanlar normal kabul edildi (8). Ferriman-Gallwey puanı 8-15 arasında olanlar hafif hirsutizm; 16-25 arasında orta hirsutizm; 25-36 arasında şiddetli hirsutizm olarak değerlendirildi (8,9).

Hastaların kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası sabah 08:00 ile 09:00 saatleri arasında alındı. Lüteinleştirici hormon, fsh ve 17-OH progesteron foliküler fazda değerlendirildi. Olguların açlık serum glukoz düzeyi hegzokinaz yöntemi ile; alanin amino transferaz (ALT) ve lipitleri [HDL (high density lipoprotein), LDL (Low-density lipoprotein), trigliserid] spektrofotometrik yöntem ile; folikül stimule edici hormon (FSH), lüteinleştirici hormon (LH), total testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), androstenedion, prolaktin, adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol düzeyleri kemilüminesans immunoassay yöntemi ile; açlık insülin, serbest testosteron, 17-OH progesteron radioimmunoassay yöntemi ile ölçüldü.

‘Homeostasis Model 17 Assesment-Insulin Resistance’ (HOMA-IR) skoru, açlık insülini ($\mu\text{U/ml}$) x açlık serum glukozu (mg/dl)/405 formülüne göre hesaplandı. HOMA-IR skoru $>3,5$ olanlar insülin direnci olarak kabul edildi (10). Hastaların yapılan pelvik ve üst batın ultrasonografi bulguları kaydedildi. Over hacminin 10 ml'nin üzerinde olması veya iki-dokuz mm çaplı, 12 veya daha fazla kistin varlığı durumunda polikistik over morfolojisi olarak değerlendirildi.

İstatistik

İstatistiksel analiz SPSS 21,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Tüm veriler ortalama \pm standart sapma (SS) veya ortanca (interquartile range (IR)-çeyrekler açıklığı (ÇA)) olarak verildi. Verilen homojen dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Homojen dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında Student T testi, homojen dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulandı. Parametrelerin birbiri ile olan ilişkisi, normal dağılım durumuna göre, Pearson ya da Spearman korelasyon analizi ile gerçekleştirildi. P değeri $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 54 PKOS tanılı adölesan (22 obez, 32 obez olmayan) dahil edildi. Olguların klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo I’de belirtilmiştir.

Tablo I. Hastaların antropometrik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Tam yaş	16,0 (15,0-16,7)*
Menarş yaş	12,0 (11,0-13,0)*
Ağırlık SDS	0,91 \pm 1,74**
Boy SDS	0,19 \pm 1,0**
VKI SDS	0,71 \pm 1,57**
Obez/Obez olmayan	22 (%40,7)/32 (%59,3)
Tansiyon sistolik (mm/Hg)	110 (100-111,3)*
Tansiyon diyastolik (mm/Hg)	67,5 (60-71,3)*
FGS	9 (3-12)*
Hirsutizm (var/yok)	31 (%57,4) / 23 (%42,6)*
Akne (var/yok)	13 (%24,1) / 41 (%75,9)*
Akantozis (var/yok)	8(%14,8) / 46 (%85,2)*
Stria (var/yok)	5 (%9,3) / 49 (%90,7)*
VYO (%)	28,5 \pm 7,6**
VYO (düşük /normal/yüksek)	2 (%3,8)/13 (%25) / 37 (%71,2)***
Bel çevresi (cm)	82,3 \pm 13,1*
Kol çevresi (cm)	25,9 \pm 3,3*
Deri altı yağ kalınlığı (mm)	25,6 \pm 7,73*
Açlık kan şekeri (mg/dL)	87,3 \pm 7,7*
İnsülin ($\mu\text{IU/ml}$)	12 (9,1 - 17,9)**
HOMA-IR (mmol/L)	2,75 (2,1 - 3,98)**
IR (var/yok) (n=52)	13 (%25) / 39 (%75)*
LH/FSH	2,25 (1,07 - 2,79)*
DHEAS (ug/dL)	364 (271 - 422)*
Serbest testosteron (pg/mL)	2,20 (1,70 - 2,78)*
Total testosteron ng/ml	0,50 (0,40 - 0,63)*
17-hidroksiprogesteron(pg/mL)	1,79 \pm 0,64**
Androstenedion (ng/mL)	3,91 \pm 1,65**
Toplam over hacmi (ml)	30,6 (12 - 20,7)*

*Ortalama \pm standart sapma (SS), ***ortanca (interquartile range (IR)-çeyrekler açıklığı (ÇA)) ve n (%) olarak verilmiştir. VKİ: Vücut kütle indeksi, FGS: Ferriman-Gallwey skoru, VYO: Vücut yağ oranı, FSH: folikül stimule edici hormon, LH: lüteinizan hormone, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, IR: İnsülin direnci, DHEAS: dehidroepiandrosteron sülfat.

Obez grup ile obez olmayan grup karşılaştırıldığında yaş, boy, menarş yaş, FGS skoru, hirsutizm, akne varlığı, sistolik ve diyastolik kan basıncı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, obez olgularda vücut kitle indeksi SDS ve vücut yağ oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo II).

Tablo II. Obez ve obez olmayan hasta gruplarının antropometrik ve klinik özellikleri

	Obez Olmayan	Obez	P
Yaş (yıl)	15,8 \pm 1,2	15,6 \pm 1,5	0,412*
Menarş yaş (yıl)	12,0 (11,1 - 13,0)	12,0 (11 - 13)	0,978**
VKI SDS	-0,1 \pm 1,5	1,9 \pm 0,7	$<0,001$ *
FGS	9,5 (4 - 11,8)	9 (3 - 14,2)	0,866**
Hirsutizm	18/14	13/9	0,836***
Akne (var/yok)	8/24	5/17	0,848***
VYO (%)	24,9 \pm 7,3	33,4 \pm 4,8	$<0,001$ *
VYO (d/n/y)	2/13/15	0/0/22	$<0,001$ ***
SKB (mmHg)	110 (100 - 114)	110 (110 - 111)	0,201**
DKB (mmHg)	67,5 (60 - 73,8)	67,5 (60 - 71,2)	1,0**

Ortalama±standart sapma (SS), ortanca (interquartile range (IR)-çeyrekler açıklığı (ÇA)) ve n (%) olarak verilmiştir. *Student's t testi, **Mann-Whitney U testi, ***Chi-Square testi, VKİ: Vücut kütle indeksi, FGS: Ferriman Gallvey skoru, VYO (d/n/y): Vücut yağ oranı (düşük/normal/yüksek), SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

Serum FSH, LH, serbest testosteron, DHEAS, 17-OH progesteron, androstenedion, açlık kan şekeri ve LDL düzeyleri iki grupta benzer bulundu ($p>0,05$) (Tablo III). Gruplar arasında pelvik ultrasonografi bulguları karşılaştırıldığında over boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo III). Obez olgularda, açlık insülin düzeyi, HOMA-IR skoru, trigliserid düzeyi anlamlı olarak daha yüksek iken, HDL ise anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla; $p=0,019$, $p=0,014$, $p=0,006$ ve $p=0,001$) (Tablo III).

Tablo III. Obez ve obez olmayan hasta gruplarının laboratuvar özellikleri

	Obez Olmayan	Obez	P
AKŞ (mg/dl)	86 ± 6,7	89,2 ± 8,7	0,145*
TG (mg/dl)	81 (59 - 98)	110 (78 - 140)	0,006**
LDL (mg/dl)	92 (70,2 - 102)	85,5 (77,2 - 100)	0,533**
HDL (mg/dl)	55,7 ± 12,1	45,0 ± 7,8	0,001*
İnsülin (µIU/mL)	11,7 (8,6 - 11,7)	15,2 (10,8 - 26,5)	0,019**
HOMA-IR (mmol/L)	2,3 (1,7 - 3,0)	3,4 (2,4 - 5,7)	0,014**
İnsülin direnci (+/-)	3/28	10/11	0,002***
FSH (mIU/mL)	5,5 ± 1,2	5,3 ± 1,1	0,679*
LH (mIU/mL)	13,9 (5,5 - 19)	12,1 (4,8 - 14,1)	0,149**
LH/FSH	2,3 (1,1 - 3,3)	2,2 (1,0 - 2,6)	0,263**
DHEAS (ug/dL)	353 (288 - 397)	389 (249 - 436)	0,438**
Serbest testosteron (pg/mL)	2,2 (1,6 - 2,57)	2,4 (1,8 - 3,57)	0,200**
17-Hidroksiprogesteron(ng/ml)	1,7 (1,2 - 2,1)	1,5 (1,6 - 2,1)	0,716**
Androstenedion (ng/mL)	3,7 (3,0 - 4,7)	4,2 (2,7 - 4,7)	0,597**
Toplam over hacmi (ml)	31,8 ± 8,5	34,5 ± 11,2	0,164*
Hepatosteatoz (var/yok)	1/29	4/15	0,067***

Ortalama±standart sapma (SS), ortanca (interquartile range (IR)-çeyrekler açıklığı (ÇA)) ve n (%) olarak verilmiştir. *Student's t testi, **Mann-Whitney U testi, ***Chi-Square testi. AKŞ: Açlık kan şekeri, TG: trigliserid, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, FSH: Folikül stimule edici hormon, LH: Lüteinizan hormone, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, DHEAS: dehidroepiandrosteron sülfat.

LH/FSH oranı ile serbest testosteron, 17-OH progesteron ve androstenedion düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla, $r=0,424$, $p=0,002$; $r=0,313$, $p=0,036$; $r=0,374$, $p=0,016$). Androjen düzeyleri ile bel çevresi, kol çevresi, derialtı yağ kalınlığı, vücut yağ oranı ve over volümleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Prepubertal ve peripubertal obezitenin, PKOS gelişiminde katkıda bulunan faktörler arasındaki önemi gittikçe artmak-

tadır. Genetik yatkınlığı olan kişilerde, özellikle beslenme gibi birçok çevresel faktörler PKOS'un klinik ve biyokimyasal fenotipini etkilemektedir (1,11). Polikistik over sendromunun hiperinsülinemi, metabolik disfonksiyon ve hiperandrogenemi gibi özellikleri aşırı yağ dokusunun birikmesi ile ilişkilendirilmektedir. Polikistik over sendromu tanısını alan adolesanların üçte birinin, genel popülasyondaki adolesanların ise %5'inin metabolik sendrom kriterlerine uyduğu bildirilmiştir (risk faktörleri; obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon) (12-14). Artmış abdominal obezite ve adipoz doku dağılımı vücut kitle indeksinden bağımsız olarak PKOS ile ilişkili metabolik bozuklukları arttırmaktadır (15). Çalışmamızda PKOS tanılı olguların % 40,7'sinin obez olduğu, % 71,2'sinin vücut yağ oranının yüksek olduğu görülmüştür. Ezech ve ark. (16) PKOS tanılı bir grup yetişkin kadın hastayı incelemiş ve artan yağ / kas oranıyla karakterize, olumsuz bir vücut kompozisyonu bulmuşlardır. Gruplar arasında sadece VKİ'yi karşılaştıran çalışmalarda, PKOS tanılı adolesanların, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek VKİ'ye sahip oldukları bildirilmiştir (17). Buna karşılık Geronikolou ve ark. (18) adolesan PKOS'lu hastalar ve sağlıklı gruplar arasında biyoimpedans yöntemi kullanılarak ölçülen vücut kitle bileşiminde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda, olguların %71,2'i yüksek yağ oranı, %25'i normal yağ oranı ve %3,8'i ise düşük yağ oranına sahipti.

Polikistik over morfolojisi, artan stroma ve daha küçük periferik kistlere sahip genişlemiş overler olarak tanımlanır. Bu tanım PKOS için erişkin dönemde tanı kriterlerinden biri olarak kullanılmaktadır (19). Fakat bu kriterin adolesan yaş grubunda kullanılması önerilmemektedir (1). Bunun sebebi, pubertede fizyolojik olarak overlerin polikistik görünümüne sahip olabilesidir. İkinci sınırlayıcı faktör olarak adolesan kızlarda transabdominal ultrasonografi tercih edilmesi sayılabilir. Transabdominal ultrasonografi tekniğinin güvenilirliği kilolu ve obez olgularda sınırlıdır. Polikistik over morfolojisi, adolesan kızlarda tutarsız bir bulgudur ve anovülasyon veya metabolik anormallikler ile ilişkili değildir (1,20). Bu nedenle, adolesan kızlarda pelvik ultrasonografi yol gösterici değildir. Bizim çalışmamızda da, obez ve obez olmayan gruplar arasında over morfolojisi arasında anlamlı fark saptanmadı.

Polikistik over sendromunun patofizyolojisinde androjen fazlalığı önemli rol oynamaktadır (1). Adolesanlarda hirsutizm veya akne gibi artmış androjen klinik bulguları PKOS'un değerlendirilmesinde katkı sağlayabilir. Bu yaş grubunda ciddi akne varlığı özellikle DHEAS düzeyleri ile ve daha az derecede total ve serbest testosteron düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (1,21). Çalışmamızdaki olguların %24,1'inde akne saptanmış olup %75,9 olguda akne yakınması yoktu. Hiperandrogenizm klinik semptomlarının güvenilirliğinin düşük olması sebebiyle serum androjen düzeyleri adolesanlarda hiperandrogeneminin en iyi göstergesi kabul edilir. Normal pubertal gelişimde androjen seviyelerinde fizyolojik artış beklense de, biyokimyasal hiperandrogenemi PKOS tanısı koymada önemini korumaya devam etmektedir (1,22). Serum total testosteron (T), SHBG, serbest androjen indeksi (T/SHBGx100), serbest testosteron, androstenedion ve DHEAS biyokimyasal olarak hiperandrogeneminin değer-

lendirilmesinde kullanılır (23). Çalışmamızda her iki gruptaki olgularda biyokimyasal hiperandrojenemi saptanmış olup obez ve obez olmayan olgular karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Polikistik over sendromu patogenezinde gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınım sıklığının artması ile LH ve FSH sekresyon sıklığında değişiklikler meydana gelir. Buna bağlı olarak teka hücrelerinde androjen sentezi artar (1,24,25). Polikistik over sendromu patogenezinde bir diğer önemli nokta ise insülin direncidir. İnsülin, PKOS'ta ortaya çıkan hiperandrojeneminin patogenezinde iki farklı rol oynar. Polikistik over sendromunda insülin invitro teka hücrelerinde LH ile sinerjik etki yaparak androjen üretimini uyarır. Aynı zamanda hepatik SHBG sentezinin inhibisyonuna sebep olur (25). Bu etkileri ile plazmada dolaşan serbest testosteron seviyelerinin artmasına neden olur. Polikistik over sendromu tanılı olguların önemli bir kısmında tespit edilen hiperinsülinemi, total testosteron miktarı normal veya hafif yüksekken bile serbest testosteronun yüksek olmasına neden olur (26). Çalışmamızda, bu bulgular ile uyumlu olarak, LH/FSH oranı ile serbest testosteron, 17-hidroksiprogesteron ve androstenedion düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Obez ve obez olmayan olgular karşılaştırıldığında ise FGS, hirsutizm varlığı, LH/FSH oranı, serbest testosteron, DHEAS, 17-OH progesteron düzeyleri ve over boyutları arasında fark yoktu. Klinik hirsutizm açısından değerlendirildiğinde tüm olguların %57,4'ü klinik hirsutizm tanısı alırken %42,6 olguda klinik hirsutizm tanısı yoktu.

Polikistik over sendromu tanısız yaklaşımında LH, LH/FSH oranının kullanımıyla ilgili fikir birliği yoktur. Cho ve ark. (27), kadınlarda LH/FSH oranının doğurganlıkla ilişkisinin PKOS tanılı olan veya olmayan kadınlarda zayıf olduğunu göstermiştir. Escobar Morreale ve ark. (28) ise menstrüel siklustan bağımsız olarak rastgele zamanlarda alınan LH, FSH düzeylerinin PKOS'ta tanısız bir değerinin olmadığını göstermiştir. Bunlara karşılık Barth ve ark. (29) erken foliküler fazda bakılan LH/FSH oranlarının PKOS tanılı kadınlarda anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermişlerdir ve bunun obez ile obez olmayan olgularda farklı patolojilere bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Yazarlar, LH/FSH oranındaki yüksekliği obez olmayan olgularda hipofizer LH hipersekresyonuna, obez olgularda ise insülin direncine bağlı geliştiğini savunmuşlardır. Çalışmamızda da her iki grupta foliküler fazda değerlendirilen LH/FSH oraları yüksek olarak tespit edildi ve obez olgularla obez olmayan olgular arasında anlamlı fark saptanmadı.

Obezitenin metabolik disfonksiyon gelişiminde önemi bilirse de PKOS'ta hiperandrojeneminin obeziteden bağımsız olarak metabolik sendrom riskini arttırdığı gösterilmiştir (30,31). Polikistik over sendromunda obezite sıklığı %40-60 olarak bilinmektedir (12,32). Farklı coğrafyalarda toplumlarda görülen genel obezite prevalansı değişkenlik gösterir. Buna bağlı olarak PKOS olgularında obezite prevalansı ülkelere göre farklılık gösterebilir. Polikistik over sendromu tanılı olgularda obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santral obezite tipinde olup beraberinde ek riskler getirmektedir. Artmış insülin direncinin PKOS gelişiminde anahtar rol oynaması sebebiyle birinci basamak tedavi

yaklaşımında mevcut normal kilonun korunması veya fazla kilolu / obez olgularda kilo kaybı yer almaktadır (12). Yapılan çalışmalarda, tanı anındaki vücut ağırlığında %10 kaybın düzenli menstrüel döngünün sağlanmasında, fertilitenin artmasında ve dokulardaki insülin duyarlılığının artmasına bağlı olarak metabolik parametrelerde iyileşmede yardımcı olduğu gösterilmiştir (32,33).

Polikistik over sendromu tanılı kadınlarda obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve hiperglisemi olarak tanımlanan metabolik sendrom prevalansı yaklaşık üç kat daha yüksektir (34). Adolesanlarda, uzlaşılan metabolik sendrom pediatrik tanı kriterleri yetişkin kriterlerine dayanmaktadır ve yüksek trigliserid konsantrasyonu, yüksek LDL kolesterol konsantrasyonu, açlık kan şekerinin ≥ 110 mg/dL olması, artmış bel çevresi ve hipertansiyonu içermektedir (33). Bizim çalışmamızda açlık insülin düzeyi, HOMA-IR skoru, dislipidemi (trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü) obez grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Roe ve ark. (17) PKOS tanılı adolesan olgularda önemli ölçüde artmış metabolik sendrom riski geliştiğini ve beraberinde genç erişkinlik döneminde asemptomatik koroner ve aortik ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıkların sıklığını arttırdığını göstermiştir.

SONUÇ

Polikistik over sendromu hayatın erken dönemlerinde başlayan ve erişkinlik döneminde devam eden karmaşık bir kadın endokrinopatidir. Adolesan dönemde PKOS tanısı alan hastaların metabolik sendrom açısından değerlendirilmesi gereklidir. Çocukluk çağı obezitesinin gün geçtikçe artıyor olması, PKOS semptomlarını şiddetlendirebilir. Adolesan dönemde dengeli diyet ve düzenli egzersiz alışkanlığı edinmek erişkinlik döneminde eşlik edebilecek komorbid hastalıklar sıklığının azaltılmasında anahtar rol oynamaktadır.

Etik Komite Onayı: Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.04.2019 tarihinde 2019/294 protokol numarası ile izin alınmıştır.

Hasta Onamı: Çalışma retrospektif olarak yürütülmüş olup hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

Yazar Katkıları : Fikir – H.T., S.A.; Tasarım – A.B., D.Ö.K.; Denetleme – H.T., D.Ö.K.; Kaynaklar – A.B., E.İ., S.A., H.T.; Malzemeler - A.B., E.İ., H.T.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – E.İ., A.B.; Analiz ve/veya Yorum - H.T., A.B., D.Ö.K., E.İ.; Literatür Taraması - A.B., E.İ., S.A., H.T.; Yazıyı Yazan - A.B., H.T.; Eleştirel İnceleme – E.İ., D.Ö.K., S.A.

Çıkar çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Ibáñez L, Oberfield S.E, Witchel S, Auchus R.J, Chang R.J, Codner E, Dabadghao P, Darendeliler F, Elbarbary N.S, Gambineri A, Garcia Rudaz C, Hoeger K.M, López-Bermejo A, Ong K, Peña A.S, Reinehr T, Santoro N, Tena-Sempere M, Tao R, Yildiz B.O, Alkhayyat H, Deeb A, Joel D, Horikawa R, de Zegher F, Lee P.A. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Pediatr* 2017; 88:371-395.
2. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745-2749.
3. Christensen SB, Black MH, Smith N, Martinez MM, Jacobsen SJ, Porter AH, Koebnick C. Prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Fertil Steril* 2013; 100(2):470-477.
4. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1223-1236.
5. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:48-53.
6. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman JM, Giagulli VA, Signori C, Zambotti F, Dall'Alda M, Spiazzi G, Zanolini ME, Bonora E. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:628-637.
7. Wu S, Divall S, Wondisford F, Wolfe A. Reproductive tissues maintain insulin sensitivity in diet-induced obesity. *Diabetes* 2011; 61:114-123.
8. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005; 353:2578-2588.
9. Martin K, Chang J, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, Shapiro J, Montori VM, Swigloet BA. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1105-1120.
10. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics* 2005; 115:e500-e503.
11. Littlejohn EE, Weiss RE, Deplewski D, Edidin DV, Rosenfield R. Intractable early childhood obesity as the initial sign of insulin resistant hyperinsulinism and precursor of polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20:41-51.
12. Vatopoulou A, Tziomalos K. Management of obesity in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2020; 21(2):207-211.
13. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:492-497.
14. Alemzadeh R, Kichler J, Calhoun M. Spectrum of metabolic dysfunction in relationship with hyperandrogenemia in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:1093-1099.
15. Goss AM, Chandler Laney PC, Ovalle F, Lee Goree L, Azziz R, Desmond RA, G. Bates GW, Goweret BA. Effects of a eucaloric reduced-carbohydrate diet on body composition and fat distribution in women with PCOS. *Metabolism* 2014; 63:1257-1264.
16. Ezeh U, Pall M, Mathur R, Azziz R. Association of fat to lean mass ratio with metabolic dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2014; 29:1508-1517. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu096>
17. Roe AH, Prochaska E, Smith M, Sammel M, Dokras A. Using the androgen excess-PCOS society criteria to diagnose polycystic ovary syndrome and the risk of metabolic syndrome in adolescents. *J Pediatr* 2013; 162:937-941.
18. Geronikolou SA, Bacopoulou F, Cokkinos D. Bioimpedance measurements in adolescents with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Adv Exp Med Biol* 2017; 987:291-299.
19. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19-25.
20. Codner E, Villaruel C, Eyzaguirre FC, Lopez P, Merino PM, Perez-Bravo F, German Iniguez G, Cassorla F. Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents. *Fertil Steril* 2011; 95:702-706.
21. Lucky AW, Biro FM, Simbartl LA, Morrison JA, Sorg NW. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year longitudinal study. *J Pediatr* 1997; 130:30-39.

22. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005; 83:1717-1723.
23. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-47.
24. Caldwell ASL, Edwards MC, Desai R, Jimenez M, Gilchrist RB, Handelsman DJ, Walters KA. Neuroendocrine androgen action is a key extraovarian mediator in the development of polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017; 114:3334-3343.
25. Dabadghao P. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33(3):101272.
26. Nestler JE, Jakubowicz DJ, De Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2001-2005.
27. Cho LW, Jayagopal V, Kilpatrick ES, Holding S, Atkin SL. The LH/FSH ratio has little use in diagnosing polycystic ovarian syndrome. *Ann Clin Biochem* 2006; 43:217-219.
28. Escobar Morreale HF, Asuncion M, Calvo RM, Sancho J, San Milla JL. Receiver operating characteristic analysis of the performance of basal serum hormone profiles for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in epidemiological studies. *Eur J Endocrinol* 2001; 145:619-624.
29. Barth JH, Field HP, Yasmin E, Balen AH. Defining hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome: measurement of testosterone and androstenedione by liquid chromatography–tandem mass spectrometry and analysis by receiver operator characteristic plots. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:611-615.
30. Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Genazzani AR. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome showing different phenotypes have a different metabolic profile associated with increasing androgen levels. *Fertil Steril* 2009; 92:626-634.
31. Rossi B, Sukalich S, Droz J, Griffin A, Cook S, Blumkin A, Guzik DS, Hoegeret KM. Prevalence of metabolic syndrome and related characteristics in obese adolescents with and without polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4780-4786.
32. Diamanti Kandarakis E. PCOS in adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24:173-183.
33. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007; 369(9579):2059.
34. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010; 16:347-363.

Moleküler Kimerizm Metotları: Geçmiş ve Günümüz

Molecular Chimerism Methods: Past and Present

Figen ABATAY SEL, Fatma SAVRAN OĞUZ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Figen ABATAY SEL

İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

figen.abatay@gmail.com

Geliş tarihi / Received : Şubat 10, 2021

Kabul tarihi / Accepted : Mart 12, 2021

Elektronik yayın tarihi : Ocak 01, 2022

Online published

Bu makalede yapılacak atf:

Cite this article as:

Abatay Sel F, Savran Oğuz F.

Moleküler kimerizm metotları:

Geçmiş ve günümüz.

Akd Tıp D 2022; 8(1):82-90.

Figen ABATAY SEL

ORCID 0000-0002-1155-1284

Fatma SAVRAN OĞUZ

ORCID 0000-0002-6018-8936

ÖZ

Kimerizm analizi, hematolojide allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (AHKHT) sonrası hastadaki donör hücre miktarının tespiti için kullanılan bir tanı yöntemidir. Transplantasyon sonrası yapılan kimerizm analizi, donör hücre engraftmanı ve hastalığın relapsı açısından oldukça önemli bilgiler vermektedir. Kimerizm analizi, çeşitli belirteçler ve teknikler kullanılarak yapılmaktadır. Son zamanlarda kantitatif-gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR), dijital droplet-PCR (dd-PCR) ve yeni nesil dizileme (NGS) gibi yeni kimerizm yöntemleri kullanılmaktadır. Bu derlemede multipleks kısa ardışık tekrarlı dizi tabanlı PCR (STR-PCR) yöntemi ile yeni moleküler qRT-PCR, dd-PCR ve NGS yöntemlerinin avantajlı ve dezavantajlı yönleri karşılaştırılıp tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Kimerizm analizi, STR-PCR, qRT-PCR, dd-PCR, NGS

ABSTRACT

Chimerism analysis is a diagnostic method used to determine the amount of donor cells in the patient for hematologic cases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AHCT). Post-transplant chimerism analysis provides very important information in terms of donor cell engraftment and relapse. Chimerism analysis is performed using various markers and techniques. Recently, new chimerism methods have been used such as quantitative-real time polymerase chain reaction (qRT-PCR), digital droplet-PCR (dd-PCR) and next generation sequencing (NGS). In this review, multiplex short tandem repeat based-PCR (STR-PCR) and new molecular methods qRT-PCR, dd-PCR and NGS were compared and discussed in the terms of advantageous and disadvantageous aspects.

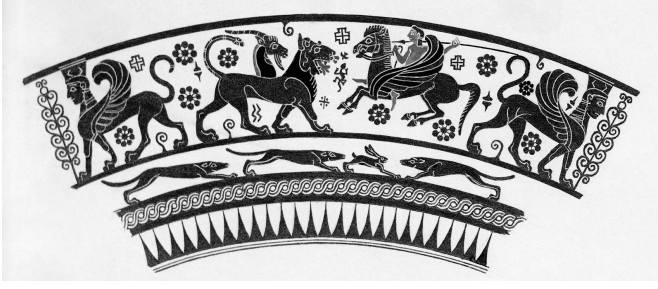
Key Words: Chimerism analysis, STR-PCR, qRT-PCR, dd-PCR, NGS

Kimerizm Tanımı

Kimerizm terimi, birçok sanat eserinde kullanılan ve mitolojide kanatlı bir at olarak tasvir edilen Pegasus'un üzerine binmiş "Bellerophon" ile mücadelesiyle tanınan "Kimera" adlı yaratıktan gelir (1) (Şekil-1). "Homeros'un İlyada" eserinde aslan başlı, keçi gövdeli, yılan kuyruklu ve alev soluyan bir yaratık olarak tasvir edilmektedir. Dünyanın birçok müzesinde, farklı kültürlerde kimera eserlerine rastlanılmaktadır (1).

Tıp literatüründe kimerizm, farklı zigottan köken almış farklı genetik içeriğe sahip birden fazla hücre setinin bir arada bulunması durumudur (2, 3). Bireylerde kimerizm, hamilelik sırasında fetal hücrelerin anne kanına karışması ve hamileliğin morula evresinde iki fertilize olmuş yumurta hücresinin kaynaşması ile spontane olarak gelişebilmektedir (2-4). Bu tip kimerizm gelişimi adli tıp alanının konusu olup ilgi çekici birçok davanın çözümlenmesinde kimerizm vakaları yer almaktadır (5-7). Ayrıca kimerizm analizleri ana-babalık tayini gibi adli vakalar için kullanılmaktadır (8-10). Dışarıdan bir müdahale sonrasında da kimerizm gerçekleşebilmektedir. Müdahale sonucu kimerizm, allojenik doku ve organ transplantasyonu sonrasında gelişebildiği gibi, biyomühendislik alanına giren ve birçok deneysel tedaviye öncülük etmiş olan rekombinant tekniklerin kullanımı sonrasında da gelişebilmektedir (11).

DOI: 10.53394/akd.1037771



Şekil-1:

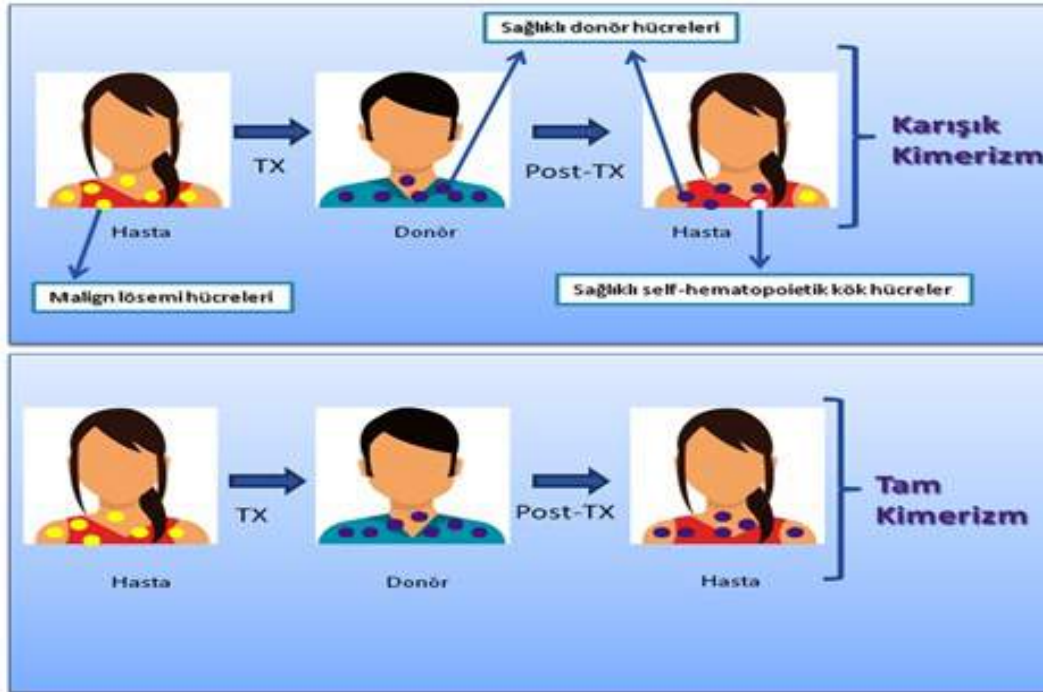
Pegasus üzerindeki Bellephoron ve Kimera figürü Boston 400 olarak adlandırılmış kimera figürü desenli Yunan vazosu New York Güzel Sanatlar Müzesi'nde sergilenmektedir ve M.Ö. 650 yılında yapılmış olduğu kabul görülmektedir.

Hematolojide Kimerizm

Allojenik hücre tedavileri çok çeşitli hastalık ve rahatsızlıklar için kullanılan bir tedavi yöntemidir. Örneğin kardiyak hastalıklarda, son dönem böbrek yetmezliğinde, çeşitli organ hastalıklarında “Allojenik Kök Hücre Tedavileri” kullanılmaktadır (12-14). Hematolojik hastalıkların allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (AHKHT) sonrası uzun süreli izleminde tedavi başarısı birçok faktöre bağlıdır. Bu faktörler; hastaya uygun hazırlık rejimi (hastanın tüm lösemik hücrelerinin yok edilmesinin hedeflendiği stratejik ilaç/terapi seçimi), donör yaşı (daha genç olan donöre ait T hücrelerinin lösemik hücreleri yok etmede daha başarılı oluşu), hastanın AHKHT anındaki durumu (aktif hastalık, hastalığın relaps durumu) ve greft başarısıdır (transplanta-

syon sonrası oluşan greftin lösemik hücrelerini manipüle etme gücü).

Hastanın kimerizm durumu, transplantasyon başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Hematopoetik kök hücrelerin engraftman başarısı “Tam Kimerizm” olma dinamiğine bağlıdır. AHKHT sonrası yapılan kimerizm sonucuna göre hastanın hematopoezinin tamamen ya da > %95 donörden gelen hematopoetik kök hücrelerden oluştuğunu gösteren kimerizm analizi sonucu “Tam Kimerizm” olarak adlandırılır ve bu durum transplantasyon başarısı ile ilişkilidir. Diğer yandan transplantasyon sonrası hematopoezin %95’in altına düştüğü ve hem donörün hem de hastanın hücrelerinden oluşan duruma ise “Karışık Kimerizm” adı verilmektedir (Şekil-2).



Şekil-2:

Hematolojide Tam ve Karışık Kimerizm Lösemik hücreler sarı, sağlıklı donör hücreleri mor, sağlıklı hasta hücresi ise beyaz renkli olarak gösterilmiştir. TX:Transplantasyon, Post-TX: Transplantasyon sonrası

Karışık kimerizm, yeniden tam kimerizme dönebileceği gibi, artan ve stabil karışık kimerizm olarak da seyredebilir. Split ve mikrokimerizm terimleri de sıklıkla yer alan kavramlardır. “Split kimerizm” transplantasyon sonrası gelişen dinamiklerden biridir. Transplantasyon sonrası hastada bir lenfosit hücre alt grubunun donörden, diğer bir lenfosit hücre alt grubunun ise hastadan kaynaklı olma durumudur. Ayrıca total DNA’nın kullanıldığı hasta örneklerinde tam kimerizm çıkarken, lenfosit alt gruplarında durum bunun aksine karışık

kimerizm şeklinde gözlenebilmektedir. “Mikrokimerizm” terimi ise %0,1–0,3 oranında donöre ait hücrelerin hastada görülme durumudur. Birden fazla doğumu olan annelerde, cinsiyet uyumsuz kan transfüzyonları sonucunda ve solid organ transplantasyonu sonrası donör lenfositlerinin neden olduğu kimerizm durumunu anlatmak için kullanılan bir terimdir (15-17). Tablo-1’de kimerizm çeşitleri ile tanımlamaları verilmiştir.

Tablo-I: Kimerizm çeşitleri

Kimerizm Durumu	Tanımı
Tam Kimerizm	Transplantasyon sonrası > % 95 ve üstü donör hücre hattına sahip olma durumu
Karışık Kimerizm	Transplantasyon sonrası % 95-5 arası donör hücre hattına sahip olma durumu
Artan Karışık Kimerizm	Ardışık yapılan kimerizm testleri sonucu % 5 oranına doğru yaklaşan donör hücre hattına sahip olma durumu
Stabil Karışık Kimerizm	Ardışık yapılan kimerizm testleri sonucu aynı düzeyde seyreden karışık kimerizm durumu
Mikrokimerizm	Anne ile fetüs arasında, doku transplantasyonu ve nadiren de kan transfüzyonu yolu ile az miktarda başka bir hücre hattına sahip olma durumu
Split Kimerizm	Total DNA'dan yapılan test sonucunun tam kimerizm olmasına karşın, lökosit alt gruplarına yapılan testin karışık kimerizm tespit edilmesi durumu

Transplantasyon Başarısını Etkileyen Kimerizm Analizi Dinamikleri

Tüm transplantasyon hekimlerinin birincil amacı transplantasyon sonrasında hastada tam bir remisyon elde edip yaşam süresini uzatmaktır ve bu durum transplantasyon sonrası hastanın uzun süreli takibine bağlıdır. Bu takip, kimerizm izlemi ile yapılmaktadır ve izlemin hangi zamanlarda yapılacağına önemli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (18). Transplantasyon sonrası +30., +60. ve +100. günlerde kimerizm analizi değerlendirme açısından önemli süreçler olduğu, ayrıca 6., 9., 12., 15. ve 18. aylarda yapılan izlemin, transplantasyonun başarı seyrini değiştirdiği öne sürülmektedir (19). Transplantasyon başarısını olumsuz yönde etkileyen artan karışık kimerizm vakalarının, düşük doz donör lenfosit infüzyonu ve transplantasyon öncesi alınan immünsüpresyonların transplantasyonun hemen ardından devam edilmesi sebebiyle oluştuğu düşünülmektedir (18, 20).

Kimerizm analizinin hassaslığını etkileyen önemli faktörlerden biri de, hastadan alınacak olan kan örneğinin kökenidir (21). Rutin kimerizm analizleri için periferik kan kök hücreleri yerine kemik iliğinden alınan numunelerin daha hassas sonuçlar verdiği ve periferik kandan alınan örneklerden elde edilmiş olan tam kimerizm sonuçlarının dikkatle yorumlanması tavsiye edilmektedir (21, 22).

Transplantasyon başarısının etkileyen dinamikler arasında kimerizm izleminde kullanılacak yöntemin seçilmesi de bulunmaktadır. Kimerizm izleminde birçok yöntem mevcuttur. Eritrosit fenotipleme, Floresans İn Situ Hibridizasyon (FISH) ve DNA polimorfizmine dayanan PCR yöntemleri kimerizm için geçmişten günümüze kadar kullanılan yöntemler arasında yer almaktadır. Cinsiyet-uyumsuz transplantasyonlarda FISH tekniği tercih edilebilmektedir. FISH tekniğinde diğer tekniklerden farklı olarak donörün DNA'sına gerek kalmadan çalışma yapılabilmektedir. FISH ve eritrosit fenotipleme yöntemleri uzun sürmesinin yanı sıra duyarlılık açısından düşük kalmaktadır. Kimerizm analizi için, multipleks STR-PCR yöntemi altın standart yöntem

olarak kabul edilmektedir. Son dönemlerde PCR tabanlı farklı moleküler yöntemler ve farklı duyarlılıklara sahip metotlar geliştirilmiştir. Tablo-II'de moleküler kimerizm yöntemleri avantaj ve dezavantajlarıyla belirtilmiştir.

Tablo-II: Moleküler kimerizm yöntemlerinin karşılaştırılması

Yöntem	Kısıtlılığı (%)	Avantaj	Dezavantaj
RFLP	1-10	Semi-kantitatif	Uzun sürede sonuç raporlama ve tekniğin uygulamasının zor oluşu
VNTR	1-5	Semi-kantitatif	Uzun sürede sonuç raporlama
STR	1-3	Semi-kantitatif, multipleks sistemde 3 iş gününde sonuç raporlayabilme	Erken dönem karışık kimerizmi yakalamak için sık aralıklarla test izlemine gerek duyulması
qRT-PCR	0,1	Kantitatif, DNA izolasyon işlemiyle 3 saatte sonuç raporlayabilme	Kimerizm izlemi için birden fazla (en az 3) informatif belirtece ihtiyaç duyulması
dd-PCR	Tekrar edilebilir bir yöntem	Kantitatif, standart eğriye ihtiyaç duyma, 45 dakikada sonuç raporlayabilme	Maliyet yüksekliği, kimerizm izlemi için birden fazla informatif belirtece ihtiyaç duyulması
NGS	0,001	Kantitatif, tek bir tüpte çalışabilme avantajı, 5 saatte sonuç raporlayabilme	Maliyet yüksekliği, test ve analizinin kompleksliği ve biyoinformatik bilgilerin doğru yorumlanabilmesi

KİMERİZM ANALİZİNDE KULLANILAN MOLEKÜLER YÖNTEMLER

Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi

Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (RFLP) metodolojisi genomik DNA'nın restriksiyon endonükleaz aktivitesi ile farklı uzunluklarda kesimiyle ilişkilidir (23). Bu yöntem, kişiden kişiye farklı sayıda tekrar eden ve bu nedenle değişen uzunluklarda oluşan restriksiyon bölgelerinin hibridizasyon problemleriyle ayırımına dayanan bir yöntem olarak tanımlanabilir. Tüm restriksiyon parçaları southern blotting tekniği ile jelden membrana DNA parçaları transfer edilir ve büyüklükler buradan tespit edilir. RFLP metodunda dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli nokta, genomik DNA'nın konsantrasyonudur. Bu yöntemde gerek işlemlerin uzunluğu gerekse testin doğru çıkması için gereken DNA miktarının fazlalığı bu yöntemin uygulanabilirliği önündeki engeller arasında sayılmaktadır.

Minisatellitler: Değişken Sayılı Ardışık Tekrarlar

Laboratuvarlarda PCR yönteminin kullanılmaya başlanması ile birlikte spesifik sekansların komplementleri olan primerler aracılığıyla çeşitli bölgelerin amplifikasyonu gerçekleştirilerek RFLP yöntemine göre daha kolay yöntem-

ler geliştirilmiştir. Bunlardan biri DNA'nın ardışık tekrarlı bölgelerinin kullanılmasına dayanmaktadır ve bu bölgeler kimerizm metodu için sıklıkla kullanılan genom bölgeleridir. Bu ardışık tekrarlı bölgelere "satellit" adı verilir ve genomda bulunduğu bölge, uzunluk ve baz çiftlerinin tekrarlarına göre üçe ayrılmaktadırlar:

1. Makrosatellit
2. Mikrosatellit
3. Minisatellit

Satellitler DNA'nın 1000–100.000 tekrarları içeren bölgeleridir.

Makrosatellitler genomun büyük bir bölümünde, kromozomların sentromer ve telomer bölgelerinde bulunur. Genellikle CpG adacıklarından zengin olan makrosatellitler kromatin organizasyonunda yapısal ve düzenleyici bir role sahip olduğu kabul edilmektedir (24).

Tüm satellit bölgeler 100 milyon baz çifti uzunluğunda, heterokromatin bölgeler içermektedir. Kimerizm analizinde mikrosatellitler ve minisatellitlerin özelliklerinden faydalanılarak PCR tabanlı laboratuvar teknikleri geliştirilmiştir.

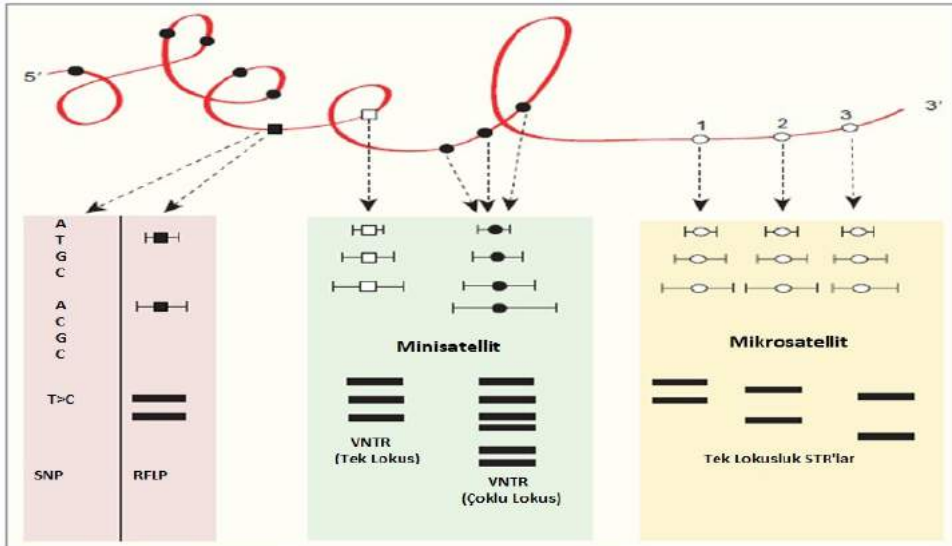
Minisatellitler 9–100 baz çiftlik tekrarlarla 500–30.000 baz çifti uzunluğunda olan ve genellikle ökromatin bölgede yer alan ardışık tekrarlı bölgelerdir. Minisatellitler, değişken sayılı ardışık tekrarlar (VNTR) olarak bilinmektedir. VNTR yöntemi, uzun sürede sonuç vermesi ve hassasiyetinin düşük olması nedeniyle günümüzde tercih edilen bir yöntem değildir. Ayrıca kantitatif bir değerlendirme olarak sağlayamaması ve diğer yöntemlere kıyasla çok daha fazla DNA konsantrasyon ve miktarının gerekliliğinden dolayı bu yöntem tercih edilmemektedir.

Mikrosatellitler: Kısa Ardışık Sayılı Tekrarlar

Mikrosatellitler genomun her yerine dağılmış durumda olan tekrarlı bölgelerdir. Kısa Ardışık Tekrarlar (STR) olarak

adlandırılırlar. Bu tekrar bölgeleri 2–6 baz çiftinin ardışık tekrarından oluşmakta olup genomda 10.000–100.000 baz çiftlik bir uzunluğa sahiptirler. VNTR ile karşılaştırıldığında ardışık tekrar uzunluğu daha fazla olmasına karşın daha küçük birimler oluşturmaktadır. Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), RFLP, VNTR ve STR'lar genomda farklı bölgelerde, farklı uzunluklarda bulunup farklı ayırım gücüne sahiptirler (Şekil-3) (25).

Kapiller elektroforeziyle çalışan ve 96 kuyucuklu plate'in tek bir kuyucuğunda hastanın birden fazla lokusa ait ayırt edici bilgileri veren multipleks STR-PCR yöntemi, kimerizm analizi için altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (26, 27). Bu yöntem ile bilgilendirici (informatif) lokus ayırımı; farklı boylardaki moleküler belirteçler ve farklı renklerdeki primerler aracılığıyla sağlanabilmektedir. Bir diğer önemli avantajı ise az miktarda hücreden elde edilen DNA ile kolay bir şekilde kimerizm izlemi yapılabilmesine olanak sağlamasıdır. İformatif lokusların seçimi ve sonrasında bu lokuslar üzerinden yapılan izlem ile manuel bir veri analizi yapılmasını gerektirir ve bu durum zaman alıcıdır. Bu yöntemle analiz sonucu iki ya da üç iş günü içinde verilebilmektedir. Karışık Kimerizm saptanması durumunda Thiede ve arkadaşlarının 1999 yılında yayınlamış oldukları denklem ile analiz yazılımındaki informatif lokuslara ait alanlardan kantitatif bir değer hesaplanabilmektedir (28). Semi-kantitatif bir analiz sonucu verilmesi insan hatalarına karşı açık kılabilir. Buna karşılık R tabanlı programlama ile yazılmış ve ücretsiz erişim sunulan RChimerism programı, STR-PCR yöntemini hem kantitatif hale dönüşmesine hem de analizin daha kısa sürede gerçekleşmesine sebep olacağı öne sürülmüştür (29). Ayrıca RChimerism ile çift donörlü kordon kanı transplantasyonu sonrası oluşan hemato-pozden her iki donöre ait hücrelerin yüzdesinin verilebileceğini belirtmişlerdir.



Şekil-3: Kimerizm Yönteminde Kullanılan DNA Polimorfizmleri Polimorfizm popülasyonunda % 1'in üzerinde bulunan çeşitli DNA sekanslarındaki değişim olarak tanımlanmaktadır. Bu değişimler DNA sekansındaki tek bir nükleotidin değişikliği olabileceği gibi, sekansların uzunlukları ve tekrarlarını kapsayan bölgeler şeklinde de olabilir. ■:RFLP ve SNP'leri göstermektedir. Bu şekilde sol tarafta, RFLP tek bir lokusta bulunan ve sabit boyutlu iki polimorfik bant üretmektedir. SNP ise bu restriksiyon alanındaki tek bir baz çiftinin değişikliğini göstermektedir (T>C), □: işaretleri ise tek bir lokustaki VNTR bantlarını göstermektedir. Bu polimorfizmler RFLP'lere göre daha informatiftir, ●: Farklı tek lokus VNTR'larının birleşimi (Çoklu VNTR) gösterilmiş olup bu tip polimorfizm ise bireyler bazında değerlendirilme yapıldığında çok daha karakteristik ve ayrıntılı bilgi verebilmektedir, ○: Mikro satellitler gösterilmektedir. Her bir STR, tek lokustaki VNTR gibi farklı bir profil oluşturur. PCR ile multipleks çalışıldığında ise VNTR'lara göre oldukça yüksek ayırım gücüne sahiptir.

Kantitatif Gerçek Zamanlı PCR

Günümüzden 25 yıl kadar önce, moleküler diyagnoz ve araştırma yöntemlerinde PCR kullanımını sonrasında, geleneksel PCR'a göre daha hızlı, hassas ve kolay olan kantitatif gerçek zamanlı PCR (qRT-PCR) olarak adlandırılan bir yöntem geliştirilmiştir (30). qRT-PCR yönteminde negatif ve pozitif kontrol eklenmesiyle, STR-PCR'a göre yöntemin doğruluğu, çalışması ve kontaminasyonu gibi testin hassasiyetini etkileyen risk faktörleri giderilmiştir.

Kantitatif kimerizm yönteminde real time metodu için TaqMan floresan tekniği kullanılmaktadır. TaqMan probunun genel özelliği 5'-3' uçlarında Haberci-5' (reporter) ve Susturucu-3' (quencher) denilen boyalar bulunmakta olup bu problemler arasında ise hedef sekansa yönelik primer yer alır. Proben 5' ucunda FAM (6-karboksifluoresen), 3' ucunda ise TAMRA (6-karboksitetrametilrodamin) olarak adlandırılan floresanlar bulunur. Çoğu probda haberci-5' ucunda bir diğer floresan olan VIC ile birlikte iki boya kullanılmaktadır (31). *Aequorea victoria*'dan elde edilen VIC, yoğun yeşil floresan ışığa sahiptir. Bu boyaların kullanılması testin hassasiyetini etkileyen en önemli unsurlarından biridir. Belli sıcaklıklarda ve döngülerde kurulan PCR sonrası real time cihazında problemler arasında bulunan sekans bölgesi amplifiye olmaya başladıkça floresan ışıkları lazer ışığının etkisi ile soğurup ışımaya başlamaktadır. Bu ışımaya şiddeti ile PCR, ilgili analiz yazılımında izlenebilir olmakta, aynı anda negatif ve pozitif kontrollerin takibi de yapılabilmektedir. Kullanılan yazılım aracılığıyla tam bir kantitatif değerlendirme yapılarak, STR-PCR yönteminden farklı olarak insan kaynaklı hesaplamaların da önüne geçilebilmektedir.

İnsersiyon ve delesyonlar (InDel) ile SNP'ler bu yöntemde belirteç olarak kullanılır (32-34). Belli bir baz pozisyonunda tek bir nükleotidin değişmesi olarak tanımlanan SNP, DNA replikasyonu sırasında oluşan hatalar sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. Çeşitli hastalıklara yatkınlık, farmakogenetik araştırmalar, epidemiyolojik çalışmalar gibi birçok konuda SNP'lerden yararlanıldığı gibi kimerizm analizinde de ayırt edici özelliğinden yararlanılmaktadır. SNP belirteçlerinin kullanıldığı qRT-PCR kimerizm analizi, STR-PCR yöntemine göre hassas olmasının yanında, relaps riski yüksek olan hastaların daha erken tespitinde oldukça avantajlıdır (35). Diğer yandan InDel belirteçlerin kullanıldığı kantitatif real time metodu iyi karakterize edilmiş bir yöntem olduğu gösterilmiştir (36). Özellikle akut lösemili hastanın artan karışık kimerizm statusünde olanlar için, relaps riskinin izlenmesinde ve önlenmesinde oldukça hassas ve kolay bir metot olduğu öne sürülmüştür (33).

Dijital Droplet PCR

En son geliştirilmiş teknolojilerden biri olarak kabul edilen dijital droplet-PCR (dd-PCR), konvansiyonel olarak bilinen PCR'dan oldukça farklı bir metoda sahiptir. Bu yöntem ile kullanılan az miktardaki DNA, sıvı fazdaki damlacıklara bölünerek ve kopyalarının amplifikasyonu ile tespiti sağlanmaktadır (37). dd-PCR metoduyla süper miks denilen ve sonrasında cihazda damlacıklara bölünen özel bir master miks ile hedef bölgelerin olduğu primer-prob birleşiminden oluşan belirteçler aracılığıyla gerçekleştirilir. Hedef bölgeye

ait belirteç ve bir DNA molekülü PCR cihazında damlacıklara ayrılır. Bu damlacık pozitif damlacık olarak seçilir ve kantitatif değerlendirilmesi, pozitif damlacıklar üzerinden yapılır. Cihazdaki emülsiyon stabilize edici madde içeren damlacık oluşturma yağı ile dolu olan kanaldan damlacıklar sıra halinde geçerler ve bu sırada lazer ile aktive olan belirteçlerin rengine göre ayrımı yapar. Bu belirteçler qRT-PCR'da olduğu gibi yine VIC, FAM boyalarını içerir. Her bir plate'in kuyucuğundaki farklı belirteçlerin kullanılmasıyla bu yöntemden oldukça hassas ve doğru sonuçlar elde edilmesi sağlanır. Yöntemin en önemli avantajının konsantrasyondaki hedef bölgelerin sayısı bilindiği için standart bir eğriye gerek duyulmaması olduğu belirtilmiştir (37). Yani ayrı ayrı pozitif ve negatif şekilde hedefe yönelik floresan şiddetinin sinyali ölçülmekte olup bu sinyalden pozitif olanlar "bir", negatif olanlar "sıfır" olacak şekilde ikili bir kod tekniği kullanılmaktadır. Veriler Poisson dağılımına göre hesaplanır, böylece DNA kopya sayıları doğrudan standart eğriye gerek kalmadan hesaplanabilmektedir. Bu yöntem ile STR-PCR ve qRT-PCR yöntemleri karşılaştırıldığında karışık kimerizm vakalarında erken nüksün tespiti ile AHKHT hastalarının sağ kalımını önemli oranda olumlu olarak etkileyebileceğini ve daha hızlı bir protokol ile bir adım önde olabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (38, 39).

Yeni Nesil Dizileme

Son dönemde birçok araştırma ve rutin laboratuvarı, oldukça hassas sonuç veren Yeni Nesil Dizileme (NGS) yöntemini kullanmaktadırlar (40-42). Genel olarak NGS üç ana basamaktan oluşmaktadır: 1- Kütüphane oluşturma, 2- DNA parçalarının ayrı ayrı dizilemesi, 3- Dizilerin birleştirilmesi. Bu yöntemde genomik olan DNA parçalara ayrılır ve ardından denatürasyona uğrayan DNA'lara adaptör moleküllerin bulunduğu primerler bağlanır. Mikroskopi lamına benzeyen özel slaytlara adaptör protein bağlı DNA örnekleri eklenir ve cihazdaki amplifikasyon ardından klonal olarak örneklerin çoğalması, denatürasyon ardından kümelerin oluşması şeklinde bir protokol akışı vardır. Nükleotidlerin 3'OH uçları kimyasal olarak slayta bağlanmış ve kapanmış olduğundan zincir sonlanmasına neden olur ve reaksiyon sonlanır. Elde edilen tüm bilgiler bilgisayar ortamında uygun yazılım üzerinde biyoinformatik araçlar kullanılarak analiz edilir. Kimerizm analizi için de NGS yöntemi geliştirilmiş ve verimli sonuçlar elde edilmiştir (43, 44). Hatta SNP tabanlı geliştirilmiş olan NGS yönteminin karışık kimerizm tespiti zor olan minimal rezidüel hastalığın (MRH) tespitinde oldukça başarılı, hatta altın standart yöntemine göre daha üstün olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur (44).

TARTIŞMA

Allojenik Hematopoetik Kan Kök Hücre Transplantasyonu sonrası kimerizm izlemi birçok yönden transplantasyon başarısı açısından oldukça önemlidir. Kimerizm izlemi, relapsa dönebilen veya karışık kimerizmin erken tespitini sağlayarak hızlı bir şekilde gerekli tedavi protokolünün oluşturulmasına yardımcı olabilmektedir. Özellikle artan karışık kimerizm vakaları için normal seyirli devam eden

kimerizm izlemlerine göre daha sık aralıklarla oluşturulmuş bir ajanda ile kimerizm takip edilmektedir. Sık aralıklı artan karışık kimerizm izlemindeki amaç, seçilmiş olan tedavinin hastadaki yanıtını izlemek, doz ayarlarını iyileştirmek ve gerekli ise alternatif tedavi seçimlerini değerlendirmektir. Kimerizm izleminde transplantasyon başarısını sağlamak ve devam ettirmek için en önemli unsurlar, yöntemin seçimi ve uygulama stratejisidir. Bunlardan multipleks STR-PCR altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (45, 46). Ancak periferik kandan alınan örneğin total lökosit DNA kullanılarak STR-PCR kimerizm sonucu analizlerinde sensitivitesinin yeterli olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (46–48). Bir diğer dezavantajı ise semi-kantitatif bir yöntem olmasıdır. Karışık kimerizm gözlenmesi durumunda kullanılan yazılımdaki transplantasyon öncesi-sonrasına ait piklerin yorumlanıp manuel olarak hesaplaması zorunluluğu, insan kaynaklı hatalara sebep olabilmektedir (28). Bu dezavantajlı durumun ücretsiz olarak sunulan, R tabanlı bir program ile çözülebileceği ve kantitatif bir sonuç verebileceği öne sürülmüştür (29). Teknolojinin gelişmesi ile birlikte qRT-PCR yöntemi kimerizm izleminde kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle MRH tespiti için, STR-PCR yöntemine göre daha hassas yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Periferik kandan elde edilen DNA ve TaqMan teknolojisi kullanılan yöntemle % 0,1 oranında hasta hücrelerini tespit edebildiği gösterilmiştir (36). Bundan dolayı multipleks STR-PCR yanında qRT-PCR yöntemi kullanımının özellikle relapsa dönebilecek riskli AHKHT hastalarının karışık kimerizm tespitinde kullanımının avantajlı olabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (49, 50). Erken relapsın tespiti ile hastaya uygulanacak tedavi seçeneklerinin erken başlatılması, transplantasyon başarısına ve dolayısıyla hasta sağ kalım üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir (51). qRT-PCR ayrıca multipleks STR-PCR yöntemine göre sonuç verme süresi bakımından avantajlı durumdadır. STR-PCR ile ortalama iki ya da üç iş günü içerisinde sonuç verilebiliyorken qRT-PCR ile bu süreyi saatlere düşürmek mümkün kılınmaktadır. Yapılan testin ardından yazılımdan direkt olarak kantitatif değerlendirme alınmaktadır ve böylece hesaplama hatasının gerçekleşmesi engellenmektedir. Kimerizm haricinde birçok hastalık ve diyagnoz testleri için qRT-PCR yöntemi kullanılır ve bu testler için çok az miktarda DNA yeterli olmaktadır. Kimerizm için geliştirilmiş qRT-PCR metodunda bir hasta için en az altı kuyucuk kullanıldığından, STR-PCR ile karşılaştırıldığında daha fazla DNA örneğine ihtiyaç duyulmaktadır. Hastanın qRT-PCR ile kimerizm izlemi başka bir laboratuvara geçecek ise hastanın transplantasyon öncesi yeterli DNA'sı transfer edilen merkeze temin edilmelidir (52). Yine bu yöntemin yüksek hassasiyetine rağmen, tekrarlı testlerin yapılmasının gerekli olması, bir hasta için en az altı kuyucukta testin tekrar edilmesi kantitatif değer verme gücünü sınırlamaktadır (53). Son zamanlarda geliştirilen dd-PCR kimerizm yöntemi birçok açıdan umut vaat etmektedir. Binlerce miktarda çoğaltılmış PCR ürünü olan amplikonlar ve reaksiyona girmiş olan primer-probe çifti, cihazda her biri, bir damlacıkta bulunmak üzere ayrılırlar ve analiz bu damlacıklar üzerindeki ışınla yapılmaktadır. Flow sitometri ve real time metodlarının hibridi gibi şekillendirilmiş, geleneksel

metotlardan oldukça farklı olan bu yöntemle tam bir kantitatif değerlendirme yapılabilmektedir (37). Bu yöntem ile qRT-PCR yöntemleri karşılaştırıldığında dikkat çekici şekilde daha hassas ve kolay olduğu gösterilmektedir (38). Yöntemin düşük DNA konsantrasyonunda çalışabilmesi, tekrarlanabilir ölçümler yapılıyor olabilmemesi, testin uygulama kolaylığı, hızlı ve yine dijital bir platformdan sonuç verebilmesi dd-PCR yönteminin avantajlarının en önemli faktörleri arasında sayılabilir. Özellikle çok küçük konsantrasyonlarda DNA elde edilen lenfosit hücre alt gruplarının kimerizm izleminin hızlı, kolay ve STR-PCR ile korele sonuçlar verdiği gösterilmiş olan çalışmalar mevcuttur (39). Dizileme yöntemlerinin hızlı gelişimi ile birlikte kimerizm için yeni nesil dizileme yöntemi kullanılabilir hale gelmiştir (54). Biyoinformatik tabanlı bir sonuç vermesi, STR belirteçleri üzerinden izlemin yapılması NGS yönteminin avantajlarındandır. NGS yönteminde, qRT-PCR yöntemine göre çok az DNA örneğinde bile 100 kattan fazla veri elde edilebilmektedir. Pettersson ve arkadaşları, geliştirmiş olduğu NGS tabanlı kimerizm yöntemiyle, STR-PCR ve qRT-PCR'in birlikte kullanıldığı kimerizm izleme stratejisinin yerine geçebileceği, MRH'de lenfosit hücre alt grupları kimerizm izlemi için de kullanılabilirliğini ileri sürmektedirler (43). Ayrıca MRH tespitinde SNP-NGS yönteminin, STR-PCR'a göre daha üstün olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (44). Her ne kadar diğer moleküler kimerizm metodlarına göre daha kesin ve hassas sonuç verse de, analizinin ve test protokolünün uzunluğu ve kompleks yapısı, maliyetinin yüksekliği ve yöntemin uygulanabilirliği, NGS kimerizm yönteminin önünde aşılması gereken engellerin arasında yer almaktadır.

SONUÇ

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası kimerizm izlemi transplantasyon başarısında önemli bir yer almaktadır. Moleküler kimerizm yöntemlerinin gelişmesi ile yıllar içinde PCR tekniğinin çeşitli modifikasyonlarıyla farklı seçenekler ve oldukça hassas yöntemler geliştirilmiştir. Son yıllarda ise kanser taramasından, genom araştırmalarına, transplantasyon öncesi “insan lökosit antijen” uyumundan, birçok araştırma alanında kullanılabilen yeni nesil dizileme yöntemi de kimerizm izlemi için modifiye edilmiş ve oldukça başarılı sonuçlar açıklanmıştır. Bu derlemede altın standart olan STR-PCR kimerizm yöntemine alternatif yöntemler avantajları ve dezavantajları ile birlikte açıklanmıştır. Transplantasyon sonrası kimerizm izleminde hangi yöntemin seçileceği ve hangi sıklıklarla uygulanacağı hastalığın türüne, relaps riskine, transplantasyon hekiminin takip stratejisine, takip laboratuvarının sahip olduğu altyapı ve koşullarına bağlı olmaktadır. Ancak günümüzde geliştirilen kimerizm yöntemleri değerlendirildiğinde, çok daha az miktarda DNA'nın hassas ve kantitatif sonuçlar verdiği alternatif yöntemler, geleneksel olan altın standart yöntemin yerini alabileceği yönündedir.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Schmitt M. Bellerophon and the Chimaera in Archaic Greek Art. *American Journal of Archaeology* 1966; 70(4):341-7.
2. Anderson D, Billingham RE, Lampkin GH, Medawar PB. The use of skin grafting to distinguish between monozygotic and dizygotic twins in cattle. *Heredity* 1951; 5:379-97.
3. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 93(2):705-8.
4. Boklage CE. Embryogenesis of chimeras, twins and anterior midline asymmetries. *Hum Reprod* 2006; 21(3):579-91.
5. Koopmans M, Kremer Hovinga IC, Baelde HJ, Fernandes RJ, de Heer E, Bruijn JA, Bajema IM. Chimerism in kidneys, livers and hearts of normal women: implications for transplantation studies. *Am J Transplant* 2005; 5(6):1495-502.
6. Yu N, Kruskall MS, Yunis JJ, Knoll JH, Uhl L, Alosco S, Ohashi M, Clavijo O, Husain Z, Yunis EJ, Yunis JJ, Yunis EJ. Disputed maternity leading to identification of tetragametic chimerism. *N Engl J Med* 2002; 346(20):1545-52.
7. Novotný J, Lotz P, Müller S, Steinlein O. Identification of tetragametic human chimerism by routine DNA profiling. *Int J Legal Med* 2019; 133(4):989-92.
8. Verdiani S, Bonsignore A, Casarino L, Ferrari GM, Zia SC, De Stefano F. An unusual observation of tetragametic chimerism: forensic aspects. *Int J Legal Med* 2009; 123(5):431-5.
9. Crouse CA, Schumm J. Investigation of species specificity using nine PCR-based human STR systems. *J Forensic Sci* 1995; 40(6):952-6.
10. Manasatienkij C, Ra-ngabpai C. Clinical application of forensic DNA analysis: a literature review. *J Med Assoc Thai* 2012; 95(10):1357-63.
11. Walseng E, Köksal H, Sektioglu IM, Fane A, Skorstad G, Kvalheim G, Gaudernack G, Inderberg EM, Walchli S. TCR-based chimeric antigen receptor. *Sci Rep* 2017; 7:10713.
12. Rautenberg C, Germing U, Haas R, Kobbe G, Schroeder T. Relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation: Prevention, detection, and treatment. *Int J Mol Sci* 2019; 20(1):228.
13. Quader M, Toldo S, Chen Q, Hundley G, Kasirajan V. Heart transplantation from donation after circulatory death donors: Present and future. *J Card Surg* 2020; 35(4):875-85.
14. Augustine J. Kidney transplant: New opportunities and challenges. *Cleve Clin J Med* 2018; 85(2):138-44.
15. Bloch EM, Jackman RP, Lee TH, Busch MP. Transfusion-associated microchimerism: the hybrid within. *Transfus Med Rev* 2013; 27(1):10-20.
16. Ma KK, Petroff MG, Coscia LA, Armenti VT, Adams Waldorf KM. Complex chimerism: pregnancy after solid organ transplantation. *Chimerism* 2013; 4(3):71-7.
17. Trivedi HL, Vanikar AV, Modi PR, Shah VR, Vakil JM, Trivedi VB, Khemchandani SI. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation, mixed chimerism, and tolerance in living related donor renal allograft recipients. *Transplant Proc* 2005; 37(2):737-42.
18. Bader P, Kreyenberg H, Hoelle W, Dueckers G, Handgretinger R, Lang P, Kremens B, Dilloo D, Sykora KW, Schrappe M, Niemeyer C, Von Stackelberg A, Gruhn B, Henze G, Greil J, Niethammer D, Dietz K, Beck JF, Klingebiel T. Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: possible role for pre-emptive immunotherapy? *J Clin Oncol* 2004; 22(9):1696-705.
19. Rettinger E, Willasch AM, Kreyenberg H, Borkhardt A, Holter W, Kremens B, Strahm B, Woessmann W, Mauz-Koerholz C, Gruhn B, Burdach S, Albert MH, Schlegel PG, Klingebiel T, Bader P. Preemptive immunotherapy in childhood acute myeloid leukemia for patients showing evidence of mixed chimerism after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2011; 118(20):5681-8.
20. Guz K, Nasilowska B, Tomaszewska A, Orzinska A, Smolarczyk-Wodzinska J, Krzemienowska M, Halaburda K, Przybylski M, Jedrzejczak WW, Marianska B, Brojer E. Real-time PCR analysis of chimerism in T cell subsets as an early predictor of Graft-versus-host-disease following allogeneic stem cell transplantation. *Ann Transplant* 2015; 20:720-8.
21. Stumph J, Vnencak-Jones C, Koyama T, Frangoul H. Comparison of peripheral blood and bone marrow samples for detection of post transplant mixed chimerism. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41:589-590.
22. Bach C, Steffen M, Roesler W, Winkler J, Mackensen A, Stachel KD, Metzler M, Spriewald BM. Systematic comparison of donor chimerism in peripheral blood and

- bone marrow after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Cancer J* 2017; 7(6):e566.
23. Botstein D, White RL, Skolnick M, Davis RW. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *Am J of Hum Genet* 1980; 32(3):314-31.
 24. Dumbovic G, Forcales SV, Perucho M. Emerging roles of macrosatellite repeats in genome organization and disease development. *Epigenetics* 2017; 12(7):515-26.
 25. Trent RJ. Genes to personalized medicine. In: Trent RJ. *Molecular Medicine: genomics to personalized health-care*. 4th Ed. San Diego, CA, USA, Academic Press 2012: 1-37.
 26. Dumache R, Enache A, Barbarii L, Costantinescu C, Pascalau A, Jinca C, Arghirescu S. Chimerism monitoring by short tandem repeat (STR) markers in allogeneic stem cell transplantation. *Clin Lab* 2018; 64:1535-43.
 27. Lawler M, McCann SR, Conneally E, Humphries P. Chimerism following allogeneic bone marrow transplantation: Detection of residual host cells using the polymerase chain reaction. *Br J Haematol* 1989; 73(2):205-10.
 28. Thiede C, Florek M, Bornhäuser M, Ritter M, Mohr B, Brendel C, Ehninger G, Neubauer A. Rapid quantification of mixed chimerism using multiplex amplification of short tandem repeat markers and fluorescence detection. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(10):1055-60.
 29. Siddiqui Z, Maldonado J, Grojean J, Ye F, Zhang D, Longtine J, Ahn TH, Guo H. Rchimerism: An R package for automated chimerism data analysis. *J Mol Diagn* 2020; 22(1):21-9.
 30. Hagen-Mann K, Mann W. RT-PCR and alternative methods to PCR for in vitro amplification of nucleic acids. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995; 103(3):150-5.
Butler JM. DNA Quantitation. In: John M. Butler. *Advanced Topics in Forensic DNA Typing: Methodology*. 1st Ed. Maryland, USA: Academic Press 2012: 49-67.
 32. Cheranev VV, Loginova MA, Kutyavina SS, Smirnova DN, Zorina NA, Minaeva NV, Paramonov IV. [Experience introduction of quantitative analysis of chimerism after allogeneic stem cell transplantation by real-time PCR with InDel polymorphism.]. *Klin Lab Diagn* 2019; 64(12):762-8.
 33. Jacque N, Nguyen S, Golmard JL, Uzunov M, Garnier A, Leblond V, Vernant JP, Bories D, Dhédin N. Chimerism analysis in peripheral blood using indel quantitative real-time PCR is a useful tool to predict post-transplant relapse in acute leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50(2):259-65.
 34. Almeida CA, Dreyfuss JL, Azevedo-Shimmoto MM, Figueiredo MS, de Oliveira JS. Evaluation of 16 SNPs allele-specific to quantify post hSCT chimerism by SYBR green-based qRT-PCR. *J Clin Pathol* 2013; 66(3):238-42.
 35. Elmaagacli AH. Real-time PCR for monitoring minimal residual disease and chimerism in patients after allogeneic transplantation. *Int J Hematol* 2002; 76 Suppl 2:204-05.
 36. Alizadeh M, Bernard M, Danic B, Dauriac C, Birebent B, Lapart C, Lamy T, Le Prise PY, Beauplet A, Bories D, Semena G, Quelvennec E. Quantitative assessment of hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Blood* 2002; 99:4618-25.
 37. Huggett JF, Cowen S, Foy CA. Considerations for digital PCR as an accurate molecular diagnostic tool. *Clin Chem* 2015; 61(1):79-88.
 38. Valero-Garcia J, Gonzalez-Espinosa MdC, Barrios M, Carmona-Antonanzas G, Garcia-Planells J, Ruiz-Lafora C, Fuentes-Galvez A, Jimenez-Velasco A. Earlier relapse detection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation by chimerism assays: Digital PCR versus quantitative real-time PCR of insertion/deletion polymorphisms. *PLoS One* 2019; 14(2): e0212708.
 39. Mika T, Baraniskina A, Ladigan S, Wulf G, Dierks S, Haase D, Schork K, Turewicz M, Eisenacher M, Schmiegel W, Schroers R, Klein-Scory S. Digital droplet PCR-based chimerism analysis for monitoring of hematopoietic engraftment after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Lab Hematol* 2019; 41(5):615-21.
 40. Pettersson L, Vezzi F, Vonlanthen S, Alwegren K, Hedrum A, Hauzenberger D. Development and performance of a next generation sequencing (NGS) assay for monitoring of mixed chimerism. *Clin Chim Acta* 2021; 512:40-8.
 41. Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, Kato M, Fujiwara Y, Shimomura A, Koyama T, Kakishima H, Kitami M, Matsushita H, Furukawa E, Narushima D, Nagai M, Taniguchi H, Motoi N, Sekine S, Maeshima A, Mori T, Watanabe R, Yoshida M, Yoshida A, Yoshida H, Satomi K, Sakeda A, Hashimoto T, Shimizu T, Iwasa S, Yonemori K, Kato K, Morizane C, Ogawa C, Tanabe N, Sugano K, Hiraoka N, Tamura K, Yoshida T, Fujiwara Y, Ochiai A, Yamamoto N, Kohno T. Feasibility and utility

- of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci* 2019; 110(4):1480-90.
42. Chen M, Zhao H. Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection. *Hum Genomics* 2019; 13(1):34.
 43. Pettersson L, Vezzi F, Vonlanthen S, Alwegren K, Hedrum A, Hauzenberger D. Development and performance of a next generation sequencing (NGS) assay for monitoring of mixed chimerism. *Clin Chim Acta* 2020; 512:40-48.
 44. Lee JM, Kim YJ, Park SS, Han E, Kim M, Kim Y. Simultaneous monitoring of mutation and chimerism using Next-Generation Sequencing in Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Med* 2019; 8(12):2077.
 45. Clark JR, Scott SD, Jack AL, Lee H, Mason J, Carter GI, Pearce L, Jackson T, Clouston H, Sproul A, Keen L, Molloy K, Folarin N, Whitby L, Snowden JA, Reilly JT, Barnett D. United Kingdom National External Quality Assessment Service for Leucocyte Immunophenotyping Chimerism Working Group. Monitoring of chimerism following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT): technical recommendations for the use of short tandem repeat (STR) based techniques, on behalf of the United Kingdom National External Quality Assessment Service for Leucocyte Immunophenotyping Chimerism Working Group. *Br J Haematol* 2015; 168(1):26-37.
 46. Lion T, Watzinger F, Preuner S, Kreyenberg H, Tilanus M, de Weger R, van Loon J, de Vries L, Cave H, Acquaviva C, Lawler M, Crampe M, Serra A, Saglio B, Colnaghi F, Biondi A, van Dongen JJM, van der Burg M, Gonzalez M, Alcoceba M, Barbany G, Hermanson M, Roosnek E, Steward C, Harvey J, Frommlet F, Bader P. The EuroChimerism concept for a standardized approach to chimerism analysis after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2012; 26:1821-8.
 47. Schraml E, Daxberger H, Watzinger F, Lion T. Quantitative analysis of chimerism after allogeneic stem cell transplantation by PCR amplification of microsatellite markers and capillary electrophoresis with fluorescence detection: the Vienna experience. *Leukemia* 2003; 17:224-7.
 48. Kreyenberg H, Hölle W, Möhrle S, Niethammer D, Bader P. Quantitative analysis of chimerism after allogeneic stem cell transplantation by PCR amplification of microsatellite markers and capillary electrophoresis with fluorescence detection: the Tuebingen experience. *Leukemia* 2003; 17:237-40.
 49. Abatay-Sel F, Savran-Oguz F, Kalayoglu-Besisik S, Mastanzade M, Duvarci-Ogret Y, Yonal-Hindilerden I, Aydin F. Short tandem repeat-polymerase chain reaction (STR-PCR) with quantitative real time-polymerase chain reaction (qRT-PCR) method using for chimerism analysis. *Clin Lab* 2019; 65(9):1697-703.
 50. Tyler J, Kumer L, Fisher C, Casey H, Shike H. Personalized chimerism test that uses selection of short tandem repeat or quantitative PCR depending on patient's chimerism status. *J Mol Diagn* 2019; 21: 483-90.
 51. Kliman D, Nivison-Smith I, Gottlieb D, Hamad N, Kerridge I, Purtill D, Szer J, Ma D. Hematopoietic stem cell transplant recipients surviving at least 2 years from transplant have survival rates approaching population levels in the modern era of transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26(9):1711-8.
 52. Navarro-Bailon A, Carbonell D, Escudero A, Chicano M, Muniz P, Suarez-Gonzales J, Bailen R, Oarbeascoa G, Kwon M, Diez-Marin JL, Martinez-Laperche C, Buno I. Short tandem repeats (STRs) as biomarkers for the quantitative follow-up of chimerism after stem cell transplantation: Methodological considerations and clinical application. *Genes* 2020; 11(9):993.
 53. Thiede C, Bornhauser M, Ehninger G. Strategies and clinical implications of chimerism diagnostics after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Acta Haematol* 2004; 112:16-23.
 54. Aloisio M, Licastro D, Caenazzo L, Torboli V, D'Eustachio A, Severini GM, Athanasakis E. A technical application of quantitative next generation sequencing for chimerism evaluation. *Mol Med Rep* 2016; 14:2967-74.

Monolitik CAD/CAM Bloklara Uygulanan Farklı Yüzey Uygulamaları ve Simanlarla Bağlantı Kuvvetine Güncel Bakış

Current Insight into Different Surface Treatments of Monolithic CAD/CAM Blocks and Bond Strength with Cements

Şehrize Dilara UĞUZ, Volkan TURP

İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Şehrize Dilara UĞUZ
İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği
Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

d_uguz@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : Mart 01, 2021
Kabul tarihi / Accepted : Mart 30, 2021
Elektronik yayın tarihi : Ocak 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf:
Cite this article as:
Uğuz Ş, D, Turp V.
Monolitik CAD/CAM Bloklara
Uygulanan Farklı Yüzey
Uygulamaları ve Simanlarla
Bağlantı Kuvvetine Güncel Bakış.
Akd Tıp D 2022; 8(1):91-100.

Şehrize Dilara Uğuz
ORCID 0000-0001-5598-3516
Volkan Turp
ORCID 0000-0001-5636-010X

ÖZ

Giriş/Amaç:

Doğal dişi her yönüyle taklit eden materyal arayışları günümüzde monolitik olarak kullanılabilen farklı üreticilere ait cam, reçine infiltre, zirkonya seramikler ile zirkonyayla güçlendirilmiş lityum disilikat seramiklerin ortaya çıkışına yol açmıştır. Bu materyaller kullanılarak yapılan restorasyonların başarısı ise, en başta uygulanan restorasyonun yerinde kalması, diğer bir deyişle bağlantı dayanımı, tarafından belirlenmektedir. Tüm güncel olan ve rutin klinik kullanıma sahip bu materyallerin bağlantı dayanımını artırmak için pek çok yöntem denenmeye devam etmektedir. Bağlantı dayanımını artıran yöntemler arasında mekanik işlemler olarak; kumlama, döner alet ile pürüzlendirme ve lazer uygulama, kimyasal işlemler olarak; hidroflorik asit (HF) ile pürüzlendirme, tribokimyasal silika ile kaplama ve silan bağlayıcı ajan kullanımı üzerinde araştırmalar mevcuttur. Çalışmalara göre mekanik ve kimyasal işlemler sonucunda elde edilen yüzey özelliklerine göre başarıyı etkileyen bağlantı dayanımı da önemli derecede değişmektedir. Bu derlemede farklı yüzey işlemleri sonrası CAD/CAM monolitik seramiklerin reçine siman ile bağlantı dayanımı ve çalışma yöntemleri üzerinde daha önce yapılmış çalışmalar ışığında güncel bir bilgi sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Monolitik restorasyon, Bağlantı dayanımı, Termal döngü

ABSTRACT

Researches to develop the materials mimicking all the features of natural tooth structure have resulted in the evolution of monolithic glass, resin infiltrated, zirconia and zirconia reinforced lithium disilicate ceramics. The success of the restorations made of these materials greatly depends on the restorations to be held in position, in other words the bond strength. There are many studies to improve the bond strength of these recent and routine clinical materials in the dental literature. According to the studies one of the factor determining the success of restoration, bond strength, is affected from the surfaces created by chemical and mechanical treatments. The surface treatment studies using the mechanical processes such as sandblasting, grinding and laser application and chemical processes such as hydrofluoric acid (HF) application, tribochemical silica coating and the use of silane coupling agent were performed in the past. The aim of the present review was giving a current knowledge to the authors about the bond strength and research methods of resin and CAD/CAM monolithic ceramics in the lights of the previous studies.

Key Words: Monolithic restoration, Bond strenght, Termocycling

GİRİŞ

Günümüzde CAD/CAM (bilgisayar destekli tasarım/bilgisayar destekli üretim) teknolojisinde görülen gelişmeler ve yeni seramik esaslı materyallerin kullanıma sunulmasıyla birlikte üst yapı seramiği ile tabakalama gereksinimi olmayan ve tek seansta üretilip simante edilebilen monolitik restorasyonlar önem kazanmıştır. Monolitik restorasyonların kullanımıyla birlikte, üst yapı seramiğinde görülen kırılmaların ortadan kalkacağı ve karşıt çenede var olan dişlerde görülebilen aşınmaların en aza indirgenebileceği düşünülmüştür (1-5). Monolitik ve tabakalanmış restorasyonlar kullanılacakları bölgeye, çeneler arası mesafenin durumuna ve hastaların alışkanlıklarına göre tercih edilebilmektedir. Bu derlemenin amacı, seramik esaslı monolitik CAD/CAM bloklara uygulanan yüzey uygulamalarının ve simanlarla bağlantı kuvvetinin güncel literatür desteği ile değerlendirilmesidir.

Ön bölge restorasyonlarda estetik beklenti yüksektir. Doğal diş dokularının tüm özellikleri taklit edilmeye çalışılır. Tabakalanmış restorasyonlarda doğala daha yakın sonuçlar elde etmek mümkün olduğu için ön bölgede sıklıkla tercih edilirler. Çeneler arası mesafelerin kısıtlandığı durumlarda, üst yapı seramiği için yeterli mesafe yok ise monolitik restorasyonlar tercih edilebilmektedir. Parafonksiyonel alışkanlıklara sahip hastalarda üst yapı seramiğinde kırılmalar sıklıkla görülebilmektedir. Monolitik restorasyonlar, bu durumun önüne geçilmesini sağlar. Üst yapı porseleni makaslama kuvvetleri altında 90 ile 140 MPa arasında dayanım gösterir. Monolitik restorasyonların dayanımı 380 ile 1000 MPa arasında değişmektedir. Bu sebeple de arka bölge restorasyonlarda tercih edilebilmektedirler (2,5,6). Monolitik olarak sabit protetik tedavide kullanılabilen seramik esaslı materyaller (7) (Tablo I).

Tablo I: CAD/CAM destekli monolitik olarak kullanılabilen seramik esaslı materyaller.

MATERYALLER	Cam seramikler	Zirkonya ile güçlendirilmiş lityum disilikat	Reçine infiltre seramikler	Zirkonya
Feldspatik	TriLuxe forte- Real Life, VITA Zahnfabrik	Suprinity, VITA	Reçine nano seramik Lava Ultimate 3M, ESPE	Katana Zirconia ML, Noritake
	Cerec PC, Dentsply Sirona	Celtra Duo, Dentsply	CerSMART, GC	Cercon ht, Dentsply
Lösit	IPS Empress CAD, Ivoclar Vivadent		Hibrit seramik Enamic, VITA Zahnfabrik	Prettau Zirconia, Zirkozahn
Lityum disilikat	IPS e.max CAD, Ivoclar Vivadent		Reçine matriks içerisine infiltre zirkonyum silikat Block HC, Shofu Dental	IPS e.max ZirCAD, Ivoclar Vivadent
	3G HS, Pentron Ceramics			

1. Cam seramikler
 - a. Feldspatik seramik
 - b. Lösit ile güçlendirilmiş cam seramik
 - c. Lityum disilikat ile güçlendirilmiş cam seramik
2. Zirkonya ile güçlendirilmiş lityum disilikat
3. Reçine infiltre seramikler
 - a. Reçine nano seramik
 - b. Reçine matriks içerisine infiltre edilmiş cam seramik; hibrit seramik
 - c. Reçine matriks içerisine infiltre edilmiş zirkonyum silikat
4. Zirkonya

Tam seramik sistemlerin simantasyonunda; optik özelliklerinin yüksek olması, geleneksel simanlara göre daha az mikro sızıntı göstermeleri ve kırılma dayanımlarının daha yüksek oluşu sebebiyle reçine siman ile adeziv simantasyon protokolü önerilmektedir. Adeziv simantasyon öncesi restorasyon iç yüzeyine belirli uygulamalar yapılması gerekmektedir (8,9).

Restorasyon İç Yüzüne Uygulanan Yüzey İşlemleri

Sabit protetik restorasyonların iç yüzeyine uygulanan işlemler, simanlar ile mekanik ve kimyasal bağlantı oluşumuna katkıda bulunmalarına göre iki şekilde gruplandırılabilir (10) (Tablo II).

Tablo II: Restorasyon iç yüzeyinde kimyasal ve mekanik bağlantı oluşturan yüzey işlemleri.

YÜZEY İŞLEMLERİ	Mekanik bağlantı oluşturan	Kimyasal bağlantı oluşturan
Al ₂ O ₃ partikülleriyle pürüzlendirme(kumlama)		HF asit ile pürüzlendirme
Döner aletler ile pürüzlendirme		Tribokimyasal silika ile kaplama
Lazer ile pürüzlendirme		Silan bağlayıcı ajanlar

1. Mekanik bağlantı oluşturan işlemler
 - a. Alüminyum oksit (AL₂O₃) partikülleriyle
 - b. Döner alet ile pürüzlendirme
 - c. Lazer ile pürüzlendirme.

2. Kimyasal bağlantı oluşturan işlemler:
 - a. Hidroflorik asit (HF) ile pürüzlendirme
 - b. Tribokimyasal silika ile kaplama
 - c. Silan bağlayıcı ajanların kullanılmasıdır.

1. Mekanik bağlantı oluşturan yüzey işlemleri

a. Alüminyum oksit partikülleriyle pürüzlendirme

Restorasyon iç yüzünün alüminyum oksit partikülleriyle kumlanması, bir ön yüzey işlemidir. Pürüzlendirme sonucu yüzey alanı artar, mikro mekanik bağlantı sağlanır ve kontaminasyon tabakası da ortadan kalkmış olur (11).

Kumlama işleminde 30 ila 110 µm arasında değişen tanecik büyüklüğüne sahip alüminyum oksit partiküllerinin, 0.28 MPa basınçla ortalama 15 mm mesafeden 10 saniye boyunca yüzeye püskürtülmesi önerilmektedir (12).

b. Döner alet ile pürüzlendirme

Döner aletler yardımıyla yüze pürüzlendirme işlemi; zımpara, disk ve elmas frez yardımıyla yapılabilmektedir. Klinik ortamda uygulanabilmesi bu yöntemin avantajıdır. Kumlama ve döner aletlerle pürüzlendirme sonucunda seramik yüzeyinde çatlaklar oluşabilmekte ve restorasyonun kırılma dayanımı azalabilmektedir (8,10).

c. Lazer ile pürüzlendirme

Lazer ile pürüzlendirme işlemi; yüze alanının artırılıp, mikro mekanik retansiyonun sağlanması amacıyla yapılmaktadır. Yüze pürüzlendirmede kullanılan yüksek güçte lazer tipleri; CO₂, Nd:YAG, Er,Cr:YSGG veya Er:YAG lazerlerdir (13). Pek çok çalışmada lazer uygulanmasının, tam seramik materyallerin adeziv bağlanması olumlu anlamda etkilediği gösterilmiştir (16,17). Fakat artan yüze pürüzlülüğüne bağlı olarak mekanik özelliklerin olumsuz etkilendiği, yüze erimesi ve korozyon oluşabildiği de gözlenmiştir (14,18).

2. Kimyasal bağlantı oluşturan yüze işlemleri**a. Hidroflorik asit ile pürüzlendirme**

Cam seramiklerin hidroflorik asit ile pürüzlendirilmesi sonucu; yüze pürüzlülüğü artar ve mikro mekanik bağlantı sağlanmış olur. Zirkonya gibi oksitli seramik gruplarının yüzeyinin asitlenmesi, yapıda camsı faz bulunmadığı için pürüzlülük yaratmaz. Hidroflorik asitler %4-10 arasında değişen farklı konsantrasyonlarda bulunabilmektedirler. Seramiklerin asitlenme süreleri yapıdaki camsı fazın oranı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Ortalama 20 ile 60 saniye arasında değişen sürelerle seramiklerin asitlenmesi önerilmektedir (19). Cam seramiklere farklı konsantrasyon (%4.9'dan %16.8'e kadar değişen) ve sürelerde (5 saniye ile 2 dakika arası) uygulanan HF asidin uygulanmasını değerlendiren bir çok çalışma yapılmıştır (20-23). Ancak %4 ve %10'luk HF asit konsantrasyonunda 1 veya 2 dakika boyunca asitleme yapılmasının en fazla bağlantı dayanımını sağladığı gösterilmiştir.

b. Tribokimyasal silika ile kaplama

Silika ile modifiye edilmiş alüminyum oksit partiküllerinin, seramik yüzeyine yüksek basınç ile püskürtülerek kumlanması işlemine tribokimyasal silika ile kaplama denir. Yüksek basınçta püskürtülen taneciklerin sahip olduğu kinetik enerji, yüzeye çarptıkları zaman ısı enerjisine dönüşür ve tanecikler kısmen eriyerek yüzeye yapışırlar. Silika ile modifiye edilmiş alüminyum oksit tozları seramik yüzeyine gömülür ve silika ile kaplanmış bir yüze elde edilir aynı zamanda mikro mekanik retansiyon alanı sağlanmış olunur (19). Silika ile kaplama CoJet ve Rocatec (3M-ESPE, Seefeld, Germany) sistemler sayesinde hem hasta başında hem de laboratuvar ortamında uygulanabilmektedir. Hasta başında ortalama 30 µm tanecik büyüklüğüne sahip CoJet kumunun 10-15 saniye boyunca restorasyona püskürtülmesi önerilmektedir (24). Rocatec sisteminde ise 110 µm tanecik büyüklüğüne sahip kumla, 5 saniye süreyle iki aşamalı olarak yapılmaktadır. Önce Rocatec-Pre adı verilen alüminyum oksit tozları, sonra Rocatec-Plus adı verilen silisyum oksit kumları seramik iç yüzeyine püskürtülür (25).

c. Silan bağlayıcı ajanlar

Reçine siman ile cam seramikler arasında kimyasal bağlantı, silan bağlayıcı ajanlar sayesinde oluşturulur. Silanlar organik ve inorganik gruplar içeren bifonksiyonel ajanlardır. Seramik yüzeyine kondansasyon reaksiyonu ile silisyum hidroksil bazlı inorganik grup, reçine simana ise metakrilat içerikli organik gruplar bağlanır (19). Silanlar aynı zamanda yüze enerjisini düşürerek yüzeyin ıslanabilirliğini arttıırırlar. Bu durum da reçine simanın mikro mekanik retansiyonuna katkıda bulunur (10). Geleneksel silanlar, silika içerikli seramiklere göre daha kararlı yapıdadırlar ve kolaylıkla hidrolize olmazlar. Fakat zirkonyanın adeziv simantasyonunda etkili değildırler. Fosfat monomeri içeren (MDP içerikli) silan ve reçine simanların geleneksel olanlara göre daha kararlı yapıda olmaları, özellikle zirkonyanın adeziv simantasyonunda tercih edilme sebebidir. Fosfat monomeri içeren silan ve reçine siman kullanımının bağlantı dayanımını olumlu anlamda etkilediği pek çok çalışmada gösterilmiştir (9,11,26-30).

Bağlantı Dayanımının Değerlendirilmesi

Ağız boşluğu dinamik bir ortamdır. Restorasyonlar ağız ortamında baskı, çekme ve sıkıştırmanın dahil olduğu oklüzal kuvvetlere maruz kalır. Farklı pH derecelerine sahip kimyasallar, sıcaklık değişimleri ve tükürük de ağız ortamında etkin olabilen diğer faktörlerdir. Bu durumlar restorasyonların, reçine siman ve diş arasındaki bağlantı dayanımını etkileyebilmektedir. Ağız ortamının koşullarını taklit edebilmek ve bağlantı dayanımını değerlendirmek amacıyla yapılan çeşitli laboratuvar testleri mevcuttur.

1. Çekme ve makaslama testleri

Seramik ve reçine siman arasındaki bağlanma dayanımını değerlendirmede sıklıkla kullanılan test yöntemleri çekme ve makaslama testleridir.

Çekme dayanım testleri diş veya reçine siman ile bağlantısı sağlanmış seramik yüzeylere dik olacak şekilde, yüzeyler birbirinden ayrılıncaya kadar kuvvet uygulanmasıyla gerçekleştirilir. Uygulanan maksimum kuvvetin örneklerin yüzey alanına bölünmesiyle hesaplanır. Makaslama testi, seramik yüzeyinin reçine ile bağlandığı ara yüze paralel kuvvet uygulanmasıyla gerçekleştirilir. İki yüzey birbirinden ayrılıncaya kadar kuvvet uygulanır. Uygulanan maksimum kuvvetin ara yüz alanına bölünmesiyle hesaplanır (19).

Geleneksel çekme ve makaslama testlerinde meydana gelebilen eşit olmayan stres dağılımlarının önüne geçebilmek amacıyla mikro çekme ve mikro makaslama testleri geliştirilmiştir. Mikro düzeyde yapılan testlerde, örneklerden 1 mm²'lik kesitler alınır. Kesit alanının azaltılmasıyla; ara yüzde daha eşit stres dağılımı oluşur, materyalde koheziv ve simanda adeziv başarısızlık riski azalır. Bu durum Griffith kanunuyla açıklanabilmektedir. Seramik materyallerden elde edilen büyük kesitlerin yapıda büyük çatlaklar oluşturabileceği bu sebeple stres dağılımının eşit olmadığı düşünülmektedir (15,18,19,26,27,31,32).

2. Termal döngü testi

Ağız ortamını taklit etmek amacıyla termal döngü ve mekanik döngü testleri yapılabilmektedir. Bu testler mekanik

yaşlandırma etkisi yaratırlar. Termal döngü testlerinde örnekler sıcaklığı 5 ve 550 C arasında değişen distile suda, 1000 veya 100,000 döngüye maruz bırakılırlar. Materyallerin bağlantı ara yüzlerinde termal genişleme katsayılarındaki farklılıklar sebebiyle stres oluştururlar (33). Pek çok çalışmada termal döngü testinin seramik yüzeyi ve reçine siman arasındaki bağlantı dayanımını azalttığı gösterilmiştir (18,27,32,34).

3. Saklama koşulları

Ağız ortamının nemli oluşu reçine siman ve seramik yüzeyi arasındaki bağlantı dayanımını olumsuz etkileyebilmektedir. Reçinenin nemli ortamda bekletilmesinin bağlantının hidroliktik olarak bozulmasına sebep olduğu gösterilmiştir (35). Kısa süreli saklama koşulu olarak 37°C distile suda 24 saatlik bekletme ISO/11405 standartlarında önerilmektedir. Pek çok çalışmada reçine siman ve seramiğin, 24 saatten 1 yıla kadar, distile suda bekletilmesinin bağlantı dayanımını olumsuz anlamda etkilediği gösterilmiştir (11,16,17,26,27,33,35,36).

Farklı Yüzey İşlemleri ve Bağlantı Dayanımına Etkilerinin Karşılaştırılması

Monolitik seramik yüzeyine uygulanan farklı yüzey işlemleri ve bu işlemlerin bağlantı dayanımına etkisini karşılaştıran çalışmalar Tablo III' de gösterilmiştir. Türker ve ark. (36) yaptıkları bir çalışmada hibrit seramik ve reçine nano seramik blokların reçine siman ile bağlanma dayanımını makaslama testi ile değerlendirmişlerdir. Simantasyon öncesi yüzey işlemi olarak hidroflik asit uygulama, tribokimyasal silika ile kaplama, kumlama, primer uygulama, lazer ile yüzey pürüzlendirme uygulanmıştır. Sonuçlara bakıldığında, yüzey işlemi uygulamalarının anlamlı olarak bağlanma dayanımını arttırdığı ve gruplar arasında en fazla bağlanma dayanımının hidroflik asit ile yüzey pürüzlendirmenin ardından primer uygulanması sonucu elde edildiği görülmektedir. Lazer uygulama, tribokimyasal silika ile kaplama ve kumlamanın benzer sonuçlar verdiği görülmüştür. Bu durum; seçilen seramik yüzeyler camsı faz içerdiği için hidroflik asit ile pürüzlendirmenin etkili olup, kumlama ve tribokimyasal silika ile kaplama arasında anlamlı bir fark oluşmadığı şeklinde açıklanabilir. Barutçigil ve ark. (37) tarafından yapılan farklı bir çalışmada hibrit seramiklere farklı yüzey işlemleri uygulanmıştır. Bu işlemler; asit ile pürüzlendirme, tribokimyasal silika ile kaplama, kumlama, MDP içerikli silan uygulama, Er,Cr:YSGG lazer ile pürüzlendirme. Makaslama testi sonuçlarına bakıldığında en yüksek bağlantı dayanımının silan uygulanmış grupta olduğu görülmektedir. Asit ile pürüzlendirme, tribokimyasal silika ile kaplama ve kumlama sırasıyla yüzey pürüzlendirme için önerilen işlemlerdir. Altan ve ark. (27) bir başka çalışmada ise iki farklı monolitik zirkonya, geleneksel zirkonya ve zirkonya ile güçlendirilmiş lityum disilikat bloklara farklı yüzey işlemleri uygulanmıştır. Hidroflik asit, kumlama, lazer uygulama, tribokimyasal silika ile kaplama ve kumlamaı takiben lazer uygulama işlemlerinin bağlantı dayanımına etkisi makaslama testiyle değerlendirmiştir. Kumlama ve tribokimyasal silika ile kaplamanın monolitik zirkonya bloklara bağlantı dayanımı açısından geleneksel zirkonya bloklara göre daha etkili olduğu görülmüştür.

Tablo III: Monolitik seramik yüzeylerine uygulanan yüzeyişlemleri ve bağlantı dayanımının değerlendirilmesine ait literatür çalışmaları.

Çalışma	Materyal	Yüzey İşlemi	Saklama Koşulu	Test Yöntemi	Ek Bilgi
Gökçe ve ark. ¹⁷	l	A (%9)+ S L+S	37 ^o , 24s, DS	M	L: Er:YAG a, a+k rs
Akyıl ve ark. ¹⁸	f	A (%9.5) K L ₁ L ₂ A+K L ₁ +A L ₂ +A A (%9.5)	37 ^o C, 24s, DS, TD	MÇ	L ₁ : Er:YAG L ₂ : Nd:YAG a, k, a+k S mrs
Altan ve ark. ²⁷	z ₁ , z ₂ , z ₃ , s	K K+L L T+S	37 ^o C, 24s, DS	M	L: Er:YAG a, k, a+k mrs
Türker ve ark. ³⁶	h, r	A (%9) L K P T	37 ^o , 24s, DS	M	a, k, a+k P
Barutçigil ve ark. ³⁷	h	T K A (%10) MS		M	L: Er,Cr:YSGG a, k, a+k rs MB
Kuraoğlu ve ark. ³⁸	l	L A (%9.5) L	37 ^o , 24s, DS	M	A rs P+B
Kara ve ark. ⁴⁰	f	K A (%5) L K	24 ^o , 24s, DS	M	L: Nd:YAG a
Peumans ve ark. ⁴³	l, lö, r, r, h	T D S A (%5) HF+S A (%9.5)	37 ^o , 1h, DS	MÇ	a, k, a+k rs B
Beyazıt ve ark. ⁴⁴	h, r	K A (%10)	37 ^o , 24s, DS	MÇ	a MB
Çekiç-Nişağ ve ark. ⁴⁵	h, r ₁ , r ₂	D TD	24 ^o , 48s, DS	MM	a, k, a+k P
Tian ve ark. ⁴⁶	l	H (%4.7) +S H+SS	37 ^o , 24s, DS	MÇ	a, k, a+k P
Elsaka ve ark. ⁴⁷	z ₁ , z ₂	K T	37 ^o , 1h, DS	MÇ	a, k, a+k B
LE ve ark. ⁴⁸	z ₁ , z ₂ , z ₃ , z ₄ , z ₅	H (%5) K	22 ^o , 24s, DS	M	a, k, a+k TDk TDu
Salem ve ark. ⁴⁹	z	MS+ rs ₁ MS+ mrs ₂ MS+ rs ₃	37 ^o , 24s, DS	M	a, k, a+k MB

f;feldspatik seramik, lö;lösit ile güçlendirilmiş cam seramik, l;lityum disilikat ile güçlendirilmiş cam seramik, h;hibrit seramik, r;reçine nano seramik, z;monolitik zirkonya, s;zirkonya ile güçlendirilmiş lityum disilikat A;hidroflik asit, S;silan, MS;MDP içerikli silan, SS;sıcak hava basıncı ile silan uygulama, K;Al₂O₃ ile kumlama, L;lazer, T;tribokimyasal silika ile kaplama, D;döner alet ile pürüzlendirme, P;primer, B;bond, MB;MDP içerikli bond, TD;termal döngü, TDk;kısa süreli termal döndü, TDu;uzun süreli termal döngü, DS;distile su, Ç;çekme testi, M;makaslama testi, MÇ;mikroçekme testi, MM;mikro makaslama testi, a;adeziv başarısızlık değerlendirme, k;koheziv başarısızlık değerlendirme, a+k;karma başarısızlık değerlendirme, rs;reçine siman, mrs;MDP içerikli reçine siman

Zirkonya ile güçlendirilmiş lityum disilikat bloklarda hidroflorik asit ile pürüzlendirmenin kumlama ve tribokimyasal silika ile kaplamaya göre daha etkili olduğu görülmüştür. Bu durum materyalin camsı faz içeriğinden kaynaklı olup bir önceki çalışmayı destekler niteliktedir (36). Geleneksel zirkonyaya farklı lazer tipleri ve kumlama ile yüzey işlemi uygulanmış başka bir çalışmada ise (16) bağlantı dayanımı makaslama testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlara bakıldığında Er:YAG ve Nd:YAG lazerin kumlama ve CO2 lazere göre daha yüksek bağlanma dayanımı sağladığı görülmektedir. Kursoğlu ve ark. (38) lityum disilikat seramik yüzeyine farklı güçte lazer (Er,Cr:YSGG) ve asit uygulamış makaslama testi ile reçine simanın bağlantı dayanımını değerlendirmiştir.

Yüzey işlemi uygulanmış gruplarda, uygulanmamış olanlara göre anlamlı farklar oluşmuştur. Yüzey işlemi uygulanmış gruplara bakıldığında ise asitlenen seramik yüzeylerinin lazer uygulanmış olanlara göre çok daha yüksek bağlantı dayanımı sağladığı, lazer uygulanmış gruplar içinde ise, yüksek güçte lazer uygulanmış olanların daha yüksek dayanım verdiği görülmüştür. Akyıl ve ark. (18) tarafından yapılan bir başka çalışmada da cam seramik yüzeylerinde en etkili yüzey işleminin asitleme olduğu gösterilmiştir. Feldspatik seramikler, farklı yüzey işlemlerinin uygulandığı altı grupta incelenmiştir. Bu işlemler; asit uygulama, kumlama, Er:YAG ve Nd:YAG lazer uygulama, asitleme ve kumlama, Er:YAG lazer uygulama ve asitleme, Nd:YAG lazer uygulama ve asitlemedir. Bağlantı dayanımını değerlendirmek amacıyla yapılan mikro çekme testi sonuçlarına bakıldığında, en yüksek bağlantı dayanımının sadece asitlenen daha sonra kumlama yapılan gruplarda olduğu görülmektedir. Lazer çeşitleri arasında anlamlı bir fark görülemezken, lazer uygulamasını takiben yüzeyi asitlemenin bağlantı dayanımını arttırdığı görülmüştür. Gökçe ve ark. (17) tarafından yapılan bir çalışmada ise lityum disilikat içerikli tam seramik yüzeylerine farklı güçte Er:YAG lazer ve hidroflorik asit uygulanmıştır. Yapılan makaslama testi sonucunda yüksek güçte lazer uygulanmasının, hidroflorik aside benzer bağlantı dayanımı sağladığı ve bu durumun yüzey işlemi olarak kullanılabilceği gösterilmiştir. Seramik yüzeylerine lazer uygulanmasının bağlantı dayanımına etkisini inceleyen bir meta analiz raporunda (39) yüzey işlemi uygulanmamış yüzeylere göre lazer uygulanmış olanların, bağlantı dayanımının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Lazer uygulama ile kumlama arasında anlamlı bir etki görülmemiştir. Seramik yüzeyine uygulanan lazer tipleri içerisinde CO2 lazerin daha etkili olduğu görülmektedir.

Cam seramik yüzeylerinin kumlama ile pürüzlendirilmesi, çok fazla aşınmaya sebep olabileceği ve çatlak oluşumunu arttırabileceği düşünceleriyle önerilen bir yüzey işlemi değildir (10). Kara ve ark. (40) feldspatik seramiklere kumlama, lazer ve asit ile pürüzlendirme işlemleri uygulamışlardır. Kumlama ile pürüzlendirilmiş yüzeylerin, asit ve lazer ile pürüzlendirilmiş olanlara göre daha pürüzlü yüzey sağladığı ve bağlanma dayanımını arttırdığı görülmüştür. Lazer ve asit ile pürüzlendirme arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Ersu ve ark. (14) kumlamanın, asitleme ve lazere göre daha

fazla yüzey pürüzlülüğü yarattığı fakat bu durumun bağlantı dayanımını etkilemediğini göstermiştir. Bu durumun, diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi (41,42), artan yüzey pürüzlülüğüne bağlı olarak mikro mekanik retansiyonun ve bağlantı dayanımının olumlu anlamda etkilenmesinden kaynaklandığı düşünülebilir.

Silika içerikli seramik yüzeylerine hidroflorik asit ile kimyasal yüzey işlemi uygulamanın bağlantı dayanımına en çok etki eden yöntem olduğu düşünülmektedir. Peumans ve ark. (43) yaptıkları bir çalışmada, altı farklı CAD/CAM destekli materyale mekanik ve kimyasal yüzey işlemleri uygulamışlardır. Feldspatik, lösit, lityum disilikat, hibrit seramik, reçine nano seramik ve zirkonya ile güçlendirilmiş lityum disilikattan oluşan gruplara mekanik ve kimyasal yüzey işlemleri uygulanmış olup iki farklı reçine siman ile seramik yüzeyler birbirine simante edilmiştir. Mikro çekme testi sonuçlarına bakıldığında, seramik çeşitlerinin her bir yüzey işleminden farklı anlamda etkilendiği görülmektedir. Cam seramiklere silan ve hidroflorik asit uygulanmasının bağlantı dayanımını anlamlı düzeyde etkilediği görülmektedir. Reçine infiltre seramiklere bakıldığında; reçine nano seramiklerde mekanik yüzey işlemlerinin daha fazla etkin olduğu, kimyasal yüzey işlemi olarak her iki grupta da silan ve asit uygulamanın etkili olduğu görülmüştür. Zirkonya infiltre lityum disilikat bloklarda ise asit uygulamanın etkili olduğu görülmüştür. Beyazıt ve ark. (44) hibrit seramik ve reçine nano seramik blokların hidroflorik asit ve kumlama sonucu iki farklı reçine siman ile bağlantı dayanımını incelemiştir. Hibrit seramikler için kumlamanın, reçine nano seramikler için asitlemenin bağlantı dayanımı açısından daha uygun yüzey işlemleri olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu sonuçlar bir önceki çalışmayla örtüşmektedir. Ancak Çekiç-Nagaş ve ark. (45) farklı reçine infiltre seramik bloklarda hidroflorik asit uygulamanın bağlantı dayanımına etkisinin olmadığını göstermiştir. Tian ve ark. (46) tarafından yapılan başka bir çalışmada da lityum disilikat yüzeyine hidroflorik asit ve silan uygulamasının seramik ve reçine siman arasındaki bağlantı dayanımını arttırdığı sonucuna varılmıştır. Fosfat monomeri içeren reçine simanların seramik ve reçine siman arasındaki bağlantı dayanımını arttırdığı literatürde gösterilmiştir. Elsaka (47) iki farklı monolitik zirkonya seramiğe kumlama ve tribokimyasal silika ile kaplama olmak üzere iki farklı yüzey işlemi uygulamıştır. Fosfat monomeri içeren ve içermeyen reçine simanlar ile bağlantı dayanımı değerlendirilmiştir. Tribokimyasal silika ile kaplamanın ve fosfat monomeri içeren simanların daha yüksek bağlantı dayanımı sağladığı görülmüştür. LE ve ark. (48) geleneksel zirkonya ve dört farklı monolitik zirkonyayı asitleme ve kumlama işlemlerine maruz bırakmıştır. Fosfat monomeri içeren reçine simanla simante edilen seramiklerin bağlantı dayanımına bakıldığında geleneksel ve monolitik zirkonya arasında anlamlı fark görülmemiştir. Kumlamanın ardından MDP içerikli reçine siman ile simante edilmesinin bağlantı dayanımını arttırdığı görülmüştür. Salem ve ark. (49) MDP içerikli reçine siman ve silanların monolitik zirkonya ile bağlantı dayanımına etkisini incele-

miştir. En iyi bağlantı dayanımının hem silan hem de reçine simanda fosfat monomeri bulunan gruplarda olduğu gözlenmiştir. Farklı bir çalışmada, reçine infiltre seramik bloklara fosfat monomeri içeren silan uygulanmasının hidroflorik asitlemeye göre bağlantı dayanımını daha fazla arttırdığı görülmüştür (44). Türker ve ark. (36) fosfat monomeri içeren ve içermeyen iki farklı reçine simanı kıyaslamış ve sonuç olarak fosfat monomeri içerenlerde daha yüksek bağlantı dayanımı gözlemlenmiştir. Satnish ve ark. (32) MDP içerikli siman ile simante edilen geleneksel zirkonya seramiklerin bağlantı dayanımının, MDP içermeyen siman ile simante edilenlere göre daha fazla olduğunu göstermiştir. Geleneksel zirkonyanın bağlantı dayanımını değerlendiren bir literatür derlemesinde, tribokimyasal silika ile kaplanmanın ardından fosfat monomeri içeren silan bağlayıcı ajan ve reçine siman kullanılmasının bağlantı dayanımını arttırdığı belirtilmiştir (28). Zirkonyanın fosfat monomeri içeren adeziv ajanlar ile simantasyonunu gösteren bu çalışmalar birbiri ile örtüşmektedir. Peumans ve ark. (43) tarafından silika içerikli seramiklerle yapılan farklı bir çalışmada ise fosfat monomeri içermeyen siman gruplarında bağlantı dayanımının daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durum, başka bir çalışmada da belirtildiği gibi, organik doldurucu oranı yüksek reçine simanların düşük olanlara göre daha yüksek bağlantı dayanımı sağlamasıyla açıklanabilir (45).

Çekme ve makaslama dayanım testleri; yöntemlerin sınırlamaları, testlerin doğruluğu ve klinik kullanıma aktarılabilirliği açısından çelişki yaratmaktadır (50). Sonlu elemanlar analizi çalışmalarıyla da gösterdiği üzere, (51-53) bağlantı ara yüzünde meydana gelen ve eşit olmayan stres dağılımına bağlı olarak kırılmaların başlaması sebebiyle doğru sonuçların elde edilememesi; bu çelişkinin başlıca sebebinin oluşturmaktadır (54). Makro düzeyde yapılan bağlantı dayanım testleri tekrarlanabilir oluşları ve uygulama kolaylığı açısından avantaj sağlamaktadır. Bazı makaleler, makro ve mikro test yöntemleri arasında anlamlı fark olmadığını öne sürmektedir (53,55,56). Ancak, Della Bona ve ark. (52) çekme bağlantı dayanım testinin ara yüzde makaslama testine göre daha eşit bir stres dağılımı sağladığını göstermiştir.

Bağlantı dayanımının değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmalarda, örnekler ağız ortamının değişken koşullarını taklit etme amaçlı distile suda bekletilip ve/veya termal döngüye maruz bırakılırlar. Termal döngünün bağlantı dayanımını azalttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (11,16,17,26,27,33-36,45-48). Ayrıca; termal döngünün distile suda bekletmeye göre, bağlantı dayanımını daha fazla düşürdüğü de görülmektedir (45,47,48). Barbosa ve ark.(57) geleneksel zirkonyanın bağlantı dayanımının, uzun süre suda bekletildiğinde kısa süreli bekletmeye göre daha fazla düşüş gösterdiğini belirtmiştir. Elsaka (47) tarafından yapılan bir çalışmada ise uzun veya kısa süreli suda bekletme sonucunda zirkonyanın bağlantı dayanımı açısından bir fark görülmemiştir. Pereira ve ark. (58) uygulanan döngü sayısı az ve suda bekletme süresinin kısa olduğu zaman, termal döngünün bağlantı dayanımını arttırabildiğini göstermiştir.

Suda bekletilen örneklerde distile su kullanıldığı görülmektedir. Ağız ortamını taklit etme amacıyla, yapay tükürük kullanılması gerçeğe daha yakın sonuçlar elde etmek amacıyla tavsiye edilmektedir (19).

Bağlantı dayanımı, adeziv ve koheziv başarı veya başarısızlığa göre değerlendirilir. Adeziv başarısızlık reçine siman ve seramik yüzeyi arasında ayrılma, koheziv başarısızlık ise reçine simanın kendi içinde veya seramiğin kendi içinde ayrılması olarak tanımlanır. Karma başarısızlık ise hem materyallerin kendi içinde hem de bağlantı noktasındaki ayrılmalıdır (48). Adeziv başarısızlık genellikle düşük bağlantı dayanımı sonucu görülür. Bu sebeple koheziv veya karma başarısızlıklar klinik anlamda daha tercih edilebilir durumlardır (47). Mevcut makalede; adeziv, koheziv ve karma başarısızlıkları içeren literatür çalışmalarına yer verilmiştir (17,18,27,36-38,40,43-49). Mikro çekme testlerinde görülen koheziv başarısızlıkların, örneklerin hazırlanması sırasında uzun eksen boyunca kesilmesi veya var olan çatlakların ilerlemesi sebebiyle oluşabileceği düşünülmektedir. Mikro çekme test yöntemi ile bağlantı dayanımını değerlendiren çalışmalarda görülen koheziv başarısızlıklar mevcuttur (18,43,46,47). Bu örneklerin çalışma sonuçlarına dahil edilmemesi önerilmektedir (59-63).

SONUÇ

Bu literatür derlemesinden elde edilen sonuçlara göre:

1. Seramik yüzeyine uygulanan kimyasal ve mekanik işlemler bağlantı dayanımını arttırmaktadır.
2. Uygulanacak yüzey işlemi materyalin türüne göre seçilmelidir.
3. Silika içerikli seramiklerde ve zirkonya yüzeyinde uygulanacak mekanik yüzey işlemleri içerisinde kumlamanın en etkin sonuç verdiği görülmektedir. Döner alet ile pürüzlendirme işlemi klinik kullanım kolaylığı sağlasa da çatlak oluşumu ve ilerlemesine sebep olabileceği için önerilmemektedir. Lazer ile pürüzlendirme tek başına yeterli bağlantı dayanımı sağlamadığı için sonrasında seramik yüzeyine adeziv ajanların uygulanması önerilmektedir.
4. Silika içerikli seramiklere uygulanan kimyasal yüzey işlemlerine bakıldığında cam seramiklere hidroflorik asit uygulanmasının ardından MDP içerikli silan kullanımının bağlantı dayanımını arttırdığı görülmüştür. Reçine infiltre seramiklerde; hibrit seramiklerde en etkin yüzey işleminin MDP içerikli silan uygulanmasının ardından MDP içerikli reçine siman ile simantasyon olduğu görülmüştür. Reçine nano seramiklerde silan uygulanması ve yüzeyin hidroflorik ile asitlenmesinin bağlantı dayanımını arttırdığı görülmüştür. Zirkonyum silikat ile güçlendirilmiş lityum disilikat için en etkin yüzey işleminin hidroflorik asit uygulama daha sonra tribokimyasal silika ile kaplama olduğu görülmektedir. Zirkonyanın adeziv simantasyon öncesi mutlaka tribokimyasal silika ile kaplanması gerekmektedir. Ardından MDP içerikli silan uygulanıp, reçine siman ile simantasyonu önerilmektedir.

5. Adeziv simantasyon için organik doldurucu oranı yüksek ve MDP içerikli reçine siman kullanılmasının daha yüksek bağlantı dayanımı sağladığı belirtilmiştir.
6. Bağlantı dayanımını değerlendirmede kullanılan test yöntemleri arasında anlamlı bir fark görülmezken, mikro test yöntemlerinin gerçeğe daha yakın sonuçlar verdiği düşünülmektedir.
7. Ağız ortamını taklit etme amaçlı uygulanan yapay yaşlandırma yöntemleri içinde termal döngünün bağlantı dayanımını daha fazla etkilediği görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Albashaireh ZS, Ghazal M, Kern M. Two-body wear of different ceramic materials opposed to zirconia ceramic. *J Prosthet Dent* 2010; 104:105–113.
2. Preis V, Behr M, Kolbeck C, Hahnel S, Handel G, Rosentritt M. Wear performance of substructure ceramics and veneering porcelains. *Dent Mater* 2011; 27:796–804.
3. Rosentritt M, Preis V, Behr M, Hahnel S, Handel G, Kolbeck C. Two-body wear of dental porcelain and substructure oxide ceramics. *Clin Oral Investig* 2012; 16:935–943.
4. Jung YS, Lee JW, Choi YJ, Ahn JS, Shin SW, Huh JB. A study on the in-vitro wear of the natural tooth structure by opposing zirconia or dental porcelain. *J Adv Prosthodont* 2010; 2:111–115.
5. Stawarczyk B, Ozcan M, Schmutz F, Trottmann A, Roos M, Hämmerle CHF. Two-body wear of monolithic, veneered and glazed zirconia and their corresponding enamel antagonists. *Acta Odontol Scand* 2013; 71:102–112.
6. Fahl N Jr, McLaren EA, Margeas RC. Monolithic vs. layered restorations: considerations for achieving the optimum result. *Compend Contin Educ Dent* 2014; 35:78-9.
7. Gracis S, Thompson VP, Ferencz JL, Silva NR, Bonfante EA. A new classification system for all-ceramic and ceramic-like restorative materials. *Int J Prosthodont* 2015; 28: 227-235.
8. Conrad HJ, Seong WJ, Pesun IJ. Current ceramic materials and systems with clinical recommendations: a systematic review. *J Prosthet Dent* 2007;98: 389-404.
9. Yoshida K, Tsuo Y, Atsuta M. Bonding of dual-cured resin cement to zirconia ceramic using phosphate acid ester monomer and zirconate coupler. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2006; 77:28-33.
10. Thompson J, Stoner B, Piascik J, Smith R. Adhesion/cementation to zirconia and other non-silicate ceramics: Where are we now *Dent Mater* 2011;27: 71–82.
11. Miyahara H, Ikeda H, Fujio Y, Yoshii S, Nagamatsu Y, Chiaki K, Shimizu H. Chemical alteration of Ag-Pd-Cu-Au alloy surface by alumina air-abrasion and its effect on bonding to resin cement. *Dental Materials Journal* 2019;38: 630–637.
12. Valandro LF, Ozcan M, Bottino MC, Bottino MA, Scotti R, Bona AD. Bond strength of a resin cement to high-alumina and zirconia-reinforced ceramics: the effect of surface conditioning. *J Adhes Dent* 2006;8: 175-181.
13. Moretto SG, de Freitas PM, Inca HEC, Cesar PF, Bello-Silva MS, de Paula Eduardo C. Influence of Er:YAG laser surface treatment on flexural and bond strengths to glass-infiltrated zirconia-reinforced ceramic. *Lasers Med Sci*. 2020. doi: 10.1007/s10103-020-03205-w
14. Ersu B, Yuzugullu B, Ruya Yazici A, Canay S. Surface roughness and bond strengths of glass-infiltrated alumina-ceramics prepared using various surface treatments. *J Dent* 2009;37:848-56.
15. de Paula Eduardo C, Bello-Silva MS, Moretto SG, Cesar PF, de Freitas PM. Microtensile bond strength of composite resin to glass-infiltrated alumina composite conditioned with Er,Cr:YSGG laser. *Lasers Med Sci* 2012; 27:7–14.
16. Akin H, Ozkurt Z, Kirmali O, Kazazoglu E, Ozdemir A. Shear bond strength of resin cement to zirconia ceramic after aluminum oxide sandblasting and various laser treatments. *Photomed Laser Surg* 2011; 29:797–802.
17. Gokce B, Ozpinar B, Dundar M, Comlekoglu E, Sen BH, Gungor MA. Bond strengths of all-ceramics: acid vs laser etching. *Oper Dent* 2007; 32:173–8.
18. Akyil MS, Yilmaz A, Bayindir F, Duymus ZY. Microtensile bond strength of resin cement to a feldspathic ceramic. *Photomed Laser Surg* 2011; 29:197–203.
19. Tian T, Tsoi JK, Matinlinna JP, Burrow MF. Aspects of bonding between resin luting cements and glass ceramic materials. *Dent Mater* 2014;30: e147-62.
20. Yu H, Du C, Cao Y. Shear bond test of hf acid etching machinable porcelain bonded to enamel with different concentration and disposing time. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 1998; 16:169–71.
21. Pattanaik S, Wadkar AP. Effect of etchant variability on shear bond strength of all ceramic restorations – an in vitro study. *J Indian Prosthodont Soc* 2011; 11:55–62.
22. Barghi N, Fischer DE, Vatani L. Effects of porcelain leucite content, types of etchants, and etching time on porcelain-composite bond. *J Esthet Restor Dent* 2006; 18:47–52.
23. Shimada Y, Yamaguchi S, Tagami J. Micro-shear bond strength of dual-cured resin cement to glass ceramics. *Dent Mater* 2002; 18:380–8.

24. Ozcan M. The use of chairside silica coating for different dental applications: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2002; 87:469-72.
25. Xible AA, de Jesus Tavares RR, de Araujo CRP, Bonachela WC. Effect of silica coating and silanization on flexural and composite-resin bond strengths of zirconia posts: An in vitro study. *J Prosthet Dent* 2006;95: 224-229.
26. Bielen V, Inokoshi M, Munck JD, Zhang F, Vanmeensel K, Minakuchi S, Vleugels J, Naert I, Van Meerbeek B. Bonding Effectiveness to Differently Sandblasted Dental Zirconia. *J Adhes Dent* 2015; 17:235-42.
27. Altan B, Cinar S, Tuncelli B. Evaluation of shear bond strength of zirconia-based monolithic CAD-CAM materials to resin cement after different surface treatments. *Niger J Clin Pract* 2019; 22:1475-1482.
28. Bona AD, Pecho OE, Alessandretti R. Zirconia as a Dental Biomaterial. *Materials (Basel)* 2015; 4;8:4978-4991.
29. Tanaka R, Fujishima A, Shibata Y, Manabe A, Miyazaki T. Cooperation of phosphate monomer and silica modification on zirconia. *J Dent Res* 2008; 87:666-670.
30. Senyilmaz DP, Palin WM, Shortall ACC, Burke FJT. The effect of surface preparation and luting agent on bond strength to a zirconium-based ceramic. *Oper Dent* 2007; 32:623-630.
31. Pisani-Proenca J, Erhardt MC, Valandro LF, Gutierrez-Aceves G, Bolanos-Carmona MV, Del Castillo-Salmeron R, Bottino MA. Influence of ceramic surface conditioning and resin cements on microtensile bond strength to a glass ceramic. *J Prosthet Dent* 2006; 96:412-7.
32. Sathish S, Lakshmi S, Patel P, Annapoorni H. Effect of thermocycling on the micro-tensile bond strength between self-adhesive resin cement and nonphosphate monomer cements on zirconium-oxide ceramics. *Indian J Dent Res* 2019; 30:73-79.
33. Crim GA, Swartz ML, Phillips RW. Comparison of four thermocycling techniques. *J Prosthet Dent* 1985; 53:50-3.
34. Kansal R, Rani S, Kumar M, Kumar S, Issar G. Comparative evaluation of shear bond strength of newer resin cement (RelyX ultimate and RelyX U200) to lithium disilicate and zirconia ceramics as influenced by thermocycling. *Contemp Clin Dent* 2018; 9:601-6. Loher H, Behr M, Hintereder U, Rosentritt M, Handel G.
35. The impact of cement mixing and storage errors on the risk of failure of glass-ceramic crowns. *Clin Oral Investig* 2009; 13:217-22.
36. Turker N, Buyukkaplan UŞ, Başar EK, Özarlan MM. The effects of different surface treatments on the shear bond strengths of two dual-cure resin cements to CAD/CAM restorative materials. *J Adv Prosthodont* 2020; 12:189-96
37. Barutçigil K, Barutçigil Ç, Kul E, Özarlan MM, Buyukkaplan US. Effect of Different Surface Treatments on Bond Strength of Resin Cement to a CAD/CAM Restorative Material. *J Prosthodont* 2019; 28:71-78.
38. Kursoğlu P, Motro PF, Yurdagüven H. Shear bond strength of resin cement to an acid etched and a laser irradiated ceramic surface. *J Adv Prosthodont* 2013; 5:98-103.
39. García-Sanz V, Paredes-Gallardo V, Mendoza-Yero O, Carbonell-Leal M, Albaladejo A, Montiel-Company JM, Bellot-Arcís C. The effects of lasers on bond strength to ceramic materials: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018 ;2;13: e0190736.
40. Kara HB, Ozturk AN, Aykent F, Koc O, Ozturk B. The effect of different surface treatments on roughness and bond strength in low fusing ceramics. *Lasers Med Sci* 2011; 26:599-604.
41. Hummel M, Kern M. Durability of the resin bond strength to the alumina ceramic Procera. *Dent Mater* 2004; 20:498-508
42. Won-suck O, Shen C. Effect of surface topography on the bond strength of a composite to three different types of ceramic. *J Prosthet Dent* 2003; 90:241-246
43. Peumans M, Valjakova EB, De Munck J, Mishevskia CB, Van Meerbeek B. Bonding Effectiveness of Luting Composites to Different CAD/CAM Materials. *J Adhes Dent* 2016; 18(4):289-302.
44. Bayazit EÖ. Microtensile Bond Strength of Self-Adhesive Resin Cements to CAD/CAM Resin-Matrix Ceramics Prepared with Different Surface Treatments. *Int J Prosthodont* 2019; 32:433-438.
45. Cekic-Nagas I, Ergun G, Egilmez F, Vallittu PK, Lassila LV. Micro-shear bond strength of different resin cements to ceramic/glass-polymer CAD-CAM block materials. *J Prosthodont Res* 2016; 60:265-273.

46. Tian T, Tsoi JKH, Matinlinna JP, Burrow MF. Evaluation of microtensile bond strength on ceramic-resin adhesion using two specimen testing substrates *Int J Adhes* 2014; 54:165-71.
47. Elsaka SE. Influence of surface treatments on the bond strength of resin cements to monolithic zirconia. *J Adhes Dent* 2016; 18:387-395.
48. LE M, Larsson C, Papia E. Bond strength between MDP-based cement and translucent zirconia. *Dent Mater J* 2019; 38:480-489.
49. Salem RST, Ozkurt-Kayahan Z, Kazazoglu E. In Vitro Evaluation of Shear Bond Strength of Three Primer/Resin Cement Systems to Monolithic Zirconia. *Int J Prosthodont* 2019; 32:519-525.
50. Liu Q, Meng XF, Ding H, Luo XP. The comparative research on resin bond strength and durability of two machinable glass ceramic. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2011; 29. p. 129–131.
51. Dehoff PH, Anusavice KJ, Wang ZX. 3-Dimensional finite-element analysis of the shear bond test. *Dent Mater* 1995; 11:126–31.
52. Della Bona A, van Noort R. Shear vs. tensile bond strength of resin composite bonded to ceramic. *J Dent Res* 1995; 74:1591–6.
53. Jin XZ, Homaei E, Matinlinna JP, Tsoi JKH. A new concept and finite-element study on dental bond strength tests. *Dent Mater* 2016; 32: e238-e250.
54. Moharamzadeh K, Hooshmand T, Keshvad A, Van Noort R. Fracture toughness of a ceramic–resin interface. *Dent Mater* 2008; 24:172–7.
55. Braga RR, Meira JB, Boaro LC, Xavier TA. Adhesion to tooth structure: a critical review of "macro" test methods. *Dent Mater* 2010; 26: e38-49.
56. Valandro LF, Ozcan M, Amaral R, Vanderlei A, Bottino MA. Effect of testing methods on the bond strength of resin to zirconia-alumina ceramic: microtensile versus shear test. *Dent Mater J* 2008; 27:849-55.
57. de Sá Barbosa WF, Aguiar TR, Franciscantonio MD, Cavalcanti AN, de Oliveira MT, Giannini M. Effect of water storage on bond strength of self-adhesive resin cements to zirconium oxide ceramic. *J Adhes Dent* 2013; 15:145-50.
58. Pereira PC, Castilho AA, Souza RO, Passos SP, Takahashi FE, Bottino MA. A comparison of the film thickness of two adhesive luting agents and the effect of thermocycling on their microTBs to feldspathic ceramic. *Acta Odontol Latinoam* 2009; 22:191–200.
59. Scherrer SS, Cesar PF, Swain MV. Direct comparison of the bond strength results of the different test methods: a critical literature review. *Dent Mater* 2010;26: e78-93.
60. Sirisha K, Rambabu T, Ravishankar Y, Ravikumar P. Validity of bond strength tests: A critical review-Part II. *J Conserv Dent* 2014; 17:420-6.
61. Cho BH, Dickens SH. Effects of the acetone content of single solution dentin bonding agents on the adhesive layer thickness and the microtensile bond strength. *Dent Mater* 2004; 20:107–15.
62. Sadek FT, Cury AH, Monticelli F, Ferrari M, Cardoso PE. The influence of the cutting speed on bond strength and integrity of microtensile specimens. *Dent Mater* 2005; 21:1144–9.
63. Sadek FT, Monticelli F, Muench A, Ferrari M, Cardoso PE. A novel method to obtain microtensile specimens minimizing cut flaws. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2006; 78:7–14.

Oxidative Stress, Atherosclerosis and Dietary Recommendations

Oksidatif Stres, Ateroskleroz ve Diyet Önerileri

Ayşe Betül DEMİRBAŞ, Burcu YEŞİLKAYA

Okan University, Nutrition and Dietetics, Istanbul, Turkey

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Ayşe Betül DEMİRBAŞ

Okan University, Nutrition and Dietetics, Istanbul, Turkey

betuldemirbas@gmail.com

Geliş tarihi / Received : Aralık 17, 2020

Kabul tarihi / Accepted : Mart 30, 2021

Elektronik yayın tarihi : Ocak 01, 2022

Online published

Bu makalede yapılacak atf:

Cite this article as:

Demirbaş A. B, Yeşilkaya B.

Oxidative Stress, Atherosclerosis and Dietary Recommendations.

Akd Med J 2022; 8(1):101-108.

Ayşe Betül Demirbaş

ORCID 0000-0003-2765-2677

Burcu Yeşilkaya

ORCID 0000-0001-9986-6119

ABSTRACT

Atherosclerosis, a chronic inflammatory disease, refers to the thickening and hardening of the vascular endothelium with plaque accumulation in the arteries. In the disease pathogenesis, the formation of oxidized LDL (ox-LDL) by oxidation of lipoproteins due to oxidative stress is seen as the first stage. Oxidative stress is defined as an imbalance in the direction of the increase in reactive oxygen species (ROS) and / or the decrease in the antioxidant defense systems of the body. Ox-LDL which is occurs as a result of oxidative stress, causes to deterioration in endothelial function, proliferation of adhesion molecules such as Intracellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1), Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1), and causes a decrease in nitric oxide (NO). With the increase in adhesion molecules, monocytes enter the vascular intima and turn into macrophages with ox-LDLs. The next stage is the migration of smooth muscle cells and foam cell formation. Plaque formation occurs as foam cells collapse in blood vessels. Oxidative stress that initiates all this atherosclerosis process occurs naturally due to metabolism in the body, and various diseases and environmental factors can further escalate this situation. Diet is one of the most important environmental factors such as diet, smoking and alcohol that play a role in the development of oxidative stress and atherosclerosis. In the prevention of oxidative stress and atherosclerosis, it will be beneficial with the polyphenols, antioxidants, dietary fiber and healthy fats coming from the foods in the Mediterranean diet.

Key Words: Oxidative Stress; Atherosclerosis; Antioxidant; Nutrition

ÖZ

Ateroskleroz, arterlerin içerisinde plak birikimiyle birlikte damar endotelinde kalınlaşma ve sertleşmeyi ifade eden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinde oksidatif stres sonucunda lipoproteinlerin oksidasyonu ile okside LDL (ox-LDL) oluşumu ilk aşama olarak görülmektedir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artması ve/veya vücudun antioksidan savunma sistemlerinin azalması yönünde dengesizlik olarak tanımlanmaktadır. Oksidatif stres sonucunda oluşan ox-LDL, endotel fonksiyonunda bozulma, Intracellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1), Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) gibi çeşitli adezyon moleküllerinin çoğalması, nitrik oksidin (NO) azalmasına sebep olmaktadır. Artmış adezyon molekülleri sonucunda monositler damar intimasına girmekte ve burada ox-LDL'ler ile makrofajlara dönüşmektedirler. Sonraki aşamada düz kas hücrelerinin göçü ve köpük hücre oluşumu görülmektedir. Köpük hücrelerin kan damarlarında çökmesiyle plak oluşumu gerçekleşmektedir. Tüm bu ateroskleroz sürecini başlatan oksidatif stres vücutta doğal olarak metabolizma sonucunda oluştuğu gibi çeşitli hastalıklar ve çevresel etkenler bu durumu daha da arttırabilmektedir. Oksidatif stres ve ateroskleroz gelişimde rol oynayan diyet, sigara, alkol gibi çevresel etkenler içerisinde en önemlilerinden biri diyetdir. Oksidatif stres ve ateroskleroz gelişiminin önlenmesinde Akdeniz diyeti içeriğindeki besinlerden gelen polifenoller, antioksidanlar, diyet posası ve sağlıklı yağlar ile yarar sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: Oksidatif Stres; Ateroskleroz; Antioksidan; Beslenme

DOI: 10.53394/akd.1037799

INTRODUCTION

Atherosclerosis is known as one of the most common cardiovascular diseases in societies and it is among the first causes of death in the world with its complications (1,2).

The word atherosclerosis is a combination of two Greek words. In Greek, "adhere" means gruel, "scleros" means hard (3). The artery walls begin to get covered with soft sediments resembling gruel, and then these start to harden, causing the vessel to narrow and decrease blood flow (4). Atherosclerosis, also known as "arteriosclerosis", is a chronic inflammatory disease that refers to the thickening and hardening of blood vessels (5).

Oxidative stress refers to a condition that occurs due to the increase of reactive oxygen species (ROS) and the decrease in antioxidant defense. The balance between ROS and antioxidants deteriorates in favor of ROS (6,7).

Causing oxidative stress, ROS can naturally occur as a result of metabolic processes in the body. In addition, it may increase as a result of various diseases such as diabetes, hypertension, insulin resistance, obesity, dyslipidemia, inflammation, or environmental factors such as smoking and alcohol (8). Various studies have revealed that oxidative stress caused by ROS increased as a result of dyslipidemia causes the development of atherosclerosis and complications such as heart attack and stroke (9,10).

In this review, the effect of oxidative stress on the development of atherosclerosis and the importance of nutrition against modifiable risk factors to prevent the development of this process will be discussed.

1. Oxidative Stress and Free Radicals

Free radicals are known as highly reactive molecular products that contain unpaired electrons in their structure (11). They are naturally formed as by-products in the body as a result of enzymatic and non-enzymatic reactions (12,13). However, their overproduction can cause tissue damage, or further stages can cause cell death, apoptosis, and necrosis (2).

The most biologically damaging reactive oxygen species (ROS) are known as free radicals. ROS contains radicals, mainly superoxide (O_2^-), hydrogen peroxide (H_2O_2) and hydroxyl (OH^\bullet), which occur naturally in small amounts during oxygen metabolism (14).

There are various enzyme systems such as nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase (NOX), xanthine oxidase (XO), uncoupled endothelial nitric oxide synthase (eNOS), lipoxygenases, and mitochondrial electron transport chain that cause the production of ROS in the body (5,8,10,15). The most important of these is the NOX system, which causes the formation of superoxide anion (16). NOX activity plays a part in oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) formation and Vascular Smooth Muscle Cell (VSMC) proliferation (17). Xanthine oxidase increases ROS formation in macrophages and VSMCs (5,10). Mitochondrial electron transport chain enzymes produce a certain level of superoxide anion. However, superoxide anion production can become harmful with excessive ROS production or deterioration of antioxidant defense (18). Leukotrienes are the end

products of lipoxygenases. While being another ROS-generating system, they activate foam cell formation (19).

ROS react with compounds such as lipids, proteins and nucleic acids, causing changes to these compounds (12). ROS are kept under control by antioxidants in the body to prevent these effects. Enzymes such as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px) and selenium, vitamin C, vitamin E, β -carotene, vegetable flavonoids are known as antioxidants that act as protectors (20). If ROS is overproduced, it causes cellular damage, and if this overproduction exceeds antioxidant capacity, it is called oxidative stress (21).

The effect of oxidative stress on lipids and proteins in plasma lipoproteins is particularly closely related to cardiovascular diseases (CVD). In the case of oxidative stress, LDL is oxidized, and ox-LDL is formed. Oxidized LDL cannot be recognized by LDL receptors, and this is considered a risk factor for the formation of atherosclerotic plaques (7).

2. Oxidative Stress and Atherosclerosis Progress

Arterial walls consist of three different layers: the outer layer, which is the connective tissue that gives shape to the vessels, the middle layer composed of smooth muscle to provide blood flow and pressure, and the inner layer (intima), which is the endothelial layer consisting of endothelial cells (9).

The endothelial layer provides structural and functional integrity, acts as a protector for the vascular wall and circulating blood, and ensures the bidirectional passage of blood gases and macromolecules (22). It also regulates vascular homeostasis. Vascular homeostasis occurs by the release of bioactive substances from endothelial cells that provide vasodilation and vasoconstriction (23). Nitric oxide (NO) is known as an essential gas that plays a role in vasodilation in endothelial cells to provide vascular homeostasis synthesized from the arginine amino acid (23,24). Also, it prevents NO thrombocyte aggregation and plays a role as a neurotransmitter and in macrophage functions (25). NO predominates in healthy endothelial layer compared to constricting factors (24). NO production is made by endothelial nitric oxide synthase (eNOS) found in the endothelium (26). However, in the case of inflammation, inducible nitric oxide synthase (iNOS), which has low activity under normal conditions, activates in macrophages and smooth muscle cells and forms superoxide radicals, and since the half-life of NO is very short (about 3-10 seconds), it reacts with oxygen and superoxide radicals and transforms into peroxynitrite ($ONOO^-$), a type of reactive nitrogen species (RNS) (25,26).

Many diseases such as inflammation, diabetes, dyslipidemia, insulin resistance, obesity, hypertension, and environmental factors such as smoking and alcohol cause oxidative stress to occur (27). Oxidative stress is also known to be closely related to the increase in ROS production. ROS types, which increase due to oxidative stress, cause a decrease in the amount of NO in the endothelial layer and providing homeostasis (4). Reduced NO causes impairment of vascular homeostasis, increased vasoconstriction factors, and thus endothelial damage (9). It is known that endothelial cell

dysfunction as a result of endothelial damage has a significant role in the formation of sepsis, inflammatory diseases, hypertension and especially atherosclerosis (3).

The stages of atherogenesis in the process of atherosclerosis, which is a progressive disease that can begin even before adulthood (28), include various complex mechanisms such as endothelial dysfunction, vascular proliferation, matrix degradation, apoptosis, oxidative stress, inflammation, and thrombosis (29,30). The first phase in the development of atherosclerosis is the occurrence of endothelium damage as a result of the decrease of NO bioavailability together with the production of superoxide anion, which - occurring as oxidative stress-borne - is a type of ROS (31). This situation causes LDL to leak into the vascular intima and accumulate there. Under such pathological conditions, LDL is oxidized and Ox-LDL formation occurs (14). Ox-LDLs increase the number of cell adhesion molecules Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1), Intracellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1), Leukocyte-Selectin (P selectin) and Endothelial-selectin (E selectin) in endothelial cells (30). Increased adhesion molecules reduce the capacity to produce endothelial NO and other molecules, and thus increase cytokines such as macromolecules, thrombocytes and monocytes' Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Interleukin -1, -4, -6 (IL-1, IL-4, IL-6) and Interferon- γ (INF- γ) to provide a transition to vascular intima (4,5,14,22). Monocytes are transformed into macrophages in the veins through proteins such as MCP-1, Macrophage-Colony Stimulating Factor (M-CSF), and IL-8. Afterward, macrophages start to recognize and incorporate Ox-LDL molecules by stimulating scavenger receptors such as cluster of differentiation 36 (CD36), serotonin-release assay (SRA) and oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) (32). These lipid-loaded macrophages form foam cells (33). The formed foam cells gather on the artery walls and form the "fatty streak" structure (4). If lipid accumulation continues in the next stage, T-lymphocytes and mast cells also enter the endothelium and secrete cytokines. These secreted cytokines stimulate the migration of vascular smooth muscle cells (VSMC) and collagen accumulation, leading to "atherosclerotic plaque" formation (30).

The formation of an atherosclerotic plaque occurs as a result of dead foam cells, circulating inflammatory and immune cells, endothelial smooth muscle cells, and connective tissue elements, as the fibrous plate surrounds a necrotic lipid core (32,34). After this situation, the macrophages in the plaque formed by the accumulated foam cells accelerate the development of atherosclerosis by aggravating the inflammation with calcification and bleeding, leading to more complex plaques (30).

The most advanced thrombotic complications of atherosclerosis occur with the rupture of the fibrous plate surrounding the necrotic nucleus resulting from endothelial cell apoptosis (32). The destruction of the fibrous plate turns the stable plate into an unstable state. This situation increases the triggering of atherothrombotic occlusion and also the risk of thrombosis with the release of excess thrombogenic contents in the necrotic nucleus called plaque repetition into the lumen (22,35). Clinical symptoms of the advanced stage of athero-

sclerosis manifest as coronary heart disease, ischemic attack, peripheral artery disease, heart failure, or sudden death (36).

3. Atherosclerosis, Antioxidants and Nutritional Relation

Oxidative stress, which plays an important role in the development of atherosclerosis, develops due to the imbalance between ROS and antioxidant defense. For this reason, antioxidant defense are known as molecules that can neutralize ROS (20). Antioxidant defense occurs in two ways: primary defense in which endogenous enzymes play an important role, and secondary defense consisting of vitamin C, vitamin E and uric acid (37).

Antioxidants can be categorized as enzymatic and non-enzymatic. Superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase (GPx), thioredoxin (Trx) are known as enzymatic antioxidants. Glutathione, coenzyme Q (CoQ), bilirubin, uric acid and lipoic acid are known as endogenous, and vitamin E, vitamin C, vitamin A and carotenoids, B vitamins, and polyphenols are known as exogenous non-enzymatic antioxidants (37).

SOD acts as an essential enzyme in different varieties. There are varieties such as copper-zinc SOD (CuZn-SOD), manganese SOD (Mn-SOD) in the body. CuZn-SOD, the most abundant type, is located in the cytoplasm. SOD neutralizes the superoxide (O⁻) radical by reducing it to hydrogen peroxide (H₂O₂). Thus, SOD prevents the formation of the hydroxyl (OH⁻) radical (37,38). In addition, SOD has a vital role in preventing the atherosclerotic process by preventing MCP-1 and VCAM-1 adhesion molecules from participating in the atherosclerotic state and reducing the levels of F₂-isoprostanes and isofurans in the aorta (29). Next, glutathione peroxidase (GPx), which is dependent on catalase and selenium, also reduces this H₂O₂ to H₂O, a harmless molecule (38,39). Glutathione peroxidase prevents the expression of VCAM-1 and MCP-1 by means of H₂O₂ by oxidizing glutathione and converting H₂O₂ to H₂O (39). Meanwhile, oxidized glutathione is made harmless again by glutathione reductase (GR) (38). Catalase also reduces VSMC proliferation. Thioredoxin increases NO bioavailability, reduces hydrogen peroxide, suppresses Trx1 VCAM-1 and ICAM-1 expression, and thus contributes to the prevention of atherosclerosis (40,41).

One of the non-enzymatic endogenous antioxidants, glutathione acts as a cofactor for various antioxidant enzymes such as glutathione peroxidase (GPx). The main effect of glutathione in the process of atherosclerosis is to reduce atherosclerotic lesions by scavenging hydroxyl (OH⁻), hypochlorous acid (HOCl⁻) and peroxynitrite (ONOO⁻) (42). Coenzyme Q (CoQ) is known as an antioxidant that has an important role in the electron transfer chain in mitochondria (22). As a result of an *in vivo* study on mice, the CoQ antioxidant was found to reduce LDL oxidation and foam cell formation (42). Bilirubin, another non-enzymatic antioxidant, protects endothelial and smooth muscle cells from the harmful effects of H₂O₂. In various *in vitro* studies, it has been shown that bilirubin prevents lymphocyte migration caused by the increase in the VCAM-1 adhesion molecule. In addition, it prevents the oxidation of lipoproteins, which is an important

cause of atherosclerosis (43). Studies on uric acid, the end product of purine catabolism, are contradictory (31,37,44,45). Although the increase in plasma levels is associated with cardiovascular diseases such as atherosclerosis, it is not fully known whether it increases as a cause of the disease or as a protective antioxidant against increased oxidative stress (44). There is also a study showing that uric acid may have activity against atherosclerosis with its ability to remove oxidants such as OH⁻ and HOCl⁻ (31). Yet additionally, there is also a study suggesting that it stimulates the VSMC proliferation, while, on the other hand, leading to endothelium cell dysfunction, and also that the decreasing of increased uric acid levels relieves the inflammation (45). Therefore, more studies are needed to be conducted about uric acid. Dihydro lipoic acid (DHLA), the reduced form of lipoic acid, and α -lipoic acid have been identified as antioxidants (46). It acts as a cleaner for lipoic acid, ONOO⁻, HOCl⁻ and peroxy radicals. It also reduces endothelial dysfunction and increases eNOS activity (20,31,37).

There are studies showing that vitamin E, one of the non-enzymatic exogenous antioxidants, reduces the development of atherosclerosis when used as a long-term low-dose supplement along with a low-cholesterol diet (44,47,48). Vitamin E shows this effect by reducing intima and media thickness with the expression of VCAM-1 and MCP-1 molecules (48). In addition, one of the most important effects of vitamin E is to prevent the oxidation of LDL (44). Vitamin C also acts as an important antioxidant similar to vitamin E. The most important feature of vitamin C is to prevent the formation of ox-LDL while recycling the oxidized vitamin E itself. In addition, it has effects such as increasing NO bioavailability, preventing endothelial dysfunction, providing vasodilation, and scavenging various ROS (20,49). B vitamins are a cofactor in homocysteine metabolism (50). It functions by removing OH and lipid peroxy radicals and improving endothelial function in the process of atherosclerosis (20). Vitamin A can be synthesized in the intestine from β -carotene. Much research has been done on lycopene, the most common carotenoids. In studies, it has been found that lycopene is a very powerful singlet oxygen scavenger. Vitamin A and carotenoids function as radical scavengers in preventing atherosclerosis, preventing LDL peroxidation, inflammation and endothelial cell dysfunction (37,51). Lastly, polyphenols, another non-enzymatic antioxidant, and foods rich in polyphenols such as red wine, catechins, dark chocolate, resveratrol, curcumin, tea flavonoids, pomegranate juice, ellagic acid and cocoa are effective in the development of endothelial dysfunction, ox-LDL formation. It functions in processes such as VSMC proliferation, inflammation process of monocyte / macrophage and T lymphocytes, platelet aggregation (26,52).

The research on the antioxidants mentioned above have mostly been carried out on animals. Observation of positive effects in studies on humans is minimal.

For the benefit of antioxidants in preventing the development of atherosclerosis due to oxidative stress and their recommendations regarding their use as supplements, more research is needed.

One of the environmental sources of free radicals that cause

oxidative stress is diet (12). Therefore, diet has an important place in the development of oxidative stress and atherosclerosis.

Mediterranean diet is a nutritional model with proven effects on cardiovascular diseases (4,53). The Mediterranean diet is a nutritional habit that mainly uses fruit and vegetables and olive oil (4). Diet includes an average of 8 servings / day of whole grain sources, 4-6 servings / day of vegetables and fruits, 4-5 servings / week of legumes, 30-45 grams / day of nuts, 25-50 ml / day of olive oil, 4-5 servings / week fish and moderate red wine are consumed (54).

The Mediterranean diet is thought to protect from oxidative stress that contributes to the development of atherosclerosis and strengthen the antioxidant defense system. (54-56). Polyphenols such as resveratrol, catechin and quercetin provided by the ingredients of the Mediterranean diet have been shown to have anti-inflammatory effects that improve damage caused by endothelial dysfunction (26,56). It has also been shown that some components of the diet, such as mono-unsaturated fatty acids and phenols, contained in olive oil, improve microvascular endothelial dysfunction (55). In addition, there are several studies suggesting that carotid intima-media thickness, an indicator of pre-clinical atherosclerosis and future cardiovascular disease, may decrease with the Mediterranean diet (57,58). In a study, it has been shown that it reduces the formation of ox-LDL, which has an important role in the development of atherosclerosis (59).

In summary, it is seen that the Mediterranean diet that is rich in monounsaturated fatty acids, low saturated fat consumption, antioxidant compounds provided by the consumption of fruits and vegetables, polyphenols provided by moderate red wine consumption, resveratrol and quercetin is a healthy and protective diet model in preventing the development of atherosclerosis. However, it would be useful to do more research for its long-term effects.

4.DISCUSSION and RESULT

Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease caused by oxidative stress resulting from an imbalance between ROS and antioxidant defense due to increased reactive oxygen species (ROS) or decreased antioxidant capacity (4,5,9).

The first step in the development of atherosclerosis is that oxidative stress causes the oxidation of low-density lipoprotein (LDL) to form oxidized-LDL (ox-LDL). In the later stages, endothelial cell damage, decrease in NO production, and the transformation of monocytes to macrophages by entering into the endothelium due to the increase of endothelial adhesion molecules, the incorporation of macrophages into their structure by recognizing ox-LDL, and the formation of foam cells occur. If the migration of smooth muscle cells and lipid accumulation continue after foam cell formation, T-lymphocytes and mast cells also enter the vascular intima. In the last stage of atherosclerosis, fibrous plaque formed around a necrotic nucleus ruptures as a result of apoptosis, and thrombogenic content in the necrotic nucleus is released into the lumen. Clinical signs seen at this stage are coronary heart disease, ischemia, peripheral artery disease, heart failure or sudden death (14,30-36).

There are various enzymatic and non-enzymatic antioxi-

dant defense systems in atherosclerosis, such as SOD, CAT, GPx, Trx, glutathione, CoQ, bilirubin, uric acid, lipoic acid, vitamin E, vitamin C, B vitamins, polyphenols, vitamin A and carotenoids (37).

The Mediterranean diet is a healthy diet low in saturated fat, consuming fruits and vegetables, fish, nuts and moderate amounts of red wine. Beneficial components such as polyphenols, dietary fiber, antioxidants provided by the foods consumed will be beneficial for the prevention of oxidative stress and atherosclerosis development.

5. CONCLUSION

Oxidative stress that leads to the development of atherosclerosis may be caused by various diseases such as diabetes, dyslipidemia, insulin resistance, inflammation, and environmental factors such as smoking and alcohol. For this reason, lifestyle changes and, if any, treating diseases such as insulin resistance and dyslipidemia are important to reduce or prevent oxidative damage.

Nutritional therapy plays an important role in preventing oxidative damage and atherosclerosis. Maintaining a healthy body weight, Mediterranean diet is recommended as general recommendations. The polyphenols, dietary fiber, antioxidants and healthy oils provided by the Mediterranean diet will be beneficial to protect heart health and prevent the development of atherosclerosis.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has no financial support.

REFERENCES

1. Tanrıverdi B, Savaş Ş. Aterosklerozun Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri. *Marmara Pharmaceutical Journal* 2017; 1:1-9.
2. Khosravi M, Poursaleh A, Ghasempour G, Farhad S, Najafi M. The effects of oxidative stress on the development of atherosclerosis. *Biological Chemistry* 2018; 1-44.
3. İlerigelen B. Ateroskleroz ve Obezite. *Obezite Dergisi* 2014; 2:6-8.
4. Alphan E. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Beslenme Tedavisi. *Hastalıklarda Tıbbi Beslenme Tedavisi*. 5.Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, 2020:375-380.
5. Kattor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2017; 19:42.
6. Peluso I, Morabitob G, Urbana L, Ioannonea F, Serafinia M. Oxidative Stress in Atherosclerosis Development: The Central Role of LDL and Oxidative Burst. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets* 2012; 12:351-360.
7. Macit S, Akbulut G. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 2015; 43(1):59-65.
8. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation research* 2017; 120(4):713-735.
9. Mahan LK, Raymond JL. Kardiyovasküler Hastalıklarda Tıbbi Beslenme Tedavisi. *Krause Besin ve Beslenme Bakım Süreci*. 14.Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri 2017; 646-658.
10. Manea A, Simionescu M. Nox enzymes and oxidative stress in atherosclerosis. *Frontiers in Bioscience* 2012; 4:651-670.
11. Perrotta I, Aquila S. The role of oxidative stress and autophagy in atherosclerosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015.
12. Konukoğlu D. Sorularla Konu Anlatımlı Tıbbi Biyokimya. 1.Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016.
13. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. 2015.
14. Sies H, Berndt C, Jones D. Oxidative Stress. *Annu. Rev. Biochem* 2017; 86:715-748.
15. Di Pietro M, Filardo S, Falasca F, Turriziani O, Sessa R. Infectious agents in atherosclerotic cardiovascular diseases through oxidative stress. *International journal of molecular sciences* 2017; 18(11):2459.
16. Drummond GR, Selemidis S, Griendling KK, Sobey CG. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10(6):453-71.
17. Matthews AT, Ross MK. Oxyradical stress, endocannabinoids, and atherosclerosis. *Toxics* 2015; 3(4):481-498.
18. Yuan T, Yang T, Chen H, Fu D, Hu Y, Wang J, Xie X. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox biology* 2019; 20:247-260.
19. Kasikara C, Doran AC, Cai B, Tabas I. The role of non-resolving inflammation in atherosclerosis. *The Journal of clinical investigation* 2018; 128(7):2713-2723.
20. Malekmohammad K, Sewell RD, Rafeian-Kopaei M. Antioxidants and atherosclerosis: Mechanistic aspects. *Biomolecules* 2019; 9(8):301.
21. López-Domènech S, Martínez-Herrera M, Abad-Jiménez Z, Morillas C, Escribano-López I, Díaz-Morales N, Bañuls C, Víctor MV, Rocha M. Dietary weight loss intervention improves subclinical atherosclerosis and oxidative stress markers in leukocytes of obese humans. *International Journal of Obesity* 2019; 43(11):2200-2209.
22. Marchio P, Guerra-Ojeda S, Vila JM, Aldasoro M, Victor VM, Mauricio MD. Targeting early atherosclerosis: A focus on oxidative stress and inflammation. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019.
23. Tousoulis D, Psaltopoulou T, Androulakis E, Papageorgiou N, Papaioannou S, Oikonomou E, Synetos A, Stefanadis C. Oxidative stress and early atherosclerosis: novel antioxidant treatment. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2015; 29(1):75-88.
24. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris Nikolaos Papa-georgiou C, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Current vascular pharmacology* 2012; 10(1):4-18.
25. Ferrier D. Pentoz Fosfat Yolu ve Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat. *Lippincott Görsel Anlatımlı Çalışma Kitapları: Biyokimya*. 7.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2019. p.150-151.

26. Cheng YC, Sheen JM, Hu WL, Hung YC. Polyphenols and oxidative stress in atherosclerosis-related ischemic heart disease and stroke. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017.
27. Pignatelli P, Menichelli D, Pastori D, Violi F. Oxidative stress and cardiovascular disease: new insights. *Kardiol Pol* 2018; 76(4):713-722.
28. Torres N, Guevara-Cruz M, Velázquez-Villegas LA, Tovar AR. Nutrition and atherosclerosis. *Archives of Medical Research* 2015; 46(5):408-426.
29. Yang X, Li Y, Ren X, Zhang X, Hu D, Shang H. Oxidative stress-mediated atherosclerosis: mechanisms and therapies. *Frontiers in Physiology* 2017; 8:600.
30. Salvayre R, Negre-Salvayre A, Camaré C. Oxidative theory of atherosclerosis and antioxidants. *Biochimie*. 2016;125:281-296.
31. Lönn ME, Dennis JM, Stocker R. Actions of “antioxidants” in the protection against atherosclerosis. *Free Radical Biology and Medicine* 2012; 53(4):863-884.
32. Gimbrone Jr MA, García-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circulation research* 2016; 118(4):620-636.
33. Zheng S, Du Y, Peng Q, Fan X, Li J, Chen M. Trimetazidine protects against atherosclerosis by changing energy charge and oxidative stress. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* 2018; 24:8459.
34. Chistiakov DA, Melnichenko AA, Myasoedova VA, Grechko AV, Orekhov AN. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis. *Journal of Molecular Medicine* 2017; 95(11):1153-1165.
35. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 2013; 368:2004-2013.
36. Casas R, Castro-Barquero S, Estruch R, Sacanella E. Nutrition and cardiovascular health. *International journal of molecular sciences* 2018; 19(12):3988.
37. Goszcz K, Deakin SJ, Duthie GG, Stewart D, Leslie SJ, Megson IL. Antioxidants in cardiovascular therapy: panacea or false hope?. *Frontiers in cardiovascular medicine* 2015; 2:29.
38. Çaylak E. Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2011; 9(1):73-83.
39. Cheng F, Torzewski M, Degreif A, Rossmann H, Canisius A, Lackner KJ. Impact of glutathione peroxidase-1 deficiency on macrophage foam cell formation and proliferation: implications for atherogenesis. *PLoS One* 2013; 8(8):72063.
40. Kirsch J, Schneider H, Pagel J, Rehberg M, Singer M, Hellfritsch J, Chillo O, Schubert KM, Qiu J, Pogoda K, Kameritsch P, Uhl B, Pircher J, Deindl E, Müller S, Kirchner T, Pohl U, Conrad M, Beck H. Endothelial dysfunction, and a Prothrombotic, Proinflammatory phenotype is caused by loss of mitochondrial Thioredoxin reductase in endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36(9):1891–9.
41. Chen B, Wang W, Shen T, Qi R. Thioredoxin 1 downregulates oxidized low-density lipoprotein-induced adhesion molecule expression via Smad 3 protein. *PLoS One* 2013; 8(9):76226.
42. Moss JW, Ramji DP. Nutraceutical therapies for atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology* 2016; 13(9):513.
43. Kang SJ, Lee C, Kruzliak P. Effects of serum bilirubin on atherosclerotic processes. *Annals of medicine* 2014; 46(3):138-147.
44. Gagliardi AC, Miname MH, Santos RD. Uric acid: a marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2009; 202(1):11-17.
45. Kimura Y, Yanagida T, Onda A, Tsukui D, Hosoyamada M, Kono H. Soluble uric acid promotes atherosclerosis via AMPK (AMP-Activated Protein Kinase)-mediated inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2020; 40(3):570-582.
46. Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* 2009; 1790(10):1149-1160.
47. Siti HN, Kamisah Y, Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascular pharmacology* 2015; 71:40-56.
48. Meydani M, Kwan P, Band M, Knight A, Guo W, Goutis J, Ordovas J. Long-term vitamin E supplementation reduces atherosclerosis and mortality in Ldlr $-/-$ mice, but not when fed Western style diet. *Atherosclerosis* 2014; 233(1):196-205.
49. May JM, Harrison FE. Role of vitamin C in the function of the vascular endothelium. *Antioxidants & redox signaling* 2013; 19(17):2068-2083.

50. Choe H, Hwang JY, Yun JA, Kim JM, Song TJ, Chang N, Kim YJ, Kim Y. Intake of antioxidants and B vitamins is inversely associated with ischemic stroke and cerebral atherosclerosis. *Nutrition research and practice* 2016; 10(5):516-523.
51. Mahmoudi MJ, Saboor-Yaraghi AA., Zabetian-Targhi F, Siassi F, Zarnani AH, Eshraghian MR, Shokri F, Rezaei N, Kalikias Y, Mahmoudi M. Vitamin A decreases cytotoxicity of oxidized low-density lipoprotein in patients with atherosclerosis. *Immunological investigations* 2016; 45(1):52-62.
52. Storniolo CE, Roselló-Catafau J, Pintó X, Mitjavila MT, Moreno JJ. Polyphenol fraction of extra virgin olive oil protects against endothelial dysfunction induced by high glucose and free fatty acids through modulation of nitric oxide and endothelin-1. *Redox Biology* 2014; 2: 971-977.
53. Estruch R, Ros E, Jordi S-S, Covas M-I, Corella D, Aros F, Enrique G-G, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Rosa M, Raventos L, Lluís S-M, Xavier P, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martínez JA, Fitó M, Gea A, Hernán MA, Martínez-González MA. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N. Engl. J. Med* 2018; 378, e34.
54. Alphan E, Güleç GS. Akdeniz Diyeti. Diyetler ve Gerçekler. 2. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, 2019:123-133.
55. Torres-Peña JD, Rangel-Zuñiga OA, Alcalá-Díaz JF, López-Miranda J, Delgado-Lista J. Mediterranean diet and endothelial function: a review of its effects at different vascular bed levels. *Nutrients* 2020; 12(8):2212.
56. Stromsnes K, Mas-Bargues C, Gambini J, Gimeno-Mallenç L. Protective effects of polyphenols present in mediterranean diet on endothelial dysfunction. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020.
57. Gardener H, Wright CB, Cabral D, Scarmeas N, Gu Y, Cheung K, Elkind MS, Sacco RL, Rundek T. Mediterranean diet and carotid atherosclerosis in the Northern Manhattan Study. *Atherosclerosis* 2014; 234:303–310.
58. Murie-Fernandez M, Irimia P, Toledo E, Martínez-Vila E, Buil-Cosiales P, Serrano-Martínez M, Ruiz-Gutierrez V, Ros E, Estruch R, Martínez-González MÁ. Carotid intima-media thickness changes with Mediterranean diet: A randomized trial (PREDIMED-Navarra). *Atherosclerosis* 2011; 219:158–162.
59. Tuttolomondo A, Simonetta I, Daidone M, Mogavero A, Ortello A, Pinto A. Metabolic and vascular effect of the Mediterranean diet. *International journal of molecular sciences* 2019; 20(19):4716.

Astımı Taklit Eden Yabancı Cisim Aspirasyon Olgusu

A Foreign Body Aspiration Case Mimicking Asthma

Hülya DİROL¹, Ayşe ÖDEMİŞ²

1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye
2 Artvin Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Artvin, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Hülya DİROL

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye

hulyadirol@akdeniz.edu.tr

Geliş tarihi / Received : Ekim 09, 2020
Kabul tarihi / Accepted : Ocak 13, 2021
Elektronik yayın tarihi : Ocak 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atf:
Cite this article as:
Dirol H, Ödemiş A.
Astımı Taklit Eden
Yabancı Cisim Aspirasyon Olgusu.
Akd Tıp D 2022; 8(1):109-112.

Hülya Dirol
ORCID 0000-0002-7712-6467
Ayşe Ödemiş
ORCID 0000-0003-3582-0415

ÖZ

Çocukluk döneminde görmeye alışkın olduğumuz yabancı cisim aspirasyonu sağlıklı yetişkinlerde de gelişebilir. Semptom ve bulguların spesifik olmaması, aspirasyonun sağlıklı erişkinde pek beklenmemesi gibi sebeplerle, özellikle de hastanın öyküsünde aspirasyon tariflememesi durumunda tanı gecikir ve yanlış tanıları konulabilir. Aspirasyona bağlı gelişen kronik öksürük ve wheezing astımı taklit edebilir. Burada astım tanısı ile üç yıldır takip ve tedavi edilen, inhaler bronkodilatör tedavi ile yakınmaları düzelmeyen bir olgu, sağlıklı erişkin hastalarda da yabancı cisim aspirasyonunun olabileceğini bir kez daha vurgulamak üzere güncel bilgiler eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Yabancı cisim aspirasyonu, Astım, Kronik öksürük

ABSTRACT

Foreign body aspiration, which we are used to seeing in childhood, can also develop in healthy adults. Symptoms and findings are not specific, aspiration is not expected in healthy adults, especially if the patient does not describe aspiration in his history, the diagnosis is delayed and misdiagnosis may be made. Chronic cough and wheezing due to aspiration can mimic asthma. Here, a patient who has been followed up and treated for three years with the diagnosis of asthma and whose complaints did not improve with inhaler bronchodilator treatment is presented with current information to emphasize once again that foreign body aspiration may occur in healthy adult patients.

Key Words: Foreign body aspiration, Asthma, Chronic cough

GİRİŞ

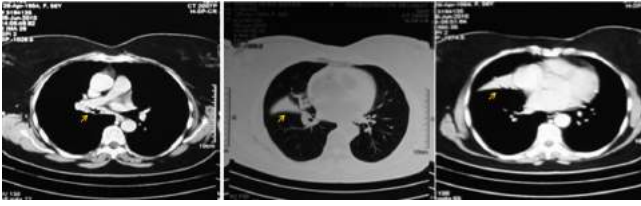
Yabancı cisim aspirasyonu daha çok çocukluk çağında görülse de sağlıklı erişkinlerde de görülebilmektedir (1). Kronik öksürük, wheezing gibi aspirasyona spesifik olmayan semptom ve bulgular, aspirasyon öyküsünün net hatırlanamaması yetişkinlerde tanının gecikmesine ve hatta yanlış tanıları konulmasına sebep olabilir.

OLGU

56 yaşında kadın hasta, kronik öksürük, hırıltılı solunum ve son bir yıldır sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonu şikayetleri ile başvurdu. Hastanın eşlik eden nefes darlığı, göğüs ağrısı yakınması yoktu. Üç yıldır var olan öksürük yakınması, son zamanlarda özellikle geceleri artmış ve öksürük nedeniyle uyanmaya başlamıştı. Kuru vasıflı öksürük yakınması, toz, koku ve sigara dumanı ile artış göstermiyordu. Geniz akıntısı, reflü semptomları ve allerjik yakınmaları yoktu. Daha önce astım tanısı ile inhaler kortikosteroid ve bronkodilatör kullanmış, ancak tedaviden belirgin bir fayda görmemişti. Hastanın bunun dışında bilinen bir hastalığı ve devamlı kullandığı bir ilacı yoktu. Hiç sigara kullanmamıştı. Çevresel ve mesleki maruziyeti yoktu. Soy geçiminde de bir özellik tarif etmiyordu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde solunum sistemine ve diğer sistemlere ait belirgin bir patolojik bulgu saptanmadı. Solunum fonksiyon testinde FEV1:1,57 L

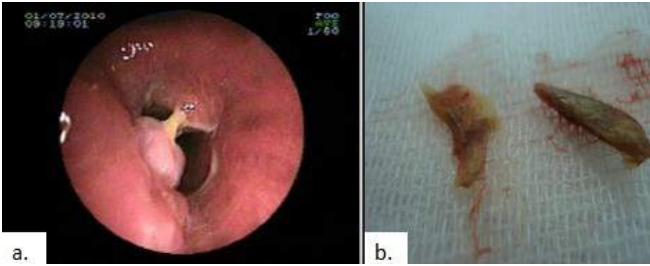
DOI: 10.53394/akd.1037810

(%70), FVC: 2,23 L (%84) ve FEV1/FVC: %70,4 idi. Hastanın dış merkezde çekilmiş olan Toraks BT' sinde sağ intermediate bronş ve orta lob bronşu içerisinde hiperdens oluşum, orta lobda atelektazi izlendi (Resim 1).



Resim 1: Toraks tomografisinde sağ intermediate ve orta lob bronşları içerisinde hiperdens oluşum, orta lob atelektazisi

Hiperdens görünümün yabancı cisme ait olabileceği düşünüldü ve hasta muhtemel aspirasyon için tekrar sorgulandı. Üç yıl önce balık yerken boğazına bir şeyin kaçtığı, o an boğulma nöbeti ve yoğun öksürük olduğu öğrenildi. Bu olaydan bir ay sonra öksürük nedeniyle başvurduğu birinci basamak sağlık kurumunda kendisine öksürük nedeninin bu olmadığı söylenmiş ve bunun üzerine hasta daha sonraki hastane başvurularında bu olaydan hiç bahsetmemişti. Zaman zaman artan öksürük ve balgam yakınmaları ile başvurduğu merkezlerde akciğer grafisi çekilmiş, hastaya zatürre geçirmekte olduğu söylenip antibiyoterapi verilmişti. Kronik öksürük ve hırıltılı solunum astıma bağlanmış ve hastaya astım tedavisi başlanmıştı. Son gittiği hekim, hastanın yakınmalarının tedaviye rağmen sebat etmesi üzerine çektiği toraks BT bulguları ile hastayı hastanemize sevk etmişti. Hastaya yabancı cisim aspirasyonu ön tanısı ile fiberoptik bronkoskopi (FOB) yapıldı. Ön tanıya yönelik olarak işlem, nazal değil oral pasaj tercih edilerek gerçekleştirildi. FOB' de sağ intermediate bronş ve orta lob bronş ağzının granülasyon dokusu ile daralmış olduğu ve hemen distalinde kenarları keskin, yassı, kemik yapıda yabancı cisim izlendi (Resim 2).



Resim 2: a. Sağ intermediate bronş ve orta lob bronş ağzında granülasyon dokusu. b. Yabancı cisim

Yabancı cisim forceps ile tutuldu. Yabancı cisim forcepsin ucunda tutulu vaziyette FOB' la bir arada çıkartıldı. FOB ile tekrar girilip havayolları değerlendirildi. Yabancı cismin çıkmasıyla birlikte orta lob girişinden bol pürülan sekresyon geldiği görüldü. Bronşiyal sistemde ikinci bir yabancı cisme rastlanmadı. Hastaya 10 gün amoksisilin klavulanik asit verildi. İnhaler steroid tedavisine devam edildi. İki ay sonra çekilen kontrol toraks BT' de sağ orta lobtaki atelektazinin gerilediği (Resim 3), solunum fonksiyonlarının normale döndüğü (FEV1: 2,08L, %92,7, FVC:2,45 L, %92,5, FEV1/FVC: %84,66) görüldü.



Resim 3: Kontrol toraks tomografisinde orta lob atelektazisinin regresyonu

Herhangi bir solunumsal yakınma ve patolojik muayene bulgusu olmayan hastanın tüm tedavisi kesildi. Hasta tedavi-siz izleme alındı. Çalışma kapsamında katılımcının tüm hakları korunmuş ve Helsinki Deklarasyonuna göre prosedürlerden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

TARTIŞMA

Erişkin dönemdeki yabancı cisim aspirasyonları, bilinç kaybı gelişen akut durumlarda ya da yutkunma fonksiyonlarının etkilendiği kronik nöromusküler hastalıklarda daha çok görülmekle birlikte sağlıklı erişkinlerde de gelişebilmektedir. Erişkinler en çok balık, tavuk kemiği, diş ve türban iğnesini aspire etmektedir (2,3). Proksimal havayolunu tıkayan büyük yabancı cisimler gelişen obstrüksiyon veya asfiksi nedeniyle hastayı hemen hekime başvurmaya sevk ederken, distal havayollarına kadar ulaşan küçük yabancı cisimler neden olduğu hafif ve nonspesifik semptomlar nedeniyle aylarca ve hatta yıllarca fark edilmeden kalabilmektedir.

Yabancı cisim aspirasyonunun tanısındaki en önemli faktör, anamnezde hasta tarafından aspirasyonun belirtilmesidir. Yabancı cisim aspirasyonu tespit edilen hastaların yaklaşık %20' sinin anamnezinde daha önce aspirasyon olmadığı bildirilmiştir (4). Bu durum muhtemelen aspirasyon anının hastalar tarafından hatırlanmamasından kaynaklanmaktadır. Hastamız yakınmalarının yemek sırasında boğazına balık kılıcı kaçtıktan sonra başladığını fark etmiş ise de, olaydan bir ay sonra başvurduğu birinci basamak sağlık merkezinde bu öykünün semptomları ile ilişkilendirilmemesi üzerine bir daha bu olaydan bahsetmemiştir. Bu nedenle sağlıklı erişkin hastalar da, kendiliğinden bahsetmemiş olsalar bile aspirasyon açısından ayrıntılı sorgulanmalıdır.

Erişkinlerde en sık başvuru yakınması öksürüktür. Nefes darlığı ve hırıltılı solunum da eşlik edebilir. Özellikle tek taraflı ronküs duyulması, ilgili havayolunda yabancı cisme sekonder tıkanmayı düşündürten önemli bir bulgudur. Ancak bu semptom ve bulgular nonspesifiktir.

Hikaye ve fizik muayene sonrası, yabancı cisim aspirasyonundan şüphelenilen durumlarda ilk tercih edilmesi gereken PA ve lateral akciğer grafisidir. Radyopak cisimler grafide görülebilir fakat yabancı cisimlerin %90'ı radyolüsenttir. Radyolüsent cisimler lokal havalanma artışı, atelektazi, postobstruktif değişiklikler, mediastinal şift, pnömomediastinum gibi indirekt bulgular verebilirler. Toraks BT ise yabancı cismin yerini tam olarak lokalize etmek, yabancı cisme bağlı gelişen komplikasyonları değerlendirebilmek amacıyla çekilebilir. Ancak kesin tanı bronkoskopik olarak konulur.

FOB tanısall amaçlı kullanılabilmesi gibi uygun yabancı cisimlerin çıkarılması için de kullanılabilir. Tang ve arkadaşları 1027 pediatrik yabancı cisim aspirasyonu olgusunun %91,3'ünde FOB ile yabancı cisimleri başarılı bir şekilde çıkartabilmiş olmasına karşın hala yabancı cisim çıkartılmasında FOB mu yoksa rijit bronkoskopi (RB) mi yapılacağı tartışmalıdır (5). Bu tartışmalar arasında yine de en çok tercih edilen yöntem RB' dir. Bazı otorler ise RB ve FOB kombinasyonunu tercih etmektedir (6). Her ikisinin de kendine göre avantaj ve dezavantajları vardır. RB' nin; geniş lümen sayesinde birden fazla aletin (forseps, aspiratör) aynı anda kullanılabilmesi, yabancı cismin rahat tutulabilmesi ve manüple edilebilmesi, bu işlemler sırasında hastanın akciğerlerinin havalanmaya rahatça devam edebilmesi gibi avantajları vardır. Ancak RB ile periferik bronşlardaki yabancı cisimlere ulaşamaz. Boyun ekstansiyonunun kısıtlı olduğu ankilozan spondilit, kifoskolyoz, servikal ankiloz varlığında yine RB uygulanamaz. Lokal anestezi ile hasta uyumu çok zor olduğu için RB' de genel anestezi kullanılır. Periferik bronşa yerleşmiş yabancı cisim varlığında, servikal instabilite durumunda, genel anestezinin kontrendike olduğu durumlarda, mekanik ventilatöre bağlı hastalarda yabancı cismin çıkartılması için öncelikli olarak FOB tercih edilmelidir. Bronkoskopik yöntemlerle çıkartılmayan yabancı cisimler ise cerrahi olarak çıkartılmalıdır. Erken dönemde; kas koruyucu mini-torakotomi, açık cerrahi eksplorasyon, bronkotomi veya trakeotomi ile yabancı cisim çıkartılırken, geç dönemde; bronşektazi, apse gibi komplikasyonların varlığında rezeksiyon gerekli olabilmektedir.

Erişkin yabancı cisim aspirasyonlarının bir kısmında aspirasyonun hatırlanmamasından, bir kısmında da aspirasyon tariflenmesine karşın gelişen öksürük, hırıltılı solunum ve geçici bronşiyal aşırı duyarlılık gibi semptomların astım ile karıştırılmış olmasından dolayı hastaların tanılarını geciktirmektedir. Geç dönemde ise hastalarda apse, bronşektazi, obstruktif amfizem, tekrarlayan pnömoni, bronşial stenoza, plevral effüzyon, ampiyem, bronkoplevral fistül, endobronşiyal polip ve kot osteomyeliti gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Yabancı cisim bronş duvarından parankime ve hatta mediasten ve özefagusu migrasyon gösterebilir.

SONUÇ

Yabancı cisim aspirasyonuna spesifik bir klinik bulgunun olmadığı, hastaların solunumsal semptom ve bulgularının yabancı cismin yerleştiği yere, cismin boyutuna göre akut ve gürültülü karakterden, kronik ve sinsi karaktere kadar geniş bir yelpazede değişiklik gösterebileceği hep akılda tutulmalıdır. Başlangıçta kuru, iritativ, nöbetler şeklinde olan öksürüğün yabancı cismin bronşa yerleşmesiyle şiddetini ve özelliğini kaybedebileceği unutulmamalıdır (7-9). Hastaların semptom ve bulgularındaki bu değişiklik, spesifik radyolojik bulguların bulunmaması ve hatta hastaların %20' sinin öyküsünde aspirasyonun olmaması çoğu zaman tanının geç konulması ile sonuçlanır. Doğru tanı öncesi bu hastalar genellikle astım tanısı alır ve inhaler tedavi kullanır. Bu nedenle özellikle yeni gelişen ve astımı taklit eden yakınmaları olan ancak inhaler tedaviye yanıt vermeyen erişkin hastalar, yabancı cisim aspirasyonu açısından muhakkak değerlendirilmeli, öykü bu yönde derinleştirilmeli ve şüphe halinde ileri tetkik yapılmalıdır.

Hasta Onamı: Hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Baharloo F, Veyckemans F, Francis C, Biettlot MP, Rodenstein D.O: Tracheobronchial foreign bodies, presentation and management in children and adults. *Chest* 1999; 115-15: 1357-1362.
2. Zerella JT, Dimler M, Mc Gill LC, Pippus KJ: Foreign body aspiration in children. Value of radiography and complications of bronchoscopy, *J Ped Surg* 1998; 33:1651-1654.
3. Kolbasır F, Keçelgil HT, Ankan A, Erk K. Yabancı cisim aspirasyonları bronkoskopi yapılan 152 olgunun analizi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 1995; 3:117-120.
4. Brkic F, Delibegovic-Dedic S, Hajdarovic D. Bronchoscopic removal of foreign bodies from children in Bosnia and Herzegovina: experience with 230 patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 60: 193-6.
5. Tang LF, Xu YC, Wang YS, Wang CF, Zhu GH, Bao XE, Lu MP, Chen LX, Chen ZM. Airway foreign body removal by flexible bronchoscopy: experience with 1027 children during 2000-2008. *World J Pediatr* 2009; 5(3):191-5.
6. Falase B, Sanusi M, Majekodumni A, Ajose I, Oke D. Preliminary experience in the management of tracheobronchial foreign bodies in Lagos, Nigeria. *Pan African Medical Journal* 2013; 15:31-5.
7. Oguzkaya F, Akcali Y, Kahraman C, Bilgin M, Tahin A: Tracheobronchial foreign body aspirations in childhood: A 10-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14:388-392.
8. Black RE, Jhonson D G, Matlak E M, Bronchoscopic removal of aspirated foreign bodies in children. *J Ped Surg* 1994; 29:682-684.
9. Barrios E, Gutierrez C, Lluna J, Vila J.J, Poqueut J, Ruiz S: Bronchial foreign body: Should bronchoscopy be performed in all patients with a choking crisis *Pediatr Surg Int* 1997; 12:118-120.

Özgün Araştırma / *Original Article*

- 1 Hesperidin Alleviates Cecal Ligation and Puncture-Induced Lung and Kidney Injuries
- 9 COVID-19'lu Hastalardaki Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi: Pandemi Bir Merkez Olan Ankara Şehir Hastanesi Deneyimi
- 16 Diyabetik Maküler Ödem Olgularında Optik Koherens Tomografideki Hiperreflektif Noktalar
- 22 Self Servis İşitme Taraması Cihazı ile Yapılan İşitme Taraması Sonuçlarının Değerlendirilmesi
- 28 Association Between Central Corneal Thickness and Growth Parameters Following Preterm Birth
- 33 Evaluation of Intraoperative Fluid Management
- 42 Korneal Arkus Senilis Olgularında, Gri Skala ve Spektral Doppler Ultrasonografi ile Karotis Arter Değerlendirilmesi
- 48 Serviks Kanseri İçin İki Farklı Brakiterapi Tedavi Planlama Tekniğinin Dozimetrik Karşılaştırması
- 55 Spontaneous Pneumomediastinum in Children: The Experience of a Pediatric Tertiary Center in Antalya
- 61 Evaluation of game addiction, social media addiction and loneliness levels in adolescents with school attendance problems
- 68 Bir Nöromusküler Hastalıklar Merkezinden Hereditör Polinöropati Hastalarının Klinik, Elektrofizyolojik ve Genetik Profili
- 101 Obez ve obez olmayan polikistik over sendromlu adolesanların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Derleme / *Review*

- 82 Moleküler Kimerizm Metotları: Geçmiş ve Günümüz
- 91 Monolitik CAD/CAM Bloklara Uygulanan Farklı Yüzey Uygulamaları ve Simanlarla Bağlantı Kuvvetine Güncel Bakış
- 101 Oxidative Stress, Atherosclerosis and Dietary Recommendations

Olgu Sunumu / *Case Report*

- 109 Astımı Taklit Eden Yabancı Cisim Aspirasyon Olgusu