

Aksaray Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergisi

Aksaray University
Journal of Medical Science



Yıl:2021 Cilt:2 Sayı:3

<https://tip.aksaray.edu.tr>

Aksaray Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergisi

Cilt:2 / Sayı:3 / 2021

Aksaray University Journal of Medical Sciences

Editörler Kurulu

Bas Editör
Mehmet GÜL

Editörler

Cerrahi Bilimler Editörü
Ayşe Betül ÖZTÜRK

Cerrahi Bilimler Editör Yardımcısı
Kazım GEMİCİ

Dahili Bilimler Editörü
Rafiye ÇİFTÇİLER

Dahili Bilimler Editör Yardımcıları
Sinan İNCİ
Kamil KOKULU

Temel Bilimler Editörü
Mehmet TAŞPINAR

Dil Editörü
Erdem ARSLAN

İstatistik Editörü
Can ATEŞ

Yazı İşleri Editörü
Kayhan MUTLU
Filiz TAŞPINAR

Danışma Kurulu

Adem YILDIRIM
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Adnan BAYRAM
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Can ATEŞ
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fadime EROĞLU
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Halil KAYA
SBÜ Bursa Yüksek İhtisas EAH

İsa KILIÇASLAN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Keziban UÇAR KARABULUT
Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve
Araştırma Merkezi

Mustafa SERDENGEÇTİ
T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi

Mücahit KAPÇI
Başakşehir Çam ve Sakura Devlet Hastanesi

Mücahit AVCİL
Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Onur KARACA
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Serkan KAYABAŞI
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sinan İNCİ
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Şerife ÖZDİNÇ
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp
Fakültesi

Yahya Kemal GÜNAYDIN
Ankara SBU EAH
Yavuz KATIRCI
SBÜ Keçiören EAH
Burcu GÖRKEM
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Erdem ARSLAN
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ersin ÖZEREN
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Filiz TAŞPINAR
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kamil KOKULLU
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Melike ORDU
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sema Nur DİKMEN
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nurhan AKARAS
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ahmet Gökhan ÇAKIROĞLU
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ali YILDIRIM
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

Aydın RÜSTEMOĞLU
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ayhan AKÖZ
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ayhan SARITAŞ
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Başar CANDER
SBÜ Kanuni Sultan Süleyman EAH

Behçet AL
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

Cüneyt TURAN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Emine Arzu KÖSE
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Erdem EROL ÜNLÜER
SBÜ Bozyaka EAH Acil Tıp Kliniği

Figen COŞKUN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fikret ŞAHİN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hatice Sühan TOMAÇ
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

İsmet PARLAK
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Levent AVŞAROĞULLARI
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mehmet OKUMUŞ
Ankara EAH Acil Tıp Kliniği

Meltem AKKAŞ
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Muammer Hakan POYRAZOĞLU
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Muhammet Gökhan TURTAY
İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi

Nalan METİN AKSU
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Namık ÖZKAN
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Seçgin SÖYÜNCÜ
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sıdıka Ayşegül ERTAŞKIN
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Zeynep GÖKCAN ÇAKIR
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Volkan GENÇ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÖNSÖZ

Değerli Okurlarımız,

Tüm dünyayı istisnasız her açıdan etkileyen COVID-19 Pandemisi iki yıla yakın bir süredir devam etmektedir. Aşıların bulunmasıyla küresel ölçekte moral üstünlüğü yakalansa da artan can kayıpları, hastalık ve ekonomik çöküşler pandemi sürecinin ne zaman sonlanacağına tahmin edilememesine neden olmaktadır. Aşılama oranının her geçen gün artmasına rağmen ortaya çıkan yeni mutasyonlar mücadeleyi sekteye uğratmaktadır. Bu dönemde bizleri mutlu eden önemli bir gelişme ise “TURKOVAC” isimli yerli aşımızın acil kullanım onayı almasıdır. Umuyoruz ki, bu gelişme ile birlikte aşılama sürecinde iyi bir yol alırız. Her şeye rağmen bilimsel çalışmalarımız hız kesmeden devam etmektedir.

Aksaray Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergimizin 2021 yılı son sayısıyla 6 araştırma makalesi, 2 olgu sunumu ve 2 adet derlemeyi sizlere sunmaktan kıvanç duymaktayız. Dergimizin sizlere ulaştırılması adına yayın kabulünden dizgi aşamasına kadar emeği geçen tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ediyorum. 2022 yılının tüm olumsuzlukların sona erdiği bir yıl olmasını temenni ederim. Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Ailesi'ne ve tüm insanlığa sağlık, huzur ve mutluluk dolu günler diliyorum.

Prof. Dr. Mehmet GÜL
Baş Editör

İÇİNDEKİLER

Editörler Kurulu-Danışma Kurulu	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Comparing of Surgical Techniques in Pilonidal Sinus Disease Pilonidal Sinüs Hastalığında Cerrahi Yöntemlerin Karşılaştırılması <i>Ali Erdinç ÇİFTÇİLER, Serap ULUSOY</i>	1-4
Acil Servise Başvuran Burunda Yabancı Cisim Olgularına Yaklaşım Approach to Cases of Foreign Bodies in the Nose Admitted to the Emergency Department <i>Alpaslan KISINMA</i>	5-7
Aksaray İlindeki Kistik ve Alveolar Ekinokokkozis Riski The Risk of Cystic and Alveolar Echinococcosis in Aksaray Province <i>Altan AKINEDEN</i>	8-12
Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2016-2020 Yılları Arasında Saptanan Bağırsak Parazitlerinin Dağılımı The Distribution of Intestinal Parasites in Aksaray University Training and Research Hospital Between 2016-2020 <i>Altan AKINEDEN</i>	13-16
Baskın Olmayan Elde Karpal Tünel Sendromu Carpal Tunnel Syndrome in the Non-Dominant Hand <i>Adnan Burak BİLGİÇ, Çetin Kürşad AKPİNAR</i>	17-19
Keratokonusta in Vivo Lazer Tarayıcı Konfokal Mikroskopik Bulguları Laser Scanning In Vivo Confocal Microscopy Findings in Keratoconus <i>Mehmet Fatih KARADAĞ</i>	20-24
A Case of Pancreatic Enzyme Elevation Due to Use of Statins Statin Kullanımına Bağlı Pankreatik Enzim Yükselmesi Olgusu <i>Bilge KARADENİZ, Mert KAŞKAL</i>	25-26
Buprenorfin / Naloksan Tek Dozuna Bağlı Yan Etkiler: Olgu Bildirimi Buprenorphine / Naloxone Single Dose Due to Side Effects <i>Keziban UÇAR KARABULUT</i>	27-29
The Importance of Autophagy Mechanism as a Novel Therapeutic Target in SARS-CoV-2 SARS-CoV-2'de Yeni Terapötik Hedef Olarak Otofaji Mekanizmasının Önemi <i>Sevide SENCAN</i>	30-33
Tokofobi Tokophobia <i>Meltem PUŞUROĞLU, Çiçek HOCAOĞLU</i>	34-38

Comparing of Surgical Techniques in Pilonidal Sinus Disease

Pilonidal Sinüs Hastalığında Cerrahi Yöntemlerin Karşılaştırılması

Ali Erdiñ ÇİFTÇİLER^{1*}, Serap ULUSOY²

¹Ortakoy State Hospital, Department of General Surgery
²Ankara City Hospital, Department of General Surgery

ABSTRACT

Aim: Pilonidal sinus is commonly encountered in the sacrococcygeal areas and affects daily activities and life quality. Several surgical techniques and methods have been explained for the treatment of pilonidal sinus. In this retrospective study, we aimed compare clinical outcomes and complications of these methods.

Material and methods: This retrospective study was performed over 136 sacrococcygeal pilonidal sinus operations done between January 2014 and December 2015 in Ankara Atatürk Research and Training Hospital General Surgery Clinic-B.

Results: Mean age of the patients was calculated as 26,10. 121 (89%) of the patients were male and 15 (11%) were female. Total excision and leaving to secondary healing was applied to 88, total excision and primary repair to 23, Karydakıs Flep to 9, VAC application to 8 and Limberg Flep to 7 of the patients involved in this study. Mean period of hospitalisation of VAC Application was longer than other surgical methods ($p<0,001$). Mean period of hospitalisation of patients that applied total anesthesia was shorter than patients applied spinal and local anesthesia but there is no statistically significant difference ($p>0,001$). Postoperative analgesia needs of patients that operated by Karydakıs and Limberg Flep methods was less than other methods ($p<0,026$). There is no difference between patients in aspect of relaps ($p>0,05$). Postoperative complication ratio of flep techniques was higher than other methods ($p<0,001$). Total excision and leaving to secondary healing operation results in earlier return to work ($p<0,001$).

Conclusion: Methods applied in our clinic were compared in this study. %9,6 relaps was seen in all patients and there is no statistically significant difference between groups. There is no optimal treatment of sacrococcygeal pilonidal sinus, and we are in conclusion that method of treatment should be chosen according to the size, occasion of infection or relaps and job of the patient.

Keywords: Pilonidal Sinus, Flep Techniques, Primary, Secondary, Karydakıs, Limberg

ÖZET

Giriş: Pilonidal sinüs en sık sakrokoksigeal bölgede rastlanan ve günlük aktivite ve yaşam konforunu etkileyen bir hastalıktır. Bu hastalığın tedavisinde çok sayıda cerrahi teknik ve tıbbi metod tanımlanmıştır. Bu retrospektif çalışmada kliniğimizde uygulanan farklı cerrahi yöntemleri, bu yöntemlerin klinik sonuçları ve komplikasyonlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Bu çalışma, Ocak 2014 ve Aralık 2015 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği B Grubu'nda yapılan 136 pilonidal sinüs ameliyatı üzerinden retrospektif olarak yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 136 hastanın yaş ortalaması $26,10\pm 8,73$ (15-70) olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 121'i (%89) erkek ve 15'i (%11) kadındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 88'ine total eksizyon ve sekonder iyileşmeye bırakma, 23'üne total eksizyon ve primer onarım, 9'una karydakıs flep kaydırma, 8'ine VAC uygulaması, 7'sine ise Limberg Flep kaydırma işlemleri uygulanmıştır. VAC uygulamasının hastanede kalış ortalaması diğer ameliyat tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0,001$). Karydakıs ve Limberg Flep operasyonu uygulanan hastaların postoperatif analjezi ihtiyacı diğer metotların uygulandığı hastalara göre düşüktür ($p<0,026$). Metotlar arasında nüks açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Flep tekniklerinin postoperatif komplikasyon oranı diğer tekniklere göre daha yüksektir ($p<0,001$). Total eksizyon ve sekonder iyileşmeye bırakma yöntemi daha erken işe dönüş süreleri ile sonuçlanmıştır. ($p<0,001$).

Sonuç: Bu çalışma ile pilonidal sinüs tedavisinde kliniğimizde uygulanan yöntemler karşılaştırıldı. Olgular arasında erken dönem nüks bakımından anlamlı fark olmayıp %9,6 oranında nüks saptanmıştır. Sakrokoksigeal pilonidal sinüs hastalığında optimal tedavi yöntemi bulunmayıp, tedavi yönteminin her bir hastanın pilonidal sinüs lezyonunun büyüklüğü, nüks vaka ya da enfeksiyon olup olmadığı ve mesleki durumu göz önüne alınarak hastaya göre belirlenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Pilonidal Sinüs, Flep Teknikleri, Birincil, İkincil, Karydakıs, Limberg

*Ali Erdiñ ÇİFTÇİLER

Ortakoy State Hospital, Department of General Surgery, Aksaray, Turkey

e-mail: erdincciftciler@yahoo.com

ORCID ID:// 0000-0001-7612-2707

Geliş tarihi: 07.08.2021

Kabul tarihi: 27.10.2021

INTRODUCTION

Pilonidal sinus had been described over 100 years ago and it is a disease that been encountered mostly in sacrocoxygeal area, affecting daily activities and comfort and causing great loss of workpower. Ideal treatment method is still being searched and relaps ratios are still high, although there are many surgical and conservative methods were decribed (1, 2).

Many theories were produced and many heated debates were made over describing the ethiology of the disease. Answers were searched over 20th century about whether this disease was congenital or acquired. In the present day, it is thought that this disease is an acquired disease (3).

Debates are not limited to ethiology. Although modern surgery came to an agreement over many important diseases, treatment of pilonidal sinus is still a debated area. But principals of treatment are certain that simple methods leading to short hospitalization, lower pain, complications and relapses should be chosen. Also faster return to normal life and work should be targeted.

Process on the gap after sinüs excision is polemical (4). Excision and primary repair, marsupialisation and various flep techniques are methods that developed for treatment of pilonidal sinüs (1). Debates continue over treatment methods because of their advantages and disadvantages, absence of superiority between each other and continuous emerge of new methods.

The aim of this study was to elucidate the debates over method choosing by retrospective comparing of surgical methods applied on 136 patients operated because of pilonidal sinüs in our clinic between January 2014 and December 2015.

MATERIALS AND METHOD

Study design and data collection

This retrospective study was made by analyzing 136 pilonidal sinus cases operated between January 2014 and December 2015 in Ankara Atatürk Research and Training Hospital General Surgery Clinic-B. In this period there were 151 pilonidal sinus operation cases in our clinic but 15 of those were excluded from the study because of insufficient data. Surgical method, age, gender, hospitalization period, requirement of postoperative analgesia, early relaps, complications, time to return to work and anesthesia method were evaluated and compared. All of the ethical considerations had been strictly followed in accordance with the 1964 Helsinki declaration. As a standard care/action of the hospitals, it has been recognized from the patient records that all of the studied patients had given informed consents at the time of hospitalization and before the operation.

Statistical analyses

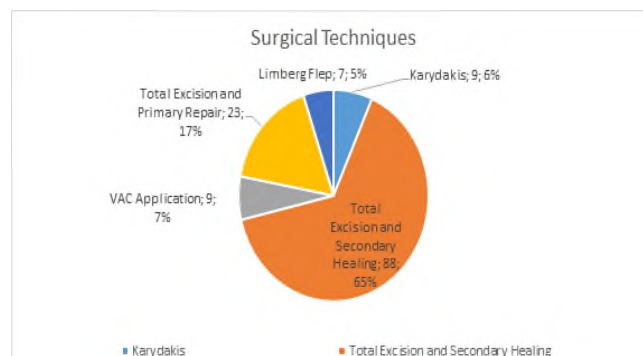
Statistical analyses were performed using the SPSS software version 20. The variables were investigated using visual (histograms, probability plots) and analytical methods (Kolmogorow-Simirnov/Shapiro-Wilk's test) to determine whether or not they are normally distributed. Descriptive analyses were presented using means and standard deviations for normally distributed variables. Comparisons were made using the t test, chi-square test, Fisher's exact test, MANN-Whitney

u and analysis of variance. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

RESULTS

In this study 136 patients were evaluated retrospectively. Mean age of patients was 26.1 (15-70). Of those patients, 121 (89%) were males and 15 (11%) were females. 88 total excision and secondary healing, 23 total excision and primary repair, 9 Karydakis Flep Procedure, 8 VAC application and 7 Limberg Flep Procedure were applied to those 136 patients as depicted in figure-1.

Figure 1. Distrubition of surgical techniques applied



Most frequent surgical technique in our study was total excision and secondary healing (64.8%). General anesthesia was applied to 2.2% of patients and all those were total excision procedure. 33.1% spinal anesthesia and 64.7% of the patients underwent local anesthesia. 79.5% of local anesthesia patients were treated by total excision and secondary healing and 17.4% by total excision and primary repair method. Local anesthesia was statistically significantly more applied in both primary repair and secondary healing method after total excision ($p=0,018$).

Hospitalization periods of VAC patients were statistically significantly longer than other procedures ($p<0,001$). Analgesic requirement of Karydakis and Limberg Procedure patients was statistically significantly lower ($p<0,026$). There was no statistically significant difference between methods in aspect of relapse ($p:0.351$). Complications ratio of flep procedures were statistically significantly higher ($p<0,001$). Total excision and secondary healing method provides statistically significantly shorter time to return to work ($p<0,001$). (Table-1)

DISCUSSION

Pilonidal sinus disease was first described at 1883 by Mayo (5). This disease is a chronic infective disease commonly seen in anal and sacrocoxygeal region. It is especially seen in 2nd and 3rd decades and in males (6). Still no optimal treatment method could be agreed on by surgeons (7).

Pilonidal sinus disease was encountered on 1.1% of male students and 0.11% of female students in a study carried on Minesota College (8). In this study, the disease was seen in predominantly young males (1/7.8). Also in our study 89% of patients were males and overall mean age was 26.1. This shows that our patients showed similar sociodemographic specialities with patients evaluated in similar studies (9-11).

Table 1: Overall Aspect

	Count	Analgesia			Mean Analgesics Application Count+SD	Postoperative Complications				Mean Return to Work Time (Days)+SD	Anesthesia Method		
		Mean Time+SD Passed in Hospital (Days)	No	Yes		Early Relapse	Serous Collection	Wound Infections	Wound Dehiscence		Local	Spinal	General
Karydakis	9 (6.6%)	2,5+1.2	5	4	2.4+.1.3	1	3	1	0	21,3+5.8	3	6	0
TTL Exc Sec	88 (64.8%)	1+0.7	78	10	1.0+0.8	0	0	4	0	7,2+3.2	70	15	3
VAC Application	9 (6.6%)	7.2+3.4	8	1	7.2+3.4	0	0	0	0	25,6+6.8	0	9	0
TTL Exc Prm	23 (16.9%)	1+0.5	20	3	1.0+0.6	5	5	3	4	18,1+6.2	15	8	0
Limberg Flep	7 (5.1%)	2,3+1.2	4	3	2.2+1.1	7	2	1	1	20+6.7	0	7	0
Total	136	1,6+1.5	115	21	1.5+1.1	13	10	9	5	11,79+4.5	88 (64.7%)	45 (33.1%)	3 (2.2%)
P		<0,001	0,026		<0,001	0,351		0,109		<0,001		0,018	

TTL Exc Sec: Total Excision and Secondary Healing

TTL Exc Prm: Total Excision and Primary Repair

Most frequent preferred surgical method in our clinic was total and excision and leaving to secondary healing (64.8%). Local anesthesia was performed to 64.7% of patients. 79.5% of those were left to secondary healing and 17.4% were primarily repaired after total excision of the sinus. In terms of these we saw that short and easily performed anesthesia and surgical methods were especially preferred. Also total excision and leaving to secondary healing method's being able to be easily performed with local anesthesia was thought to lead the selection of this anesthesia method. Some authors don't prefer total excision and primary and secondary healing methods noting that scar tissue stays in midline, stretches while walking and sitting, infections develop due to potential space under incision and thus relapse rates are unacceptably higher due to this concerns (12-14). Relaps after primary repair was reported between 0-42% rates in different studies (15, 16). Actually high relaps rates are unacceptable in pilonidal sinus surgery. Relaps rate was reported as 0-5% after frequently applied nowadays Limberg Flep method (2, 17). In our study total excision and leaving to secondary healing procedure seems to be the method that patients return to work in the shortest time. Thus it was thought to be the most preferred method in our clinic because of the compensation of patients' willing for returning to work in shorter periods.

Hospitalization periods after total excision and primary repair were reported as 1.11 days meanly (between 1-4 days) over 162 patients in the study of Kaya et al. supporting our study (18). Early wound healing is an advantage of primary repair method unless infections develop but limiting of daily activities due to tissue tension and long hospitalization periods when infections develop are the disadvantages on the other hand (19).

In a study comparing primary repair and Limberg Flep operations considering postoperative wound infections, it was reported that infections were approximately 10 times less in Flep procedure (20). But in our study it was seen that there was statistically significantly more infections and other wound complications in flep procedures (p<0,001).

Longer hospitalization periods of VAC patients were thought to be related with the necessity of in-hospital application of the electronic device. Because new wound clothing is needed in every 2-3 days and this shuld be done by healthcare professionals. VAC's being more applied to big, infected and relapsed cases lead to limitation of usage of this

technique. No stance of complications or early relapses in VAC patients encourages us to use this technique in such problematic cases even hospitalization periods are longer. VAC application is reported to contribute faster wound diminution but not to affect overall healing time in the study of Biter et al comparing VAC with other methods (21).

Lower need of post-operative analgesics in Karydakis and Limberg Flep procedure patients was thought to be linked with spinal anesthesia applied for operation. Higher post-operative analgesics requirement was thought to be linked with faster loss of local anesthetics effect although operations done by this anesthesia were less complicated and smaller. VAC application required serious analgesic drug administration. This situation was thought to be related with the continuous negative pressure and foreign body in the wound.

Statistically significantly more post-operative complications seen in Flep procedures were thought to be related with patient habituations. Negligence in wound care and incoordination with wound care rules were commonly seen in our patients. Inconvenient situations like these were seen to be related with more complications in Flep procedures. On the other hand these inappropriate conditions were thought to be better tolerated in wounds leaved to secondary healing because these wounds are open and daily wound care is made till complete healing is achieved. In the study made by Hoehn et al., relaps rate was reported as 7% in Limberg Flep procedure patients after 5 years follow-up (22). Relaps rates about Limberg Flep procedure were reported between 0% and 7% in different studies. In our study, although all of Limberg Flep patients showed early relapses, after revision there were seen no long-term relapses which is coherent with similar studies.

CONCLUSION

It is seen that none of the methods are perfect for pilonidal sinus treatment when the data originated from our study is compared with the literature. In order to mention a method as successful in pilonidal sinus treatment it should be simple, painless, satisfactory, cheap, in need of shorter hospitalization and return to work periods and at low rate of relapses. It is thought that it should be considered when determining the surgical technique whether the lesion big, infected, relapsed or not. By the way an inappropriate method for a patient may be perfect for another. Personal advices to every patient should be made about critical aspects in disease

management such as wound care, hygiene and epilation.

REFERENCES

- 1.Urhan MK, Küçükkel F, Topgul K, Özer İ, Sari S. Rhomboid excision and Limberg flap for managing pilonidal sinus. *Diseases of the colon & rectum*. 2002;45(5):656-9.
- 2.Bozkurt MK, Tezel E. Management of pilonidal sinus with the Limberg flap. *Diseases of the colon & rectum*. 1998;41(6):775-7.
- 3.Bailey H, Ford D. Pilonidal Disease. ed: Zuidema GD, Yeo JC. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract 5th Ed. Vol: 4. Philadelphia: Saunders; 2002.
- 4.Madhusudhan A, Swamy MD, Arif M. Pilonidal sinus-limberg versus karidakis flap our experience at SIMS, Shivamogga. *International Surgery Journal*. 2017;4(11):3641-5.
- 5.Abcarian H, Orangio GR. Complex Pilonidal Disease and Acute and Chronic Perineal Wounds: Point-Counterpoint. *Complexities in Colorectal Surgery*: Springer; 2014. p. 377-90.
- 6.Ertan T, Koc M, Gocmen E, Aslar AK, Keskek M, Kilic M. Does technique alter quality of life after pilonidal sinus surgery? *The American journal of surgery*. 2005;190(3):388-92.
- 7.Jaschke C, Mährlein R, Mangold G. Results of the Limberg transposition flap in the treatment of pilonidal sinus. *Zentralblatt Fur Chirurgie*. 2002;127(8):712-5.
- 8.Dwight RW, Maloy JK. Pilonidal sinus: experience with 449 cases. *New England Journal of Medicine*. 1953;249(23):926-30.
- 9.Akinci ÖF, Bozer M, Uzunköy A, Düzgün ŞA, Coşkun A. Incidence and aetiological factors in pilonidal sinus among Turkish soldiers. *The European journal of surgery*. 1999;165(4):339-42.
- 10.Brearley R. Pilonidal sinus a new theory of origin. *British Journal of Surgery*. 1955;43(177):62-8.
- 11.Kooistra HP. Pilonidal sinuses: review of the literature and report of three hundred fifty cases. *The American Journal of Surgery*. 1942;55(1):3-17.
- 12.AĞCA B, ALTINLI E, DURAN Y, MİHMANLI M. Pilonidal sinüs tedavisinde Limberg Flep ve primer onarımın karşılaştırılması. *Çağdaş Cerrahi Dergisi*. 2002;16(3):152-4.
- 13.Khaira H, Brown J. Excision and primary suture of pilonidal sinus. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1995;77(4):242.
- 14.Al-Jaberi TM. Excision and simple primary closure of chronic pilonidal sinus. *European Journal of Surgery*. 2001;167(2):133-5.
- 15.Muzi M, Milito G, Nigro C, Cadeddu F, Farinon A. A modification of primary closure for the treatment of pilonidal disease in day-care setting. *Colorectal Disease*. 2009;11(1):84-8.
- 16.Iesalnieks I, Fürst A, Rentsch M, Jauch K. Primary midline closure after excision of a pilonidal sinus is associated with a high recurrence rate. *Der Chirurg: Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 2003;74(5):461-8.
- 17.Cubukcu A, Gönüllü N, Paksoy M, Alponat A, Kuru M, Özbay O. The role of obesity on the recurrence of pilonidal sinus disease in patients, who were treated by excision and Limberg flap transposition. *International journal of colorectal disease*. 2000;15(3):173-5.
- 18.Kaya B, Uçtım Y, Şimşek A, Kutaniş R. Treatment of pilonidal sinus with primary closure. A simple and effective method. *Turkish Journal of Colorectal Disease*. 2010;20(2):59-65.
- 19.Jensen S, Harling H. Prognosis after simple incision and drainage for a first-episode acute pilonidal abscess. *British journal of surgery*. 1988;75(1):60-1.
- 20.Horwood J, Hanratty D, Chandran P, Billings P. Primary closure or rhomboid excision and Limberg flap for the management of primary sacrococcygeal pilonidal disease? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Disease*. 2012;14(2):143-51.
- 21.Biter LU, Beck GM, Mannaerts GH, Stok MM, van der Ham AC, Grotenhuis BA. The use of negative-pressure wound therapy in pilonidal sinus disease: a randomized controlled trial comparing negative-pressure wound therapy versus standard open wound care after surgical excision. *Diseases of the colon & rectum*. 2014;57(12):1406-11.
- 22.HOEHN JG, ELLIOTT JR RA, STAYMAN III JW. The use of Limberg flaps for repairing small decubitus ulcers. *Plastic and reconstructive surgery*. 1977;60(4):548-57.

Acil Servise Başvuran Burunda Yabancı Cisim Olgularına Yaklaşım

Approach to Cases of Foreign Bodies in the Nose Admitted to the Emergency Department

Alpaslan KISINMA*

Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Hastanesi Hocacihan mah. Saray caddesi No:1, Selçuklu / Konya 42080 Türkiye

ÖZET

Amaç: Burunda yabancı cisimler acil servise sık başvuru nedenleri arasında yer almaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız; acil servise başvuran nazal kavitede görülen yabancı cisimlerin görülme sıklığını, çıkarılma yöntemlerini ve çıkarılan cisimlerin özelliklerini vurgulamaktır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya acil kliniğimize son bir yıl içinde başvuran toplam burunda yabancı cisim olan 50 olgu dahil edildi. Tüm olguların dosyaları, yaş, cinsiyet, yabancı cismin cinsi, hangi taraf burun deliğinde olduğu ve uygulanan tedavi açısından değerlendirildi.

Bulgular: Yaş ortalaması 3 ± 1.41 tespit edildi. Hastaların %38'i (n=19) kız ve %62'si (n=31) erkekti. Hastaların 44'üne acil serviste müdahale edilerek çıkarıldı. Yabancı cisimler olguların 33 'ünde (%66) sol taraf, 17 'sinde (%34) sağ taraf tespit edildi. Her iki kavitede yabancı cisim görülen hasta tespit edilmedi. En sık saptanan yabancı cisimler, 16 olguda (%32) boncuk, 14 olguda (%28) besin türleri (mısır, nohut, fasulye vb), 10 olguda (%20) kağıt ve sünger ve 4 olguda (%8) pamuk parçacıkları idi.

Sonuç: Burunda yabancı cisim olguları çocuk acil servislere başvuruların önemli ve sık nedenleri arasında yer almaktadır. Acil serviste müdahale edilmesi ve çıkarılması; hem zaman kaybını, hem maliyeti hem de olası komplikasyonları önlemek açısından çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Burun, Yabancı Cisim, Acil Servis

ABSTRACT

Aim: Foreign bodies in the nose are among the frequent causes of emergency services.

Our aim in this study is to emphasize the incidence of the foreign bodies seen in the nasal cavity, the methods of removal and the properties of the objects.

Material and Methods: A total of 50 patients with foreign bodies were included in the study. The files of all cases were evaluated in terms of age, gender, type of foreign body, which side and treatment.

Results: The mean age was 3 ± 1.41 . 38% (n = 19) of the patients were female and 62% (n = 31) were male. 44 patients were intervened in the emergency department. The left side was detected in 33 (66%) of the foreign bodies and the right side in 17 (34%) of the cases. No patient was seen in both cavities. The most common foreign bodies were beads in 16 cases (32%), nutrient types in 14 cases (28%) (corn, chickpeas, beans, etc.), paper and sponge particles in 10 cases (20%) and 4 cases (8%) cotton particles.

Conclusion: Foreign body cases in the nose are among the important and frequent causes of applications to pediatric emergency departments. Intervention and removal in the emergency department; It is very important to prevent both time loss, cost and possible complications.

Keywords: Nose, Foreign Body, Emergency Department

GİRİŞ

Burunda yabancı cisim vakaları, çocuk acil servis başvurularının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Tüm çocuk acillerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır (1).

Genellikle 2-5 yaş arası çocuklarda daha sık görülür. Burunda en sık görülen yabancı cisimler plastik boncuk, sünger, oyuncak parçaları ve pilleri, küçük yiyecek parçaları (findık, ceviz, mısır, çekirdek vb.) ve kağıt parçalarıdır. Yetişkinlerde çok nadir görülmekle birlikte zihinsel engelli ve psikosomatik bozukluğu olanlarda görülebilmektedir (2).

Yapılan birçok çalışmada burunda yabancı cisim vakalarında ki cinsiyet faktörü açısından erkek/kadın oranlarında farklı sonuçlar tespit edilmiş olsa da, erkek hastaların fazla olduğunu rapor eden çalışmalar daha çoktur (3,4).

Burunda ki yabancı cisimler genelde hayati tehdit edici sonuçlar doğurmasa da, tespit edilemeyen veya geç müdahale edilen durumlarda yabancı cisme bağlı oluşabilecek enfeksiyon ile karşılaşılabilir. Yabancı cismin alkalın pil olması halinde geç müdahale edilirse mukozal tahribata bağlı komplikasyonlar gelişebilir.

Burunda ağrı, huzursuzluk ve basınç hissi en sık görülen semptomlardır.

Burunda yabancı cisim tespiti için kullanılan yöntemler; anterior rinoskopi, flexibıl nazofarengoskopi ve rijid nazal endoskopi yöntemleridir.

Burunda yabancı cisim hastalarında tedavi genellikle yabancı cismin poliklinik şartlarında çıkartılması şeklindedir, ancak yerleşim yerine ve hasta uyumsuzluğuna bağlı olarak nadiren ameliyathane şartlarında anestezi uygulanarak ta yapılmaktadır (2,5).

Burundan yabancı cisim çıkarmak için literatürde tanımlanmış 20 çeşit yöntem olmasına rağmen genel kabul görmüş altın standartlarında bir yöntem bulunmamaktadır. Bütün yöntemlerin birbirlerine göre avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır (6,7,8).

Bu çalışmadaki amacımız; acil servise başvuran nazal kavitede görülen yabancı cisimlerin görülme sıklığını, çıkarılma yöntemlerini ve çıkarılan cisimlerin özelliklerini vurgulamaktır.

MATERYAL VE METOT

Ocak 2018 – Şubat 2019 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Konya Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Kliniği'ne başvuran ve burundan yabancı cisim çıkartılan 50 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, yabancı cismin türü, burnun hangi tarafında olduğu, klinik semptomları, tanı ve tedavileri ile komplikasyonları kaydedildi. Sadece acil serviste tanısı konulan hastalar çalışmaya alındı. Acil servise başvuran hastalar öncelikle rinoskop ile değerlendirildikten sonra uygun pozisyon verildi. Boynunun altına sırtına doğru uzanan yastık konuldu. Baş hafif ekstansiyona alındı. Daha sonra yabancı cisimler çoğunlukla buşon küret ve eğri klemp kullanılarak çıkarıldı (Şekil 1). Yabancı cismin posteriyör de düşünüldüğü, acil serviste müdahale edemediğimiz hastalar; Kulak Burun Boğaz (KBB) kliniğine sevk edildi ve yabancı cisimler burada çıkarıldı.



Şekil 1. Burundan yabancı cisim çıkarma aletleri (buşon küret-eğri klemp)

BULGULAR

Çalışmaya toplam 50 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 3 ± 1.41 (ortalama±std sapma) tespit edildi. Hastaların %38'i (n=19) kız ve %62'si (n=31) erkekti. Hastaların tanıları anterior rinoskopi ile konuldu. Hastaların 44'üne acil serviste müdahale edildi ve yabancı cisimler buşon küret ve eğri klemp ile çıkarıldı. 6 hastaya, yabancı cisim poteriör yerleşimli olduğu için KBB kliniği tarafından müdahale yapıldı. Yabancı cisimler, olguların 33'ünde (%66) sol tarafta, 17'sinde (%34) sağ tarafta tespit edildi. Her iki kavitede aynı anda yabancı cisim bulunan hasta tespit edilmedi.

En sık saptanan yabancı cisimler, 16 olguda (%32) boncuk, 14 olguda (%28) besin türleri (mısır, nohut, fasulye vb), 10 olguda (%20) kağıt ve peçete, 4 olguda (%8) pamuk parçacıkları olarak kaydedildi (Tablo 1)

Tablo 1. Burundaki yabancı cisimlerin türü ve cinsiyete göre dağılımı

Yabancı Cisim	Kadın	Erkek	Toplam
Plastik boncuk	6	10	16
Mısır nohut fasulye vb. besin türleri	3	11	14
Kağıt ve peçete parçacıkları	2	8	10
Pamuk	2	2	4
Toplam	13	31	44

Yabancı cisim çıkarma işlemi sonrası üç hastada gelişen burun kanaması burun tamponu ile kontrol altına alındı.

TARTIŞMA

Genelde beş yaş altı çocuklar buldukları çevreyi, eşyaları ve kendilerini tanıyabilmek için ellerine geçen her maddeyi ağızlarına, kulaklarına ve burunlarına sokmaya çalışırlar. Bu dönem daha çok çocukların yalnız kalmaya ve yalnız oynamaya başladığı zamanlardır. Beş yaş üstünde daha nadir görülmektedir, bu dönemde genellikle zihinsel engelli hastalarda görülür (2).

Burunda yabancı cisimleri çocuk acil servis başvurularının önemli bir sıklığını oluşturmaktadır. Tüm çocuk acillerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır (1).

Burunda yabancı cisim vakaları için erkeklerde daha sık görüldüğünü gösteren çalışmalar olduğu gibi, kadınlarda daha sık olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (4,9).

Tong ve arkadaşları yabancı cisimlerin erkek cinsiyette ve sağ burun boşluğunda daha sık görüldüğünü ve en sık boncuk ve plastik oyuncak parçalarına (%45,7), findık ve tohum taneciklerine (%16,9) rastladıklarını bildirmişlerdir (4).

Memiş ve ark. (8) ise yaptıkları bir çalışmada burundan çıkarılan yabancı cisimlerin sıklıkla plastik oyuncak parçaları ve boncuklar (%43,8) ile findık, mısır gibi tohum tanecikleri (%29,2) olduğunu tesbit etmişlerdir. Hastaların 74'ünde (%56,9) sağ, 54'ünde (%41,6) sol nazal pasajda ve 2'sinde (%1,5) ise her iki burun deliğinde yabancı cisim tespit etmişlerdir. Yapılan

bir çalışmada 243 hasta ile yaptıkları çalışmada vakaların 138'i kadın 105'i erkek hastaymış. Çıkarılan yabancı cisimlerin %32,1'i plastik boncuklar, %27,6'sı bitki türleri ve %14'ü kağıt sünger parçaları olduğunu tespit etmişlerdir. Hastaların %35,4'ün de yabancı cisim sol nazal kavitede, %63,8'inde sağ nazal kavitede ve %0,8 oranında da her iki nazal kavitede yabancı cisim tespit edilmiştir (10).

Bizim çalışmamızda da burundan çıkarılan yabancı cisimler 16 olguda (%32) boncuk, 14 olguda (%28) besin türleri (mısır, nohut, fasulye vb), 10 olguda (%20) kağıt ve peçete parçacıkları olarak kaydedildi. Yabancı cisimler, olguların 33'ünde (%66) sol tarafta, 17 'sinde (%37) sağ tarafta tespit edildi. Çalışmamızda her iki kavitede aynı anda yabancı cisim olan vaka tespit edilmedi. Hastaların %38'i kız ve %62'si erkekti.

Nazal kavitede tespit edilen yabancı cisimlerin olabildiğince erken dönemde çıkarılması gereklidir. Burunda yabancı cisimlerin tedavisi çok zor değildir. Uygun pozisyonda uygun ekipman kullanarak yabancı cisimler çok kolay çıkarılabilir. Temel prensip yabancı cisimi tutarak ya da arkasına geçip öne doğru süpürerek dışarı çıkartmaktır. Bu işlem için kullanabileceğimiz ekipmanlar; künt kancalar, alligatör forsepler ve klemlerdir. Gerekli durumlarda balon kateter, aspiratör, pozitif basınç uygulama, burun yıkama ve adeziv maddeler (siyanoakrilat yapıştırıcılar) de kullanılabilir (9,11).

Bizim çalışmamızda genel anesteziye hiç ihtiyaç olmadan çocuğun başı hafif ekstansiyona getirilerek yabancı cismin görünür hale getirilmesi sağlandı. Daha sonra çoğunlukla buşon küret ve eğri klemp kullanılarak çıkarıldı.

SONUÇ

Burunda yabancı cisim acile sık başvuru nedenleri arasında olduğu için hızlı ve pratik müdahale etmek önemlidir. Böylece gelişebilecek komplikasyonlarda önlenmiş olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Taylor C, Acheson J, Coats TJ. Nasal foreign bodies in children: kissing it better. *Emerg Med J* 2010;27:712-3.
2. Figueiredo RR, Azevedo AA, Kós AO, Tomita S. Nasal foreign bodies: description of types and complications in 420 cases. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006;72:18-23.
3. Kalan A, Tariq M. Foreign bodies in the nasal cavities: a comprehensive review of the aetiology, diagnostic pointers, and therapeutic measures. *Postgrad Med J* 2000;76:484-7.
4. Tong MC, Ying SY, van Hasselt CA. Nasal foreign bodies in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996;35:207-11.
5. Balbani AP, Sanchez TG, Butugan O, Kii MA, Angélico FV Jr, Ikino CM, et al. Ear and nose foreign body removal in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998;46:37-42.
6. Endican S, Garap JP, Dubey SP. Ear, nose and throat foreign bodies in Melanesian children: an analysis of 1037 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1539-45.
7. Ogunleye AO, Sogebi OA. Nasal foreign bodies in the African children. *Afr J Med Med Sci* 2004;33:225-8.
8. Memiş M, İlhan E, Ulucanlı S, Yaman H, Güçlü E. Nasal foreign bodies: an analysis of 130 patients. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2015;25:109-112.
9. Mukherjee A, Haldar D, Dutta S, Dutta M, Saha J, Sinha R. Ear, nose and throat foreign bodies in children: a search for socio-demographic correlates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75:510-2).
10. Mustafa Çelik, Burak Olgun, Ahmet Altıntaş, Yakup Yegin, Fatma Tülin Kayhan: Evaluation of Patients with Nasal Foreign Bodies. *Haydarpaşa Numune Med J* 2018;58(2):79-84.
11. Ozdemir S, Akbas Y, Görgülü O, Selçuk T, Sayar C. Rhinolithiasis: review of 21 cases. *m J Rhinol Allergy* 2010;24:136-9.

Aksaray İlindeki Kistik ve Alveolar Ekinokokkozis Riski

The Risk of Cystic and Alveolar Echinococcosis in Aksaray Province

Altan AKINEDEN*

Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Abd. Aksaray-Türkiye

ÖZET

Amaç: Kistik Ekinokokkozis *Echinococcus granulosus* parazitin neden olduğu, Alveolar Ekinokokkozis ise *Echinococcus multilocularis*'in neden olduğu hastalıklardır. Bu hastalıkların bulaş yolu enfekte karnivorların dışkıları ile atılan *Echinococcus* yumurtalarının ağızdan alınması olarak bilinmektedir. Ancak, *Echinococcus* yumurtalarının kontamine su ve toprak ile bulaşabileceği ihmal edilmektedir. Çalışmada Aksaray ilinin kırsal bölgelerindeki çevre su ve toprak örneklerinde *Echinococcus* yumurtalarının yaygınlığını araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Aksaray ilindeki Ağaçören, Eskill, Gülağaç, Güzelyurt, Ortaköy, Sarıyahşi ve Sultanhanı ilçelerinden çevresel su (105) ve toprak örnekleri (105) alınmıştır. Çevre örneklerinde E.Z.N.A® Water-Soil DNA kiti (Omega Bio-Tek, Norcross, Atlanta) kullanılarak DNA izole edilmiştir. DNA örnekleri *Echinococcus* türlerine özgü primerler kullanılarak Real-Time PCR methodu ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 105 çevre su örneğinin 12'sinde (%11,4) ve 105 toprak örneğinin 8'inde (%7,6) *Echinococcus* spp. paraziti tespit edilmiştir. Çevre su örneklerinden elde edilen *Echinococcus* izolatlarının 7'si (%6,6) *Echinococcus granulosus* ve 5'i (%4,8) *Echinococcus multilocularis* olarak tanımlanmıştır. Toprak örneklerindeki *Echinococcus* izolatlarının 5'inin (%4,8) *Echinococcus granulosus* ve 3'ünün (%2,9) *Echinococcus multilocularis* olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Aksaray ilinde Ekinokokkozis hastalığının bulaşma etkenleri bulunmaktadır ve bu bölgede Ekinokokkozis hastalığının yayılma riski vardır. Bu nedenle, bölgede düzenli sağlık taraması yapılması ve Ekinokokkozis hastalığı hakkında insanlara eğitim verilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alveolar Ekinokokkozis, Kistik Ekinokokkozis, Su, Toprak

ABSTRACT

Aim: Cystic Echinococcosis is disease caused by *Echinococcus granulosus* parasites and Alveolar Echinococcosis is disease caused by *Echinococcus multilocularis*. The transmission way of these disease are known to be taken orally by *Echinococcus* eggs, which are thrown with feces of infected carnivores. However, it is neglected that *Echinococcus* eggs can be transmitted with contaminated water and soil. This study aimed to investigate the prevalence of *Echinococcus* eggs in environmental water and soil samples in rural areas of Aksaray.

Material and Methods: Environmental water (105) and soil samples (105) were taken from the districts of Ağaçören, Eskill, Gülağaç, Güzelyurt, Ortaköy, Sarıyahşi and Sultanhanı in Aksaray province. DNA was isolated from environmental samples using the E.Z.N.A® Water-Soil DNA kit (Omega Bio-Tek, Norcross, Atlanta). DNA samples were analyzed by Real-Time PCR method with using primers specific to *Echinococcus* species.

Results: The 12 (11.4%) of 105 environmental water samples and 8 (7.6%) of 105 soil samples included in this study was detected *Echinococcus* species. The 7 (6.6%) *Echinococcus granulosus* and 5 (4.8%) *Echinococcus multilocularis* were determined in *Echinococcus* isolates obtained in environmental water samples. The 5 (4.8%) *Echinococcus granulosus* and 3 (2.9%) *Echinococcus multilocularis* were found in soil samples in this study.

Conclusion: As a result, there are transmission factors of Echinococcosis disease in Aksaray province and there is a risk of the spread of Echinococcosis disease in this region. Therefore, regular health screening in the region and training of people about Echinococcosis disease are required.

Keywords: Alveolar Echinococcosis, Cystic Echinococcosis, Water, Soil

GİRİŞ

Ekinokokkozis hastalığı cestoda sınıfı, Eucestoda alt sınıfı, Cylopylidae takımı, Taenidae ailesi, Echinococcus cinsi parazitlerin neden olduğu zoonoz bir hastalıktır. Echinococcus cinsi parazitin, Echinococcus granulosus (E.granulosus), Echinococcus multilocularis (E. multilocularis), Echinococcus oligarthrus (E. oligarthrus) ve Echinococcus vogeli (E. vogeli) olmak üzere başlıca dört türü yaygın olarak bilinmektedir (1,2). E. granulosus'un larva formunun insanlarda, koyun, sığır gibi otçul hayvanlarda meydana getirdiği klinik tabloya Kistik Ekinokokkozis (KE), E. multilocularis'in larva formunun insanlarda meydana getirdiği klinik tabloya ise Alveolar Ekinokokkozis (AE) adı verilmektedir (3,4).

KE ve AE hastalıklarında bulaşma parazitin yumurtalarının bulunduğu topraklarla, suyla veya yumurta taşıyan tozlarla kirlenmiş gıdaların ağız yolundan alınması sonucu olmaktadır. Erişkin Echinococcus paraziti barındıran enfekte köpekçillerin dışkı ile dışarı attıkları Echinococcus yumurtaları iklim koşullarına bağlı olarak sularda bir hafta ile dört ay arasında değişen sürelerde canlı kalabilmektedir (4,5). Ağız yolundan alınan embriyonlu yumurtalar duodenumda açılmakta ve yumurtalardan çıkan onkosferle bağırsak duvarından mezenterik dolaşıma geçmekte portal-ven ile karaciğere ulaşmakta ve hastalık yapmaktadır (3).

KE ve AE hastalıkları, ülkemizde büyük bir kesimin hayvancılıkla uğraşması ve gerekli önlemlerin alınmaması nedeniyle hayvanlarda ve insanlarda son derece yaygın bir hastalıktır (5). Bu hastalıklar morbidite ve mortalitenin yanında, besin üretimini de zarar verdiği için dolayı ülke ekonomisini olumsuz etkilemektedir (6,7).

Türkiye'nin İç Anadolu Bölgesinde yer alan Aksaray ilinde tarım ve hayvancılık ön planda olup, burada yaşayan insanlar sürekli olarak çevresel kaynaklar ile temas halinde bulunmaktadır (8). KE ve AE hastalıklarının epidemiyolojileri ile ilgili çalışmalarda hastalıkların Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde sıklıkla görüldüğü rapor edilmektedir. Ancak bu hastalıkların bulaş kaynakları için uygun iklim ve coğrafi koşulları ihtiva etmesine rağmen Aksaray ilinde bu hastalıklar ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca hastalıkların insanlara bulaş etkenleri olarak sadece son konaklar (köpekçiller ve karnivorlar) üzerinde çalışmalar yapılmış olup hastalıkların bulaşlı yiyecek-ıçeceklerle, kontamine olmuş çevre su ve toprak örnekleriyle de bulaşabileceği göz ardı edilmiştir. Bu çalışmada ise özellikle kırsal bölgelerin yaygın olduğu Aksaray ilinde (Ağaçören, Eskil, Gülağaç, Güzelyurt, Ortaköy, Sarıyahşi, Sultanhanı) yaşayan insanların sürekli temas halinde oldukları çevresel su ve toprak örneklerinde Echinococcus yumurtalarını varlığını araştırmak amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Su Örneklerinin Alınması

Aksaray iline bağlı Ağaçören, Eskil, Gülağaç, Güzelyurt, Ortaköy, Sarıyahşi, Sultanhanı ilçelerinden 15 adet olmak üzere toplam 105 çevresel su (göl, nehir, kanal) alınmıştır. Çevresel su örneklerini almak için numune kabı olarak steril bir litrelik şişeler kullanılmıştır. Durgun suların numune örnekleri suyun en derin kısmından, derin yerin yüzeye doğru orta kısmından ve derin yerin üstünden olmak üzere üç farklı derinlikten alınmıştır. Akarsulardan (nehir, ırmak, dere, çay),

su numunesi akarsuyun en hızlı şekilde akan, durgun olmayan kısımlarından alınmıştır. Yüzeyin 50 cm altına steril numune kapları daldırılarak toplanmıştır. Numune kaplarının kapakları etiketlenmiştir. Etiketlerin üzerinde örneğin nereden alındığı, örnek alınma tarihi ve örnek miktarı belirtilmiştir. Ayrıca alınan su örneklerinin çevresindeki habitat not alınmıştır.

Toprak Örneklerinin Alınması

Çalışmadaki toprak örnekleri Aksaray ilinde yaşayan insanların sürekli temas halinde oldukları meyve bahçeleri gibi tarlalardan alınmıştır. Aksaray bağlı her ilçeden 15 adet olmak üzere toplam 105 adet farklı toprak örneği alınmıştır. Toprak örnekleri tarlalarda düz bir hat üzerinden alınmayıp zig-zag bir çizgi hat üzerinde 15-20 adımda bir alınmıştır. Tarlada çizilen zig-zag hattın köşelerindeki her noktadan V harfi şeklinde 30 cm derinliğinde çukur açılmış ve bu çukurun bir yüzeyi düzleştirilerek, 3-4 cm kalınlığında bir toprak dilimi alınmıştır. Toprak örnekleri plastik temiz torbalara aktarılmış ve incelenmek üzere laboratuvara getirilmiştir.

DNA İzolasyonu

Çevresel su örnekleri 1,0 µm olan membran filtreler ile süzümüştür. Süzülen çevresel su örnekleri 1500xg'de 10 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası süpernantant kısım atılmış ve altta kalan pelletler bağıet yardımı ile alınmış 2 ml'lik ependorf tüplerine aktarılmıştır. Toprak örnekleri kaba partiküllerin ortamdaki uzaklaştırılması için 2 mm'lik temiz eleklerden geçirildikten sonra, 50 ml'lik steril falkon tüplerine aktarılmıştır. Falkon tüplerindeki toprak örnekleri 1:1 oranında olacak şekilde steril su ile homojen hale getirilmiş ve 1500xg'de 10 dk santrifüj edildikten sonra üstte kalan süpernantant kısım atılmış altta kalan pelletler DNA izolasyonunda kullanılmıştır. Çevresel su ve toprak örneklerinden DNA izole etmek için E.Z.N.A® Water-Soil DNA kiti (Omega Bio-Tek, Norcross, Atlanta) firmanın bildirdiği talimatlara göre kullanılmıştır.

Real-Time PCR Yöntemi

Çevre su örnekleri ve toprak örneklerinde Echinococcus paraziti olup olmadığını araştırmak için parazitin 12S mtDNA gen bölgesini hedef alınıp, 126 bp uzunluğunda, cinsine özgü olan 12SF ve 12SR primerleri kullanılarak DNA örnekleri analiz edilmiştir. Real-time PCR reaksiyon karışımı olarak toplam 25 µL olan, 12,5 µL SYBR green master mix, 5 µL DNA, 1 µL 12SF primer, 1 µL 12SR primer ve 5,5 µL distile saf su kullanılmıştır. Bu reaksiyon karışımı 95°C 5 dk, 95°C 1 dk, 62°C 45, 72°C 30 sn ve 72°C 10 dk olan bir analiz programı ile Real-Time PCR cihazında analiz edilmiştir (9).

Echinococcus spp. tespit edilen çevre su ve toprak örneklerindeki parazitlerin türlerini tanımlamak için E. granulosus ve E. multilocularis türlerine özgü olan primerler kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan primer ve problemlerin oligonükleotid dizileri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Real-Time PCR yönteminde kullanılan primer-prob oligonucleotide dizileri

Tür İsmi Referans	Primer-Prob	Oligonucleotide Dizisi	
Echinococcus spp.	12S-F	GTTAAGCTAAGTCTATGTGCTGC	9
	12S-R	CTCTCTTCACATCAACAACTCAITTA	
E. granulosus	JB3	TTTTTTGGGCATCCTGAGGTTTAT	10
	JB4.5	TAAAGAAAGAACATAATGAAAATG	
	Em-R	CTGTGATCTTGGTGTAGTAGTTGAGATT	
E.multilocularis	Em-F	GGCTTACGCCGGTCTTAACCTC	11
	Em-P	FAM-TGGTCTGTTCGACCTTTTAGCCAT-TAMRA	

E. granulosus türlerini tanımlamak için JB3-JB4.5 primerleri kullanılmış ve toplam hacmi 25 µL olan bir reaksiyon karışımı (10 µL SYBR green master mix, 1 µL JB3 primer, 1 µL JB4.5 primer, 5 µL DNA ve 9 µL steril saf su) hazırlanmıştır. Reaksiyon karışımı Real-Time PCR cihazında 95°C 10 dk, 95°C'de 10 sn, 55°C'de 30 sn, 72°C'de 30 sn ve son olarak 72°C'de 5 dk'dan oluşan 40 döngülük çalışma protokolü ile DNA örnekleri amplifiye edilmiştir (10).

Çalışmada E. multilocularis türlerini tanımlamak için Knapp ve arkadaşlarının çalışmalarında yer alan primer-problar kullanılmıştır. Real-Time PCR reaksiyon karışımı için toplam 25 µL olmak üzere 12,5 µL Taqman master mix, 1 µL Em-R, 1 µL Em-F, 0,5 µL Em-P, 5 µL DNA ve 5 µL saf su içeren reaksiyon karışımı kullanılmıştır. Real-time PCR cihazında 95°C'de 10 dk, 95°C'de 10 sn, 60°C'de 30 sn, 72°C'de 30 sn ve son olarak da 72°C'de 5 dk olmak üzere toplam 40 döngüden oluşan çalışma protokolü ile DNA örnekleri amplifiye edilmiştir (11).

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 105 çevre su örneğinin 12'sinde (%11,4) ve 105 toprak örneğinin 8'inde (%7,6) Echinococcus

spp. paraziti tespit edilmiştir. Echinococcus izolatları türe özgü primer ile çalışılmış ve her bir Echinococcus paraziti tür düzeyinde tanımlanmıştır. Çevre su örneklerinden elde edilen Echinococcus izolatlarının 7'si (%6,6) E. granulosus, 5'i (%4,8) E. multilocularis olarak; toprak örneklerindeki Echinococcus izolatlarının ise 5'i (%4,8) E. granulosus, 3'ü (%2,9) ise E. multilocularis olarak tanımlanmıştır.

Çevre su örneklerindeki Echinococcus türlerinin ilçelere göre dağılımı değerlendirilmiştir. Eskişehir ilçesinde 1 (%6,6), Gölbaşı ilçesinde 1 (%6,6), Güzelyurt ilçesinde 1 (%6,6), Ortaköy ilçesinde 1 (%6,6), Sarıyahşi ilçesinde 1 (%6,6) ve Sultanhanı ilçesinde 2 (%13,3) E. granulosus türü tespit edilirken, Ağaçören ilçelerindeki çevre su örneğinde E. granulosus tespit edilmemiştir. Çevre su örneklerinde Ağaçören ilinde 1 (%6,6), Gölbaşı ilçesinde 1 (%6,6), Güzelyurt ilçesinde 1 (%6,6), Sarıyahşi ilçesinde 1 (%6,6), Sultanhanı ilçesinde 1 (%6,6) E. multilocularis tanımlanırken, Eskişehir ve Güzelyurt ilçelerindeki çevre su örneklerinde E. multilocularis tanımlanmamıştır (Tablo 2).

Aksaray ilindeki toprak örneklerindeki E. granulosus türlerinden 1 (%6,6)'i Güzelyurt ilçesinden, 2 (%13,3)'si Ortaköy ilçesinden, 1 (%6,6)'i Sarıyahşi ilçesinden, 1 (%6,6)'i Sultanhanı ilçesinden izole edilmiştir. Ağaçören, Eskişehir, Gölbaşı ilçelerindeki toprak örneklerinde birer adet 1 (%6,6) E. multilocularis izole edilirken diğer ilçelerdeki toprak örneklerinde E. multilocularis izole edilmemiştir (Tablo 3).

Echinococcus türlerinin ilçelere göre dağılımı karşılaştırıldığında Aksaray ilindeki çevre su ve toprak örneklerinde E. granulosus türlerinin daha yaygın olduğu görülmektedir.

Tablo 2. Real-Time PCR yöntemi sonuçlarına göre çevre su örneklerindeki Echinococcus granulosus ve Echinococcus multilocularis türlerinin illere göre dağılımı (n=15; %).

Tür İsmi	Ağaçören	Eskişehir	Gölbaşı	Güzelyurt	Ortaköy	Sarıyahşi	Sultanhanı
Echinococcus granulosus	0	1(6,6)	1(6,6)	1(6,6)	1(6,6)	1(6,6)	2(13,3)
Echinococcus multilocularis	1(6,6)	0	1(6,6)	1(6,6)	0	1(6,6)	1(6,6)

Tablo 3. Real-Time PCR yöntemi sonuçlarına göre toprak örneklerindeki Echinococcus granulosus ve Echinococcus multilocularis türlerinin illere göre dağılımı (n=15; %).

Tür İsmi	Ağaçören	Eskişehir	Gölbaşı	Güzelyurt	Ortaköy	Sarıyahşi	Sultanhanı
Echinococcus granulosus	0	0	0	1(6,6)	2(13,3)	1(6,6)	1(6,6)
Echinococcus multilocularis	1(6,6)	1(6,6)	1(6,6)	0	0	0	0

TARTIŞMA

KE etkeni *E. granulosus* ve AE etkeni *E. multilocularis* parazitlerinin temel bulaş kaynakları köpek, kurt, tilki gibi et yiyen hayvanlardır. İki hastalık da *Echinococcus* yumurtaları ile bulaşlı yiyeceklerin ve kontamine suların ağız yoluyla alınması sonucunda insanlara ve diğer memelilere bulaşmaktadır. Ekinokokkozis hastalığının bulaşma yolları ile ilgili çalışmalar incelendiğinde çalışmaların daha çok son konak olan köpek veya karnivor dışkıları ile bulaş üzerinde durulduğu görülmektedir. Oysaki, bu hastalık insanların direkt temas halinde oldukları kontamine su ve toprakla da bulaşmaktadır. Bu nedenle halkımızın ve sağlık personelimizi bulaşlı su ve toprak konusunda bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

Son konak karnivorların dışkısı ile doğaya atılan *Echinococcus* parazitinin yumurtalarının canlılıklar çevre şartlarına göre değişmektedir (12). *Echinococcus* yumurtaları dış ortamda, %85-95 nem ve 43°C'de 4 saatte, %27 nem ve 25°C'de 48 saatte inaktif olurken %50-55 gibi ortalama nem ve -18°C'de aylarca canlı kalabilmektedirler (7). Akaray ili orta iklim kuşağında olup, soğuk, karasal iklim tipine sahiptir. Yazları sıcak ve kurak, kışları soğuk ve yağışlıdır (13). Ayrıca Aksaray ilindeki halk en çok köpekgiller ailesinden hayvanları evlerinde beslemektedir. Aksaray ilinin bulunduğu İç Anadolu Bölgesinin iklim koşulları göz önüne alındığında ve çalışmada elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, bölgenin Ekinokokkozis hastalığı etkeni olan *Echinococcus* türlerinin canlı kalabilmesi için uygun olduğu görülmektedir.

Lass ve arkadaşları Çin'de yapmış oldukları çalışmada çevresel su örneklerinin %5,85'inde *E. multilocularis* rapor etmişlerdir. Bu araştırmacılar yaşadıkları bölgede içme sularının da kontamine olabileceğini ve kontamine çevresel su kaynakları nedeniyle bölgede Ekinokokkozis hastalığının yayılabileceğini vurgulamışlardır (14). Lass ve arkadaşlarının Ekinokokkozis hastalığının endemik olduğu Polonya'da yaptıkları başka bir çalışmada ise çevresel su örneklerinde %1,9 oranında *E. multilocularis* tespit edilmiştir (15). *E. multilocularis* sadece su örneklerinde değil aynı zamanda bahçelerde yetiştirilen sebze ve meyvelerde de saptanmıştır (16,17). Bu çalışma sonuçlarına göre de çevre su örneklerinde *Echinococcus* parazit yumurtaları bulunduğu ve insanların bu suları tarım alanlarında kullandıkları görülmüştür.

Toprak diğer ülkelerde olduğu gibi bizim ülkemizde de tarih boyunca üretimde önemli olmuş ve ülke ekonomisini büyük ölçüde etkilemiştir. Canlıların hepsi toprakta yetişen sebze ve meyvelerle yaşamlarını sürdürmektedirler. Toprağın başlıca üretim ve geçim kaynağı olması geniş toprakları olan ülkeleri güçlü hale getirmektedir. Ancak insan yaşamı için önemli olan topraklar aynı zamanda birçok patojen mikroorganizmanın yaşamını sürdürdüğü bir ortamdır. Bu nedenle insanların yaşamaları için vazgeçilmez olan toprak insanların sağlığını da tehlikeye atma riskini taşımaktadır. Ekinokokkozis hastalığına neden olan *Echinococcus* parazitinin yumurtaları toprakta bir süre canlı kalabilmektedir. Toprakta canlı kaldıkları bu sürede parazit yumurtaların ağız yoluyla alınması sonucu kişileri enfekte etmektedir. Polonya'nın kuzeydoğusunda Szostakowska ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bahçelerden alınan toprak örneklerinde %11,3 oranında *E. multilocularis* bildirilmiştir. Araştırmacılar insanların direkt temas halinde oldukları topraklardaki *Echinococcus* yumurtaları ile enfekte olma risklerinin yüksek olduğunu vurgulamışlardır

(18). İç Anadolu Bölgesinde yapılan bu çalışmada da toprak örneklerinde %2,8 *E. multilocularis* ve %4,7 *E. granulosus* türü bulunmuştur. Çalışma sonuçları daha önce yapılan çalışmaları doğrulamaktadır. Ayrıca çalışma sonuçları insanların doğrudan temas halinde oldukları topraklarda Ekinokokkozis hastalığının bulaşabileceğini göstermekte ve hastalığın epidemiyoloji çalışmalarında bulaş yollarının değerlendirilmesi gerektiğini ortaya çıkartmaktadır.

Ara konakçı olan insanlarda Ekinokokkozis hastalığının yaygınlığı ile ilgili ülkemizde farklı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda KE hastalığının İç Anadolu Bölgesinde görüldüğü ancak Ege Bölgesinde daha yaygın olduğu, AE hastalığının ise daha çok Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde yaygın olduğu rapor edilmiştir (19,20). Ancak hastalığın İç Anadolu Bölgesi'ndeki yaygınlığı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamasından dolayı bu hastalığın bölgede endemik olup olmadığı bilinmemektedir. Çalışma bulguları İç Anadolu Bölgesi'nde KE ve AE etkeni olan *Echinococcus* türlerinin varlığını göstermiş olup, bölge halkının bu hastalık ile enfekte olma riskinin olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, insanlar üzerinde düzenli olarak yapılacak çalışmalar ile hastalığın bölgede endemik olup olmadığının tespit edilmesi gerekmektedir.

Echinococcus parazitinin doğal yaşam döngüsü kırsal hayatta av-avcı ilişkilerine bağlı olduğu için ara konak tür çeşitliliği coğrafi lokasyonlara göre farklılık göstermektedir (19,20). Ülkemizde Ekinokokkozis hastalığının endemik olduğu bölgeler daha çok kırsal alanlardır. Pektaş ve arkadaşları Anadolu Bölgesi'ndeki çoban, avcı, çiftçi gibi kırsal alanda çalışan meslek gruplarındaki kişilerde AE yaygınlığını araştırmışlar ve bu kişilerin %3,5'inin AE hastası olduğunu rapor etmişlerdir (21). Türkiye Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre kişinin mesleği, hobileri, yaşam koşulları, eğitim ve sosyo-ekonomik durumları hastalığa yakalanma riskini etkilemektedir. En büyük risk grubunu ise *Echinococcus* yumurtası mücadelesi yapılmamış enfekte köpeklerle teması olan koyun, keçi, inek gibi hayvancılıkla uğraşan kişiler oluşturmaktadır. Ülkemizin büyük çoğunluğunun hayvancılıkla uğraşması ve gerekli tedbirlerin alınmaması nedenleriyle özellikle koyun, sığır gibi hayvanlarda aynı zamanda insanlarda da son derece yaygın olarak görülmekte ve önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır (22). Ayrıca ülkemizin dinamikleri gereği kentlerde yaşayan insanlar da sıklıkla kırsal bölgelere seyahat etmekte ve hayatının belirli bir dönemini yayla evleri, bağ evleri gibi yerlerde geçirmektedirler(22). Çalışmanın yapıldığı Aksaray ilinin %50,85'i tarım arazisi, %2,40'ı çayır ve mera arazisidir. Tarım arazilerinin %96,25'i tarla, %0,2'si meyvelik, %2,77'si sebzelik, %0,36'sı bağ alanından oluşmaktadır (8). Tarım alanlarının %85'i sulanabilir arazi durumundadır ve tarım alanları yerli halk ve mevsimsel işçilerin belirli dönemlerde yaşadığı geniş yerleşim yerlerini oluşturmaktadır. Birçok kişinin temas halinde olduğu toprak ve su örnekleri halk sağlığı açısından problem oluşturmakta ve belirli periyotlarda denetimler yapılmalıdır.

İç Anadolu Bölgedeki çevresel su ve toprak örneklerinde *Echinococcus* parazit yumurtalarının bulunmuş olması, sadece bölge halkını değil tüm ülkemizi ve komşu ülkeleri de tehdit altına almaktadır. Bu nedenle bölgede farklı dönemlerde insanlarda ve hayvanlarda Ekinokokkozis taraması yapılmalı ve bu konuda bölge halkına eğitim verilmelidir. Ayrıca, hastalıkla mücadelesinde sahipsiz köpekler için önlemler alınmalı ve

mezbahanelerde kesim esnasında kistli organların imhası uygun koşullarda yapılmalıdır. Böylece hastalığın yayılması önlenmiş ve ülke ekonomisine katkı sağlanmış olacaktır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazar çıkar çatışması olmadığını bildirmiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The author declares that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

- Lass A, Ma L, Kontogeorgos I, Xueyong Z, Li X, Karanis P. Contamination of wastewater with *Echinococcus multilocularis* possible implications for drinking water resources in QTP China. *Water Res* 2020; 1; 170: 115334.
- He Z, Yan T, Yuan Y, Yang D, Yang G. MiRNAs and lncRNAs in *Echinococcus* and *Echinococcosis*. *Int J Mol Sci* 2020; 22:21(3).
- Özcel MA. Özcel'in tıbbi parazit hastalıkları. *Türkiye Parazitoloji Derneği*, 22.cilt, İzmir, 2007.
- Saygı G. Paraziter Hastalıklar ve Parazitler. *Ekinokokkoz*, pp:259-71. Sivas Es Form Ofset Ltd Şti 2009, Birinci Baskı, Sivas.
- Gündoğdu C, Arslan R, Arslan MÖ, Gıcık Y. Erzurum ve Çevresinde İnsanlarda Kistik ve Alveolar Ekinokokkozis Olgularının Değerlendirilmesi. *Türkiye Parazit Derg* 2005; 29(2):163-166.
- Demirci M, Kaya S, Arıdoğan Cicioğlu B, Yönden C, Önal S. Kistik Ekinokokkozis Hastalarında Spesifik IgE Düzeyleri. *Türkiye Parazit Derg* 2004; 28(1):21-23.
- Beyhan YE, Babür C, Mungan M, Özkan AT. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ulusal Parazitoloji Referans Laboratuvarı'na 2009-2013 Yılları Arasında Başvuran Kistik Ekinokokkozis Şüpheli Hastaların Değerlendirilmesi. *Türkiye Parazit Derg* 2015;39:17-21.
- T.C Orman ve Su İşleri Bakanlığı, Aksaray İl Tarım ve Orman Müdürlüğü, <https://aksaray.tarimorman.gov.tr> (Erişim Tarihi:14.03.2021).
- Matera G, Loria MT, Peronace C, Catanzariti T, Settembre P, Giancotti A, Lamberti AG, Barreca GS, Galati L, Dodaro G, Mazzitelli M, Strazzulla A, Torti C, Quirino A, Liberto MC, Foca A. Increase of vascular endothelial growth factor and decrease of MCP-1 and some updated epidemiology aspects of cystic *Echinococcosis* human cases in Calabria region. *Mediators Inflamm* 2018; 14; 2018: 4283672.
- Pestechian N, Hosseini Safa A, Tajedini M, et al. Genetic diversity of *Echinococcus granulosus* in center of Iran. *Korean J Parasitol* 2014;52:413-8.
- Knapp J, Millon I, Mouzon I, Umhang G, Raoul F, Ali ZS, Coccus Combes B, Comte S, Gbaguidi-Haore H, Grenouillet F, Giraudoux P. Real-time PCR to detect the environmental faecal contamination by *Echinococcus multilocularis* from red fox stools. *Vet Parasitol* 2014; 201:40-47.
- Veit P, Bilger B, Schad V, Schafer J, Frank W, Lucius R. Influence of environmental factors on the infectivity of *Echinococcus multilocularis* eggs. *Parasitology*. 1995; 110: 79-86.
- Türkiye Tarım ve Orman Bakanlığı Meteoroloji Genel Müdürlüğü, <https://www.mgm.gov.tr/genel/adresler.aspx?a=a> (Erişim Tarihi:10.04.2021)
- Lass A, Ma L, Kontogeorgos I, Xueyong Z, Li X, Karanis P. Contamination of wastewater with *Echinococcus multilocularis* possible implications for drinking water resources in QTP China. *Water Res* 2020; 1; 170: 115334.
- Lass A, Szostakowska B, Kontogeorgos I, Korzeniewski K, Karamon J, Sulima M, et al. First detection of *Echinococcus multilocularis* in environmental water sources in endemic areas using capsule filtration and molecular detection methods. *Water Res* 2019; 1;160: 466-74.
- Lass A, Szostakowska B, Myjak P, Korzeniewski K. The first detection of *Echinococcus multilocularis* DNA in environmental fruit, vegetable, and mushroom samples using nested PCR. *Parasitol Res* 2015;114:4023-9.
- Federer K, Armua-Fernandez MT, Gori F, Hoby S, Wenker C, Deplazes P. Detection of taeniid (*Taenia* spp., *Echinococcus* spp.) eggs contaminating vegetables and fruits sold in European markets and the risk for metacestode infections in captive primates. *Int J Parasitol Parasit Wildl* 2016; 5: 249-53.
- Szostakowska B, Lass A, Kostyra K, Pietkiewicz H, Myjak P. First finding of *Echinococcus multilocularis* DNA in soil: preliminary survey in Varmia-Masuria Province, northeast Poland. *Vet Parasitol* 2014; 203(1-2):73-79.
- Gürler AT, Bölükbaş CS, Açıcı M, Umur Ş. Overview of *Echinococcus multilocularis* in Turkey and in the world. *Türkiye Parazit Derg* 2019; 43(1): 18-35.
- Yazar S, Ozkan AT, Hökelek M, Polat E, Yılmaz H, Ozbilge H, et al. Cystic echinococcosis in Turkey from 2001-2005. *Türkiye Parazit Derg* 2008; 32(3):208-20.
- Pektaş B. *Echinococcus multilocularis* enfeksiyonu açısından yüksek risk altındaki bireylerde alveolar echinococcosis araştırılması, İzmir: Ege Üniversitesi. 2003.
- Ertabaklar H, Yıldız İ, Malatyalı E, Tileklioğlu E, Çalışkan SÖ, Ertuğ S. Retrospective analysis of cystic echinococcosis results in Aydın Adnan Menderes University Training and Research Hospital Parasitology Laboratory Between 2005 and 2017. *Türkiye Parazit Derg* 2019; 43(3): 118-22.

Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2016-2020 Yılları Arasında Saptanan Bağırsak Parazitlerinin Dağılımı

The Distribution of Intestinal Parasites in Aksaray University Training and Research Hospital Between 2016-2020

Altan AKINEDEN *

Aksaray University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Aksaray-Turkey

ÖZET

Amaç: Çalışmada Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji-Parazitoloji Laboratuvarı'na 2015-2020 yılları arasında başvuran kişilerde bağırsak parazit enfeksiyonlarının yıllara göre dağılımını araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya Mikrobiyoloji-Parazitoloji Laboratuvarına başvuru yapan 14202 kişiden alınan dışkı örnekleri ve 5137 kişiden alınan selofan-bant örnekleri dahil edilmiştir. Dışkı örnekleri makroskobik ve mikroskobik olarak incelenmiştir. Dışkı örnekleri fizyolojik salin ve native-lugol yöntemi ile hazırlandıktan sonra, X400 büyütmede ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir. Selofan-bant örnekleri ise önce X100 sonrada X400 büyütmede direkt ışık mikroskop altında analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen dışkı örneklerinin %13,7'inde (1958/14202) bağırsak paraziti tespit edilmiş, %86,3'ünde (12244/14202) bağırsak paraziti tespit edilmemiştir. Selofan-bant örneklerinin %2,2'sinde (113/5137) *Enterobius vermicularis* bulundu, %97,8'sinde (5024/5137) ise bulunmamıştır. Native-lugol yöntemi ile *Entamoeba histolytica* ve *Entamoeba dispar* morfolojik bakımdan birbirinden ayırt edilmesi zor olduğu için çalışmada bu iki parazit türü birlikte değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda %4,2 (601/14202) *Entamoeba histolytica/dispar*, %2,7 (382/14202) *Giardia intestinalis*, %0,8 (112/14202) *Taenia saginata*, %0,7 (94/14202) *Ascaris lumbricoides* ve %2,2 (113/5137) *Enterobius vermicularis* saptanmıştır.

Sonuç: Aksaray ilinde alt yapı hizmetleri her geçen gün daha iyiye gitmesine rağmen, sanitasyon ve hijyen eksikliğinden dolayı bağırsak parazitleri hala toplum sağlığı için tehlike oluşturmaktadır. Düzenli olarak her yıl bağırsak paraziti enfeksiyonlarının dağılımının saptanması ve toplumun hastalıklar hakkında bilgilendirmek enfeksiyonun yayılımını önlemek için önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Aksaray, Parazit, Enfeksiyon, Sanitasyon

ABSTRACT

Aim: It was aimed to investigate the distribution of intestinal parasite infections according to years in people who applied to Aksaray University Training and Research Hospital Microbiology-Parasitology Laboratory between 2015 and 2020 in this study.

Material and Methods: A total of 14202 stool samples and 5137 cellophane-tape samples taken from patients who applied to the Microbiology-Parasitology Laboratory were included in this study. Stool samples were examined using macroscopically and microscopically methods. After the stool samples were prepared with physiological saline and lugol, they were evaluated under a light microscope at X400 magnification. Cellophane-tape samples were analyzed under direct light microscope.

Results: Intestinal parasites were detected in 13.7% (1958/14202) of the stool samples included in the study, and intestinal parasites were not found in 86.3% (12244/14202) of them. *Enterobius vermicularis* was found in 2.2% (113/5137) of the cellophane-tape samples and *Enterobius vermicularis* was not found in 97.8% (5024/5137) of them. Since it is difficult to distinguish *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* from each other in terms of morphology with the native-lugol method, these two parasite species were evaluated together in the study. At the end of the study, 4.2% (601/14202) *Entamoeba histolytica/dispar*, 2.7% (382/14202) *Giardia intestinalis*, 0.8% (112/14202) *Taenia saginata*, 0.7% (94/14202) *Ascaris lumbricoides* and 2.2% (113/5137) *Enterobius vermicularis* were detected.

Conclusion: Although the infestration services in Aksaray are getting better day by day, intestinal parasites still pose a danger to public health due to the lack of sanitation and hygiene. It is important to determine the distribution of intestinal parasite infections every year regularly and no inform the society about the diseases in order to prevent the spread of the infection.

Keywords: Aksaray; Parasite; Infection; Sanitation

Altan AKINEDEN

Aksaray University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology,
Aksaray-Turkey

e-mail: altanakineden@yahoo.com

ORCID ID:// 0000-0002-1434-6892

Geliş tarihi: 04.06.2021

Kabul tarihi: 03.07.2021

GİRİŞ

Bağırsak parazit enfeksiyonları az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere hala dünya genelinde yaygın olarak görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre yılda 3,5 milyar insanın bağırsak parazit enfeksiyonu olduğu ve bunların büyük kısmının çocuklardan oluşturulduğu bildirilmektedir (1,2). Bağırsak parazitlerinin yayılımında birincil kaynak insanlardır. Bağırsak parazit enfeksiyonlu insanların dışkıları ile toprağa, suya, yiyecek ve içeceklerle bulaşan parazitlerin farklı formlarının ağız yolu ile alınması ile yayılım gerçekleşmektedir (3,4). Bu nedenle bağırsak paraziti enfeksiyonlardan korunmada bulaşlı insanların tespit edildiği epidemiyolojik çalışmalar önemlidir.

Bağırsak parazit enfeksiyonları karın ağrısı, ishal, kabızlık, bulantı, kusma, anemi gibi çeşitli klinik semptomlara neden olmaktadır. Ancak bu semptomlar kolorektal kanser, irritabl bağırsak sendromu gibi diğer enfeksiyonlar ile karıştığı için bağırsak parazitlerinin tanısında klinik bulgular yeterli olmayıp laboratuvar yöntemine gereksinim duyulmaktadır. Bağırsak parazit enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında hızlı ve ekonomik olmasından dolayı mikroskopik inceleme tercih edilmektedir. Günümüzde birçok laboratuvar tanı yöntemi gelişmiş olmasına rağmen mikroskopik inceleme bağırsak parazitlerinin tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir (5).

Bağırsak parazit enfeksiyonları halk sağlığı için büyük bir problem oluşturmasının yanı sıra toplumda iş gücü kabına ve ekonomik gerilemelere neden olmaktadır. Hem halk sağlığı hem de ülke ekonomisi bakımından olumsuz etkileri olmasından dolayı belirli dönemlerde bağırsak parazit enfeksiyonu dağılımı ile ilgili sağlık taramaları yapılmaktadır. Ülkemizde de birçok bölgede bağırsak parazit enfeksiyonlarının yayılımı

ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Ancak, ülkemizin İç Anadolu Bölgesi'nde yer alan Aksaray ilindeki parazit enfeksiyonları yaygınlığı ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmada tarım ve hayvancılığın yaygın olduğu Aksaray ilindeki bağırsak parazit enfeksiyonlarının dağılımını araştırmak amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji-Parazitoloji Laboratuvarına Ocak 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında bağırsak paraziti enfeksiyonu şikayeti ile başvuru yapan 14202 kişiden alınan dışkı örneği ve 5137 kişiden alınan selofan-bant örnekleri incelenmiştir. Dışkı örnekleri koku, kıvam, mukus-kan bakımından makroskopik olarak incelenmiştir. Makroskopik inceleme sonrası dışkı örnekleri serum fizyolojik ve nativ-lugol yöntemi ile mikroskopik olarak incelenmiştir. Ayrıca çalışmada 5137 selofan-bant örneği *Enterobius vermicularis* (*E. vermicularis*) bakımından direkt mikroskopi ile incelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri ise laboratuvar bilgi sisteminden retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarını istatistiksel analizinde SPSS 23.0 programı kullanılmış, ki-kare testi ve regresyon analizi yapılmış, elde edilen sonuçlar $<0,05$ anlamlılık değeri olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Son altı yıl içerisinde Aksaray ilinde bağırsak parazit enfeksiyonu şüpheli 14202 kişiden %13,7'sinde (1958/14202) pozitif bulunurken, %86,3'ünde (12244/14202) negatif bulunmuştur. Selofan-bant örneklerinin %2,2'inde (113/5137) pozitif, %97,8'inde (5024/5137) negatif bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. 2015-2020 yılları arasında incelenen dışkı ve selofan-bant örneklerinin bağırsak paraziti pozitiflik ve negatiflik değerleri

İncelenen örnek	Dışkı Örnekleri				Selofan-bant örnekleri				
	Pozitiflik		Negatiflik		Pozitiflik		Negatiflik		
14202	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
	1958	13,7	12244	86,3	5137	113	2,2	5024	97,8

Laboratuvara başvuru yapan hastaların cinsiyet dağılımları incelendiğinde dışkı örneği alınan hastaların %65,5'inin (9294/14202) erkek, %34,5'inin (4908/14202) ise kadın olduğu, selofan-bant örnekleri alınan hastaların %65,0'inin (3338/5137) erkek, %35,0'inin (1799/5137) ise kadın olduğu tespit edilmiştir. Bağırsak parazit enfeksiyonu şüphesiyle başvuru yapanların ve pozitif olguların cinsiyet popülasyon dağılımları karşılaştırıldığında erkek hastaların kadın hastalardan daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Çalışmaya dâhil edilen tüm örnekler ve pozitif olgular yaş gruplarına göre istatistiksel olarak ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Yaş gruplarına göre değerlendirme yapıldığında pozitifliğin en fazla 0-20 yaş grubunda olduğu, bu gruba 60 yaş üstünün takip ettiği görülmüştür. En az pozitiflik ise 21-40 yaş grubunda saptanmıştır. Dışkı örneklerinin ve selofan-bant örneklerinin alındığı hastaların yıllara göre cinsiyet ve yaş dağılımları Tablo 2 ve Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 2. 2015-2020 yılları arasında incelenen dışkı örnek sonuçlarının cinsiyetlere ve yaşlara göre dağılımı

Cinsiyet/Yaş	2015		2016		2017		2018		2019		2020	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Erkek	1400	9,8	1314	9,3	1450	10,2	1700	12	1610	11,4	1820	12,8
Kadın	714	5	782	9,3	830	10,2	860	12	910	11,4	812	12,8
0-20	728	34,5	824	39,3	770	33,8	940	36,7	930	36,9	958	36,4
21-40	430	20,4	360	17,2	437	19,2	412	16,2	500	19,8	600	22,8
41-60	418	19,7	400	19,1	461	20,2	572	22,3	588	23,3	671	25,5
60≥	538	25,4	512	24,4	612	26,8	636	24,8	502	20	403	15,3

Tablo 3. 2015-2020 yılları arasında incelenen selofan-bant örnek sonuçlarının cinsiyetlere ve yaşlara göre dağılımı

Cinsiyet/Yaş	2015		2016		2017		2018		2019		2020	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Erkek	512	62,1	436	65,0	635	64,1	601	66,3	546	65,4	608	66,9
Kadın	312	37,9	235	35,0	356	35,9	306	33,7	289	34,6	301	33,1
0-20	300	36,4	289	43,1	352	35,5	358	39,5	308	36,9	368	40,5
21-40	102	12,4	68	10,1	235	23,7	133	14,2	112	13,4	100	11,0
41-60	213	25,8	205	30,6	152	15,3	159	17,5	162	19,4	146	16,0
60≥	209	25,4	109	16,2	252	25,5	263	28,8	253	30,3	295	32,5

Mikroskopi incelemesinin sonuçlarına göre, dışkı örneklerinin %4,2'sinde (601/14202) *Entamoeba histolytica/dispar* (*E. histolytica/dispar*), %2,7'sinde (382/14202) *Giardia intestinalis* (*G. intestinalis*), %0,8'inde (112/14202) *Taenia saginata* (*T. saginata*), %0,7'inde (94/14202) *Ascaris*

lumbricoides (*A. lumbricoides*) tespit edilmiştir. Selofan-bant örneklerinin %2,2'inde (113/5137) saptanmıştır. Dışkı ve selofan-bant örneklerinde tespit edilen parazitlerin yıllara göre dağılımı Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. 2015-2020 yılları arasında incelenen dışkı ve selofan-bant örneklerinde saptanan bağırsak parazitlerinin türleri ve dağılımları

Parazit türleri	2015		2016		2017		2018		2019		2020	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
<i>Entamoeba histolytica/dispar</i>	103	4,9	92	4,4	106	4,6	95	3,7	84	3,3	121	4,6
<i>Giardia intestinalis</i>	60	2,8	49	2,3	61	2,7	70	2,7	78	3,1	64	2,4
<i>Taenia saginata</i>	12	0,5	20	0,9	20	0,9	26	1,0	16	0,6	18	0,7
<i>Ascaris lumbricoides</i>	19	0,9	8	0,4	19	0,8	16	0,6	14	0,5	18	0,7
<i>Enterobius vermicularis</i>	22	2,6	14	2,1	21	2,1	20	2,2	15	1,7	21	2,3

Aksaray ilindeki 2015-2020 yılları arasındaki bağırsak parazitlerinin dağılımı incelendiğinde şehirde en fazla *E. histolytica/dispar*'nın görüldüğü bunu *G. intestinalis*'in takip ettiği görülmüştür.

TARTIŞMA

Bağırsak paraziti enfeksiyonlarının görülme sıklıkları insan hareketliliğine, iklim değişikliğine, coğrafik nedenlere bağlı olarak yıllar içerisinde her bölgede değişiklik göstermektedir. Bağırsak parazitlerinin yayılımını önlemek ve bu parazitlerden korunmak için enfeksiyonların bölgelerdeki güncel sayılarının bilinmesinde fayda vardır. Ülkemizde de farklı bölgelerde farklı zaman aralıklarında bağırsak parazitlerinin dağılımları ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalar sonucunda en fazla Doğu Anadolu Bölgesinde(%29,6) en az ise Karadeniz Bölgesinde (%6,5) bağırsak parazitleri rapor edilmiştir (5,6). Çalışmamızın yapıldığı Aksaray ilinin bulunduğu İç Anadolu Bölgesinde ise bağırsak parazit yaygınlığının %3,6-24,1 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (7). Aksaray ilinde 2015-2020 yılları arasındaki bağırsak parazit dağılımının araştırıldığı bu çalışma sonuçlarımız daha önceki çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Sonuçlarımız Aksaray ilinde bağırsak paraziti enfeksiyonlarının hala büyük bir halk sağlığı problemi olduğunu göstermektedir.

Bağırsak parazit enfeksiyonlarının dağılımının araştırıldığı çeşitli çalışmalarda günümüze doğru enfeksiyon sayısında düşüş görüldüğü rapor edilmesine rağmen bu çalışmada yıllar arasında bağırsak parazitlerinin dağılımında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu da şehrin alt yapısının ve halkın bağırsak parazit enfeksiyonlarına karşı bilgi düzeylerinin değişmediğini göstermektedir.

Bağırsak parazit enfeksiyonlarının cinsiyet ile ilişkili olup olmadığını araştırmak için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Tüzmen ve ark.

Bağırsak parazitlerinin yayılımında cinsiyetin etkili olmadığını belirtmişlerdir (5). Bilman ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada bağırsak parazitlerinin görülme sıklığının cinsiyete bağlı olmadığı bildirilmiştir (8). Taş ve arkadaşları Bolu ilinde yaptıkları çalışmada kadın hastalarda erkek hastalardan daha fazla bağırsak paraziti rapor edilmiştir (9). Alver ve ark. da kadınlarda erkeklere göre daha fazla bağırsak paraziti tespit etmişlerdir (10). Bağırsak parazit yaygınlığının cinsiyetlere göre dağılımı incelendiğinde çalışma sonuçlarımız diğer çalışmalardan farklı bulunmuştur. Aksaray ilinde yapılan bu çalışmada erkek ve kadınlar arasında parazit dağılımının da istatistiksel olarak anlamlı farklılığı olup, erkek hastalarda bağırsak parazitlerinin daha fazla olduğu bulunmuştur. Aksaray ilinde erkekler bağ, bahçe ve hayvancılık gibi işlerde çalışmakta, çevresel etmenler ile daha fazla temas halinde bulunmaktadır. Kadınlar ise daha çok ev işleri ile ilgilenmekte ve çevresel etmenler ile fazla temas etmemektedirler. Bulaş etkenleri ile fazla temas halinde olmalarından dolayı çalışmada bağırsak parazit enfeksiyonları daha çok erkeklerde tespit edilmiştir.

Ülkemizde bağırsak parazitleri ile ilgili yapılan çalışmalarda *G. intestinalis*, *E. histolytica/dispar* ve *E. vermicularis* olmak üzere üç tanesi rapor edilmiştir (11,12). Bu parazitlerin yaygınlığı ise bölgeden bölgeye değişmektedir. Sivas ilinde 2006-2018 yılları arasında yapılan bağırsak parazit enfeksiyonları ile çalışmada en çok *Giardia intestinalis* (%6,9) ve *Enterobius vermicularis* (%10,8) saptanmıştı (13). Hamamcı ve ark. Kayseri ilinde yaptıkları çalışmada %10,7 *E. vermicularis*, %4,3'ünde *G. intestinalis* saptanmıştır (14). Çalışmada Aksaray ilinde son altı yıl içerisinde %2,2 oranında *E. vermicularis* %2,7 *G. intestinalis* tespit edilmiş olup, çalışma sonucumuz önceki çalışmaları desteklemektedir.

Enterobius vermicularis'in yayılımında cinsiyetin etkili olmadığı fakat yaş gruplarının etkili olduğu bilinmektedir. Çalışmada *E. vermicularis*'in en çok 0-20 yaş grubundaki kişilerde görüldüğü bu grubu 60≥ yaş grubunun takip ettiği

bulunmuştur. E. vermicularis'in bu yaş gruplarında yaygın görülme nedenlerinin başında bu yaş gruplarının kendi kişisel hijyenlerini sağlayamamalarında ileri geldiği düşünülmektedir. Yirmi yaş ve altı grubundakiler büyüme çağında olduklarından ailelerine bağlı olup, yeterli kişisel hijyen bilgilerine sahip değildirler (15). Altmış yaş grubu ve üstündeki kişiler ise yaşlılıklarından dolayı başkalarının bakımına ihtiyaç duymaktadır. Bu durumda bu yaş grubundaki kişiler, kişisel hijyenlerini yeteri kadar yapamamaktadırlar. Kişisel hijyenlerin yapılmaması sonucunda bu yaş grubundaki kişilerde sadece E. vermicularis değil diğer bağırsak parazitleri de yaygın olarak görülebilmektedir. Çalışma sonuçlarımız bu ihtimallerin doğru olduğunu göstermektedir.

Çelik ve ark. Malatya'da yaptıkları çalışmada %0,3 T. saginata ve %0,05 oranında A. lumbricoides rapor etmişlerdir (16). Şanlıurfa ilindeki tarım işçilerin fazla olduğu bölgelerde yapılan çalışmada %45 oranında A. lumbricoides bildirilmiştir (17). Bununla beraber aynı çalışmada toprak solucanlarından Taenia türlerinin de yaygın olduğu bildirilmiştir. Toprak solucanlarının bu bölgede yaygın olması bölgede çok fazla tarım işçisinin olması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Sivas ilinde ise %1,8 T. saginata, %1 oranında ise A. lumbricoides bildirilmiştir (18). Toprak kaynaklı helmintlerin yayılışında bölgelerdeki insanların yaşayışları ilgili olarak değişmektedir. Çalışma sonuçlarımızda A. lumbricoides ve T. saginata türleri diğer parazitlere göre daha az bulunmuştur. Çalışma sonuçlarımız kentsel bölgelerde yapılan diğer çalışmaların sonuçlarına benzerlik göstermektedir. Toprak kaynaklı bağırsak parazit enfeksiyonları günümüzde hala tarım yapılan bölgelerde yaygın görülmekte ancak kentsel bölgelerde daha az görülmektedir.

Halk sağlığı problemi olan bağırsak parazitlerinin dağılımının yüksek ya da düşük olması, toplumun sosyoekonomik durumu ve yaşadığı bölgenin kanalizasyon, içme suyu gibi alt yapısı ile ilişkilendirilmiştir. Alt yapı hizmetlerinin her geçen yıl daha iyiye gitmesine rağmen, sanitasyon eksikliği nedeniyle bağırsak paraziti enfeksiyonları Aksaray ilinde halen önemli bir halk sağlığı problemidir. Bağırsak parazitlerinin dağılımında alt yapı ve sosyo-ekonomik durum dışında toplumun kişisel hijyen bilgisi ve bu kişisel hijyeni doğru uygulamaları da etkili olmaktadır. Yirmi yaş altı ve altmış yaş üstü kişilerde daha fazla bağırsak paraziti tespit edilmesi bu yaş gruplarının kişisel hijyen uygulamalarında yeterli olmadığını göstermektedir. Enfekte olan bu kişiler parazit yayılımının daha hızlı olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle bölgemizde yaşayan kişilere belirli dönemlerde hijyen ve bağırsak parazit enfeksiyonları hakkında eğitimler verilmeli ve koruyucu önlemler alınmalıdır. Ayrıca, bağırsak parazit enfeksiyonlarının etkin olarak tanınması ve tedavi edilmesi için gelecek yıllarda daha fazla örnek içeren ve duyarlılığı daha yüksek olan farklı laboratuvar tanı yöntemleri ile çalışmalar yapılmasında fayda vardır.

KAYNAKLAR

1.Usluca S, Inceboz T, Over L, Tuncay S, Yalçın, Arcak SS et.al. The distribution of intestinal parasites detected in The Dokuz Eylül University Medical Faculty Hospital between 2005 and 2008. *Türkiye Parazitol Derg.* 2010;34(1):27-31.

2.Polat E, Özdemir S, Sirekbasan S. The distribution of intestinal parasites in patients presenting to a University Hospital in Istanbul: a seven year retrospective analysis. *Türkiye Parazitol Derg.* 2020; 44(3):139-42.

3.Shahnazi M, Sadeghi M, Saraei M, Alipour M, Hajjalilo E. Prevalence of parasitic intestinal infection among food handlers in Qazvin Iran. *Türkiye Parazitol Derg.* 2019;28;43(1):16-20.

4.Karaman U, Turan A, Depecik F, Geçit I, Ozer A, Karcı et al.Frequency of intestinal parasites among administrators and workers in sanitary and non-sanitary institutions. *Türkiye Parazitol Derg.* 2011;35(1):30-3.

5.Tüzmen NÜ, Alver O, Ener B. Investigation of parasitic infection rate in stool samples submitted to Uludag University Parasitology Laboratory between 2011-2015. *Flora.* 2017; 22(4):160-5.

6.Cengiz ZT, Beyhan YE, Çiçek M, Yılmaz H. Bir üniversite hatanesi parazitoloji laboratuvarında belirlenen intestinal ve hepatik parazitler. *Dicle Tıp Dergisi.* 2015;13:235-8.

7.Yaman O, Yazar S, Özcan H, Çetinkaya Ü, Gözkenç N, Serpil Ateş ve ark. 2005-2008 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarı'na başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı. *Türkiye Parazitol Derg.* 2008;32:226-70.

8.Bilman Bayındır F, Yetik M. Bağırsak parazitlerinin epidemiyolojisi: beş yıllık değerlendirme. *İKSSTD,* 2019;11.

9.Taş T, Ayaz E, Koçoğlu E, Bucak Ö, Karabörk Ş. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı. *Abant Medical Journal.* 2104; 3(2): 124-27.

10.Alver O, Özakin C, Töre O. The distribution of intestinal parasites detected in the Uludağ University Medical Faculty Hospital between 2009-2010. *Türkiye Parazitol Derg.* 2012; 36(1):17-22.

11.Polat E, Özdemir S, Sirekbasan S. The distribution of intestinal parasite in patients presenting to a University Hospital in Istanbul: a seven-year retrospective analysis. *Türkiye Parazitol Derg.* 2020; 44(3):139-142.

12.Düzyol D, Kilimcioğlu AA, Ozyurt BC, Ozkan H, Girginkardeşler N. Incidence of intestinal parasites detected in the department of parasitology in Celal Bayar University Hospital between 2006 and 2010. *Türkiye Parazitol Derg.* 2012; 36(3):147-51.

13.Ataş AD. The distribution of pathogenic intestinal parasites in Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine Research and application hospital between 2006-2018. *Türkiye Parazitol Derg.* 2020; 44(1): 25-30.

14.Hamamcı B, Cetinkaya U, Delice S, Erçal BD, Gücüyetmez S, Yazar S. Investigation of intestinal parasites among primary school students in Kyaseri-Hacılar. *Türkiye Parazitol Derg.* 2011;35(2):96-9.

15.Aytar AA, Öztürk EC, Göçmen Ş, Çalışkan E, Özaras F, Avcıoğlu F. Investigation of intestinal parasites and level of hygiene knowledge of school students. *Türkiye Parazitol Derg.* 2015;39(4):277-85.

16.Çelik T, Daldal N, Karaman Ü, Aycan ÖM, Atambay M. Malatya ili merkezinde üç ilköğretim okulu çocuklarında bağırsak parazitlerinin dağılımı. *Türkiye Parazitol Derg.* 2006; 30(1):35-8.

17.Ulukanlıgil M. Şanlıurfa'da okul çocuklarında uygulanan bağırsak solucanları kontrol programının 2001-2005 sonuçları. *Türkiye Parazitoloji Dergisi.* 2006; 30(1):39-45.

18.Ataş AD, Alim A, Ataş M. Sivas Belediyesi Çevre-Gıda ve Tıbbi Tahlil Laboratuvarına 1993-2006 yıllarında başvuran hastalarda bağırsak parazit dağılımlarının incelenmesi. 2008; 32(1):59-64.

BASKIN OLMAYAN ELDE KARPAL TÜNEL SENDROMU

Carpal Tunnel Syndrome in the Non-Dominant Hand

Adnan Burak BİLGİÇ^{1*}, Çetin Kürşad AKPINAR²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

¹Health Sciences University Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital Department of Neurology

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

²Health Sciences University Samsun Training and Research Hospital Department of Neurology

ÖZET

Amaç: Karpal tünel sendromu (KTS) median sinirin el bileği seviyesinde, karpal tünel içinde farklı nedenlere bağlı olarak, basıya maruz kalması sonucu gelişen, üst ekstremitenin en sık görülen periferik bir nöropatisidir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada sağ el tercihi oranı %67,5, sol el tercih oranı %31,9 ve her iki eli de kullanabilme oranı %1,1 olarak saptanmıştır. Karpal tünel sendromunun baskın olan elde daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bu çalışmada izole baskın olmayan elde veya daha belirgin derecede KTS saptanan olguların demografik ve risk faktörleriyle ilişkisi araştırılmıştır.

Materyal ve metod: Ocak 2016- ocak 2020 tarihleri arasında, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi elektrofizyoloji laboratuvarına KTS ön tanısıyla yönlendirilen ve KTS saptanan olgular ardışık olarak çalışmaya dahil edilmiş ve retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya KTS ön tanısıyla EMG laboratuvarına yönlendirilen ardışık 3304 hasta alındı. Hastaların 439 kişide KTS saptanmadığı için çalışma dışı bırakılarak 2865 olgu değerlendirildi. İki taraflı KTS olgularının %57,1'inde baskın elde daha belirgin, %8,5'inde baskın olmayan elinde daha belirgin KTS saptanmıştır. Her iki el tercihi olan olguların %60'ında sağ, %40'ında sol elde daha belirgin KTS saptanmıştır.

Sonuç: Karpal tünel sendromu saptanan, sağ ve sol el tercihli hastaların yaş, cinsiyet, demografik ve sinir iletim incelemeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Emg, Karpal Tünel Sendromu, Non-Dominant El

ABSTRACT

Aim: Carpal tunnel syndrome (CTS) is the most common peripheral neuropathy of the upper extremity, which develops as a result of exposure of the median nerve at the level of the wrist, within the wrist canal due to different reasons. In a study conducted in our country, the rate of right-handedness was 67.5%, the rate of left-handedness was 31.9%, and the rate of using both hands was 1.1%. In this study, our aim is to examine the rates of isolated and/or bilateral CTS in the non-dominant hand, which is more prominent in this wrist.

Materials and Methods: Between January 2016 and January 2020, the cases who were referred to Samsun Training and Research Hospital electrophysiology laboratory with the preliminary diagnosis of CTS and who were found to have CTS were included in the study consecutively and analyzed retrospectively. "Annet Hand Preference Questionnaire" was applied.

Results: A total of 3304 consecutive patients referred to the EMG laboratory with a preliminary diagnosis of CTS were included in the study. Since CTS was not detected in 439 patients, 2865 cases were evaluated by excluding them from the study. Of 2810 right-handed patients; There were 1874 women (66.7%) and 936 (33.3%) men, with a mean age of 45.1±1.7 and 48.5±0.7, respectively. There were 35 (1.2%) left hand dominant patients. There was no statistically significant difference between the age, gender and demographic data of the right and left hand dominant patients.

Conclusion: CTS was detected only in the right hand of 2100 (74.7%) patients with right-handed preference. CTS was more prominent in the dominant hand in 18% of bilateral CTS cases, and more prominent in the non-dominant hand in 5.4%. Although it is one of the few studies on hand dominance in the literature, the high number of patients in the article increases the value of the article. As in other studies, carpal tunnel syndrome is more prominent in the dominant hand.

Key words: EMG, Carpal Tunnel Syndrome, Non-Dominant Hands

*Adnan Burak BİLGİÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Nöroloji Kliniği Aksaray-Turkey

e-mail: bilgicadnan0@gmail.com

ORCID ID:// 0000-0002-5216-1573

Geliş tarihi: 14.04.2021

Kabul tarihi: 30.08.2021

GİRİŞ

Karpal tünel sendromu (KTS) median sinirin el bileği seviyesinde, bilek kanalı içinde farklı nedenlere bağlı olarak, basıya maruz kalması sonucu gelişen, üst ekstremitenin en sık görülen periferik bir nöropatisidir [1]. Tüm tuzak nöropatilerin yaklaşık %90'ını oluşturur. Her yaş grubunda özellikle de 40-60 yaşlarında ve kadınlarda erkeklere göre 1,5-2 kat daha sık görülür [2]. KTS ile ilişkili kesin risk faktörleri (en önemlisi çevresel etkenler) olmakla birlikte çoğunlukla idiyopatik olarak görülmektedir. Uzun süreli bilek fleksiyon ve ekstansiyon ile fleksör kasların tekrarlayan hareketi ve de titreşime maruziyet KTS gelişimini kolaylaştıran faktörler arasındadır [3]. Çalışmalarda KTS prevalansı %10, insidansı %1-5 arasında bildirilirken, genel toplumda KTS görülme sıklığı %3-4 olarak saptanmıştır [4]. Karpal tünel sendromu prevalansı erkeklerde %6 ve kadınlarda %9'dur. Batı toplumlarında spesifik meslek gruplarında (zorlama ve tekrarlayan hareketlere bağlı olarak, özellikle baskın elde) daha yüksek oranda (%14,5) KTS geliştiği gösterilmiştir [5]. Az sayıda olguda ailesel geçiş olabileceği bildirilmiştir [6]. Dominant elde, kadın cinsiyette ve ileri yaşta KTS sıklığı artar [7]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada sağ el tercihi oranı %67,5, sol el tercihi oranı %31,9 ve her iki eli de kullanabilme oranı %1,1 olarak saptanmıştır [8]. Bu çalışmada amacımız dominant olmayan elde izole ve/veya bilateral KTS olup bu el bileğinde daha belirgin olan KTS oranlarını incelemektir.

MATERYAL ve METOT

Ocak 2016 ile ocak 2020 tarihleri arasında, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi elektrofizyoloji laboratuvarına KTS ön tanısıyla yönlendirilen ve KTS saptanan olgular ardışık olarak çalışmaya dahil edilmiş ve retrospektif olarak incelenmiştir. Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Kurulundan onay alınmıştır.

Elektrofizyolojik çalışmalar "American Academy of Electrodiagnostic Medicine"nin KTS tanı kriterlerine göre, 2010 model 4 kanallı Medelec Synergy marka EMG cihazı ve 2014 model 4 kanallı Nihon Kohden marka EMG cihazı kullanılarak konvansiyonel metotlarla gerçekleştirildi. Kayıtlamalar normal oda ısısında ve el deri ısısı 32 derece ve üzerinde olacak şekilde yüzeysel stimülatör ve kaydedici elektrotlar ile yapıldı. Olguların yaş, cinsiyet, meslek, el tercihi, klinik olarak yakınmanın daha fazla olduğu el, vücut kitle indeksi (BMI), vitamin B12, kan şekeri, tiroid fonksiyon testleri ve KTS operasyonu geçirmiş ise kayıt edildi. Baskın eli belirlemek için Türkçe'ye çevrilmiş ve güvenilirlik geçerliliği olan "Annet El Tercih Anketi" uygulandı [8]. Median duysal sinir kayıtlaması elektrotların 2. parmağa, ulnar sinir için ise 5.parmağa takılması ile gerçekleştirildi. Ulnar ve median sinir duysal latansı, pik latenstan hesaplandı. Median sinir duysal latans üst sınır değeri 3,5 msn, ulnar sinir için ise 3 msn olarak alındı. Motor sinir iletim çalışmaları bilek ve dirsekten uyarı verilerek abduktor polllis brevis ve abduktor digiti minimi kaslarından yüzeysel disk elektrot kayıtlama ile yapıldı. Median sinir için motor distal latans üst sınırı 4 msn, ulnar sinir motor distal latans üst sınırı 3,5 msn olarak belirlendi. İletim hızı her iki motor ve duysal sinir için, alt sınır değeri 50 m/sn olarak alındı. Ayrıca median ve ulnar sinir F yanıtları da kaydedildi. Sinir iletim çalışmaları normal olan olgularda, klinik olarak karpal tünel sendromu düşünülmüş ise, dördüncü parmak median-ulnar sinir duysal latans fark testi yapıldı. Dördüncü parmak yüzük elektrotla kayıt alınarak,

bilek düzeyinden (yüzük elektrottan 11 cm uzaklıkta) median ve ulnar sinir sırasıyla uyarıldı. Tepe latanslar işaretlendi ve 0,5 msn ve üzeri latans farkları anlamlı olarak kabul edilerek çok hafif KTS olarak yorumlandı. Akut başlangıçlı bir klinik, konnektif doku hastalığı, romatoid artrit, osteoartrit, amiloidoz, kortikosteroid kullanımı, hormon replasman tedavisi, kronik böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, travma öyküsü ve KTS haricinde cerrahi operasyon geçiren veya KTS cerrahisi başarısız olan olgular ile servikal radikülopati, brakiyal pleksopati, diyabetik polinöropati ve diğer periferik polinöropatiler, periferik sinir travması olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Teknik nedenleri dışlamak için çekimler iki kez tekrarlandı.

KTS saptanan olgular el tercihi göre 3 gruba (sağ el, sol el ve her iki el tercihi) ayrıldı. Sağ el ve sol tercihi olgularda baskın olmayan taraftaki KTS sıklığına bakıldı. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS v.21 ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesinde Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin gösteriminde ortalama±standart sapma veya ortanca (en düşük-en yüksek) kullanılırken, kategorik parametrelerin gösteriminde sıklık (yüzde) kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler (kavrama gücü ve Semptom Ciddiyet Ölçeği) tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile analiz edilmiştir. Normal dağılım gösteren verilerin ikili karşılaştırmasında Tukey testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. İkili karşılaştırma için normal dağılım gösteren verilerde Tukey testi, normal dağılım göstermeyen verilerde Bonferroni düzeltme yöntemi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak p<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya KTS ön tanısıyla EMG laboratuvarına yönlendirilen ardışık 3304 hasta alındı. Hastaların 439 kişide KTS saptanmadığı için çalışma dışı bırakılarak 2865 olgu değerlendirildi.

Sağ el baskın olan 2810 hastanın; 1874 kadın (%66,7), 936'sı (%33,3) erkek olup, yaş ortalamaları sırasıyla 45,1±1,7 ve 48,5±0,7 idi. Sol el baskın 35(%1,2) kişi saptandı. Bu kişilerin 27(%77,1) kadın, 8(%22,8)'i erkek olup, yaş ortalaması sırasıyla 47,1±1,5 ve 46,5±0,8 idi. Her iki elini kullanabilen 20 (%0,69) hasta vardı. 15 (%75)'i kadın, 5 (%25) erkek olup, yaş ortalaması sırasıyla 48,1±1,1 ve 48,5±0,4 saptandı. Sağ el dominant olan hastalar incelendiğinde, 2100 (%74,7) hastada izole sağ el bileğinde, 558(%19,8) hastada sağ el daha baskın olmak üzere bilateral, el bileğinde, 152(%5,4) hastada ise izole sol elinde KTS saptanmıştır. Sol el dominant olan hastalar incelendiğinde, 27 (%77,1) hastanın sadece sol el bileğinde, 4 (%11,4) kişide sol belirgin olmak üzere bilateral, 4 (%11,4) kişide ise izole sağ taraflı KTS saptandı. Her iki el tercihi olan olguların %60'ında sağ, %40'ında sol el bileğine daha belirgin KTS saptanmıştı. Sağ ve Sol el dominant hastaların yaş, cinsiyet, demografik verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Sinir iletim incelemeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

TARTIŞMA

Karpal tünel; en altta bilek kemikleri ile onun üzerinde önkol fleksörlerine ait tendon paketinden oluşur ve median sinir bu tendonların üzerinde seyredir. Bir çalışmada Zambelis ve ark. dominant el ile KTS tarafı arasında bağımsız bir ilişki olduğu saptanmıştır [9]. Dominant olmayan elde az sayıdaki çalışmada araştırılmıştır. Bir çalışmada 155 sağ el tercihli olguda, sadece sol el bileğinde KTS saptanma oranı %5,2 iken, olguların %5,8'inde sol el bileğinde baskın KTS saptanmıştır [10]. Diğer bir çalışmada sağ el dominant olan kişilerin %13'ünde izole sol el bileğinde KTS saptanmıştır [11]. Taylor-Gjevrev'nin yaptığı çalışmada, 211 hastanın (156 kadın, 55 erkek) 191'inde (%90,5) KTS baskın elde daha belirgindi. Baskın eli sağ taraf olan 191 olgunun %7,3'ünde sadece sol elde, dominant eli sol taraf olan 20 olgunun ise %15'inde EMG'de sadece sağ elde KTS saptandığı bildirilmiştir [12]. Homan ve ark. [10] ile Atroshi ve ark. [4] yapmış olduğu çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Zambelis ve ark. [9] çalışmasında olguların %62,9'unda sağ, %7,7'sinde sol el baskındı. Baskın eli sağ olan olguların %63,2'sinde sağ elde, baskın eli sol olan olguların ise %89,5'inde sol elde KTS daha belirgindi [9]. Sağ el tercihi olan 2100 (%74,7) hastanın sadece sağ elinde KTS saptandı. İki taraflı KTS olgularının %18 inde baskın elde daha belirgin, %5,4'ünde baskın olmayan elinde daha belirgin KTS saptanmıştır.

Bizim çalışmamıza bakıldığında ise sağ el dominant olan hastaların %5,4'ünde ve sol el dominant olan hastaların %11,4'ünde baskın olmayan el bileğinde KTS saptanmıştır. Çalışmamızda bulduğumuz oranlar literatürdeki çalışmalarla uyumlu olup, sol el dominant kişilerde baskın olmayan el bileğinde KTS oranının sağ el dominant kişilerdeki baskın olmayan el KTS oranına göre daha yüksek çıkmasının sebebinin örneklem sayısının az olduğundan kaynaklandığını düşünmekte sol el dominant kişilerin sağ eli kullanma sıklığının sağ el dominant kişilerin sol el kullanma sıklığından daha fazla olduğunda göz önünde bulundurmak gerektiğini düşünmekteyiz.

Her iki el tercihli 20 olgumuzun ise 12'sinde sağ, 8'inde sol elde KTS belirgindi.

Diğer bir önemli özellik ise her iki elide kullanma eğilimi olanlar her iki elide farklı derecelerde sık kullanıma bağlı olarak baskın olmayan elde KTS görülebilmektedir. Literatürde baskın olmayan elde KTS sıklığını araştıran az sayıda çalışma vardır. Çalışmamızın bu anlamda literatüre katkı yapacağını düşünmekteyiz.

Literatürde el dominansı ile ilgili yapılan az sayıda çalışmalardan biri olmakla birlikte, yazıdaki hasta sayısının fazlalığı yazının değerini artırmaktadır. Yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi karpal tünel sendromu dominant elde daha belirgindir.

Çalışmamızın eksiği baskın olmayan elde tek taraflı olarak KTS saptanması durumunda altta yatan yapısal bir lezyonu dışlamak için manyetik rezonans görüntüleme yapılmamasıdır. Literatürde özellikle akut başlangıç, artrit, travma ve başarısız cerrahi geçiren olgularda görüntüleme önerilmektedir. Çalışmamızda bu nedenler dışlanarak hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu da çalışmamızın bu konudaki yetersizliğini azaltmaktadır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Lo SL, Raskin K, Lester H, Lester B. Carpal tunnel syndrome: a historical perspective. *Hand Clin* 2002;18:211-217. [https://doi.org/10.1016/s0749-0712\(01\)00014-2](https://doi.org/10.1016/s0749-0712(01)00014-2)
2. Chell J, Stevens A, Davis TR. Work practices and histopathological changes in the tenosynovium and flexor retinaculum in carpal tunnel syndrome in women. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81:868-870. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.81b5.9453>
3. Alfonso C, Jann S, Massa R, Torreggiani A. Diagnosis, treatment and follow-up of the carpal tunnel syndrome: a review. *Neurolog Sci* 2010;31:243-252. <https://doi.org/10.1007/s10072-009-0213-9>
4. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosén I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* 1999;282:153-158. <https://doi.org/10.1001/jama.282.2.153>
5. Kim JY, Kim JI, Son JE, Yun SK. Prevalence of carpal tunnel syndrome in meat and fish processing plants. *J Occup Health* 2004;46:230-234. <https://doi.org/10.1539/joh.46.230>
6. Radecki P. The familial occurrence of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1994;17:325-330. <https://doi.org/10.1002/us.880170311>
7. Perkins BA, Olaleye D, Bril V. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 2002;25:565-569. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.3.565>
8. Bagatur AE, Zorer G. The carpal tunnel syndrome is a bilateral disorder. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83:655-658. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.83b5.11350>
9. Stevens JC, Sun S, Beard CM, O'Fallon WM, Kurland LT. Carpal tunnel syndrome in Rochester, Minnesota, 1961 to 1980. *Neurology* 1988;38:134-138. <https://doi.org/10.1212/wnl.38.1.134>
10. Homan MM, Franzblau A, Werner RA, Albers JW, Armstrong TJ, Bromberg MB. Agreement between symptom surveys, physical examination procedures and electrodiagnostic findings for the carpal tunnel syndrome. *Scand J Work Environ Health* 1999;25:115-124. <https://doi.org/10.5271/sjweh.413>
11. Singer G, Ashworth CR. Anatomic variations and carpal tunnel syndrome: 10-year clinical experience. *Clin Orthop Relat Res* 2001;392:330-340. <https://doi.org/10.1097/00003086-200111000-00043>
12. Padua L, Lo Monaco M, Gregori B, Di Lazzaro V, Padua R, Tonali P. Bilateral clinical-neurophysiological assessment of median nerve in carpal tunnel syndrome patients. *Muscle Nerve* 1998;21:264-265. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199802\)21:2<264::aid-mus24>3.0.co;2-0](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199802)21:2<264::aid-mus24>3.0.co;2-0)

Etik Kurul Onayı: Samsun eğitim araştırma hastanesi bilimsel araştırmalar değerlendirme kurulu kararları, 20.01.16 tarihli ve 2016/1 sayılı ile etik kurul izini alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

A.B. baskın olmayan eldeki karpal tünel sendromu isimli çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamış/kurgulamışlardır. A.B baskın olmayan elde karpal tünel hastalığının seyrinin ve laboratuvar bulgularının farklı olup olmayacağı konusunda teoriyi geliştirmiş ve materyel metod bölümünü düzenlemiştir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini A.B ve Ç.K.A. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü A.B. tarafından yazılmış, Ç.K.A. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Keratokonusta in Vivo Lazer Tarayıcı Konfokal Mikroskopi Bulguları

Laser Scanning In Vivo Confocal Microscopy Findings in Keratoconus

Mehmet Fatih KARADAĞ*

Dünyagöz Hastanesi, Gaziantep

ÖZET

Amaç: In vivo konfokal mikroskopi kullanarak keratokonuslu gözlerde korneal yapıları değerlendirmek

Materyal ve Metot: Keratokonuslu 35 hastanın 68 gözü in vivo konfokal mikroskopi ile muayene edildi. 35 hastanın 70 gözü de kontrol grubu olarak seçildi. Sonuçlar kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Keratokonuslu grupta in vivo konfokal mikroskopi bulguları arasında uzamış süperfisiyel hücreler, bazal epitelyal hücrelerde parlak reflektif materyal birikimi, belirginleşmiş subbazal sinirler, stromal keratositlerde düzensiz yerleşim ve belirgin reflektivite, yapısal olarak anteriorda daha yoğun stromal keratosit nükleusları, ön orta ve arka stromada foldlar, desme membranında foldlar saptandı. Bu bulguların hiçbiri kontrol grubunda izlenmedi.

Sonuç: Keratokonuslu gözlerde korneanın tüm tabakalarında kalitatif ve kantitatif yapısal değişiklikler izlendi. Güncelliğini hala korumakta olan bu yöntem keratokonusun da tanı ve takibinde önemli bir role sahiptir

Anahtar kelimeler: Keratokonus, Konfokal Mikroskopi, Korneal Mikroyapısal Değişiklikler

ABSTRACT

Objective: To evaluate corneal structures in the eyes with keratoconus using in vivo confocal microscopy

Material and Methods: A total of 68 eyes of 35 patients with keratoconus were examined using in vivo confocal microscopy. For the control group, 70 eyes of 35 patients were selected. A qualitative and quantitative evaluation was conducted.

Results: In vivo confocal microscopy findings in the keratoconus group included elongated superficial cells, bright reflective material accumulation in basal epithelial cells, prominent subbasal nerves, irregular location and marked reflectivity of the stromal keratocytes, stromal anterior keratocyte nuclei with high structural density, anterior, middle, and posterior stromal folds, and descemet membrane folds. None of these findings were observed in the control group.

Conclusion: Qualitative and quantitative structural changes were observed in each layer of the keratoconic cornea. This still up-to-date method has an important role in the diagnosis and follow-up of keratoconus.

Keywords: Keratoconus, Confocal Microscopy, Corneal Microstructural Changes

*Mehmet Fatih KARADAĞ
Dünyagöz Hastanesi, Gaziantep
e-mail: drmfkaradag@gmail.com
ORCID ID:// 0000-0001-8679-1605

Geliş tarihi: 17.02.2021
Kabul tarihi: 03.05.2021

GİRİŞ

Keratokonus, korneanın paraksiyel stromal incelme ve zayıflaması sonucu gelişen bilateral, progresif, non-enflamatuar bir hastalıktır. Korneanın bu ektazik bozukluğunda hücrel infiltrasyon veya vaskülarizasyon görülmez (1).

Kornea incelenmesi miyopi, düzensiz astigmatizma ve dikleşmeye neden olarak görme keskinliğinin orta ve ileri derecede azalmasına neden olabilmektedir. Keratokonus sıklıkla ergenlik çağında başlar ve 40-45 yaşına kadar remisyon ve nükslerle devam eder (2).

Keratokonus başta olmak üzere birçok kornea hastalığının değerlendirilmesinde konfokal mikroskopinin önemi giderek artmaktadır. Konvansiyonel biyomikroskopik muayenede çözünürlük ancak 20µm'dir. Konvansiyonel konfokal mikroskopide ise lateral çözünürlük 1-2µm, aksiyel çözünürlük 5-10µm düzeyindedir. Yarıklı tarayıcı konfokal mikroskoplarda saniyede 25 kare çeken bir video kamera senkronize edilerek hareketten etkilenmeyen net resimler elde edilmektedir. Ancak bu sistemlerde çözünürlük kaybı yine de önemli bir sorun olarak dikkati çekmektedir. Konvansiyonel konfokal mikroskopide karşılaşılan bu sorunlar dijital rezolüsyonu vertikal ve horizontalde 1µm/pixel olan hızlı lazer tarayıcı sistemleri kullanan konfokal mikroskoplarda (Rostock Kornea Modülü; RCM/HRT 3) ortadan kaldırılmıştır (3).

Bu çalışmamızda HRT 3 Rostock Kornea Modülü konfokal mikroskopisi kullanarak keratokonuslu hastalarda santral korneada tüm tabakalardaki yapısal ve kantitatif değişiklikler değerlendirildi.

MATERYAL METOT

Mayıs 2003-2008 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kornea departmanında keratokonus tanısı almış 35 olgu incelemeye alındı. Olguların hiçbiri kontak lens kullanmıyordu. Olguların korneaları Heidelberg Retina Tomografisi 3 (HRT 3) Rostock Kornea Modülü konfokal mikroskopisi ile prospektif olarak incelendi. Elde edilen değerler aynı yaş grubundaki görme keskinliği 1.0(tam) kırma kusuru ± 0.50 D olan, herhangi bir kornea hastalığı olmayan, sistemik hastalığı bulunmayan 35 sağlıklı bireyden elde edilen değerlerle karşılaştırıldı.

Keratokonus tanısı retinoskopide makaslama refleksi, santral veya parasantral incelme, konik çıkıntı, hemosiderin birikimi (Fleischer halkası), stromal strialar (Vogt stria), Descemet membran kırışıklıkları, apikal skar veya subepitelyal fibrozis, bilgisayarlı kornea topografisinde (EyeSys Laboratories, Inc, Houston, TX) merkezi veya parasantral dikleşme ile kondu. Keratokonuslu gözler hafif (< 47 diyoptri=D), orta (47-55 D) veya şiddetli (> 55 D) olarak sınıflandırıldı.

HRT 3 Rostock Kornea Modülü, 670 nm dalga boylu diod lazer ışığı kullanır. Toplam imaj alım süresi iki boyutlu imaj için 0.024 sn, üç boyutlu imajlar için 4 saniyedir. Optik çözünürlük vertikal 2µm, horizontal 4µm olup dijital rezolüsyon vertikal ve horizontalde 1µm/pixeldir. Alınan görüntülerin düzenlenmesi cihaza bağlı bir CCD kamera (480x460 pixel, RGB, 15 imaj/sn) ile sağlanır.

Muayene öncesi her bir göze topikal anestezi (%0,5 Proparacain) kondu. Objektifin başına her hastada değiştirilen steril PMMA başlık takıldı. Daha sonra cihazın çene kısmına hastanın çenesi yerleştirildi. Objektif lense bir damla jel (Viscotears jel®, CIBA Vision) sürülüp lens göze doğru ilerletildi. Görüntü netliği de CCD kameradan izlenerek manuel sayım için taranacak alan seçildi. Cihazdaki hazır bulunan program kullanılarak belirli bir derinlikteki sabit büyüklükte bir alan içindeki hücreler işaretlendi, manuel düğmesine basılarak hücre sayılarına ulaşıldı. Hata payını en aza indirmek için aynı plandaki iki ayrı görüntü alanında sayım yapıldı ve ortalaması alındı. Cihazdaki yazılım ile endotel hücre dansitesi otomatik olarak ölçüldü. Ön ve arka stromadaki keratositler ve endotel hücre sayımları manuel olarak sayıldı ve aynı programın manuel düğmesine basılarak hücre dansiteleri elde edildi. Ön ve arka stromadaki keratositlerin sayımında bir hata olmaması için z- scan görüntüden doku derinliği kontrol edildi. Seçimler her görüntü alanının altında beliren derinlik (mikron) değerine dikkat edilerek yapıldı. Aynı işlemler diğer göz için de tekrarlandı. Her göz için ortalama yüz çekim yapıldı. Bütün muayeneler aynı araştırmacı tarafından yapıldı.

Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testi ile test edildi ve normal dağılıma uyan değişkenler ortalama \pm standart sapma değerleri ile verildi. İki grup arasındaki sürekli değişkenlerin analizinde "Bağımsız Örneklem t-Testi" kullanıldı. Kategorik değişken olan cinsiyet frekans ve yüzde değerleri (n(%)) ile verildi, karşılaştırmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22.0 programında yapıldı. Anlamlılık düzeyi 0,05 alındı. Çalışma protokolü Yüzüncü Yıl Üniversitesi etik komitesi tarafından onaylandı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine göre tasarlanıp katılan tüm hastalardan bilgilendirilmiş onay alındı.

BULGULAR

Birinci grubu oluşturan 35 keratokonuslu olgunun 68 gözüne konfokal ölçüm yapıldı. Olguların 15'i (% 42,9) erkek ve 20'si (% 57,1) kadın olup, yaş ortalaması 21,06 \pm 11,13 (14-41) idi.

Kontrol grubu olarak ise 35 olgunun 70 gözü çalışma kapsamına alındı. Olguların 26'sı (%73,9) erkek ve 9'u (%26,1) kadın olup, yaş ortalaması 23,91 \pm 12,93 (14-35) idi (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı

	GRUP 1	GRUP 2
	n=35	n=35
	(Keratokonus)	(Kontrol)
Yaş	21,06 \pm 11,13 (10-41)	23,91 \pm 12,93 (14-35)
Kadın	20 (% 57,1)	9 (% 26,1)
Erkek	15 (% 42,9)	26 (%73,9)

Yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında keratokonus olgularıyla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Keratokonuslu hastalar ile sağlıklı bireyler, keratometri değerleri ve santral kornea kalınlığı açısından kıyaslandığında ileri derecede anlamlı olarak 1.grupta santral kornea kalınlığı (SKK)'nin azaldığı tesbit edildi ($p<0,01$) (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplar arasındaki Km ve SKK değerlendirilmesi

	GRUP 1	GRUP 2
Km	52,20±5,9 D (41,25-77,40 D);	44,6±3,8 D (42,9-53,8 D)
SKK	461,3±36,6 µm (268-571 µm)	(483-571 µm) 534,5±15,6 µm

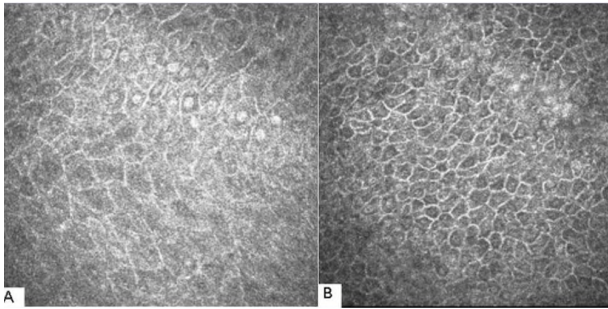
Birinci grupta 68 gözün 22'si (%28,2) hafif keratokonus, 23'ü (%35,9) orta keratokonus, 23'ü (%35,9) ağır keratokonusu. Hastaların hiçbirinde akut hidrops öyküsü yoktu. Hasta gruptaki biyomikroskopik muayene bulguları Tablo III'te görülmektedir. İkinci grupta bu muayene bulgularının hiçbiri izlenmedi.

Tablo 3. Keratokonuslu hastaların biyomikroskop muayene bulguları

Bulgular	Göz sayısı (n=68)
Belirginleşmiş sinirler	46 (% 67,6)
Vogt striası	34 (% 50,0)
Fleischer halkası	22 (% 32,3)
Stromal skar	17 (% 25,0)
Descemet foldları	2 (% 2,91)

In vivo konfokal mikroskopi bulguları tüm gözlerin santral kornealarından çekilerek kaydedildi. Birinci grupta ağır keratokonuslu 8 (% 36,3) gözde yüzeyel epitel hücreleri genişlemiş, uzamış ve deskuame olarak izlendi (Figür 1A,B)

Figür 1A,B: Ağır keratokonuslu gözlerde izlenen genişlemiş, uzamış ve deskuame yüzeyel epitel hücreleri.

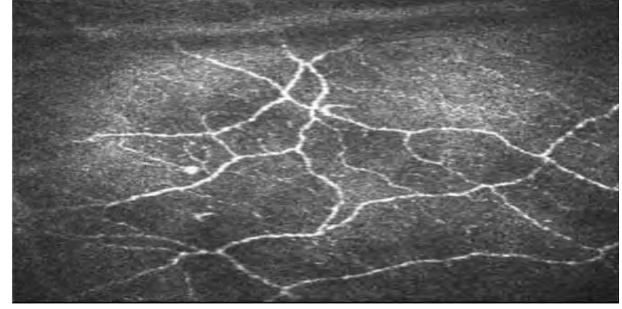


Figür 1A,B

Fleischer halkası izlenen 22 gözün 18'inde (% 81,8) bazal epitel hücrelerinde hemosiderin olduğu düşünülen parlak, reflektif material birikimi izlendi. Bowman membranı bu seviyede amorföz bir membran olarak izlendi.

Her iki grupta da subbazal sinir plexusunun boncuk gibi dizilmiş sinir lifleri izlendi. Birinci grupta belirginleşmiş sinir lifleri mevcut olan 46 gözün 16'sında (%34,7) sinirlerde boncuk tarzı dizilim yanında kalınlaşma, kıvrımlaşma ve dallanma artışı da izlendi (Figür 2).

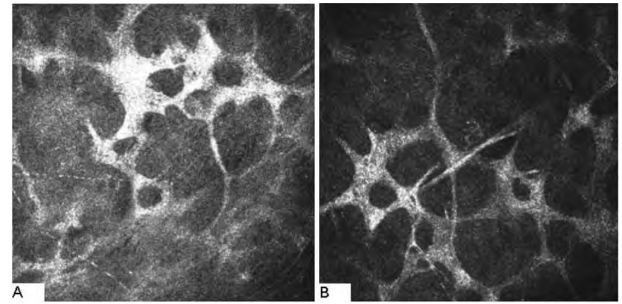
Figür 2: Subbazal sinir plexusunda boncuk tarzı dizilim yanında kalınlaşma, kıvrımlaşma ve dallanma artışı görülüyor.



Figür 2

Keratosit nükleusları anterior stromada posterior stromaya göre oldukça fazla olup anterior stromal keratosit nükleuslarının düzensiz yapılaşması izlendi (Figür 3 A,B).

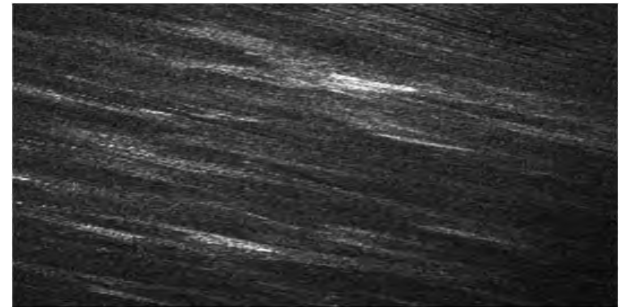
Figür 3 A,B: Anterior stromada daha yoğun olan keratosit nükleuslarındaki düzensiz yapılaşma izleniyor.



Figür 3 A,B

Birinci grupta 16 (%23,5) gözde, anterior stromada artmış arkaplan illüminasyonu, artmış reflektivite ve anterior stromal keratosit nükleuslarının düzensiz yapılaşması izlendi. Bu da değişen derecelerdeki haze ve stromal skarın varlığı ile ilgiliydi. Vogt strialarını ifade eden stromal foldlar 34 (%50) gözde izlendi (Figür 4).

Figür 4: Stromal foldlar (Vogt striaları).



Figür 4

Foldlar boyunca keratosit nükleusları sadece foldların tepe yaptığı alanlarda izlenebildi. Karanlık bantlar olarak görülen oluk hattı boyunca izlenemedi.

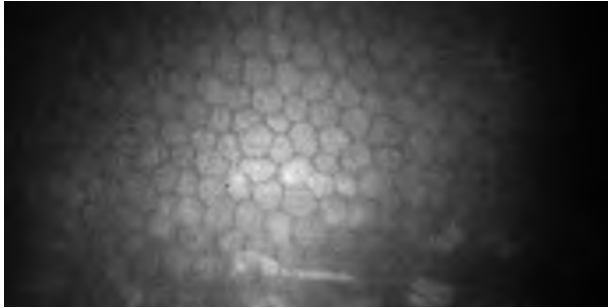
Tüm olgularda stroma keratositlerinin yoğunluğunu saptamak için ön ve arka stroma bölgesindeki keratositler sayıldığında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak keratokonuslu olgularda ön ve arka stroma keratosit dansitesinin kontrol grubuna göre azaldığı saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Tüm gözlerde ölçülen kantitatif in vivo konfokal mikroskopi indeksleri

	GRUP 1	GRUP 2	P değeri
Ön stroma keratosit dansitesi (hücre/mm ²)	651,38±89,09	879,40±75	<0,05
Arka stroma keratosit dansitesi (hücre/mm ²)	363,56±73,69	466,69±56,47	<0,01
Endotel hücre dansitesi (hücre/mm ²)	2664,91±86	2729,55±94	>0,05

Keratosit nükleusları ve endotel hücrelerinin birlikte görüldüğü transizyon zonunda olduğu düşünülen Descemet membranı konfokal mikroskopi ile ayırt edilemez.

Endotelial hücreler parlak hücre sınırları ve parlak hücre gövdeleri ile ayırt edilir (Figür 5).

Figür 5: Parlak hücre sınırları ve parlak hücre gövdeleri ile ayırt edilebilen endotelial hücreler.**Figür 5**

Keratokonumlu hastalarda endotel hücre dansitesi 2664,91±86 hücre/mm² olup kontrol grubunda 2729,55±94 hücre/mm² olarak saptandı. Her ne kadar 1.grupta ortalama endotelial hücre dansitesi 2. gruba göre daha az ise de bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4).

TARTIŞMA

İn vivo konfokal mikroskopi kornea fizyolojisini ve hastalıklarını incelemek için vazgeçilmez bir araç haline geldi. Kornea mimarisinin hücresel düzeyde diseksiyonunu sağlayan bu teknik, ex vivo histokimyasal tekniklerle karşılaştırılabilir görüntülerle korneanın hızlı ve invaziv olmayan in vivo görüntülenmesine olanak sunar (4,5).

Korneal konfokal mikroskopi canlı kornea dokusunda yapısal değişiklikleri incelemek için kullanılan non invaziv bir yöntemdir. Çalışmamızda HRT3 konfokal mikroskobisi ile santral korneal yapılar tüm hastalarda başarılı bir şekilde görüntülendi. Hasta kornealardaki morfolojik değişiklikler genellikle kornea apeks bölgesinde izlendi. Artmış arkaplan illuminasyonu, artmış reflektivite ve anterior stromal keratosit nükleuslarının düzensiz yapılaşması, uzamış süperfisyal epitel hücreleri, yüksek yansımali opasiteler, Bowman membranı kenarında folda benzer yapılar, boncuk gibi dizilmiş sinir lifleri, ön stromanın artmış yansımaları, Vogt striaları, uzamış, kıvrımlaşmış ve virgül benzeri konfigürasyon gösteren keratosit nükleuslarının görünümü tipikti. Bu bulgular keratokonusta ile ilgili yapılmış birçok olguyla benzerlik arz ediyordu (6-10).

Keratokonumlu gözlerdeki dejeneratif sürece bağlı

olarak epitelyal devir oranı arttığından epitelyal hücrelerde sıklıkla elongasyon ve eksfoliyasyon izlenir. Bizim tesbit ettiğimiz bu durum birçok yayında da gösterilmiştir (8).

Bizim çalışmamızda keratokonusun evresine bağlı olarak hem yüzeysel epitel hücrelerinde hem de bazal epitel hücrelerde uzama ve genişleme tesbit ettik. Hollingsworth ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da bazal epitel hücrelerinin genişlediği ifade edildi (11).

Uçakhan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, bazal epitel hücrelerdeki hemosiderin birikimi (Fleischer halkası) gözlerin %70'inde izlenebildi. Periferik yerleşiminden dolayı gözlerin %30'unda izlenemedi (9). Bizim çalışmamızda ise aynı sebepten dolayı gözlerin sadece %25,9'unda parasantral Fleischer halkası izlenebildi.

Belirginleşmiş korneal sinirler keratokonumlu gözlerin biyomikroskopi muayenesinde de bazen görülebilirken temel olarak konfokal mikroskopi ile tesbit edilebilir (12-13). Belirginleşmiş sinir oranı bizim çalışmamızda %67,6 olup bu gözlerin de yaklaşık yarısında (%34,7) boncuk tarzı dizilim mevcuttu. Uçakhan ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %29,2 idi. Bazı yayınlarda bu sinir plexusunun önemi vurgulandı. Özellikle Flockerzi ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada korneal topografinin progresyonu takip etmekte yetersiz kaldığı ileri keratokonusta hastalarında, konfokal mikroskobiyile subbazal sinir plexusundaki değişimlerin izlenmesinin önemi gösterildi (14).

Geleneksel olarak ifade edilen aksine çalışmamızda Vogt striaları sadece arka stromada değil ön ve orta stromada da izlenmiştir. Bazı yayınlarda da benzer bulgu rapor edildi (9,11).

Literatürde kontak lens kullanan ve kullanmayan keratokonumlu olgularda keratositlerin anormal morfolojisi ve keratosit dansitesinin ön ve arka stromada istatistiksel olarak anlamlı olarak değişik oranlarda azaldığı saptanmıştır (7,9,10,11).

Kontakt lens kullanmayan keratokonumlu hastalarda yaptığımız çalışmamızda ise bu azalma ön stromada %25,9 arka stromada ise %22,1 olarak izlendi.

Keratosit dansitesindeki bu azalış ile ilgili olarak Hollingsworth ve arkadaşları kronik göz ovuşturma ve atopiye suçlarken, Wilson ve arkadaşları ise bu durumun epitelyal hasara sekonder gelişen apoptozise bağlı olabileceğini ifade ettiler (8,14).

Endotel hücreleri hegzagonal yapıda ve yaklaşık aynı boyutlarda hücrelerden oluşur. Endotel hücre dansitesi doğumdan sonra adolesan çağına kadar hızla azalır, 20 ile 50 yaş arasında stabilize olur ve 60 yaşından sonra belirgin olarak azalır. Doğumda endotel hücresi yaklaşık 4000 hücre/ mm² iken genç erişkinde 3500 hücre/ mm²dir (16). Kontakt lens kullanımı birçok mekanizma ile endotel hücre değişikliğine neden olur. Bunlar arasında özellikle laktat akümülyasyonu, pH değişikliği, CO₂ içeriğinde artış, endotelial adenozin trifosfat düzeyinde azalma ve kalsiyum metabolizmasında bozukluk sayılabilir (17). Bilgin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ortalama 7,8 ±3,6 yıl, günde en az 12 saat PMMA kontakt lens kullanan olgularda normal gruba göre endotel hücre dansitesinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma ve polimegatizmde

ise istatistiksel olarak anlamlı artış bildirilmiştir (18). Bizim çalışmamızda kontak lens kullanılmamasına rağmen hastalarda benzer bulgular görüldü. Bu durum hastalık sürecinin bir parçası olarak değerlendirildi.

Uçakhan ve arkadaşları, endotel hücre dansitesinin keratokonus evresinden etkilendiğini ve ileri keratokonuslu hastalarda hafif ve orta keratokonuslu hastalara ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin derecede azalmış olduğunu tesbit ettiler (9).

Aksine bazı çalışmalarda keratokonuslu gözlerde endotel hücre dansitesinin belirgin olarak arttığı izlenmiş olup bunun sebebi olarak da bu gözlerde miyopi birlikteliği, sert gaz geçirgen lensler ile ilgili olabileceği ifade edildi (11).

Keratokonuslu bazı gözlerde kon apeksine doğru endotel hücre uzaması birkaç yayında rapor edildi (19,20). Bunun aksine olarak Hollingsworth ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ileri keratokonuslu hastalarda bile endotel hücrelerinde ciddi bir değişim izlemediler (8,21).

Bizim çalışmamızda ise endotel hücrelerde bir şekil değişikliği görmedik. Bununla beraber keratokonus evresinden bağımsız olarak keratokonuslu 1. grupta endotel hücre dansitesi sağlıklı bireylere göre daha az bulundu. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Sonuç olarak bu çalışmada in vivo konfokal mikroskopi kullanılarak keratokonus hastalarında santral korneanın tüm katlarında yapısal ve kantitatif değişiklikler gözlemlendi. Konfokal mikroskopi kullanılmaya başlandığı günden bu yana canlı dokuda hücresel seviyede verdiği kesin bilgiler ile hastalığın takibinde önemli bir yere sahip olmuştur. Özellikle keratokonus hastalarında teşhis ve progresyon takibinde hala güncelliğini korumakla beraber, hastalığın topografik olarak tesbitinden çok önce klinisyenin bu cihazla hastalığı teşhisine imkan vermektedir.

A Case of Pancreatic Enzyme Elevation Due to Use of Statins

Statin Kullanımına Bağlı Pankreatik Enzim Yükselmesi Olgusu

Bilge KARADENİZ^{1*}, Mert KAŞKAL²

¹Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine

²Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pharmacology

ABSTRACT

It is well known that statin usage is linked with side effects such as myalgias, hepatic enzyme elevation and rhabdomyolysis. Pancreatic injury and lipase elevation may be a rare side effect of statins. In this case report, we present a 61-year-old male with the history of cerebrovascular disease (CVD) and prostate cancer which experienced elevation of lipase levels after use of statins. We tried different types of statins for the patients condition of pancreatic injury and in this case report, the possible reasons of statin induced pancreatic injury are underlined.

Keywords: Pancreas, Statin, Lipase

ÖZET

Statin kullanımıyla birlikte kas ağrıları, karaciğer enzim yüksekliği ve rhabdomyoliz görülebilmektedir. Pankreas hasarı ve buna bağlı lipaz yüksekliği statinin nadir görülen ciddi istenmeyen etkilerindedir. Bu vaka sunumunda, statin kullanımından sonra lipaz seviyelerinde yükselme görülen, serebrovasküler hastalık ve prostat kanseri öyküsü bulunan 61 yaşında bir erkek hastayı değerlendirdik. Bu hastada olası pankreatik hasar görülen hastada farklı statin gruplarını denedik ve statin kullanımına bağlı olası pankreas hasar mekanizmalarını ele aldık.

Anahtar Kelimeler: Pankreas, Lipaz, Statin

*Bilge KARADENİZ

Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine

e-mail: karadenizbilge97@gmail.com

ORCID ID:// 0000-0003-3584-1128

Geliş tarihi: 08.03.2021

Kabul tarihi: 14.05.2021

INTRODUCTION

Statins are the most commonly prescribed cholesterol-lowering agents on the market; they are inhibitors of the HMGCoA reductase enzyme and that gives them direct and efficient pharmaceutical features on the management of dyslipidemia. Statin-induced serum amylase and lipase increase is an unusual condition. We report a 61-year-old male whose laboratory results indicating serum amylase and lipase increase with statin use; that was resolved upon rearranging the prescription with different types of statins and it recurred after re-administration of the same prescription.

CASE REPORT

We present a case of a 61-year-old male with a history of stroke and prostate cancer. He came to our clinic with a complaint of high blood pressure and dyslipidemia. He denied alcohol consumption and smoking. The blood pressure value was 155/94 mmHg and pulse rate was 72 bpm and rhythmic. Fasting blood glucose level was 99mg/dl, HbA1c ratio was %6.1 and LDL was 102mg/dl. Initial prescription included: atorvastatin 40mg 1x1, valsartan/ hydrochlorothiazide 80 /12.5 mg 1x1, clopidogrel 100 mg 1x1 and tamsulosin 0,4mg 1x1.

After three months of drug usage, a blood test was carried out. The serum lipase level was found 109 mg/dl. (normal range 0-60 mg/dl.) The other biochemical blood levels were found in normal ranges. The drug was changed from atorvastatin 40mg 1x1 to rosuvastatin 10 mg 1x1 and after a month the laboratory tests showed a significant increase in lipase levels. Physical examination findings of the patient were normal. Signs such as nausea, vomiting and abdominal pain associated with acute pancreatitis were not detected. According to laboratory data, serum lipase was 476,1 mg/dl that lead to a shift to atorvastatin 10 mg 1x1 for approximately one month. The results were indicating increased LDL levels (140mg/dl) because the patient had a history of stroke, the recommended target of LDL levels in guidelines are below 70 mg/dl and for this reason, the prescription changed to pravastatin 40 mg 1x1. The increase in the lipase levels showed recurrence, and it turns back to normal levels within a month but the LDL levels were detected 151 mg/dl. For this reason, pitavastatin 2 mg 1x1 started and after a month with pitavastatin 2mg usage, the level of LDL was 119 mg/dl and the lipase level was 76 mg/dl.

DISCUSSION

Drug-induced acute pancreatitis(AP) is seen as a rare condition among the other causes of AP. Determination of drug-induced pancreatic enzyme increase based on clinical suspicion and detailed investigation on drug history. An increase in serum amylase and lipase with drug induction is unusual but the incidence may be increasing. Chintanabonia et. al.reported a case report on drug-induced AP and according to the study serum lipase levels show more specificity compared to serum amylase levels and have higher diagnostic value (1). There is no significant drug-drug interaction between the agents listed on the initial prescription besides they were usual combinations used in the conditions include cerebrovascular diseases and dyslipidemia. Nevertheless, two case reports described the occurrence of AP in patients treated with combined salicylates and statins, which are commonly prescribed drugs for coronary artery disease (2,3).

The exact mechanism of the increase in serum amylase and lipase levels with the statin induction is still unknown, but there are a few case reports that attribute it to CYP3A4 metabolism (4). This was considered because results showed no relapse with pravastatin in which metabolism occurs by glucuronidation reactions with very minimal intervention of CYP3A4 enzyme. Also, Deshpande PR et al. reported a case report on atorvastatin-induced AP which resolved after drug withdrawal and it was stated even with atorvastatin monotherapy an increase in pancreatic enzymes may occur (5). It has been mentioned that statin-induced AP may occur with the use of different types of statins as seen in our case (6). This could prove that pancreatic injury caused by statins may be a class effect of statins which means it could be seen with the use of a different type of statins.

The possible mechanisms for statin-induced AP may include direct toxic effects to the pancreas and accumulation of a toxic metabolite. The preclinical studies demonstrated statins may exhibit antitumor effects in pancreatic cancer cell lines in vitro and animal models in vivo through cell cycle arrest. Statins are HMG-CoA analogs and they interfere with protein synthesis by inhibiting mevalonate and pathways that are involved in cell growth, proliferation, survival of the pancreatic cells and this mechanism may lead to the injury of pancreatic cells (7).

The precise prediction could not be made for the statin use and occurrence time of the AP symptoms which is also mentioned in the case study of Chintanabonia et al. on statin-induced AP, there was no consistent latency period for statin-associated AP as noted in previous case reports (1).

CONCLUSION

Drug-induced pancreatic enzyme elevation is a condition that should be strongly considered regardless of the duration of the statin therapy when other likely causes had been ruled out. In our case different with a different type of statin, the possible pancreatic injury continued so it is thought that statin-induced pancreatic injury may be a class effect. Rearrangement of the prescription is an effective procedure for preventing further relapses.

REFERENCES

1. Jaya Krishna Chintanaboina and Deepa Gopavaram, Recurrent Acute Pancreatitis Probably Induced by Rosuvastatin Therapy: A Case Report Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Medicine Volume 2012, Article ID 973279, 4 pages.
2. G.Miltiades, A.Anthopoulos & M.Elisaf (2003), Acute pancreatitis possibly associated with combined salicylate and atorvastatin therapy: JOP. J Pancreas (Online) 4(1):20-21.
- 3.S.Singh,A.Nautiyal,andJ.G.Dolan,Recurrentacute pancreatitis possibly induced by atorvastatin and rosuvastatin. Is statin-induced pancreatitis a class effect? JOP. J Pancreas (Online) 2004; 5(6):502-504.
- 4.J.L.Johnson and I.B.Loomis, A case of simvastatin-associated pancreatitis and review of statin-associated pancreatitis, Pharmacotherapy 2006;26(3):414-422.
5. Deshpande PR, Khera K, Thunga G, Hande M, Gouda ST, Nagappa AN. Atorvastatin-induced acute pancreatitis. J Pharmacol Pharmacother. 2011;2(1):40-42.
6. Nison Badalov et al. Drug-Induced Acute Pancreatitis: An Evidence-Based Review: CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2007;5:648-661.
7. Jun Gong et al. Statins and pancreatic cancer (Review): ONCOLOGY LETTERS 13: 1035-1040, 2017.

Buprenorfin / Naloksan Tek Dozuna Bağlı Yan Etkiler: Olgu Bildirimi

Buprenorphine / Naloxone Single Dose Due to Side Effects

Keziban UÇAR KARABULUT*

Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Hastanesi Hocacihan mah. Saray caddesi No:1, Selcuklu / Konya 42080 Türkiye

ÖZET

Opioid bağımlılığı tüm dünyada pek çok insanı etkileyen kronik, tekrarlayıcı bir durumdur ve yaygınlığı gittikçe artmaktadır. Opioid yoksunluğundan arındırma ve opioid yerine koyma tedavilerinde buprenorfin/nalokson kombinasyonu içeren dilaltı tabletlerin kullanılmaya başlanmıştır. Buprenorfin bir kısmi opioid agonistidir. Bu nedenle normal kişilerde kullanımında başta opioid benzeri etkiler gösterebilir.

Olgu: Otuz yedi yaşında erkek hasta halsizlik, titreme, huzursuzluk ve yerinde duramama şikayetleri ile acil servise başvurdu. Özgeçmişinde herhangi bir hastalığı olmayan hastanın yaklaşık 2 saat önce baş ağrısı olmuş. Kendisine yanındaki arkadaşı tarafından bir ağrı kesici olduğunu bildiği bir ilaç verilmiş. İlaç aldıktan yaklaşık yarım saat sonra şikayetleri başlamış. Yapılan araştırmada alınan ilacın Buprenorfin/Naloksan kombinasyonu olan opioid bağımlılık tedavisinde kullanılan ilaç olduğu anlaşıldı. Hastaya sıvı tedavisi başlandı. Monitörize edildi. 24 saat takip için hasta servise yatırıldı.

Sonuç: Morfin, Eroin gibi uyuşturucu maddelerin kullanımının günümüzde artmasıdır. Bu yazıdaki amacımız maddelerin ve bağımlılık tedavisinde kullanılan ilaçların ilk doz alınımında karşılaşılabilecek durumları sorgulamak ve acil serviste yaklaşımı üzerinde durmaktır.

Anahtar Kelimeler: Opioid, Bağımlılık, Buprenorfin

ABSTRACT

Opioid addiction is a chronic, recurrent condition that affects many people around the world, and its prevalence is increasing. Sublingual tablets containing a combination of buprenorphine / naloxone have been used in opioid withdrawal and opioid replacement treatments. Buprenorphine is a partial opioid agonist. Therefore, it may show opioid-like effects when used in normal people.

Case: A 37 year old male patient was admitted to the emergency department with complaints of weakness, tremors, discomfort and restlessness. The patient, who had not had any chronic illness before this time, had a headache about 2 hours before he was admitted to the emergency clinic.

He was given a tablet that was thought to be a pain reliever by his friend. His complaints started about half an hour after taking the medication. On researching the complaints and symptoms, it was determined that the tablet was known to be used in the treatment of opioid addiction, which is a combination of Buprenorphine / Naloxone. Fluid therapy was administered to the patient and he was monitored. The patient was admitted to an emergency clinic for 24-hour follow-up.

Result: The recreational use of drugs such as morphine and heroin is increasing today. Our aim in this article is to question the situations we will encounter in the first dose of substances and drugs used in addiction treatment and to emphasize the approach in the emergency department.

Keywords: Opioid, Addiction, Buprenorphine

*Keziban UÇAR KARABULUT

Baskent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Hastanesi Hocacihan mah.

Saray caddesi No:1, Selcuklu / Konya 42080 Türkiye

e-mail: dr_kezi@hotmail.com

ORCID ID:// 0000-0001-9188-0266

Geliş tarihi: 13.01.2021

Kabul tarihi: 14.04.2021

GİRİŞ

Opioid bağımlılığı tüm dünyada pek çok insanı etkileyen kronik, tekrarlayıcı bir durumdur. Yayılgılığı gittikçe artmaktadır (1). Kişiyi ve topluma verdiği zararlar nedeniyle opioid bağımlılığının tedavisi oldukça önemlidir. Bağımlılık tedavisi; medikal yaklaşımların yanı sıra psikososyal değişkenlere dikkat edilerek uygulanacak geniş kapsamlı bir tedavi ve rehabilitasyon programı gerektirir. Opioid yerine koyma tedavisinin (Metadon) yasadışı opioid kullanımını (özellikle de eroin) azalttığı görülmüştür (2).

Metadon tedavisinin ortaya çıkması ile, birçok teklif danışmanlık hizmetleri, mesleki kaynaklar, tavsiyeleri ve fiziksel ve zihinsel geliştirme ile uygun ilaç izleme programları ile ruh sağlığı iyileştirmeyi arttırmıştır. Ayrıca, ilgili suç işleme ve aynı iğne paylaşımı sonucu gelişen HIV vakalarının azaltılması da sağlamıştır. Ancak metadon yasadışı kullanım endişesinden dolayı sadece belli klinikler ve belli merkezler tarafından kullanımına müsaade edilmektedir. Ayrıca uzun etkili bir opioid agonisti olan metadon, yüksek bağımlılık ve kötüye kullanım riski olması, ve ayrıca sadece belli merkezlerde kullanılabilmesi nedeniyle günümüzde oldukça artan opioid bağımlılarının tedavi ihtiyacına cevap verememektedir (3).

Opioid bağımlılığı tedavisi için araştırılan bir diğer alternatif ajan arasında kısmi opioid agonisti olan buprenorfin dikkate değer bir ilgi görmüştür (4). Türkiye’de, T.C. Sağlık Bakanlığı opioid yoksunluğundan arındırma ve opiyat yerine koyma tedavilerinde buprenorfin/nalokson kombinasyonu içeren dilaltı tabletlerin kullanımını onaylanmıştır. Buprenorfin kısmi bir opiyat agonistidir ve kötüye kullanıma potansiyeli tam agonistlere göre oldukça düşüktür. Opiyat kötüye kullanımından uzak kalmayı başaramayan kişilerde, nüks ile oluşabilecek riskler nedeniyle, idame tedavi (opiyat yerine koyma tedavisi) uygulanır (5). Buprenorfin ile idame tedavisinin opiyat kullanıcılarını tedavide tutma, yasa dışı madde kullanımını azaltma, HIV yayılmasını önleme ve hastaların sosyal yaşamlarını düzene koyma yönünden etkinliği kanıtlanmıştır. Doğru kullanıldığında, reçeteli ilaçlara göre aşırı doz kullanımı olasılığı daha düşük olduğu için, daha güvenli bir seçenek olarak görülmektedir (6).

Buprenorfin/nalokson tedavisinin madde isteğini yeterli düzeyde bastırması sayesinde, ilk başta duyulan maddeyi isteme duygusu seviyesinin tedavi sonucunu belirlemede etkili olmadığı düşünülebilir. Buprenorfin/Nalokson yerine koyma uygulamasının eroin bağımlılığı tedavisinin erken döneminde yararlı olmaktadır. Ayrıca bazı olumsuz özelliklere sahip kişilerin bu tedaviden yarar görme şanslarının diğer kişilerle aynı olduğunu, dolayısıyla hastaların Buprenorfin/Nalokson tedavisine kabul edilmesinde ön yargıyla davranılmaması gerektiğini düşündürmektedir (7).

Buprenorfin parsiyel opioid agonisti olduğu için ilk kullanımında opioid benzeri etkiler gösterebilmektedir.

Bu yazıda; acil servise tek doz Buprenorfin/Nalokson kombinasyonu içeren bir ilaç aldıktan sonra başvuran bir olgu sunulmaktadır. Bu sunumun amacı ; bu olgudan yola çıkarak opioid bağımlılık tedavisinde kullanılan bazı ilaçların ilk doza bağlı opioid benzeri etkilerin oluşabileceğini vurgulamaktır.

OLGU SUNUMU

Otuz yedi yaşında erkek hasta yaklaşık yarım saatte devam eden halsizlik baş ağrısı, titreme, yerinde duramama şikayetleri ile acil servise başvurdu. Olgu bildirim için yazılı ve sözlü onanımı alınan hastanın, özgeçmişinde ve soygeçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Hasta herhangi ilaç ve madde bağımlısı değildi. Başvurusundan yaklaşık 1 saat önce baş ağrısı olduğunu söyleyen hasta iş arkadaşından bir ağrı kesici almış. Daha önceden bildiği ve kullandığı bir ilaç değilmiş. İlaç aldıktan yaklaşık yarım saat sonra vücutta titreme, halsizlik, bulantı, yerinde duramama şikayetleri başlamış. Şikayetlerinin geçmemesi üzerine hasta acil servise başvurdu. Başvurusunda hasta anksiyetik ve panik görünümdeydi. Acil servisteki ilk yaşamsal bulgularında kan basıncı 90/50 mmHg, nabız 114 atım/dakika, solunum sayısı 16/dakika ve ateşi 36°C saptandı. Fizik muayenesinde genel durumu orta bilinç açık koopere idi. Hipotansif ve taşikardikti. Laboratuvar incelemesinde lökosit 13800/mm³, hemoglobin 17.8 g/dL, Trombosit 343000 /µL, Üre: 32 mg/dL, Kreatinin: 0,72 mg/dL, aspartat aminotransferaz (32U/L), alanin aminotransferaz (29U/L), laktat dehidrogenaz (220IU/L), kreatinin kinaz (276IU/L) ve C-reaktif protein (13,79mg/dL) düzeyleri mevcuttu.

Çekilen EKG’inde sinüs taşikardisi mevcuttu. Hastaya damar yolu açılarak hidrasyon tedavisi başlandı, monitörize edildi. Yapılan çalışmada baş ağrısı için aldığı ilacın Buprenorfin/Naloksan kombinasyonu olduğu tespit edildi. Hastanın mevcut semptomları hidrasyon ile geriledi. Semptomların tekrarlama olasılığı olduğu için hasta 24 saat takip ve tedavi için kliniğe servise yatırıldı. 24 saat sonraki fizik muayene, labaratuvar bulguları normal olan hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA:

Opioid bağımlılığı; kronik ve tekrar eden bir durumdur. Tedavisi sırasında hastalar opioid ya da başka bağımlılık yapıcı maddeler kullanabilmekte, bazen de tedaviden sonra opioid kullanımına geri dönebilmektedir (8).

FDA (American Food and Drug Administration) 2002 yılında Buprenorphine’nin tek ve kombine tedavilerinin (Buprenorphine ve Naloksan kombinasyonu) opioid bağımlılık tedavisinde kullanımını onayladı (9, 10).

Opioid bağımlılığı tedavisi için araştırılan alternatif ajanlar arasında kısmi opioid agonisti olan Buprenorfin dikkate değer bir ilgi görmüştür (11). Buprenorfin, metadona göre daha güvenli profili, uzun etkisi ve kolay kullanılabilmesi sayesinde 2000’li yılların başından beri opioid detoksifikasyon ve idame tedavisinde tercih edilmektedir (12).

Yaklaşık 30 saat gibi uzun bir plazma yarılanma ömrü ve reseptörden yavaş ayrılmasına bağlı olarak , uzun süreli etkilidir. Böylece günde bir kez ya da alternatif günler şeklinde uygulanabilir (13). Buprenorfin/nalokson kombinasyonu; madde isteğini yeterli düzeyde bastırması sayesinde, ilk başta duyulan maddeyi isteme duygusu seviyesinin tedavi sonucunu belirlemede etkili olmadığı düşünülebilir. Buprenorfin/Nalokson yerine koyma uygulaması; eroin bağımlılığı tedavisinin erken döneminde yararlı olmaktadır. Ayrıca bazı olumsuz özelliklere sahip kişilerin bu tedaviden yarar görme şanslarının diğer kişilerle aynı olduğunu, dolayısıyla hastaların Buprenorfin/Nalokson tedavisine kabul edilmesinde ön yargıyla

davranılmaması gerektiğini düşündürmektedir (6).

Buprenorfin bir opioid agonisti olarak işlev görür. Kısmi bir opioid agonisti, beyindeki opioid reseptörlerine bağlandığında tam bir opioidinkinden daha az etki üretmek için çalışan bir opioiddir. Bununla birlikte, belirli bir seviyenin üzerindeki yüksek dozlar daha büyük etkilere neden olmaz. Toksik doz etkilerine yönelik literatür bilgisine rastlanmamıştır. Yüksek doz alımlarda opioid zehirlenmesi gibi tedavi yakalşımı uygalır (14).

Buprenorfin ilk kullanımında opioid benzeri etkiler gösterebilmektedir. Naloksan sonrası 30 saat içinde anksiyete, lakrimasyon, burun akıntısı, terleme, kusma, ishal, karın ağrısı gibi çekilme sendromu bulguları görülebilir (11). Bu nedenle bağımlı olmayan kişilerde kullanımlarında opioid benzeri etkiler gösterebilir.

Bizim hastamızda da daha önceden bir kullanım sözkonusu olmadığı için terleme, taşikardi, hipotansiyon, hiperemik konjunktiva, sürekli hareket etme isteği olmuştur.

Sonuç olarak; opioid bağımlılığı tedavisinde kullanılan ilaçların istismarı gün geçtikçe artmaktadır. Bu anlamda toplum ve acil servis çalışanları doğru bilgilendirilmeli ve tedbirler alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1.McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, et al.: Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. JAMA 2000;284:1689-1695
- 2.Veilleux JC, Colvin PJ, Anderson J, et al.: A review of opioid dependence treatment: pharmacological and psychosocial interventions to treat opioid addiction. Clin Psychol Rev 2010;30:155-166
- 3.Uchtenhagen A. Policy and practice in methadone maintenance: an analysis of the worldwide experience. In: Wester meyer J, Arif A, eds. Methadone Maintenance in the Management of Opioid Dependence: An International Review. New York, NY: Praeger Publishers, 1990:55-74
- 4.Bavelloni, A., Piazzzi, M., Raffini, M., Faenza I., ve Blalock, W. L. (2015). Prohibitin 2: At a communications cross roads. IUBMB Life, 67(4), 239–254
- 5.Gowing, L.R.,&Ali, R.L.Opioid bağımlılığı tedavisinde detoksifikasyonun yeri. Current Opinion in Psychiatry 2006;2(3), 138-143
- 6.Çakıcı M Araz D, Aksoy E , Gökyigit A. Efficacy Of Methadone and Buprenorphine İn The Treatment Of Opioid Dependence: Which Should We Use? Cyprus Turkish Journal of Psychiatry & Psychology Vol.1 Issue:3
- 7.Cavid Guliyev. Predictive Factors for Treatment Success in the Early Period of Buprenorphine/Naloxone Maintenance Treatment for Opiate AddictionThe Turkish Journal on Addictions 2015; 2(1) : 5-27
- 8.Tellioglu, T. Buprenorphine: A new alternative in the treatment of opioid addiction. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2010, 20(3), 263-265
- 9.Sidarth Wakhlu. Buprenorphine: A review.Journal of Opioid Management. Vol 5, No 1 (2009)
- 10.Fiellin DA, O'Connor PG: Clinical practice. Office-based treatment of opioid-dependent patients. N Engl J Med 2002;347:817-823
- 11.Ling W; Wesson DR; Charuvastra C; Klett CJ A controlled trial

comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. Arch Gen Psychiatry 1996;53:401-7.

12.Strain EC; Stitzer ML; Liebson IA; Bigelow GE Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. Am J Psychiatry 1994; 151:1025-30

13.Amass L, Bickel WK, Higgins ST, Badger G Alternate-day dosing during buprenorphine treatment of opioid dependence. Life Sci 1994; 17:1215-1228

14.Straus MM, Ghitza UE, Tai B. Preventing deaths from rising opioid overdose in the US. Subst Abuse Rehab. 2013, 4: 65-72

The Importance of Autophagy Mechanism as a Novel Therapeutic Target in SARS-CoV-2

SARS-CoV-2’de Yeni Terapötik Hedef Olarak Otofaji Mekanizmasının Önemi

Sevide SENCAN*

Department of Pathology, Turgut Özal Medical Center, İnönü University, Malatya, Turkey

ABSTRACT

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has caused a global pandemic and major public health issue called the disease as coronavirus disease-2019 (COVID-19). It spreads rapidly from an infected person via respiratory droplets by breathing, sneezing, coughing. The symptoms of COVID-19 are dry cough, fever, fatigue, shortness of breath, pneumonia. The epidemiological and pathological features of SARS-CoV-2 are still unclear and require further investigation. In previous studies, coronaviruses have been shown to use the endocytic pathway and autophagy mechanism to enter and replicate into the host cells. Chloroquine (CQ) is used in COVID-19 treatment, also known autophagy inhibitor. Therefore, Autophagy has been identified as one of the new therapeutic target against SARS-CoV-2. In this mini-review, we will briefly summarize the role of the autophagy mechanism in SARS-CoV-2 infection and therapeutic potential of this pathway to treatment of COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Coronavirus, Autophagy

ÖZET

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) olarak da adlandırılan küresel bir salgına ve önemli bir halk sağlığı sorununa neden olmuştur. Enfekte bir kişiden solunum, hapşırma, öksürme ile damlacıklar yoluyla hızla yayılır. COVID-19 semptomları kuru öksürük, ateş, yorgunluk, nefes darlığı, zatürredir. SARS-CoV-2’nin epidemiyolojik ve patolojik özellikleri hala belirsizdir ve daha fazla araştırma gerektirmektedir. Daha önceki çalışmalar, koronavirüslerin konak hücrelere girmek ve replikasyon için endositik yolu ve otofaji mekanizmasını kullandığı gösterilmiştir. Otofaji inhibitörü olarak da bilinen klorokin (CQ), COVID-19 tedavisinde kullanılmaktadır. Bu yüzden, otofaji SARS-CoV-2’ye karşı yeni terapötik hedeflerden biri olarak tanımlanmıştır. Bu mini derlemede, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda otofaji mekanizmasının rolü ve COVID-19 tedavisine yönelik terapötik potansiyelini kısaca özetleyeceğiz.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, COVID-19, Koronavirüs, Otofaji

*Sevide SENCAN

Department of Pathology, Turgut Ozal Medical Center, Inonu University, Malatya, Turkey

e-mail: sencan.sevide@gmail.com

ORCID ID:// 0000-0002-4312-1043

Geliş tarihi: 22.02.2021

Kabul tarihi: 21.06.2021

INTRODUCTION

Coronaviruses (CoVs) are a broad family of viruses that cause common respiratory diseases such as Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS). CoVs are divided into three groups: Alpha-, Beta- and Gamma-coronavirus. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) belongs to beta-coronavirus and has a positive-polarity, single-strand RNA virus and is composed of four major structural proteins: the spike (S), membrane (M), envelope (E) and the nucleocapsid (N) protein [1, 2]. The viral life cycle is described the five steps: attachment, penetration, replication, assembly and release.

The key step in viral infection is the process of viral entry into the host cells. SARS-CoV-2 binds angiotensin-converting enzyme II (ACE2) as its receptor to enter into the host cells [3]. Although ACE2 expression was firstly found in heart, kidney, testis, its expression is shown to be higher in lung epithelium and small intestine [4]. It has been shown that CoVs including MHV, SARS-CoV and MERS-CoV entry into different host cells by using endosomal pathways [5]. Clathrin-dependent endocytosis and cathepsin-mediated S protein cleavage are two important steps for viral entry and infection. Viral polyproteins and nonstructural proteins are synthesized after viral replication is initiated by translation of the replicase protein [6, 7]. SARS-CoV-induced double-membrane vesicles (DMVs) by nonstructural protein (Nsp) 3-4-6 are formed from ER, and viral replication occurs within these DMVs [7-9]. All human coronavirus virions take place through budding into the ER golgi intermediate compartment (ERGIC) lumen, then they are released via exocytosis from the host cells [10, 11].

Autophagy is an intracellular degradation process that remove damaged organelles, unused proteins and also pathogen microorganisms to maintain cell homeostasis [12]. It takes role differentiation, embryonic development, aging, immune system. Imbalance autophagy may lead to cancer, neurodegenerative diseases and infections [13-15]. Autophagy related genes (ATG) ensure the regulation and completion of the autophagy process. Cellular stress such as starvation, hypoxia, DNA damage is important autophagy inducers. mTOR (Mammalian Target of Rapamycin), serin-threonine protein kinase, is involved in cell survival, proliferation, motility [16]. Autophagy triggers when dissociation of ULK1 kinase complex, which includes Atg13, Fib200, from inactive mTOR. Beclin-1/PI3KIII complex consisting of Beclin-1(ATG6), Vps34 (PI3KC3), p150 (Vps15, PI3KR4), Uvrag, Atg14L, Ambra1, Bif-1 are involved in the autophagosome formation [17, 18]. Two ubiquitin-like conjugation systems which include Atg12- Atg5, Atg16 and LC3-II are required for autophagosome membrane elongation [19]. Then, Autophagosome fuses lysosome to degrade cell components.

The autophagy is one of the crucial ways to degrade invading viruses from host cell, is known as xenophagy (also called to virophagy for viruses). The invasive viruses have developed different mechanism to escape autophagic mechanism and hijack the autophagosomes, and also their replication and spread have provided [20, 21]. Measles virus-MeV, Chikungunya virus-CHIKV, human immunodeficiency virus type 1/HIV-1, Macacine alphaherpesvirus 1/MCHV, Picornaviruses and Coronaviruses hijack and manipulate autophagy mechanism [22]. The first studies of autophagy and

coronavirus was carried out by using mouse hepatitis virus (MHV), also known as mouse coronavirus (MCoV). Prentice et al. demonstrated that the formation of double-membrane vesicles (DMV) in mouse hepatitis virus (MHV) are similar to the autophagosome and viral RNA replication complexes on DMV were associated with the autophagy proteins [23]. In addition, the replication of MHV decreased in ATG5 knockout embryonic stem cell. These results suggested that autophagy requires DMV formation and MHV replication [23]. Nsp6 which is encoded by the replicase gene activate autophagy [24]. Another study showed that SARS-CoV and MERS-CoV inhibit autolysosomes formation blocking lysosome fusion while they trigger autophagosome formation [25, 26]. Moreover, p62/SQSTM1 has a role in autophagic clearance and the level of its was shown to be increased in infected cells [27]. Coronavirus proteins such as Nsp3, PLP-TM, of HCoV-NL63 block the fusion of autophagosomes with lysosomes by binding to BECN1, is one of the key protein of autophagy, and accumulate autophagosomes in HeLa, HEK293T, and MCF-7 cells [17]. Thus, viral replication is protected without passing through lysosome. Given that, induced autophagy process might be beneficial against SARS-CoV infection.

However, some conflicting data in the literature has shown that SARS-CoV replication is independent of autophagy process. The colocalization between LC3 as a marker of autophagy and SARS-CoV in Vero cells was not found [9]. Furthermore, The replication of SARS-CoV has not been inhibited by the knockdown of ATG5 or ATG7 in infected MHV cells [24, 28, 29]. The weight of evidence suggests that SARS-CoV is indirectly regulated by autophagy. Taken together, whether and how autophagy plays a role in CoV infection is still controversial. It may be a consequence of the use of various viruses, different cells, and several techniques in the study of autophagy.

Various anti-viral drugs such as CQ and HCQ have been proposed to COVID-19 treatment, these drugs remain controversial though. CQ and HCQ autophagy inhibitors, prevent formation of autolysosomes [30]. Moreover, The antiviral-effects of CQ and HCQ have been shown by disturbing early step in the viral life cycle [31]. Liu et al have offered that these drugs may be a target the entry of the virus through the endocytic pathway [32]. In addition, it has been suggested that these drugs can lead to apoptosis because of the accumulation of autophagosomes [33]. Autophagy directly or indirectly causes the destruction of SARS-CoV via several distinct mechanisms. Autophagy function can change depending on virus entry, kind of virus, cell types.

CONCLUSION

There is not yet an effective treatment choice against COVID-19. SARS-CoV-2 is a highly contagious virus and spread rapidly so there is an urgent need to improve effective and safer antiviral drugs. Some autophagy-related drugs are candidates for treatment COVID-19, while the role of autophagy is unclear. Given that the role of autophagy in the viral life cycle and the effect of autophagy inhibitors, it could be a viable treatment strategy for COVID 19.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: There are no financial supports.

REFERENCE

1. Weiss SR and Navas-Martin S (2005) Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev* 69:635-64. doi: 10.1128/mmr.69.4.635-664.2005
2. de Haan CA and Rottier PJ (2005) Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. *Adv Virus Res* 64:165-230. doi: 10.1016/S0065-3527(05)64006-7
3. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y and Zuo W (2020) Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med* 202:756-759. doi: 10.1164/rccm.202001-0179LE
4. Danilczyk U and Penninger JM (2006) Angiotensin-converting enzyme II in the heart and the kidney. *Circ Res* 98:463-71. doi: 10.1161/01.RES.0000205761.22353.5f
5. Wang H, Yang P, Liu K, Guo F, Zhang Y, Zhang G and Jiang C (2008) SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res* 18:290-301. doi: 10.1038/cr.2008.15
6. Wolff G, Limpens R, Zevenhoven-Dobbe JC, Laugks U, Zheng S, de Jong AWM, Koning RI, Agard DA, Grunewald K, Koster AJ, Snijder EJ and Barcena M (2020) A molecular pore spans the double membrane of the coronavirus replication organelle. *Science* 369:1395-1398. doi: 10.1126/science.abd3629
7. Hagemeyer MC, Monastyrska I, Griffith J, van der Sluijs P, Voortman J, van Bergen en Henegouwen PM, Vonk AM, Rottier PJ, Reggiori F and de Haan CA (2014) Membrane rearrangements mediated by coronavirus nonstructural proteins 3 and 4. *Virology* 458-459:125-35. doi: 10.1016/j.virol.2014.04.027
8. Gosert R, Kanjanahaluethai A, Egger D, Bienz K and Baker SC (2002) RNA replication of mouse hepatitis virus takes place at double-membrane vesicles. *J Virol* 76:3697-708. doi: 10.1128/jvi.76.8.3697-3708.2002
9. Snijder EJ, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, Onderwater JJ, van der Meulen J, Koerten HK and Mommaas AM (2006) Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J Virol* 80:5927-40. doi: 10.1128/JVI.02501-05
10. Stertz S, Reichelt M, Spiegel M, Kuri T, Martinez-Sobrido L, Garcia-Sastre A, Weber F and Kochs G (2007) The intracellular sites of early replication and budding of SARS-coronavirus. *Virology* 361:304-15. doi: 10.1016/j.virol.2006.11.027
11. Hassanpour M, Rezaie J, Nouri M and Panahi Y (2020) The role of extracellular vesicles in COVID-19 virus infection. *Infect Genet Evol* 85:104422. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104422
12. Moreau K, Ravikumar B, Renna M, Puri C and Rubinsztein DC (2011) Autophagosome precursor maturation requires homotypic fusion. *Cell* 146:303-17. doi: 10.1016/j.cell.2011.06.023
13. Cao Y and Klionsky DJ (2007) Physiological functions of Atg6/Beclin 1: a unique autophagy-related protein. *Cell Res* 17:839-49. doi: 10.1038/cr.2007.78
14. Jin S and White E (2007) Role of autophagy in cancer: management of metabolic stress. *Autophagy* 3:28-31. doi: 10.4161/auto.3269
15. Moreau K, Luo S and Rubinsztein DC (2010) Cytoprotective roles for autophagy. *Curr Opin Cell Biol* 22:206-11. doi: 10.1016/j.ceb.2009.12.002
16. Munson MJ, Allen GF, Toth R, Campbell DG, Lucocq JM and Ganley IG (2015) mTOR activates the VPS34-UVRAG complex to regulate autolysosomal tubulation and cell survival. *EMBO J* 34:2272-90. doi: 10.15252/emboj.201509992
17. Chen Y and Klionsky DJ (2011) The regulation of autophagy - unanswered questions. *J Cell Sci* 124:161-70. doi: 10.1242/jcs.064576
18. Obara K and Ohsumi Y (2011) PtdIns 3-Kinase Orchestrates Autophagosome Formation in Yeast. *J Lipids* 2011:498768. doi: 10.1155/2011/498768
19. Mizushima N, Noda T, Yoshimori T, Tanaka Y, Ishii T, George MD, Klionsky DJ, Ohsumi M and Ohsumi Y (1998) A protein conjugation system essential for autophagy. *Nature* 395:395-8. doi: 10.1038/26506
20. Fung TS and Liu DX (2019) The ER stress sensor IRE1 and MAP kinase ERK modulate autophagy induction in cells infected with coronavirus infectious bronchitis virus. *Virology* 533:34-44. doi: 10.1016/j.virol.2019.05.002
21. Abdoli A, Alirezaei M, Mehrbod P and Forouzanfar F (2018) Autophagy: The multi-purpose bridge in viral infections and host cells. *Rev Med Virol* 28:e1973. doi: 10.1002/rmv.1973
22. Mao J, Lin E, He L, Yu J, Tan P and Zhou Y (2019) Autophagy and Viral Infection. *Adv Exp Med Biol* 1209:55-78. doi: 10.1007/978-981-15-0606-2_5
23. Prentice E, McAuliffe J, Lu X, Subbarao K and Denison MR (2004) Identification and characterization of severe acute respiratory syndrome coronavirus replicase proteins. *J Virol* 78:9977-86. doi: 10.1128/JVI.78.18.9977-9986.2004
24. Cottam EM, Maier HJ, Manifava M, Vaux LC, Chandra-Schoenfelder P, Gerner W, Britton P, Ktistakis NT and Wileman T (2011) Coronavirus nsp6 proteins generate autophagosomes from the endoplasmic reticulum via an omegasome intermediate. *Autophagy* 7:1335-47. doi: 10.4161/auto.7.11.16642
25. Chen X, Wang K, Xing Y, Tu J, Yang X, Zhao Q, Li K and Chen Z (2014) Coronavirus membrane-associated papain-like proteases induce autophagy through interacting with Beclin1 to negatively regulate antiviral innate immunity. *Protein Cell* 5:912-27. doi: 10.1007/s13238-014-0104-6
26. Gassen NC, Niemeyer D, Muth D, Corman VM, Martinelli S, Gassen A, Hafner K, Papies J, Mösbauer K, Zellner A, Zannas AS, Herrmann A, Holsboer F, Brack-Werner R, Boshart M, Müller-Myhök B, Drosten C, Müller MA and Rein T (2019) SKP2 attenuates autophagy through Beclin1-ubiquitination and its inhibition reduces MERS-Coronavirus infection. *Nat Commun* 10:5770. doi: 10.1038/s41467-019-13659-4
27. Gassen NC, Papies J, Bajaj T, Dethloff F, Emanuel J, Weckmann K, Heinz DE, Heinemann N, Lennarz M, Richter A, Niemeyer D, Corman VM, Gialvalisco P, Drosten C and Müller MA (2020) Analysis of SARS-CoV-2-controlled autophagy reveals spermidine, MK-2206, and niclosamide as putative antiviral therapeutics. *bioRxiv:2020.04.15.997254*. doi: 10.1101/2020.04.15.997254
28. Zhao Z, Thackray LB, Miller BC, Lynn TM, Becker MM, Ward E, Mizushima NN, Denison MR and Virgin HWt (2007) Coronavirus replication does not require the autophagy gene ATG5. *Autophagy* 3:581-5. doi: 10.4161/auto.4782
29. Schneider M, Ackermann K, Stuart M, Wex C, Protzer U, Schatzl HM and Gilch S (2012) Severe acute respiratory syndrome coronavirus replication is severely impaired by MG132 due to proteasome-independent inhibition of M-calpain. *J Virol* 86:10112-22. doi: 10.1128/JVI.01001-12

30.Mauthe M, Orhon I, Rocchi C, Zhou X, Luhr M, Hijlkema KJ, Coppes RP, Engedal N, Mari M and Reggiori F (2018) Chloroquine inhibits autophagic flux by decreasing autophagosome-lysosome fusion. *Autophagy* 14:1435-1455. doi: 10.1080/15548627.2018.1474314

31.Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R and Cassone A (2006) New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis* 6:67-9. doi: 10.1016/s1473-3099(06)70361-9

32.Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, Li Y, Hu Z, Zhong W and Wang M (2020) Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 6:16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0

33.Shojaei S, Koleini N, Samiei E, Aghaei M, Cole LK, Alizadeh J, Islam MI, Vosoughi AR, Albokashy M, Butterfield Y, Marzban H, Xu F, Thliveris J, Kardami E, Hatch GM, Eftekharpour E, Akbari M, Hombach-Klonisch S, Klonisch T and Ghavami S (2020) Simvastatin increases temozolomide-induced cell death by targeting the fusion of autophagosomes and lysosomes. *FEBS J* 287:1005-1034. doi: 10.1111/febs.15069

Tokofobi

Tokophobia

Meltem PUŞUROĞLU^{1*}, Çiçek HOCAOĞLU²

¹ Rize Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Rize

² Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilimdalı, Rize

ÖZET

Özet: Tokofobi , şiddetli doğum korkusu olarak tanımlanmaktadır. Gebelerde doğuma yönelik korku olması bir miktar normal ve gerekli sayılmaktadır. Ancak tüm gebelerin ortalama %15 kadar bir kesimi şiddetli doğum korkusu, tokofobi ile başa getirmektedir. Tokofobi nedeniyle kadınlarda gebelikten kaçınma, elektif sezaryen, doğum komplikasyonları gibi durumlar görülmektedir. Tedavide gebenin doğum öncesi eğitimi, solunum, ıkınma egzersizleri, bilişsel davranışçı yaklaşım gibi yöntemler kullanılabilir. Tokofobisi olan kadınlar bu tedavi yöntemlerinden fayda görmektedir. Multidisipliner bir yaklaşım gerektiren tokofobi değerlendirilip tedavi edildiğinde oluşabilecek olumsuz sonuçların önüne geçilebilir.

Anahtar Sözcükler: Doğum, Korku, Gebelik

ABSTRACT

Tokophobia is defined as a severe fear of childbirth. Minimal fear of childbirth in pregnancy is considered to be normal and necessary. However, approximately 15% of all pregnant women cope with severe fear of childbirth and tokophobia. Due to tokophobia, situations such as avoidance of pregnancy, elective cesarean section and birth complications are seen in women. Methods such as prenatal education of the pregnant woman, breathing, straining exercises, cognitive behavioral approach can be used in the treatment. Women with tokophobia benefit from these treatment methods. When tokophobia, which requires a multidisciplinary approach, is evaluated and treated, negative consequences can be prevented.

Key Words: Pregnancy, Childbirth, Fear

*Meltem PUŞUROĞLU

Rize Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Rize

e-mail: meltempusuroglu@gmail.com

ORCID ID:// 0000-0002-1970-3262

Geliş tarihi: 23.02.2021

Kabul tarihi: 05.06.2021

GİRİŞ

Doğum ve anneliğin kadın hayatında çok özel bir yeri bulunmaktadır. Her ne kadar bu süreç heyecan vericiyse de aynı zamanda içinde birçok belirsizlikleri de barındırmaktadır. Gebelik süreci, doğum, doğum esnasında yaşanacaklar anne için korku yaratabilir. Hemen hemen her kadın az da olsa doğum korkusu yaşamaktadır. Bu korku hem gebeliğe hazırlık, hem de doğum için hazırlayıcı bir durumdur. Ancak gebelerin yaklaşık % 20 sinde orta şiddette, (1) ortalama % 15 kadarında da şiddetli doğum korkusu görülmektedir. Bu kadınlar doğum ile ilgili şiddetli bir kaygı duymakta, doğum yapamayacakları, kendilerine ya da bebeklerine zarar geleceği gibi düşüncelere kapılmaktadır. Bu durum elektif sezaryen, gebe kalmaktan kaçınma, doğum esnasında komplikasyon gelişmesi gibi durumlara yol açmaktadır. Doğum korkusunun değerlendirilmesi ve tedavi yöntemlerinin uygulanması doğum korkusuna bağlı oluşacak yeti yitimlerini en aza indirmektedir (2).

TANIM

Doğum korkusu ilk olarak 1859 yılında Marce tarafından annelerin ağrıya aşırı odaklanması şeklinde tanımlanmıştır. Anne kendisi için belirsiz bir durum olan ağrıya çok fazla odaklanmıştır. Öncesinde doğum yaptıysa onu bekleyen durumlar için aşırı bir korku halindedir. Eğer doğum yapmadıysa bu seferde kendisini neyin beklediğine dair aşırı korkuya kapılmaktadır.

Tokofobi terimi ise ilk olarak Hofberg ve Brinckton tarafından 2000 yılında kullanılmıştır. Tokos Yunanca'da doğum, phobos ise korku anlamına gelmektedir. Hofberg ve arkadaşları 26 vakalık bir çalışma yapmışlar, tokofobiye hem tanımlamış hem de sınıflandırmışlardır. O dönemde Hofberg tokofobiye gebeliğe özgü bir anksiyete bozukluğu olarak tanımlamıştır (3). Annede doğumun gerçekleşmeyeceği, kendisinin ya da bebeğinin zarar göreceğine ait şiddetli korkular mevcuttur. Ancak zamanla bu tanımların içeriği genişlemiştir. Sadece gebeliğe özgü bir tanım olmaktan çıkmıştır. Günümüzde tokofobi genel olarak şiddetli doğum korkusu, patolojik doğum korkusu olarak tanımlanmaktadır. Annede aklını yitireceği, kontrolünü kaybedeceği, kendisine ya da bebeğine bir şey olacağı, perinenin ağır hasarlanacağı, şiddetli bir ağrı yaşayacağı gibi korkular mevcuttur.

TİPLERİ

Tokofobi genel olarak 3 grupta incelenir; Primer, sekonder ve prenatal depresyon belirtisi şeklinde sınıflandırılmıştır.

Primer Tokofobi: Primer tokofobi gebelik yaşanmadan başlayan doğum korkusudur. Çok erken yaşlarda, hatta adölesan dönemde bile başlayabilir. Bu kadınlar gebe kalmaktan kaçınır, küretaj, sezaryen gibi müdahalelere yönelebilirler. Çok istemelerine rağmen hiç çocuk sahibi olmayabilir, evlat edinmeyi tercih edebilirler. Daha çok kuşaklar arası aktarımı olan bir durumdur. Annelerden kızlarına miras gibi doğum hikayeleri ile aktarılırlar. Çocukluk çağında geçirilmiş cinsel travma da erişkin dönemde tokofobiye yol açabilir. Özellikle adölesan dönem ve öncesindeki cinsel taciz öyküleri bu sıklığı daha çok artırmaktadır. Tekrar tekrar travmayı yaşantılama, özellikle vajinal doğumdan kaçınma olabilir (4). Yapılan bir

çalışmada doğum korkusu olan nullipar kadınların %13 ünün gebelikten kaçındığı ya da ertelediği gösterilmiştir (5).

Sekonder Tokofobi: Geçirilmiş bir obstetrik olay sonrasında ortaya çıkan doğum korkusudur. Çoğunlukla geçirilmiş travmatik olay önceki doğum öyküsüdür. Öncesinde zor doğum öyküsü olan kadınların sonraki doğumlarında doğum korkusu görülme sıklığı artar. Doğum öyküsü dışında abortus, ölü doğum ya da travmatik vajinal muayene de yine sekonder tokofobi nedenleri arasındadır.

Prenatal Depresyon Belirtisi Olarak Tokofobi: Prenatal depresyonun bir belirtisi de tokofobi olabilir. Diğerlerine oranla daha nadir görülmektedir. Annede depresyon gizlenebilir ve bu durum depresyonun ileriki dönemlerde de devamına yol açar. Annede düşük benlik algısı, olumsuz beklentiler, doğumu gerçekleştiremeyeceği gibi korkular oluşur. Anne bebek bağlanmasında gecikme, aile içi sorunlar, annede alkol madde kullanımı hatta intihar bile gözlenebilir (6).

YAYGINLIK

Tokofobi hemen hemen her toplumda ve her kültürde mevcuttur. Ortalama kadınların %15 inde şiddetli doğum korkusu gözlenir. İsveç'te %10, Norveç'te % 7.5, Kanada'da % 9.1 oranında görüldüğünü bildiren veriler mevcuttur. (7) Hiç doğum yapmamış kadınlarda doğum yapmış kadınlara oranla daha fazla tokofobi gözlenmektedir. Ancak doğum yapmış kadınlarda tokofobi daha şiddetli olmaktadır. Gebelik haftası ilerledikçe doğum korkusunun şiddeti de artmaktadır. Yapılan bir çalışma da doğum korkusu gebelik ortası dönemde %12, geç gebelik döneminde %15 ve doğumdan bir yıl sonra %15 oranında bulunmuştur (8).

NEDENLERİ

Doğum korkusunun altında birçok sebep yatabilir. Birçok şekilde sınıflandırılmıştır. Ancak en yaygın olarak biyolojik, psikolojik ve sosyal nedenler şeklinde sınıflandırılabilir.

Biyolojik Nedenler: Biyolojik nedenlerin en başında doğum ağrısı korkusu gelmektedir. Anne baş edemeyeceği şiddette bir doğum korkusu yaşayacağını düşünür. Doğum korkusunda yaşanan ağrı korkusu genel ağrı korkusu ile benzer özellikler gösterir. Ağrı eşliğinin düşük olduğunu düşünme, ağrıyla baş edemeyeceğini düşünme, anneyi elektif sezaryene yönlendirebilir. İsviçre'de 8000 gebe ile yapılan bir çalışmada nulliparların %42 sinin doğumda ağrı korkusu yaşadığı, Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise gebelerin %50 sinin ağrı korkusu nedeniyle sezaryen talebinde bulunduğu bildirilmiştir (9,10). İsveç'te yapılan bir diğer çalışmada ise elektif sezaryene yönelen annelerin %36 sının doğum ağrısı korkusu nedeniyle vajinal doğumdan kaçındıkları bildirilmiştir (11). Diğer biyolojik nedenler arasında operasyonlu doğum, malformasyonlu bebek sahibi olma, perinenin hasar alacağı, sonrasında cinsel hayatın bozulacağı, kendisinin ve bebeğinin zarar göreceği korkusu yer almaktadır.

Psikolojik Nedenler: Psikolojik nedenler arasında en belirgin olan annenin kişilik özellikleridir. Genel anksiyete düzeyi yüksek, benlik algısı düşük, nevrotik kişilik özellikleri belirgin olan annelerde daha fazla tokofobi gözlenmektedir. Bunların içerisinde en belirleyici özellik ise genel anksiyete

düzevidir (12). Gebelikte herhangi bir komorbid psikiyatrik tanı almış olmak tokofobi riskini iki kat artırmaktadır. Gebelikte en sık anksiyete bozukluğu ve depresif bozukluk gözlenmektedir. Annede anksiyete ya da depresyon varlığı tokofobi riskini 2.4 kat artırırken hem anksiyete hem de depresyon varlığı bu riski 11 kat artırmaktadır (13). Öncesinde olumsuz doğum öyküsü, travmatik vajinal muayeneler de bir diğer tokofobi nedenidir. Önceki doğumunda bir ya da birden fazla komplikasyon geçiren annelerin doğum korkuları artmaktadır. Olumsuz doğum deneyimi yaşayan annenin diğer doğumlara yönelik beklentileri o yönde şekillenmektedir. Geçirilmiş komplikasyon sayısı arttıkça doğum korkusu da şiddetlenmektedir (14). Bir diğer neden de cinsel taciz öyküsüdür. Daha çok çocukluk döneminde gözlenen cinsel taciz öyküsü tokofobi riskini artırmaktadır. Bu kadınlarda doğum anı ile birlikte yaşanan taciz olayı tekrar yaşantılanmaktadır. Ayrıca doğum korkusu görüldüğü gibi vajinal muayene gibi vajinal her türlü müdahaleye karşı bir korku görülebilmektedir (15). Yapılan bir çalışmada çocukluk çağı cinsel travması olan kişilerde %12 oranında tokofobi bildirilmiştir. Bu kişiler de doğum korkusu, doğumu yönetememe, kontrolü kaybetme korkusu gözlenmektedir. Ayrıca doğuma bağlı komplikasyon riskide artmaktadır (16).

Sosyal Nedenler: Genç yaş , düşük gelir düzeyi, düşük eğitim seviyesi, yeterli aile desteğinin olmayışı, işsizlik tokofobi riskini artırır. Yapılan bir çalışmada eşinden yeterli derecede destek alamamanın doğum korkusu düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (17). Yeni bir sosyal rol olan annelik, ebeveynlik rolü de anneyi kaygılandırabilir. Annenin yeterli bakım veremeyeceği korkusu, mevcut hayatındaki yeni dengelere alışma, annenin doğum korkusu nedenleri arasında yer almaktadır (18).

TANI

Tokofobinin tanısı daha çok klinik görüşme ile konulmaktadır. Klinikte kullanılmak üzere ölçekler geliştirilmiştir. Bunlar içinde çalışmalarda en sık kullanılan Wijma'nın Doğum Kaygısı Ölçeğidir. A ve B olarak iki versiyonu vardır. A versiyonu doğum öncesi , B versiyonu ise doğum sonrası dönemi değerlendirmektedir. 20 soruluk bir ankettir ve likert tipi hesaplanır. Her soru 1-6 puan arasında değerlendirilir. 100 puan ve üstü şiddetli doğum korkusu olarak değerlendirilir (19). Klinik koşullarda uygulaması zor ve uzun bir ölçektir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Korukçu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (20). Kitapçıoğlu ve arkadaşlarının düzenlediği Doğum Ve Doğum Sonrası Döneme İlişkin Endişeler Ölçeği ve Oxford Doğum Endişesi Ölçeği kullanılabilecek diğer ölçekler arasındadır (21).

TOKOFOBİNİN GEBELİK VE DOĞUM SÜRECİNE ETKİSİ

Gebelik Sürecine Etkisi: Doğum korkusu yaşayan anne sadece korku düşüncesine sapsanır kalır. Gebelik ve doğumu ile ilgili diğer konulara odaklanamaz. Sürekli doğumu ile ilgili olumsuz beklentiler içerisindedir. Bu durum da doğumu ve gebelik sürecini olumsuz bir döngüye sokar. Şiddetli doğum korkusu yaşayan annede titreme, çarpıntı, terleme, huzursuzluk, sinirlilik, ağlama ve öfke nöbetleri, yeme düzeninde değişiklikler, uykusuzluk, dalgınlık, paranoid düşünceler ve intihar davranışı gözlenebilir. Gebe kadının günlük hayatı olumsuz etkilenir. Bu kadınlarda alkol madde kullanımında artış gözlenebilir. Doğum aralarındaki süre uzar,

istenilenden daha az çocuk sahibi olurlar. Bu kadınlarda elektif sezaryene yönelim daha fazla görülmektedir. Annede olumsuz duygulanımda artış, aile içi ilişkilerin bozulması, doğum sorası dönemde anne bebek bağlanmasında azalma görülür. Annelerde düşük benlik algısı, yetersizlik, bebeğine yeterince bakım verememe gibi düşünceler gelişir.

Doğum Sürecine Etkisi: Aşırı doğum korkusuna bağlı doğum esnasında komplikasyon riski artar . Doğum korkusu yaşayan kadınlarda doğum esnasında kaygıya bağlı katekolamin seviyelerinde artış gözlenir. Bu durum genel olarak damarlarda vazokonstriksiyona ve uterin kasların kontraksiyonlarında düzensizliklere yol açar. Uterin damarlarda gelişen vazokonstriksiyon ve uterin kasılma düzensizliği fetüse daha az oksijen gitmesine neden olur. Daha az oksijenlenen fetüste fetal distress gelişir. Bu durum da hem anneye hem de bebeğe müdahale nedeni doğurur (22). Artan adrenal seviyelerine bağlı oksitosin düzeylerinin de azaldığı gösterilmiştir. Azalmış oksitosin uzamış doğum eylemine yol açmaktadır. Bir çalışmada tokofobisi olan kadınların doğum süreçlerinin aktif evresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir. Tokofobiye bağlı daha fazla doğum komplikasyonu, daha fazla acil sezaryen ihtiyacı görülmektedir. Tokofobisi olan kadınların doğumlarının acil sezaryenle sonlandırılma riski daha fazladır. Bu gebelerde müdahaleli doğum, kanama riskinde artış, erken doğum, daha fazla ilaç kullanımı olabilir.(23) Ayrıca doğum sonrasında anne bebek bağlanmasında güçlükler, annenin doğum sonrasında daha fazla depresyon yaşaması gözlenebilir (24).

TEDAVİ

Dünya Sağlık Örgütü'nün belirtmiş olduğu ideal sezaryen oranı %15 tir. Ancak ülkemizde ve diğer dünya ülkelerinde sezaryen oranları giderek artış göstermektedir. Ülkemizdeki 2008 verilerine göre sezaryen oranı %36,7 dir. Tokofobi elektif sezaryen tercihinin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Tedavide en önemli basamak gebenin gebelik, doğum ve doğum sonrası süreçlerle ilgili bilgilendirilmesidir. Doğum kadın için belirsiz bir süreçtir. Bu belirsizliklerin giderilmesi açısından doğumda onu neler bekleyeceği anlatılmalıdır. Ağrı yönetimi, gevşeme egzersizleri, ıkmama ile ilgili bilgi verilmelidir. Ayrıca doğumda ağrı korkusu yaşayan gebeler ağrısız doğum yöntemleri hakkında da bilgilendirilebilir. Normal doğumun avantajları, anne ve bebek açısından faydaları anlatılmalıdır. Gebenin ihtiyaç duyduğu anda istekleri karşılanabilmelidir. Bu sebeple ülkemizde ve dünyada gebe eğitimi veren merkezler kurulmuştur. Ülkemizde de gebe okulu adında bu tür merkezler kurulmakta ve sayısı her geçen gün artmaktadır. Bu merkezlerde psikologlar, ebeler, egzersiz hocaları yer alabilir. Anne, doğum ekibi, ekibin görevleri ve kendine düşen görevler hakkında bilgilendirilmelidir. Gebeler doğum süreci hakkında eğitilir. Bu eğitim sürecine eşler de dahil edilebilir. Gebe eğitim merkezinde eğitim almış kadınların daha rahat doğum yaptıkları, doğum korkularının azaldığı gösterilmiştir (25). İsveç'te yapılan bir çalışmada doğum öncesi eğitimin %74 oranında etkili olduğu gösterilmiştir. Yine başka bir çalışmada ise doğum öncesi eğitim alanların vajinal doğumu daha fazla tercih ettiği bildirilmiştir (26). Gebe eğitimleri bireysel olarak yapılabileceği gibi gruplar halinde de yapılabilmektedir. Yapılan bir çalışmada grup olarak yapılan eğitimlerin daha verimli olduğu bildirilmiştir (25). Korkusuz doğum kavramını ilk olarak Read ortaya artmıştır. Read'a göre anne doğumunun korkusuz ve hatırlayacağı çok güzel bir anı

olacağına ikna edilebilir. Özellikle gebelere ıkmına ve gevşeme egzersizleri konusunda eğitimler verilmiş, anneye beden ve ruhun birlikte işleyen bir sistem olduğu anlatılmıştır. Anneler doğum yapacağı ortama götürülerek eğitilmişlerdir. Korkusuz doğum modeli kendisinden sonra gelen doğum modellerine de öncülük etmiştir. Bilişsel davranışçı yaklaşım ve birçok tedavi modeli uygulanmaktadır. En sık uygulanan tedavi modelleri arasında Hypnobirthing, Lamaze Modeli, Bradley Modeli bulunmaktadır (27).

Bilişsel Davranışçı Yaklaşım: Klasik Bilişsel Davranışçı Yaklaşımın temellerini içermektedir. Terapistin daha aktif olduğu sorun belirleme ve sorun çözme becerileri üzerine yapılan görüşmelerdir. Gebenin mevcut sorunu belirlemesi, bu sorunla ilgili oluşan duygu ve düşüncelerini farketmesi ve oluşan davranışsal yanıtı değerlendirmesine yöneliktir. Gebelerle yapılan bireysel terapiler sonucunda gebelerin anksiyetelerinin azaldığı, daha fazla vajinal doğumu tercih ettiği ve komplikasyon oranlarının daha az olduğu gösterilmiştir. Kısa sürmesi, çözüm odaklı ve etkili olması nedeniyle Bireysel Davranışçı Yaklaşım sıklıkla tercih edilen bir tedavi modelidir (28).

Hipnoz: Daha çok annenin kendisini doğumun rahat geçeceğine inandırmasını temel alır. 1990 yılında Marie Mongan tarafından geliştirilmiştir. Bir yöntemden ziyade felsefe olarak tanımlanmıştır. Ağrıyı azaltmayı hedef almaktan ziyade olumlu düşünmeye odaklanmıştır. Annelerin içgüdüsel olarak doğumu bildiği, dışardan bir müdahalenin gerekmediği şeklinde belirtilmektedir. Anne olumlu düşünmeli, ağrıdan ziyade bebeğine odaklanmalı, doğumun güzel geçeceğine dair kendini hipnotize etmelidir. Marie Mongan bu yöntemi ilk kendi kızına denemiştir ve literatüre ilk vaka olarak geçmiştir. Kurduğu ensititü ile bu yöntem günümüze kadar taşınmıştır (29).

Lamaze Modeli: Lamaze Fransız bir hekimdir. Ivan Pavlov'un koşullanma teorisinden yola çıkarak doğumdaki ağrının da şartlanmış bir tepki olduğunu öne sürmektedir. Anneyi ağrısız bir doğum geçireceğine şartlandırarak daha sakin, kontrolü kaybetmeden, gevşeme ıkmına egzersizlerini içine alan bir eğitim modelidir. Eşler de bu sürece dahil edilir. Anne ayakta doğal bir pozisyonda ıkmmalı ve gevşeme teknikleri anneye öğretilmelidir. Başlangıçta solunum egzersizleri odaklı bir yöntemken artık günümüzde annenin sağlıklı ve doğal doğum yapma hakkını ele alan bir felsefedir. Anneye gerektiğinde eşler destek ve moral vermelidir. Annenin duygusal yönden desteklenmesine önem vermektedir. Anneye sakin sessiz bir ortam sağlanmalı, gereksiz fazla müdahaleden kaçınılmalıdır (30).

Bradley Modeli: Jinekolog Robert A. Bradley tarafından geliştirilmiştir. Doğumun tamamen normal bir süreç olduğunu belirten Bradley anneye hiçbir dış müdahalenin olmaması gerektiğini savunmaktadır. Anneye yapılacak müdahale bebeğe ya da anneye zarar verebilir düşüncesi hakimdir. Anne sessiz, yalnız kalmalı, doğuma odaklanmalı, özellikle eş anneyi bu süreçte sadece desteklemelidir. Eş burda bir doğum koçu gibi görev üstlenir ve eğitim sürecine eşte dahil edilir. Eşin anneye destek olması ve doğum sürecinde yanında bulunarak destek vermesi önemlidir (31).

Tedavide ayrıca komorbid psikiyatrik hastalıkların tedavisi de yapılmalıdır. Depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik hastalıklar gebede doğum korkusunu artırmaktadır. Tokofobide

komorbid psikiyatrik tabloların da göz önünde bulundurulması ve tedavi planına eklenmesi gerekmektedir (13).

SONUÇ

Sağlıklı bir gebelik süreci ve doğum her kadının hakkıdır. Ancak doğum korkusu ve bu korkunun gözden kaçırılması kadınların bu süreci çok zor atlatalmalarına neden olmaktadır. Gebeler doğum ile ilgili bilgilendirilmeli, prenatal bakım hizmetlerinin içinde gebe eğitimine daha çok yer verilmelidir. Doğum komplikasyonlarını azaltmak ve elektif sezaryen oranlarını düşürmek için doğum korkusu tedavi edilmelidir. Her kadın azda olsa doğum ile ilgili korku yaşayabilir. Ancak gebelerin doğum süreci ile ilgili korkuları belirlenmeli ve giderilmelidir. Bu nedenle gebe eğitime yönelik çalışmalar artırılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1.Fisher C, Hauck Y, Fenwick J. (2006) How Social Context Impacts on Women's Fears of Childbirth: A Western Australian Example, *Social Science&Medicine*. 63, 64-75
- 2.Hofberg K , Ward MR. Fear of pregnancy and childbirth. *Postgrad Med J* 2003;79(935):505-10
- 3.Hofberg KM, Brockington IF. (2000) Tokophobia: a morbid dread of childbirth. its presence in Great Britain and Gran Cayman, *Journal of Psychosomatic Obstetric and Gynecology*. 22 (5), 96-98
- 4.Di Renzo GC (2003). Tocophobia: a new indication for Cesarean delivery, *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 13, 217
- 5.Bakshi R, Mehta A, Mehta A, Sharma B. (2008) Tokophobia: Fear of Pregnancy and Childbirth, *The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics*. 10(1), 9
- 6.Yanikkerem E, Sevil Ü, Yüksel D, Kitapçioğlu G. (2007) Gebe bir kadının hissettikleri "Korkuyorum". *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 21 (2), 109-111
- 7.Çolak GV, Hocaoğlu Ç. Az Bilinen Bir Konu Tokofobi: Bir Olgu Sunumu. *Anadolu Güncel Tıp Derg* 202;2(2) : 56-60.
- 8.Hildingsson I, Nilsson C, Karlström A, Lundgren I. A longitudinal survey of childbirth related fear and associated factors. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2011;40(5):532-43
- 9.Geissbuehler V, Eberhard J. Fear of child birth during pregnancy: a study more than 8000 pregnant women . *j psychosomobstetgynecol* 2002 ;23(4):229-35
- 10.Dursun P, Yanık FB, Zeyneloğlu HB, Baser E, Kusçu E, Ayhan A. Why women request cesarean section without medical indication j matern-fetalneonatmed. 2011;24(9):1133-37
- 11.Ryding, E.L. (1993) Investigation of 33 Women who Demanded a Cesarean Section for Personal Reasons, *Acta Obstet Gynecol Scand*. 72, 280-5
- 12.Saisto T, Salmela-Aro K., Nurmi J, Halmesma E. (2001) Psychosocial Characteristics of Women and Their Partners Fearing Vaginal Childbirth, *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 108, 492-498
- 13.Storksens HT, Eberhard-Gran M, Garthus-Niegel S, Eskild A. Fear of Childbirth; the Relation to Anxiety and Depression. *Acta Obstet Gynecol Scand* . 2012; 91(2): 237-42

14. Størksen HT, Garthus-Niegel S, Vangen S, Eberhard-Gran M. (2013) The Impact of Previous Birth Experiences on Maternal Fear of Childbirth. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 92, 318–324
15. Lukasse, M. (2011) *Childhood Abuse – Pregnancy and Childbirth*, A dissertation for the degree of Philosophiae Doctor, University of Tromsø, Faculty of Health Sciences Department Of Community Health
16. Hofberg K, Ward MR. Fear of pregnancy and childbirth. *PostgradMed J* 2003;79(935):505-10
17. Saisto T, Salmela-Aro K, Nurmi J, Halmesmaki E. (2001) Psychosocial Characteristics of Women and Their Partners Fearing Vaginal Childbirth, *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 108, 492-498
18. Melender H.L. (2002) Experiences of Fears Associated with Pregnancy and Childbirth: A Study of 329 Pregnant Women Birth. *29(2)*, 101- 11
19. Wijma K, Wijma B, Zar M. Psychometric aspects of the W-DEQ; a new questionnaire for the measurement of fear of childbirth. *J PsychosomObstetGynecol* 1998;19(2):84–97
20. Korukcu O, Kukulcu K, Firat MZ. Reliability and validity of the Turkish version of the Wijma Delivery Expectancy / Experience Questionnaire (W-DEQ) with pregnant women. *J PsychiatrMenthHealthNurs* 2012;19(3):193-202
21. Kitapçıoğlu G, Yanikkerem E, Sevil Ü, Yüksel D. (2008) Gebelerde doğum ve postpartum döneme ilişkin endişeler; bir ölçek geliştirme ve validasyon çalışması, *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 9 (1), 47-54
22. Reck, C, Zimmer K., Dubber S, Zipser B, Schlehe B, Gawlik S. (2013) The Influence of General Anxiety and Childbirth Specific Anxiety on Birth Outcome, *ArchWomensMenthHealth.* 16(5), 363-369
23. Saisto T, Ylikorkala O, Halmesmaki E. Factors associated with fear of delivery in second pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1999 Nov;94(5 Pt 1):679-82. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00413-5. PMID: 10546709.
24. Sydsjö G, Angerbjörn L, Palmquist S, Bladh M, Sydsjö A, Josefsson A. (2013) Secondary Fear of Childbirth Prolongs the Time to Subsequent Delivery. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.* 92, 210–214
25. Serçekuş P, Mete S. (2010) Turkish Women's Perceptions of Antenatal Education, *International Nursing Review,* 57(3), 395-401
26. Stoll K.H, Hall W. (2012) Childbirth Education and Obstetric Interventions Among Low-Risk Canadian Women: Is There a Connection? *The Journal of Perinatal Education,* 21(4), 229–237
27. Mete S. (2008) Doğum Öncesi Eğitim. (Ed: Şirin A, Kavlak O.) *Kadın Sağlığı.* Bedray Basın Yayıncılık Ltd. Şti. 501- 521
28. Saisto T, Toivanen R, Salmela-Aro K, Halmesmaki E. (2006) Therapeutic Group Psycho education and Relaxation in Treating Fear of Childbirth. *Acta Obstetricia et Gynecologica.* 85, 1315-1319
29. Mongan M.F. (2012) *Hypnobirthing Mongan Yöntemi.* Gün Yayıncılık
30. Walker DS, Visger JM, Rossie D. Contemporary childbirth education models. *JMid wifery Womens Health* 2009;54(6):469-476
31. Ertem G, Sevil Ü. Doğum ağrısı ve hemşirelik yaklaşımı. *Atatürk Üniv. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2005; 8(2):117-123

ÖZEL
**AKSARAY
HASTANESİ**

GÜVEN VEREN BİR
SAĞLIK HİZMETİ İÇİN



14 Yıldır

Hayatınızın Her Döneminde

Yanınızdayız!



☎ 0(382) 216 06 06

f @ ozel_aksaray_hastanesi
www.aksarayhastanesi.com

📍 Hacılar Harmanı Mahallesi E-90 Karayolu Üzeri